



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

HEPMP
HIGHER EDUCATION PAIN MEDICINE PROJECT

B O L



Medicinski fakultet Banjaluka

Tatjana Bućma

Darko Golić

Zoran Vukojević



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

H E P M P
HIGHER EDUCATION PAIN MEDICINE PROJECT

UNIVERZITET U BANJALUCI, MEDICINSKI FAKULTET

Prof. dr sc. Tatjana Bućma, dr med, specijalista fizikalne medicine i rehabilitacije, načelnik Odjeljenja za neurorehabilitaciju, Zavoda za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju „Dr Miroslav Zotović“, Banjaluka, vanredni profesor na katedri za Anatomiju, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Banjaluci

Prof. dr sc. Darko Golić, dr med, specijalista Anestezije, reanimacije i terapije bola, profesor na katedri za Patološku fiziologiju, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Banjaluci

Doc. dr sc. Zoran Vukojević, dr med, specijalista neurologije, Odjeljenje za neuromišićne bolesti, Univerzitetski Klinički Centar Republike Srpska, docenta na katedri za Neurologiju, Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Banjaluci

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.

SADRŽAJ

| | |
|---|-----|
| I Terminologija bola..... | 4 |
| II Anatomija bola..... | 6 |
| III Epidemiologija bola | 17 |
| IV Fiziologija bola..... | 27 |
| V Farmakologija bola..... | 35 |
| V Interventne procedure u terapiji bola..... | 59 |
| VI Akupunktura i Mezoterapija u terapiji bola | 83 |
| VII Stimulacija kičmene moždine u terapiji bola | 89 |
| VIII Metode procjene bola..... | 96 |
| IX Akutni postoperativni bol..... | 100 |
| X Bol u porodiljstvu..... | 117 |
| XI Bol kod djece..... | 124 |
| XII Bol u grudnom košu i ishemijska bol | 150 |
| XIII Bol u abdomenu..... | 180 |
| XIV Glavobolje..... | 196 |
| XV Neuralgija n. trigeminusa..... | 208 |
| XVI Bol u ramenu..... | 218 |
| XVII Fibromialgije..... | 231 |
| XVIII Kompleksni regionalni bolni sindromi..... | 241 |
| XIX Lumbalni bolni sindrom..... | 249 |
| XX Neuropatska bol..... | 269 |
| XXI Dijabetesna neuropatija..... | 286 |
| XXII Postamutacijska bol..... | 298 |
| XXIII Bol kod malignih oboljenja..... | 305 |
| XXIV Bol u starijoj životnoj dobi..... | 332 |

TERMINOLOGIJA BOLA

Zoran Vukojević

Međunarodno udruženje za proučavanje bola (*the International Association for the Study of Pain – IASP*) je 1986. godine predložilo rječnik bola, koji je kasnije mijenjan i dopunjavani, a sa ciljem da se olakša komunikacija i razumijevanje pojedinih pojmova, čime se unosi jednoobraznost u izražavanju u oblasti bola (1). Prema definiciji IASP „bol je neprijatan senzorni i emocionalni doživljaj povezan sa aktuelnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva.“

Savremeni koncept bola podrazumijeva biopsihosocijalni model u kojem se naglašava biološka, psihološka i socijalna komponenta. Psihosocijalni faktori su važni u oblikovanju doživljaja bola i psihosocijalnog funkcionisanja kod ispoljavanja hroničnog bola. Ukoliko je bol dugotrajan, veća je vjerovatnoća da će osoba postati depresivna, anksiozna, socijalno izolovana i preokupirana svojim bolom, što povratnom spregom pojačava bol.

Bol može da se klasifikuje prema trajanju (akutan i hroničan), jačini (blag, umjerenjak i neizdrživ), lokalizaciji (glava, vrat, grudni koš, trbuh, karlica, gornji i donji ekstremiteti), patofiziološkim mehanizmima (nociceptivan, neuropatski i mješovit) i etiologiji (trauma, opekotine, zapaljenje, maligna oboljenja, psihički bol).

Prema IASP, najvažniji termini koji se koriste u oblasti bola su:

Alodinija (allodynia) - bol na stimulus koji normalno ne izaziva bol.

Analgezija (analgesia) - odsustvo bolnog odgovora na stimulus koji je uobičajeno bolan.

Anestezija dolorosa (anesthesia dolorosa) - bol u predelu koji je anesteziran.

Disestezija (dysesthesia) - neugodna, nenormalna senzacija, spontana ili evocirana.

Parestezija (paresthesia) - nenormalan osjećaj, spontan ili izazvan.

Napomena: parestezija se koristi za opisivanje abnormalnog osjećaja koji nije neprijatan, dok se disestezija koristi za abnormalni osećaj koji se smatra neprijatnim.

Hiperalgezija (hyperalgesia) - povećan odgovor na stimulus koji je normalno bolan.

Hiperpatija (hyperpathia) - bolni sindrom koji karakteriše abnormalna bolna reakcija na stimulus, naročito ponavljajući stimulus, kao i povećani prag za bol.

Hipoalgezija (hypoalgesia) - smanjen osjećaj bola na primjenu bolnog stimulusa

Hipoestezija (hypoesthesia) - smanjena osjetljivost na stimulaciju, isključujući posebna čula.

Kauzalgija (causalgia) - sindrom neprekidnog palećeg bola, alodinije i hiperpatije nakon traumatske lezije nerva, često kombinovan sa vazomotornom i sudomotornom disfunkcijom i kasnijim trofičkim promenama.

Neuralgija (neuralgia) - bol u distribuciji jednog nerva ili više nerava.

Napomena: bolovi su najčešće paroksizmalni, ali to nije uslov.

Neuritis - upala jednog ili više nerava.

Nociceptivni bol - bol koji je povezan sa aktuelnim ili potencijalnim oštećenjem ne-neuronalnog tkiva i posledica je aktiviranja nociceptora.

Neuropatski bol - bol koji nastaje kao posledica lezije ili oboljenja somatosenzornog sistema.

Periferni neuropatski bol - bol koji nastaje kao posledica lezije ili oboljenja perifernog somatosenzornog sistema.

Centralni neuropatski bol - bol koji nastaje kao posledica lezije ili oboljenja centralnog somatosenzornog sistema.

Neuropatija - poremećaj funkcije ili patološke promene u nervu:

a: u jednom nervu - mononeuropatija;

b: u nekoliko nerava - mononeuropatija multipleks;

c: difuzna i bilateralna - polineuropatija.

Nociceptor - periferni receptor ciljano osjetljiv na štetan stimulus ili stimulus koji bi postao štetan ako bi se produžio.

Štetan stimulus - štetan stimulus je onaj koji šteti normalnim tkivima.

Prag bola - najmanje (najslabije) iskustvo bola koje osoba može prepoznati.

Nivo tolerancije bola - najveći nivo bola koji osoba može tolerisati.

LITERATURA:

1. <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698>

ANATOMIJA BOLA

Tatjana Bućma

Puteve bola čine kompleksni, dinamički, senzorni, kognitivni i bihevioralni sistemi, koji su evoluirali da detektuju, integrišu i koordinišu zaštitnim odgovorom na dolazeći štetni stimulus koji prijeti oštećenjem tkiva ili opstankom organizma (1).

Nociceptor, receptor za bol predstavlja slobodan nervni završetak perifernog nastavka neurona, čije tijelo se nalazi u senzitivnom ganglionu. Ganglion predstavlja nakupine tijela nervnih ćelije van centralnog nervnog sistema. mogu biti senzitivni i autonomni (simpatici i parasimpatici). Senzitivni ganglioni su smješteni uz zadnji senzitivni korijen spinalnog živca (spinalni ganglioni) ili uz kranijalni živac, u čijem sastavu se nalaze senzitivna vlakna (senzitivni ili mješoviti živac).

Spinalni ganglioni su građeni od pseudounipolarnih neurona, koji imaju jedan nastavak koji se grana u obliku slova T, čineći periferni i centralni produžetak. Periferni produžeci predstavljaju vlakna senzitivnog nerva, ili senzitivnog dijela mješovitog nerva, čiji nemijelinizovani završetak predstavlja nociceptor, dok centralni produžeci predstavljaju nervna vlakna, koja čine zadnji (dorzalni) senzitivni korijen spinalnog živca i završavaju čineći sinapsu sa neuronima dorzalnog roga kičmene moždine.

Senzitivni ganglioni pridodati kranijalnim nervima takođe su građeni od pseudounipolarnih nervnih ćelija, čiji periferni produžetak učestvuje u izgradnji neke od grana senzitivnih ili mješovitih živaca, dok centralni produžetak gradi osnovno stablo senzitivnog dijela živca. Kao i kod spinalnih gangliona, slobodan nervni završetak perifernog produžetka čini nociceptor, dok centralni produžeci svojim završetkom čine sinapse sa neuronima senzitivnih jedara kranijalnih živaca, smještenim u moždanom stablu.

Neuroni spinalnih ganglion, kao ganglion pridodatih kranijalnim nervima čine i neuron I senzitivnih puteva.

U području ulazne zone zadnjeg, senzitivnog korijena spinalnog nerva, većina nemijelinizovanih ili malih mijelinizovanih vlakana smješteni su lateralnije. Po ulazu ulaze u sastav Lissauer-ovog puta, kojim se pružaju ascendentno nekoliko segmenata kičmene moždine prije nego formiraju sinapsu sa neuronima dorzalnog roga. Lissauer-ov put sadrži i nemijelinizovana C vlakna i mijelinizovana A δ vlakna. Dok se A δ vlakna pružaju 3 do 4 segmenta prije nego završe u laminama I, II ili V dorzalnog roga, C vlakna se pružaju ascendentno jedan segmenta i najčešće završavaju u lamini II (2).

Lamina I (*nc. marginalis*) zadnjeg roga kičmene moždine, sadrži dva glavna tipa ćelija, nociceptivo-specifični neurone i neurone širokog dinamičkog opsega (WDRN). Nociceptivno-aspecifični neuroni odgovaraju na štetne stimulus, dok WDRN prenose i štetne i neškodljive informacije (3), imaju gradirane odgovore, proporcionalne ulaznom stimulusu (4). WDR neuroni imaju veliko receptivno polje, uključujući centar koji odgovara na štetni i neškodljivi stimulus i okružujuću areu, koja odgovara samo na štetni stimulus (5). Velika receptivna površina WDR neurona odražava njegove predložene integrativne funkcije koja može doprinijeti alodiniji, kroz povećanu i disproporcionalnu reakciju neurona na neškodljive stimulus (6).

Lamina II (*substantia gelatinosa*) ima ulogu u modulaciji spinothalamičkih i spinobulbarnih projekcionih neurona preko njenih brojnih inhibitornih interneurona, koji primarno oslobađaju GABA. Primarno aferentna vlakna ove lamine su C vlakna i A δ vlakna. Inhibitorni neuroni ove lamine se zatim granaju lokalno prema drugim laminama uključujući I, II, III i IV (4),(7). Postoji hipoteza da dezinhibicija vezana sa funkcionalnim gubitkom inhibitornih neurona lamine II facilitira hroničnu neuropatsku bol (8).

Lamina III i IV osim A β dobijaju i A δ vlakna iz mehanoreceptora. Neki od neurona lamine IV se projektuju u laminu I doprinoseći integraciji senzacije (4). Lamina V dobija vlakna iz A δ vlakna i C vlakana i neuroni se projektuju u spinothalamički put. Ova lamina sadrži i brojne WDR neurone sa projekcijama u retikularnu formaciju, periakveduktnu sivu masu, medijalna talamička jedra i amigdaloidni kompleks čineći dijelove puteva koji posreduju u emocionalnim karakteristikama bola (4),(6),(9).

Za laminu X, koja okružuje centralni kanal, funkcija je slabo definisana, ali se pretpostavlja da je uključena u visceralnu bol. Ona dobija nešto direktnih aferentnih A δ vlakana koji mogu igrati ulogu u integraciji nocicepcije (4).

Izgledno je da i aktivacija glija ćelija kičmene moždine česta podloga mehanizmu koja vodi nastanku patološkog bola u brojnim bolnim sindromima različite, široke etiologije (10). Iako se zna da glija ćelije imaju niz funkcija neophodnih za normalnu neuronsku komunikaciju, djeluju i kao imunoreaktivne ćelije ili imaju neuroprotektivnu ulogu. One mogu doprinijeti obradi neuropatskog bola oslobađanjem glija i neuronskih signalnih molekula, gdje spadaju i citokini i hemokini. Postoje dokazi da aktivacijom astrocita i mikroglije dolazi do proinflammatoryh odgovora sa patološkim efektima, kao što je hiperekscitabilnost neurona, neurotoksičnost i hronična upala (11).

Aksoni neurona dorzalnog roga s kojima je ostvarena sinapsa, koji čine neuron II puteva bola, ukrštaju se u nivou commissure anterior kičmene moždine i prelaze na suprotnu stranu.

Spinotalamički put se pruža ascendentno kroz ventrolateralni dio bijele mase kičmene moždine prenoseći informacije bola, temperature i grube taktilne signale ka talamusu. Čine ga vlakna neurona kontralateralne lamine I i IV-VI (12) i čine ga dva puta: vlakna dijela, koji prenosi osjećaj bola i temperature prelaze a drugu stranu kroz prednju spojnicu u istom ili jednom do dva segmenta više postavljaju se u prednje-lateralni funiculus kičmene moždine i dobija naziv *tractus spinothalamicus lateralis*.

Dio vlakana koja prenose grubi dodir i pritisak, takođe prelaze na drugu stranu kroz prednju spojnicu i čine *tractus spinothalamicus anterior*, koji je smješten u prednjem funikulusu kičmene moždine. Postoji somatotopska organizacija spinotalamičkog puta sa vlaknima iz donjih ekstremiteta smještenim dorzolateralno i gornjeg dijela trupa i gornjih ekstremiteta ventromedijalno. Vlakna koja završavaju u ventralnom posterolateralnom jedru talamusa vode porijeklo iz lamine I i V kičmene moždine, dok vlakna koja završavaju u medijalnim talamičkim jedrima polaze iz lamine V (13). *Tr. spinoreticularis* ima skoro iste topografske karakteristike kao spinotalamički put s kojim se često zajedno opisuje. Ova vlakna se djelimično ukrštaju i završavaju u različitim dijelovima retikularne formacije moždanog stabla. Mnogi od ovih retikularnih neurona se završava direktno ili indirektno u talamusu s važnom ulogom u prenosu informacije bola.

Na sličan način stižu i signali bola iz predjela glave preko trigeminotalamičkog puta. Neuron I puta bola u ovoj oblasti su smješteni u senzitivnim ganglionima nerava koji prenose senzitivne informacije iz predjela glave. Neuron II se nalazi u *nc. tractus spinalis n. trigeminalis*, koje se nalazi u moždanom stablu. Aksoni neurona smještenih u ovom jedru činiće *tr. trigeminothalamicus* koji prenosi informacije ka suprotnom ventroposteromedijalnom jedru talamus, gdje aksoni neurona ovog jedra dalje prenose informacije ka kortikalnim regionima slično kao kod prenosa informacije sa prethodno opisanim putevima.

Signali bola koji se obrađuju u različitim regijama mozga i utiču na različite moždane mreže i pojam „Matrica bola“ je uspostavljena da opiše tri glavna sistema na koja obično utiču signali bola: lateralni i medijalni sistem kao dva glavna aferentna puta boli i silazni modulacioni sistem (14), (15). Lateralni sistem je udružen sa percepcijom senzorno-diskriminativnog aspekta bola i u njega su uključeni ventroposteriorno lateralno i medijalno jedro talamusa, primarni i sekundarni senzitivni korteks (S1 i S2) i posteriorni dio inzule, dok medijalni sistem bola je važan za afektivno-motivacioni aspekt bola i čine ga medijalna jedra talamusa, prednji cingularni korteks (ACC), prefrontalni korteks (PFC), primarno senzitivni polje i prednji dio inzule (16), (17),(9).

Strukture talamusa uključene u somatosenzitivne informacije mogu se podijeliti u dvije podgrupe, jednu koja čini lateralni talamički put bola i tu pripadaju *nc. ventralis posterior* i *nc. posterior* i drugu podgrupu medijalni talamički put bola, kome pripadaju intralaminarna jedra talamusa, *nc. dorsalis medialis* i jedra središnje linije. Vlakna ventralnog i lateralnog spinothalamičkog puta završavaju u jedrima i medijalne i lateralne grupe, pri čemu oko 15% terminalana završi u jedrima i jedne i druge grupe (18).

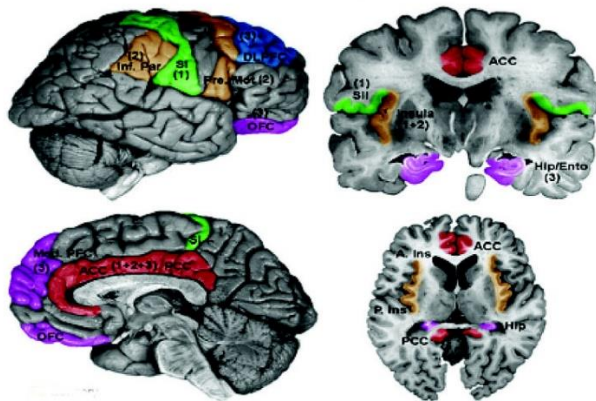
Nc. ventralis caudalis ili *n. ventralis posterior* je jedro talamusa koje je direktne subkortikalno mjesto za spinothalamički put i trigeminotalamički put prije nego signal bola dosegne primarna kortikalna mjesta i druge kortikalne regione (19). Ovo jedro je organizvano somatotopski, sa specifičnom prezentacijom dijelova tijela, te može biti podijeljeno u dio koji odgovara na mehanički stimulus, dio sa odgovorom na neškodljive stimulus, odnosno zadnje donji region u koji se prenose bolni signali (20). Interlaminarna jedra talamusa takođe dobijaju indirektno projekcije iz retikularnih jedara moždanog stabla i parabrachijalnog jedra, važne u procesu prenosa bola. Neuronu u ovim talamičkim jedrima imaju nespecifična receptivna polja, integrišu bolne signale i iniciraju zaštitnu odgovor kao što je uzbuđenje u odgovoru na štetan stimulus (21). Pacijenti, koji pate od hronične spontane boli pokazuju promjene u regionalnom cerebralnom protoku krvi u talamusu (18).

Bolni stimulus aktiviraju brojne regione velikog mozga, kao što su primarni somatosenzorni korteks, sekundarni somatosenzorni korteks, inzulu, orbitofrontalni korteks, dorzolateralni prefrontalni korteks, amigdaloidni kompleks i cingularni korteks (19). Projekcije iz ventralnog posteromedijalnog i ventralog posterolateralnog jedra talamusa direktno završava u primarnom somatosenzornom korteksu smještenom u postcentralnoj vijuzi parijetalnog režnja i zadnjoj trećini paracentalnog režnja. Ovi neuroni stepen odgovora daju prema intenzitetu štetnog stimulus i uključeni su u diskriminativni kvalitet bola.

Sekundarni somatosenzitivni korteks dobija vlakna iz ventrobazalnog talamusa i iz primarnog somatosenzitivnog korteksa, kao kontralateralni ulaz (19). I neuroni ovog regiona takođe daju odgovor proporcionalno stimulusu. Stimulacija C vlakana je udružena sa aktivacijom kontralateralnog primarnog somatosenzornog korteksa i sekundarnog somatosenzitivnog korteksa i ipsilateralnog sekundarnog somatosenzitivnog korteksa. Slično aktivacijom vlakana A grupe, dolazi do aktivacije kontralateralnog primarnog praćenog sekundarnim somatosenzitivnim korteksom (22). Nociceptivne informacije završavaju u lamini III i IV korteksa (4). Neki autori (23) smatraju da primarni somatosenzitivni korteks ima ulogu i u

senzorno-diskriminativnoj i afektivnoj dimenziji bola, dok je dominantna uloga sekundarnog somatosenzornog korteksa senzorno-diskriminativna uloga.

A. Brain areas functionally related to pain processing.



Šema kortikalnih area uključenih u proces bola – fMRI

(From Wikimedia Commons)

U inzulu, peti režanj velikog mozga, stižu prijecije iz primarnog i sekundarnog somatosenzornog korteksa, pulvinara talamusa, intralaminarnih jedara talamusa i ventromedijalnog posteriornog jedra talamusa (19). Inzula šalje informacije u limbičke strukture, amigdaloidni kompleks, peririnalnu koru, što je uključuje u više procese bola, čija lezija dovodi do promjene motivaciono-afektivnog odgovora na bol (8). Takođe, veza sa istoimenom strukturom suprotne hemisfere pomaže u objašnjenju zašto se provocirana bol kod oštećenja nerva može razviti obostrano. Prema tome, insula je važna i u diskriminativnoj i motivaciono-afektivnoj dimeziji bola, kao i konvergenciji medijalnog i lateralnog sistema bola (9).

Informacije bola se prenose i u područja mozga odgovorne za pamćenje i afektivne odgovore na bol, kao što su amigdaloidni kompleks, hipotalamus, periakveduktna siva masa i *nc. accumbens* kroz spinoretikularni i spinomezencefalički put. Ovi regioni su udruženi sa supraspinalnim odgovornima puteva bola (18),(24).

Perzistiranje nociceptivnih informacija, aktiviraju se kortikolimbičke strukture, kod kojih ukoliko nastane trajnija aktivacija dolazi do promjena u korteksu i hronifikaciji bola (25).

Amigdaloidni kompleks jedara, dio limbičkog sistema, je struktura smještena u sljepoočnom režnju, oko 1 cm iza temporalnog pola hemisphere velikog mozga, povezan sa kortikalnim, subkortikalnim regionima i moždanim stablom. Ima ulogu u prenošenju emocionalnog značaja senzornog stimulusa, u emocionalnom i afektivnom stanju kao i ponašajne adaptacije kao odgovor na promjene u unutrašnjem i spoljašnjem tjelesnom okruženju (26). Latralno-bazolateralno jedro ovog kompleksa čini ulazi region za senzorne informacije, pa tako i bolne, koji pristižu iz talamusa i kortikalnih regiona kao što su inzula, prednja cingularna kora i

medijalni prefrontalni korteks (27),(28). U ovom procesu zavisno ponašanje vezano za bol i modulaciju bola uključuje su i druga jedra kompleksa (26). Projekcije medijalnog prefrontalnog korteksa ka bazolateralnom amigdaloidnom dijelu pružaju informacije zasnovane na emocijama i vrijednostima da bi vodile ka izvršnim funkcijama kao što su donošenje odluka i kontrola ponašanja. Visoko obrađene informacije generisane u lateralnom-bazolateralnom amigdaloidnoj mreži prenose se u centralno jezgro, koje služi glavnim izlaznim funkcijama amigdale i projektuje se na sisteme za modulaciju bola preko prednjeg mozga i moždanog stabla. Hiperaktivnost u laterokapsularnom dijelu centralnog jezgra amigdale, objašnjava emocionalne odgovore povezane sa bolom i ponašanje slično anksioznosti. Hiperaktivnost bazolateralne amigdale takođe generiše nenormalno pojačanu inhibiciju glavnih ćelija u medijalnom prefrontalnom korteksu i limbičnom kortikalnom području koje je snažno povezano sa amigdalom. Oštećena kontrola korteksa omogućava nekontrolisano postojanje mehanizama bolova u amigdali (29).

Sve je veće zanimanje za kognitivnu i emocionalnu modulaciju bola, što je dovelo do zanimanja istraživača prefrontalnim medijalnim korteksom i prednjim cingularnim korteksom u descendentnoj modulaciji bola (30).

Kod pacijenata sa hroničnim bolom nađeno je smanjenje volumena sive mase u medijalnom prefrontalnom korteksu, što je od važnosti uzimajući u obzir da ovaj dio frontalnog korteka ima ulogu u emocionalnom i kognitivnom procesuiranju u hroničnom bolu (31). Veza sa procesom bola zavisi od njegovih veza sa drugim područjima neokorteksa, hipokampusu, PAG, talamusa, amigdaloidnog kompleksa i bazalnim jedrima (32).

Prefrontalni medijalni korteks ima dvostruku opozitnu ulogu u procesu bola. Posreduje u antinociceptinom odgovoru zbog svoje veze sa navedenim područjima i glavni je izvor veza kortikalnih regiona sa PAG u descendentnoj modulaciji bola (33). Ovo je "petlja" gdje senzorni stimulus se pretvara u perceptivni signal tokom više aktivnosti mozga, a perceptivna aktivnost se koristi za kontrolu protoka aferentnih senzitivnih nadražaja na nivou dorzalnog roga kičmene moždine. Kroz drugu ulogu može indukovati hronifikaciju bola preko veza sa kortikostrijativnim predjelom, vjerovatno zavisno od nivoa aktivacije dopaminskih receptora u ventralnoj tegmentalno arei, *nc. accumbens*-u (32),(34).

Prednji i srednji cingularni korteks dobija projekcije iz medijalnog jedra talamusa, interlaminarnih jedara talamusa i ventroposteriornog donjeg jedra talamusa. Kada je aktiviran, ovaj dio kore daje afektivne ili motivacione odgovore na stimulus bolom (19), čije povećanje aktivnost je viđeno kod hroničnog bola (35). Prednji cingularni korteks kombinuje informacije iz medijalnog talamusa sa afektivnim i motivacionim informacijama iz drugih regiona,

prvenstveno medijalnog prefrontalnog korteksa, amigdaloidnog kompleksa, inzule, *nc. accumbens*-a (25).

Dorzolateralni prefrontalni korteks je uključen u kognitivne procese, kao što su pažnja, radna memorija, kreativnost, procjena vrijednosti, donošenje odluka i emocionalnu regulaciju, ali takođe se aktivira u odgovoru na nociceptivne stimuluse. On je uključen ne samo u supreciju bola u skladu sa sposobnošću kognitivne i emocionalne kontrole, već ima ulogu i u detekciji bola (36). Smatra se da je ima ulogu i u integraciji dolazećih nociceptivnih signala i očekivanje bola, što predstavlja važnu osobinu placebo analgezije. Takođe dokazano je da (37) dorzolateralni prefrontalni korteks vrši supresiju aktivnosti inzule i thalamusa, te redukuje bolne senzacije koje su udružene sa nekontrolisanim bolom. Veza između prefrontalnog dorzolateralnog korteksa lijeve i desne hemisphere može biti vezana sa individualnom osjetljivošću na bol, odnosno jača interhemisferična veza je udružena sa većom tolerancijom na bol (38),(39).

Hipokampus, kao važan dio limbičkog sistema učestvuje, u procesima memorije, vezan sa drugim regionima mozga učestvuje u kogniciji i emocijama, takođe i hipotalamo-hipofizno-adrenalnom osovinom, čineći ih osjetljivim kod psihijatrijskih oboljenja. Promjene u ovoj strukturi su uočene i kod hronične boli, što dovodi u vezu promjene u vidu disfunkcija memorije, i averzivnih afektivnih stanja kod pacijenata sa hroničnom boli (40),(25).

Smatra se da se hronična bol razvija kao rezultat perzistiranja memorije bola i nesposobnosti brisanja tog sjećanja nakon povrede (41).

Nc accumbens, jedro ventralnog strijatuma je uključeno u puteve nagrađivanja i integriše kortikalne i afektivne informacije u cilju dodeljivanja motivacije i vrednosti u izboru odgovarajućih reakcija u ponašanju na spoljne stimulanse (40). Smatra se da je uključen i u procese nastanka hroničnog bola, zbog svoje veze sa medijalnim prefrontalnim korteksom (34). Važna struktura za kodiranje afektivne komponente bola je parabrahijalni kompleks, koji se sastoji od nekoliko jedara, smješten na spoju moždanog mosta i srednjeg mozga, nešto proksimalno od gornjih krakova malog mozga. Ima ulogu u brojnim funkcijama, kao što je glad i sitost, spavanje, kardiovaskularnim funkcijama, te već napomenuto važnu ulogu u obradi bola. Dobija veliki broj vlakana iz nociceptivnih neurona lamine I kičmene moždine i njegovi neuroni brzo reaguju na štetne stimulus, a recipročno se vezuje sa dijelovima nervnog sistema koji su vezani za proces bola, kao što su thalamus, amigdaloidni kompleks, rostroventrala medula, periakveduktna siva masa, te *zona incerta* (42).

Descendentni putevi kontrole bola počinju u mozgu i regulišu dolazeće štetne signale prvenstveno kroz sinapse sa neuronima dozralnog roga kičmene moždine. On uključuje nekoliko

supraspinalnih struktura, periakveduktnu sivu masu, rostrani ventromedijalni dio produžene moždine (sastavljen uglavnom od *nc. reticularis gigantocellularis*-a i *nc. raphe magnus*-a) i dorzolateralni pontomezencefalični tegmentum. Ovaj sistem djeluje prvenstveno na laminu I i II dorzalnog roga kičmene moždine oslobađajući serotonin, norepinefrin i dopamine (43). Smatra se da disregulacija ovog sistema igra ulogu u stanjima hroničnog bola. Put periakveduktna siva masa (PAG), rostromedijalna ventralna rostromedijalna produžena moždina (RVM) i dorzalni rog sive mase kičmene moždine (DH) predstavljaju descendentni modulatorni sistem boli (9).

Periakveduktna siva masa, smještena oko Silvijusovog akvedukta u srednjem mozgu, se smatra izvorom descendentne opioido-posredovane inhibicije bolnih stimulus (9). PAG ima direktne projekcije ka kičmenoj moždini i indirektne preko retikularne formacije i parabrahijalnog jedra. Ima široko rasprostranjene veze sa rostralnim dijelom srednjeg mozga, međumozgom i velikim mozgom, kao i noradrenergičkim jedrima moždanog mosta i RVM što dovodi do inhibicije bolnih stimulusa na nivou kičmene moždine oslobađajući norepinefrin i serotonin (44). Ona je takođe uključena u ascendentnu modulaciju nocicepcije i integraciju bihevioralnih odgovora (45).

RVM obuhvata predio *nc. raphe magnus* i okolnu retikularnu formacije u nivou jedra *n. facialis*-a, smatra se glavnom izlaznom tačkom u descendentnoj modulaciji bola (30). Analgetska aktivnost PAG zavisi i od neurona RVM, gdje je dokazano da otpuštanje serotonina i norepinefrina na nivou kičmene moždine iz ovim neurona inhibira štetni bol kod eksperimentalnih životinja (46),(9).

I pored ovih neurona u RVM su nađena tri podtipa neurona koji učestvuju u procesu regulacije prenosa bola. Glavnina ovih neurona su GABA-ergički. ON ćelije inhibišu opiodi i ekcitriraju neurone dorzalnih rogova da facilitiraju nociceptivni bol. OFF ćelije su ekcitrirane opiodima i inhibiraju neurone dorzalnih rogova da ublaže nociceptivni bol. "Analgezija izazvana stresom", pretpostavlja se da je u nekim slučajevima posredovana aktivnošću ovih ćelija preko opioidno zavisnih mehanizama u bazolateralnom dijelu amigdaloidnog kompleksa. Za ralik od prethodnog blagi stres može pojačati bol, pri čemu se smatra da ovdje postoji uloga RVM ON-ćelija, preko dorzomedijalnog jezgra hipotalamus, koje ima ulogu u autonomnom i bihevioralno odgovoru na blagi stres (8),(24),(30). Funkcija NEUTRAL ćelije, trećeg podtipa neurona nije jasna. Ovi neuroni se projektuju do kičmene moždine i granaju lokalnu unutar RVM (8).

RVM ostvaruje i vezu sa noradrenergičkim jedrom *locus ceruleus*-om i talamusom, dok svoje projekcije šalje u dorzalni rog sive mase kičmene moždine i kaudalno trigeminalno jedro

stvarajući sinapse da interneuronima i neuronima drugog reda koji šalju ushodna nociceptivna vlakna (47). Ona ostvaruje dvosmjernu modulaciju bola, odnosno može ihibirati ili podržavati nociceptivne nadražaje, odnosno nizak nivo simulacije facilitira, dok visok nivo stimulacije inhibira odgovor, što je dokazana ispitivanjima na životinjama (9).

Descendentni noradrenergički sistem koji nastaje iz *locus ceruleus*-a ima dvosmjernu kontrolu bola, pronociceptivni i antinociceptivni efekat (48),(49). Ovaj noradrenergički sistem je djelimično pod uticajem projekcija neurona RVM koji oslobađaju supstanu P (50).

Nc cuneiformis u srednjem mozgu takođe je uključen u ascendentnu transmisiju i modulaciju nociceptivnih aferenci. Sastoji se takđe od ON/OFF ćelija, takođe se projektuje u RVM, međutim zbog njegove blizine PAG često je njegova aktivnost pripisivana navedenoj strukturi (24).

Takođe regulacija bolnog signala koji prolazi kroz dorzalne robove kičmene moždine je pod kontrolom dopaminergičkih descendentnih neurona periventrikularnog regiona hipotalamusa (51).

LITERATURA:

1. Melzack R. From the gate to the neuromatrix. Pain. 1999;(Suppl 6):S121–126.
2. Traub RJ, Mendell LM. The spinal projection of individual identified A-delta- and C-fibers. J Neurophysiol. 1988;59(1):41–55.
3. Benzel EC, Francis TB. Spine surgery: techniques, complication avoidance, and management. 3rd edition. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2012.
4. Rosenow JM, Henderson JM. Anatomy and physiology of chronic pain. Neurosurg Clin N Am. 2003;14(3):445–462.
5. Fishman S, Ballantyne J, Rathmell JP et al. Bonica's management of pain. 4th edition. Baltimore (MD): Lippincott, Williams & Wilkins; 2010.
6. Willis WD, Westlund KN. Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain. J Clin Neurophysiol. 1997;14(1):2–31.
7. Gobel S. Golgi studies of the neurons in layer II of the dorsal horn of the medulla (trigeminal nucleus caudalis). J Comp Neurol. 1978;180(2):395–413.
8. Bourne S, Machado A, Nagel SJ. Basic Anatomy and Physiology of Pain Pathways. Neurosurgery Clinics of North America. 2014;25(4):629–638.
9. Ossipov MH. The Perception and Endogenous Modulation of Pain. Scientifica (Cairo). 2012;2012:561761.
10. Watkins LR, Wieseler-Frank J, Milligan ED, Johnston I, Maier SF. in Handbook of Clinical Neurology (eds Certero, F. & Jensen, T. S.) 309–323 (Elsevier, 2006).
11. Milligan ED, Watkins LR. Pathological and protective roles of glia in chronic pain. Nat Rev Neurosci. 2009;10(1):23–36.
12. Dostrovsky JO. Role of thalamus in pain. Prog Brain Res. 2000;129:245–257.
13. Cameron AA, Khan IA, Westlund KN et al. The efferent projections of the periaqueductal gray in the rat: a Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin study. I. Ascending projections. J Comp Neurol. 1995;351(4):568–84.
14. Wippert PM, Wiebking C. Stress and Alterations in the Pain Matrix: A Biopsychosocial Perspective on Back Pain and Its Prevention and Treatment. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2018;15:785.
15. Mouraux A, Diukova A, Lee MC, Wise RG, Iannetti GD. A multisensory investigation of the functional significance of the “pain matrix.” NeuroImage, 2011;54(3):2237–2249.

16. Worthen SF, Hobson AR, Hall SD, et al. Primary and secondary somatosensory cortex responses to anticipation and pain: a magnetoencephalography study. *Eur J Neurosci*. 2011;33:946–959.
17. Fomberstein K, Qadri S, Ramani R. Functional MRI and pain. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2013 Oct;26(5):588-93.
18. Yen CT, Lu PL. Thalamus and pain. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*. 2013;5:73-80.
19. Lenz FA, Weiss N, Ohara S, et al. The role of the thalamus in pain. *Suppl Clin Neurophysiol*. 2004;57:50–61.
20. Anderson WS, O'Hara S, Lawson HC, et al. Plasticity of pain-related neuronal activity in the human thalamus. *Prog Brain Res*. 2006;157:353–64.
21. Krout KE, Belzer RE, Loewy AD. Brainstem projections to midline and intralaminar thalamic nuclei of the rat. *J Comp Neurol*. 2002;448(1):53–101.
22. Tran TD, Inui K, Hoshiyama M, et al. Cerebral activation by the signals ascending through unmyelinated C-fibers in humans: a magnetoencephalographic study. *Neuroscience*. 2002;113(2):375–86.
23. Worthen SF, Hobson AR, Hall SD, Aziz Q, Furlong PL. Primary and secondary somatosensory cortex responses to anticipation and pain: a magnetoencephalography study. *European Journal of Neuroscience*. 2011;33:946–959.
24. Napadow V, Sclocco R, Henderson LA. Brainstem neuroimaging of nociception and pain circuitries. *Pain Rep*. 2019 Aug 7;4(4):e745.
25. Yang S, Chang MC. Chronic Pain: Structural and Functional Changes in Brain Structures and Associated Negative Affective States. *Int J Mol Sci*. 2019 Jun 26;20(13):3130.
26. Thompson J, Neugebauer V. Amygdala Plasticity and Pain. *Pain Res Manag*. 2017;2017:8296501.
27. Marek R, Strobel C, Bredy TW, Sah P. The amygdala and medial prefrontal cortex: partners in the fear circuit. *J Physiol*. 2013;591:2381–2391.
28. Pape HC, Pare D. Plastic synaptic networks of the amygdala for the acquisition, expression, and extinction of conditioned fear. *Physiol Rev*. 2010;90:419–46.
29. Neugebauer V. Amygdala pain mechanisms. *Handb Exp Pharmacol*. 2015;227:261–284.
30. Chen QL, Heinricher MM. Descending Control Mechanisms and Chronic Pain. *Curr Rheumatol Rep*. 2019 Mar 4;21(5):13.
31. Kang D, McAuley JH, Kassem MS, Gatt JM, Gustin SM. What does the grey matter decrease in the medial prefrontal cortex reflect in people with chronic pain? *Eur. J. Pain*. 2019;23:203–219.
32. Ong WY, Stohler CS, Herr DR. Role of the Prefrontal Cortex in Pain Processing. *Mol Neurobiol*. 2019 Feb;56(2):1137-1166.
33. Hardy SG, Leichnetz GR. Cortical projections to the periaqueductal gray in the monkey: a retrograde and orthograde horseradish peroxidase study. *Neuroscience letters*. 1981;22(2):97–101.
34. Vachon-Presseau E, Tetreault P, Petre B, Huang L, Berger SE, Torbey S, Baria AT, Mansour AR et al. Corticolimbic anatomical characteristics predetermine risk for chronic pain. *Brain*. 2016;139(Pt 7):1958–1970.
35. Jones AK, Kulkarni B, Derbyshire SW. Pain mechanisms and their disorders. *Br Med Bull*. 2003;65:83–93.
36. Lorenz J, Minoshima S, Casey KL. Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain*. 2003;126(5):1079–1091.
37. Brascher AK, Becker S, Hoeppli ME, Schweinhardt P. Different Brain Circuitries Mediating Controllable and Uncontrollable Pain. *J Neurosci*. 2016;36:5013–5025.
38. Sevel LS, Letzen JE, Staud R, Robinson ME. Interhemispheric Dorsolateral Prefrontal Cortex Connectivity is Associated with Individual Differences in Pain Sensitivity in Healthy Controls. *Brain Connectivity*. 2016;6(5):357–364.
39. Seminowicz DA, Moayedi M. The dorsolateral prefrontal cortex in acute and chronic pain. *J Pain*. 2017 September;18(9):1027–1035.
40. Thompson JM, Neugebauer V. Cortico-limbic pain mechanisms. *Neurosci Lett*. 2019 May 29;702:15-23.
41. Apkarian AV, Baliki MN, Geha PY. Towards a theory of chronic pain. *Prog. Neurobiol*. 2009;87:81–97.
42. Raver C, Uddin O, Ji Y, Li Y, Cramer N, Jenne C, Morales M, Masri R, Keller A. An Amygdala-Parabrachial Pathway Regulates Pain Perception and Chronic Pain. *The Journal of Neuroscience*. 2020 April 22;40(17):3424–3442.
43. Møller AR. *Textbook of tinnitus*. New York: Springer; 2011.
44. Odeh F, Antal M. The projections of the midbrain periaqueductal grey to the pons and medulla oblongata in rats. *European Journal of Neuroscience*. 2001;14(8):1275–1286.
45. Cameron AA, Khan IA, Westlund KN, et al. The efferent projections of the periaqueductal gray in the rat: a Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin study. I. Ascending projections. *J Comp Neurol*. 1995;351(4):568–584.

46. Wei F, Dubner R, Zou S, et al. Molecular depletion of descending serotonin unmasks its novel facilitatory role in the development of persistent pain. *J Neurosci*. 2010;30(25):8624–36.
47. Fields HL. Pain modulation: expectation, opioid analgesia and virtual pain. *Progress in Brain Research*. 2000;122:245–253.
48. Yeomans DC, Proudfit HK. Antinociception induced by microinjection of substance P into the A7 catecholamine cell group in the rat. *Neuroscience*. 1992;49(3):681–91.
49. Hickey L, Li Y, Fyson SJ, Watson TC, Perrins R, Hewinson J, Teschemacher AG, Furue H, Lumb BM, Pickering AE. Optoactivation of locus ceruleus neurons evokes bidirectional changes in thermal nociception in rats. *J Neurosci*. 2014;34:4148–60.
50. Yeomans DC, Clark FM, Paice JA, et al. Antinociception induced by electrical stimulation of spinally projecting noradrenergic neurons in the A7 catecholamine cell group of the rat. *Pain*. 1992;48(3): 449–61.
51. Marek R, Strobel C, Bredy TW, Sah P. The amygdala and medial prefrontal cortex: partners in the fear circuit. *J Physiol*. 2013; 591:2381–2391.

EPIDEMIOLOGIJA BOLA

Z.Vukojević

“Hronični bol je bolest 21. vijeka i ima svoj specifični uzrok, simptome i znake”.

Michael Cousins (1999)

Bol, a naročito njegova hronična forma, ima veliki uticaj ne samo na bolesnika kao pojedinca, već i na cjelokupno društvo dovodeći do velikih troškova za njegovo liječenje, kako za samog bolesnika, tako i za fondove osiguranja. Obzirom na veliki broj oboljelih i velike troškove liječenja, epidemiološka ispitivanja bola su važna zbog utvrđivanja tačne prevalencije (stopa ukupnog broja oboljelih) i incidencije (stopa ukupnog broja novooboljelih) hroničnog bola, u određenom vremenskom periodu i na određenoj teritoriji tokom cijelog života (engl. *life long prevalence*) i u momentu ispitivanja (engl. *point prevalence*). Epidemiološka ispitivanja su važna i u ispitivanju faktora rizika za nastanak oboljenja, a praćenje stope incidencije i prevalencije je najbolji pokazatelj preventivnih i terapijskih mjera kod neke bolesti čime epidemiologija daje značajan doprinos rješavanju zdravstvenih problema.

Sa vremenskog aspekta bol može da se podijeli na akutni i hronični bol. Akutni bol je simptom tkivnog oštećenja (zapaljenje, povreda, inflamacija), kratko traje i prestaje sa ozdravljenjem tkiva. Hronični bol je “patološki bol”, traje i poslije perioda ozdravljenja tkiva, nema pozitivni efekat upozorenja i zaštite organizma, traje najmanje tri mjeseca i nije simptom tkivnog oštećenja već predstavlja bolest samu po sebi (1). Obično se javlja kao posljedica povrede ili bolesti, međutim, to je samo po sebi posebno stanje koje ima svoju taksonomiju i medicinsku definiciju, i nije samo popratni simptom drugih bolesti. Važna karakteristika hroničnog bola je da njegova jačina često ne odgovara jačini bolnog stimulusa. On često traje i pored liječenja i ne može uvijek biti objašnjen organskom patologijom i određenim uzrokom (npr. bol u karlici).

Savremeni koncept bola podrazumijeva biopsihosocijalni model kojim se naglašavaju biološka, psihološka i socijalna komponenta bola koje se rutinski procjenjuju i liječe kao dio multidisciplinarnog zbrinjavanja jer predstavljaju integralne komponente kliničkog stanja bolesnika. To je mnogo širi model od biomedicinskog modela kojim se bol posmatra unidimenzionalno, samo kao fizički fenomen. Ukoliko bol traje duže, veća je vjerovatnoća da će bolesnik imati psihološke i socijalne poteškoće što će sa druge strane povratnom spregom pojačati bol.

Od početka XXI vijeka napredne neuroimidžing studije otkrivaju neuroplastične promjene u mozgu osoba koje pate od hroničnog bola i aktivnost kompleksa *pain matrix*-a koji obuhvata kortikalne (SI i SII somatosenzorni korteks, insularni, prefrontalni i cingularni korteks) i subkortikalne strukture (limbički sistem, noradrenergička jedra...) koje mogu modulirati bol.

Preciznu **incidenciju hroničnog bola** je teško utvrditi zbog nedostatka dobro dizajniranih longitudinalnih studija, a procjenjuje se da ona iznosi 8% godišnje (2). **Prevalencija hroničnog bola** dosta ovisi o primijenjenim metodama, mjestu i vremenu ispitivanja, a procjenjuje se da 19% odraslih stanovnika Evrope ima umjeren do jak hronični bol (3). Starenjem populacije, prevalencija raste tako da u Evropi više od 50% osoba starijih od 65 godina ima hronični bol. Najčešći uzroci hroničnog nekancerskog bola su hronični lumbalni bolni sindrom (LBS) ili hronični bol u donjem dijelu leđa (engl. *low back pain*), osteoartritis koljena, kuka i ramena. Navedeni bolovi spadaju u grupu hroničnih oboljenja muskulo-skeletnog sistema i najčešći su uzrok fizičke onesposobljenosti, njihova prevalencija raste sa starenjem i predstavljaju glavni rizik od padova kod osoba u Evropi starijih od 65 godina.

Prevalencija neuropatskog bola (NeuB) iznosi 7-8%, što je značajno manje u odnosu na nociceptivni bol, međutim NeuB je mnogo teži i tvrdokorniji za liječenje od nociceptivnog bola. U kliničkoj praksi on je često neprepoznat, nedovoljno liječen, udružen sa patnjom, funkcionalnom onesposobljenosti, gubitkom radne sposobnosti, životne i radne energije, što sve zajedno doprinosi značajnom pogoršanju kvaliteta života bolesnika, kao i visokim troškovima liječenja za samog bolesnika i fondove osiguranja (4).

Imajući u vidu veliki broj oboljelih i velike troškove liječenja, **hronični bol je globalni zdravstveni problem** jer narušava i psihičke i fizičke aspekte kvaliteta života, dovodi do depresivnosti, anksioznosti, poremećaja sna, socijalne izolacije, povećanog izostajanja sa posla i gubitka posla, što sve mehanizmom povratne sprege pojačava jačinu bola tako da se bolesnik nađe u začaranom krugu (*circulus vitiosus*). Studija Globalnog opterećenja bolesti (*The Global Burden of Disease Study*) iz 2016. ponovo je potvrdila da su bol i bolesti povezane sa bolom vodeći uzrok invaliditeta i koštanja na globalnom nivou (5). Ukoliko se posmatra broj godina proživljenih sa nesposobnošću, onda su bol u donjem dijelu leđa i vratu vodeći uzrok nesposobnosti u svijetu, dok su druga stanja zbog bola istaknuta u prvih 10 uzroka invalidnosti.

Osim smanjenja kvaliteta života za bolesnike, hronični bol dovodi i do trošenja velike sume novca na njegovo liječenje što u Evropi iznosi 3-10% bruto domaćeg proizvoda (engl. *Gross Domestic Product - GDP*), a od toga se 1,5-3% izdvaja za LBS. I pored navedene činjenice, hronični LBS je i dalje bolest niskog zdravstvenog prioriteta.

Hronični kancerski bol može da se javi u svim fazama maligne bolesti. U početnoj fazi bolesti prevalencija je oko 50%, a u odmaklom stadijumu bolesti 75-100%. Najveća prevalencija je kod primarnih i metastatskih tumora kostiju, gušterače i jednjaka (više od 80%). Kancerski bol je često multifokalan i sa različitim mehanizmima bola (mješoviti, tj. nociceptivno-neuropatski bol, nociceptivni ili neuropatski bol). NeuB kod malignih oboljenja može nastati usljed direktne tumorske kompresije i infiltracije nerava i nervnih pleksusa, kompresije kičmene moždine, paraneoplastičnog sindroma i kao posljedica liječenja (hemoterapija, zračenje, hirurško liječenje).

Evropska federacija za bol (*The European Pain Federation - EFIC*) je 2001. godine donijela deklaraciju o bolu prema kojoj je akutni bol simptom bolesti ili povrede, a hronični bol bolest sama po sebi. U saradnji sa Međunarodnim udruženjem za istraživanje bola (*the International Association for the Study of Pain - IASP*) i Svjetskom zdravstvenom organizacijom (SZO) EFIC 2004. godine donosi drugu deklaraciju koja ukazuje da je otklanjanje bola osnovno ljudsko pravo. IASP 2010. godine donosi Montrealsku deklaraciju čiji je cilj bio upozoriti zdravstvene profesionalce i vlade da je liječenje bola neadekvatno i da zdravstvene politike država moraju poduzeti mjere da se to promijeni na bolje. Deklaracija je naglasila da liječenje bola spada u temeljna ljudska prava i da svako ima pravo na jednaku dostupnost liječenja bola (6).

Prepoznavanje hroničnog bola kao bolesti i njegovog uticaja na pojedinca, zdravstveni sistem i društvo u cjelini, uticali su da se na inicijativu EFIC-a 2010. godine u zemljama Evropske Unije (EU) donese Platforma o bolu kao međunarodna, panevropska platforma (engl. *Social Impact of Pain - SIP*) sa ciljevima:

- Podizanje nivoa svijesti o značaju uticaja bola na evropska društva, naučne i ekonomske sisteme;
- Razmjena informacija, upoređivanje i procjena najbolje prakse između pojedinim zemalja EU u liječenju bola i njegovog uticaja na društvo;
- Razvijanja strategija i aktivnosti za poboljšanje zbrinjavanja bola i osiguravanja da bol i palijativno zbrinjavanje postanu prioriteta nacionalnih zdravstvenih sistema zemalja EU.

Nakon višegodišnjeg istraživanja i saznanja da je hronični bol bolest sa sopstvenim pravom, identifikovana je lista hroničnih bolnih stanja koja je podijeljena u sedam kategorija: hronični primarni bol, hronični kancerski bol, hronični posthirurški i posttraumatski bol, hronični neuropatski bol, hronična glavaobolja i hronični orofacijalni bol, hronični visceralni bol i hronični muskuloskeletni bol. Navedena lista sedam hroničnih bolnih stanja je

implementirana u posljednju Međunarodnu klasifikaciju bolesti (MKB-11) koja je usvojena u maju 2019. godine na 72. skupštini SZO, a sa njenom primjenom će se početi 2022. godine. Navedena implementacija hroničnih bolnih stanja u MKB-11 će pomoći ne samo ljekarima u svakodnevnom kliničkom radu, već će doprinijeti boljem prepoznavanju problema hroničnog bola, doprinijeti promjeni zdravstvene politike sa ciljem boljeg prepoznavanja i liječenja hroničnog bola širom svijeta.

FAKTORI POVEZANI SA HRONIČNIM BOLOM

Na nastanak hroničnog bola utiče više povezanih fizičkih, psiholoških i socijalnih faktora koji su navedeni u tabeli broj 1.

Tabela broj 1. Faktori povezani sa hroničnim bolom

| Faktori povezani sa hroničnim bolom | |
|-------------------------------------|--|
| Demografski faktori | Dob Pol Etnička i kulturna pripadnost Socio-ekonomski faktori Profesionalni faktori |
| Zivotni stil i ponašanje | Pušenje Alkohol Fizička aktivnost Ishrana Izloženost suncu i vitaminu D |
| Klinički faktori | Bol Udružene bolesti Mentalno zdravlje Hirurške i druge medicinske intervencije Tjelesna težina Poremećaji spavanja Genetika |
| Ostali faktori | Ostali stavovi i uvjerenja o bolu Postojanje nasilnih povreda, zlostavljanja ili međuljudskog nasilja u anamnezi |

Intervencije koje pozitivno djeluju na faktore povezane sa nastankom hroničnog bola mogu spriječiti ili smanjiti dužinu trajanja i jačinu hroničnog bola. Faktori koji se ne mogu mijenjati medicinskim intervencijama (dob, pol, etnička i kulturna pripadnost...) su i dalje važni i o njima je važno razgovarati u kliničkom kontekstu jer mogu biti relevantni za predviđanje, ispitivanje i vođenje bolesnika sa hroničnim bolom (7).

Demografski faktori

Starija životna dob je sklonija razvoju hroničnog bola, naročito muskulo-skeletnog bola (hronični LBS, osteoartritis koljena, kuka i ramena...), ali su često udružene i druge bolesti (oboljenja kardiovaskularnog sistema, oboljenja pluća, maligne i druge bolesti) u sklopu kojih je povećana učestalost hroničnog bola.

Žene su sklonije od muškaraca da razviju hronični bol i on je kod njih jačeg intenziteta. Razlozi za navedene činjenice nisu najbolje proučeni, sumnja se na ulogu estrogena i genetske faktore (8).

Bijela rasa je u odnosu na crnu rasu manje sklona razvoju hroničnog bola, ali na njegov razvoj utiču i ekonomski prihodi i nivo edukacije.

Razvijene zemlje imaju manju prevalenciju hroničnog bola i onesposobljenosti nego zemlje u razvoju jer su prevalencija hroničnog bola i jačina bola obrnuto proporcionalno povezani sa socio-ekonomskim faktorima (godišnja primanja, nivo edukacije) (5,10).

Hronični bol je češći i jači kod fizičkih radnika, radnika sa manjim platama, kod nezaposlenih, kod osoba nezadovoljnih sa poslom, sa strahom da li će moći obavljati posao kao ranije i sa strahom od ponavljanja smetnji (11).

Životni stil i ponašanje

Pušači imaju jači hronični bol i bol na više mjesta u odnosu na nepušače, a osobe koje su konzumirale veće količine alkohola duži vremenski period u procesu odvikavanja mogu imati povećanu osjetljivost na bol.

Redovno vježbanje i fizička aktivnost imaju pozitivan uticaj na hronični bol smanjujući njegovu jačinu, poboljšavaju fizičku funkciju i kvalitet života bolesnika. Neke vježbe su se naročito dobro pokazale kod određenih oboljenja kao što su npr. vježbe u vodi kod hroničnog bola u donjem dijelu leđa, aerobne vježbe i vježbe snage kod fibromialgije (12).

Preporuke za uključivanje vježbanja i fizičke aktivnosti u planove liječenja hroničnog bola počele su se pojavljivati u nacionalnim i međunarodnim vodičima za liječenje bola (13).

Uloga ishrane u prevenciju hroničnog bola nije jasna. U 25% studija je zaključeno da postoji korelacija između hladnije klime, nedostatka sunca i niske razine vitamina D i pojave hroničnog bola, uz sugestiju da niska razina vitamina D uzrokuje anatomske, endokrine, neurološke i imunološke promjene, koje predisponiraju pojavu i produženje hroničnog bola (14).

Klinički faktori

Prevencija i liječenje akutnog bola su najvažniji u prevenciji nastanka hroničnog bola. Najvažniji klinički faktor za razvoj hroničnog bola je prisustvo akutnog ili hroničnog bola na drugom mjestu u tijelu. Što je bol na drugom mjestu jači i na većem broju mjesta, veća je vjerovatnoća da će se razviti kronična bol (2,15).

Trećina bolesnika sa oboljenjem kardiovaskularnog sistema i trećina bolesnika sa plućnim bolestima ima hronični bol, a prisustvo komorbiditeta otežava njegovo liječenje (15). Hronični bol je češći u adolescenata s tjelesnim invaliditetom nego kod adolescenata bez navedenih promjena.

Povezanost psihičkog zdravlja i hroničnog bola je dobro dokumentovana. Depresija, anksioznost i negativna uvjerenja o bolu povezani su ne samo sa razvojem hroničnog bola, već i sa lošijim ishodom liječenja bola. Naročito je depresija snažno povezana sa hroničnim bolom jer 20-50% bolesnika sa hroničnim bolom ima udruženu depresiju, a sa druge strane, bolesnici sa jakim bolovima vjerovatnije će biti depresivni. Depresija često ostaje neprepoznata, pa stoga i neliječena u bolesnika sa hroničnim bolom (3,15,17,18)

Hronični bol nakon operacija značajna je komplikacija mnogih hirurških zahvata, pogađa do 10% bolesnika, a posebno je čest nakon amputacija (50-85%), torakotomije (5-65%), kardiokirurških zahvata (30-55%) i operacija dojke (20-50%). Faktori rizika za razvoj hroničnog posthirurškog bola su prisutnost umjerenog do jakog bola prije operacije, bolesnici koji su bili zabrinuti za svoj operativni zahvat, mlađi bolesnici, bolesnici koji su imali akutni posthirurški bol i oni koji su razvili postoperativne infekcije (19).

Gojaznost, definisana kao BMI veći od 30, povezana je sa multimorbiditetima i neovisni je prediktor razvoja bola. Gojaznost povećava hronični bol na nekoliko načina, uključujući

opterećenje zglobova koji nose težinu, smanjujući tjelesnu aktivnost i pridonoseći ukupno slabijoj tjelesnoj kondiciji. Međutim, postoje ograničeni dokazi da gubitak kilograma smanjuje hronični bol (20). Jedno istraživanje je pokazalo veću prevalenciju hroničnog bola kod

muškaraca starijih od 50 godina koji su imali BMI manji od 18,5; ali su navedeni bolesnici imali i veće stope teške depresije.

Povezanost poremećaja spavanja i hroničnog bola je dvosmjerna. Pokazalo se da poremećaji spavanja pogađaju gotovo polovinu ljudi koji imaju hronični bol, a sa druge strane hronični bol dovodi do poremećaja spavanja koji dovodi do pojačanja intenziteta i dužine trajanja bola (21).

Odnos između hroničnog bola i gena je složen. Osjetljivost na bolne podražaje i tolerancija na bol djelimično su genetski uvjetovani (22). Geni djeluju na mnogim razinama kako bi oblikovali iskustvo hroničnog bola, utiču na emocionalne, bihevioralne i biološke procese (23). Jedan od trenutnih izazova u epidemiologiji hroničnog bola je utvrditi koji geni doprinose nastanku hroničnog bola, koje su njihove pojedinačne uloge, a najvjerojatnije da kombinacija genetskih varijanti povećava rizik od razvoja hroničnog bola (ne postoji "gen za hronični bol").

Stavovi i uvjerenja o bolu

Lična uvjerenja i stavovi mogu uticati na vjerojatnoću da bolesnik razvije hronični bol ili invaliditet povezan sa bolom (24). Utvrđeno je da bolesnici koji su usvojili pasivne strategije suočavanja, poput "odmora i uzimanja lijekova", tri puta češće idu kod ljekara i imaju dvostruko veći nivo onesposobljenosti zbog bola u poređenju sa bolesnicima koji su usvojili aktivne strategije (npr. vježbanje) (25). Promjenom stava prema bolu, bolesnici mogu smanjiti jačinu bola i poboljšati kvalitet života.

Prisustvo nasilnih povreda, zlostavljanja ili međuljudskog nasilja

Na razvoj i jačinu hroničnog bola utiču i rani faktori života. Ljudi koji u djetinjstvu dožive nesreće, emocionalne traume (npr. smrt roditelja i odgajanje u sistemu socijalne službe) ili fizičke traume su u većem riziku za razvoj hroničnog bola jer rani stres u životu može promijeniti funkciju ose hipotalamus-nadbubrežna žlijezda i uticati na reakcije na stres (26). Ljudi koji su doživjeli nasilje ili zlostavljanje vjerojatnije će doživjeti naknadni hronični bol bez obzira na dob u kojoj je to doživljeno (27,28).

Zaključak

U prevenciji hroničnog bola najvažniji su prevencija i liječenje aktinog bola, liječenje udruženih oboljenja, prepoznavanje i liječenje udruženih psiholoških i socijalnih poteškoća, zdrav i aktivan stil života, kao i pozitivna lična uvjerenja i stavovi o bolu i bolesti.

Dugoročno gledano, poboljšanje socioekonomskih uslova i bolja edukacija stanovništva mogu smanjiti incidenciju i prevalenciju hroničnog bola. Primjena savremenih neuroimidžing tehnika i razvoj genetike mogu pomoći u boljem objašnjenju osnovnih mehanizama u nastanku bola i odrediti potencijalno nove terapijske mete.

Hronični bol je prisutan kod više od 20% svjetske populacije i kao globalni zdravstveni problem i prioritet zahtijeva veću pažnju svakog društva, njegovo adekvatno liječenje je ljudsko pravo, a dužnost svakog zdravstvenog sistema je da obezbijedi njegovo liječenje.

LITERATURA:

1. International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. *Pain Suppl* 1986;3:S1e226
2. Elliott A, Smith B, Hannaford P. The course of chronic pain in the community: results of a 4-year follow-up study. *Pain* 2002;99:99-307.
3. 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.
4. Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 2008;136:380-387.
5. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017 Sep 16;390(10100):1211-1259. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2. Erratum in: *Lancet*. 2017 Oct 28;390(10106):e38. PMID: 28919117; PMCID: PMC5605509.
6. International Association for the Study of Pain. „Declaration that Access to Pain Management is a Fundamental Human Right.“ 2010. <https://www.iasp-pain.org/DeclarationofMontreal>
7. van Hecke O, Torrance N, Smith B. Chronic pain epidemiology and its clinical relevance. *Br J Anaesth* 2013;111:13-18.
8. Greenspan J, Craft R, LeResche L. Studying sex and gender differences in pain and analgesia: a consensus report. *Pain* 2007;132:26-45.
9. Janevic MR, McLaughlin SJ, Heapy AA, Thacker C, Piette JD. Racial and socioeconomic disparities in disabling chronic pain: findings from the Health and Retirement Study. *J Pain* 2017;18:1459-1467.

10. Maly A, Vallerand AH. Neighborhood, socioeconomic, and racial influence on chronic pain. *Pain Manag Nurs* 2018;19:14-22.
11. Teasell R, Bombardier C. Employment-related factors in chronic pain and chronic pain disability. *Clin J Pain* 2001;17:39-45.
12. Geneen LJ, Moore RA, Clarke C, Martin D, Colvin LA, Smith BH. Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1, CD011279
13. Rausch Osthoff AK, Niedermann K, Braun J, Adams J, Brodin N, Dagfinrud H et al. 2018 EULAR recommendations for physical activity in people with inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1251-1260.
14. Straube S, Derry S, Straube C, Moore RA. Vitamin D for the treatment of chronic painful conditions in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 May 6;2015(5):CD007771. doi: 10.1002/14651858.CD007771.pub3.
15. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet* 2012;380:37-43.
16. Cragg JJ, Warner FM, Shupler MS, Jutzeler CR, Cashman N, Whitehurst DGT et al. Prevalence of chronic pain among individuals with neurological conditions. *Health Rep* 2018;29:11-16.
17. de Heer E, Ten Have M, van Marwijk HWJ, Dekker J, de Graaf R, Beekman ATF et al. Pain as a risk factor for common mental disorders. Results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study-2: a longitudinal population-based study. *Pain* 2018;159:712-728.
18. Lee HJ, Choi EJ, Nahm FS, Yoon IY, Lee PB. Prevalence of unrecognized depression in patients with chronic pain without a history of psychiatric diseases. *Korean J Pain* 2018;31:116-124
19. Bruce J, Quinlan J. Chronic post surgical pain. *Rev Pain* 2011;5:23-29.
20. Okifuji A, Hare B. The association between chronic pain and obesity. *J Pain Res* 2015;8:399-408.
21. Jank R, Gallee A, Boeckle M, Fiegl S, Pieh C. Chronic pain and sleep disorders in primary care. *Pain Res Treat* 2017;2017:9081802
22. Nielsen CS, Stubhaug A, Price DD, Vassend O, Czajkowski N, Harris JR. Individual differences in pain sensitivity: genetic and environmental contributions. *Pain* 2008;136:21-29.
23. Zorina-Lichtenwalter K, Meloto C, Khoury S, Diatchenko L. Genetic predictors of human chronic pain conditions. *Neuroscience* 2016;338:36-62.

24. Darlow B, Fullen BM, Dean S, Hurley DA, Baxter GD, Dowell A. The association between health care professional attitudes and beliefs and the attitudes and beliefs, clinical management, and outcomes of patients with low back pain: a systematic review. *Eur J Pain* 2012;16:3-17.
25. Blyth F, March L, Nicholas M, Cousins M. Self-management of chronic pain: a population-based study. *Pain* 2005;113:285-292.
26. Macfarlane G. The epidemiology of chronic pain. *Pain* 2016;157:2158-2159.
27. Sachs-Ericsson N, Kendall-Tackett K, Hernandez A. Childhood abuse, chronic pain, and depression in the National Comorbidity Survey. *Child Abuse Negl* 2007;31:531-547.
28. Ellsberg M, Jansen HA, Heise L, Watts CH, Garcia-Moreno C. Intimate partner violence and women's physical and mental health in the WHO multi-country study on women's health and domestic violence: an observational study. *Lancet* 2008;371:1165-1172.

FIZIOLOGIJA BOLA

Darko Golić

Bol je jedan od prvih i načešćih simptoma bolesti koji predstavlja signal opomene. To je intimna senzacija i subjektivni osjećaj osobe, koji nastaje kao posljedica povrede, odnosno predstavlja neprijatno iskustvo povezano sa stvarnim ili pretećim oštećenjem. Bol je zaštitni mehanizam, koji najavljuje da je oštećenje tkiva u toku, te na taj način štiti organizam od bolesti ili oštećenja. Bol (lat. *dolor*) spada u osjete koji u mozak direktno donose informacije o stanju organizma i njegovom odnosu sa okolinom. Prema definiciji Međunarodnog udruženja za proučavanje bola „*bol je neugodan osjećaj i osjećajni doživljaj povezan sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva*“. (1) Fiziološki se bol može podijeliti na brzi i spori bol. Brzi bol se osjeti za oko 0,1 sekundu nakon bolnog podražaja, a spori bol počinje nakon 1 i više sekundi, pa se pojačava tokom više sekundi i minuta. Brzi bol se opisuje kao oštar, bockajući, te u vidu probadanja, a spori kao žareći, mukli, pusirajući ili potmul. (2) Osjećaj bola mogu pobuditi dva osnovna mehanizma, pa se razlikuju dvije osnovne patogenetske vrste bola. To su *nocioceptivni bol*, koji nastaje pobuđivanjem nocioceptora, perifernih receptora za bol, te *neuropatski bol* koji pobuđuju poremećaji nervnog sistema. Nociceptivni bol nastaje kao posljedica oštećenja ili zapaljenja tkiva i uzrokovan je nadražajem nociceptivnih vlakana hemijskim medijatorima zapaljenja (histamin, bradikinin, joni kalcijuma). Ova vrsta bola skreće pažnju na razvoj patološkog procesa. Neuropatski bol nastaje kao posljedica oštećenja perifernog ili centralnog nervnog sistema, što znači da je oštećena obrada informacija u putevima prenosa bola.

Receptori za bol

Receptori za bol odgovaraju na jake podražaje koji mogu oštetiti tkiva, tako da pobuđuju osjećaj bola. Građeni su kao slobodni, amijelinski nervni završeci neurona. Najrasprostranjeniji su u koži, ali i u unutrašnjim organima (perioist, zidovi arterija, zglobne površine, tvrda moždana opna). Bol mogu izazvati mehanički, toplotni i hemijski stimulusi. Brzi bol izazivaju mehanički i toplotni stimulusi, a spori bol mogu izazvati sve tri vrste stimulusa. Receptori se veoma malo adaptiraju na dejstvo stimulusa, naprotiv u slučajevima kada je trajanje bolnog stimulusa produženo receptori pokazuju povećanu osjetljivost, što dovodi do hiperalgezije.

Nocioceptori –Nociceptivna bol

Nociceptori (lat. *nocer- ozljediti, povrijediti*) su složeni nervni završeci (A- δ – debela, mijelinizirana i C- tanka, nemijelinizirana vlakna. Ova vlakna aktiviraju mehanički, termički i hemijski podražaji. Razlikuju se dvije vrste nocioceptora: mehanoreceptori i polimodalni nociceptori. *Mehanoreceptori s visokim pragom podražaja* odgovaraju na jake mehaničke deformacije. Ti receptori imaju tanke mijelinizirane aksone, a njihove podražaje prenose uglavnom vlakna tipa A- δ . Nadražaj mehaničkih nocioceptora osjećamo kao brz, dobro lokalizovan ubodni bol. Aktiviraju se jakim pritiskom, prenose bol iz mišića i unutrašnjih organa koji je nastao prevelikim istezanjem. Hemijske nociceptore aktiviraju različite hemijske supstance. *Polimodalni nocioceptori* imaju nemijelinizirana C-vlakna, te odgovaraju na jake mehaničke, (posebno na pritisak), toplotne i hemijske draži. (3) Bol koji oni pobuđuju osjeća

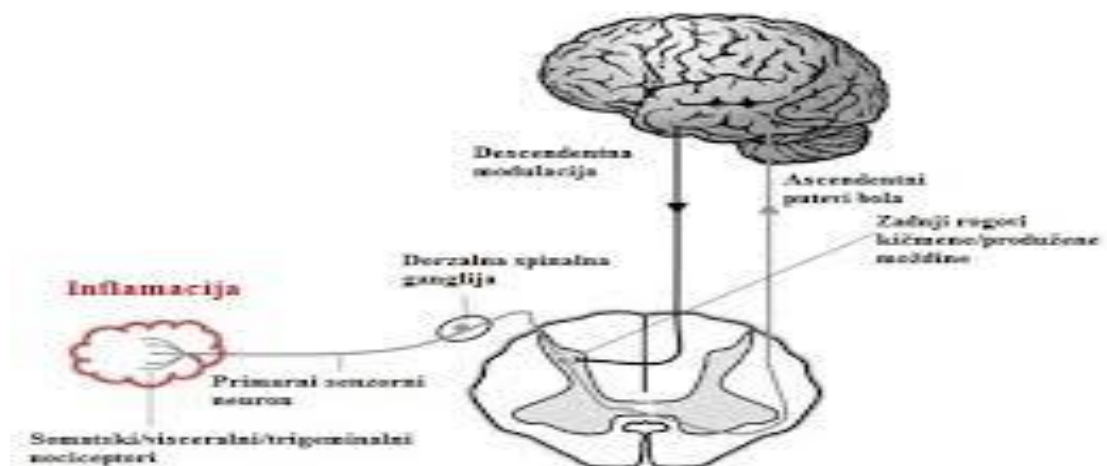
se kao tup i neoštro lokalizovan. Pored tih glavnih vrsta nociocptora postoje i oblici sa miješanim osobinama. Npr. polimodalni nociocptori sa mijeliniziranim aksonima vjerovatno prenose toplotne draži koje izazivaju brz odgovor. Nervni završeci posjeduju nekoliko vrsta jonskih kanala (TRP- *Transient Receptor Potential Chanel*) koji su izuzetno važni u pobuđivanju i transdukciji bola.

Prema lokalizaciji receptori se mogu podijeliti u tri grupe: eksteroreceptori (reaguju na stimulse kože i sluzokože), proprioreceptori (reaguju na stimulse u ligamentima i mišićima) i visceralni (iz unutrašnjih organa). Postoje 4 kategorije eksteroreceptora. (3) Prvu kategoriju čine mehanoreceptori visokog praga, koji reaguju na veoma jaku mehaničku stimulaciju (posjekotine, istezanje). Drugu grupu čine termički nociceptori, koji pored reagovanja na termičke stimulse, reaguju i na mehaničke stimulse. Treću grupu čine hemijski nociceptori, koji reaguju samo na pojedine hemijske supstance i četvrti tip predstavljaju polimodalni nociceptori koji reaguju na mehaničke, termičke i hemijske nadražaje visokog intenziteta.(4) Produžena stimulacija polimodalnih nociceptora dovodi do povećane osjetljivosti nociceptora, pa tako mogu da reaguju i na druge stimulanse. Koža i duboka tkiva sadrže i tzv. „tipe-uspavane“ nociceptore. Ovi receptori reaguju na mehaničku stimulaciju tokom zapaljenja ili nakon povrede tkiva. Smatra se da kontinuirana stimulacija nociceptora iz oštećenog tkiva smanjuje prag nociceptora i aktivira „uspavane“ nociceptore. Proprioreceptori u zglobovima i ligamentima daju informacije o položaju zglobova i zategnutosti tetiva. U ligamentima se nalaze Goldžijevi tetivni organi, a u zglobovima Rufinijeva tjelešca, Pačinijevi korpuskuli i slobodni nervni završeci. Visceralni nociceptori su smješteni u organima i unutrašnjim šupljinama i većinom pripadaju grupi „uspavanih“ nociceptora.

Upala i oštećenje tkiva dovodi do oslobađanja različitih supstanci, koji aktiviraju receptore za bol. Te supstance su : globulin i protein kinaze, histamin, arahidonska kiselina, nervni faktor rasta (engl. Nerve Growth Factor-NGF), supstanca P (SP), peptid povezan sa kalcitonin genom, kalijum, serotonin, kalikrein-bradikinin. Pored ovih supstanci spazam mišića nadražuje mehanoreceptore, a usljed smanjenog dotoka krvi u mišiće nakuplja se mliječna kiselina, koja dodatno aktivira receptore i izaziva bol. U mišićima nociocptornu funkciju imaju slobodni završeci vlakana A i C. Njihovo podraživanje rastezanjem, jakom koncentracijom, hemijskim dražima, ishemijom i drugim dražima izaziva osjećaj bola. U unutrašnjim organima nisu nađeni posebni nociocptori. Stoga oštećenja parenhima organa poput jetre i pluća ne izaziva bol. Međutim, jaki podražaji šupljih organa trbušne duplje (želudac, crijevo, žučni vodovi) kao što su dilatacija, spazam, ishemija ili upala izazivaju jak bol.(5) Brojni vanjski i unutrašnji faktori koji uzrokuju bol nadražuju receptore neposredno mehaničkim, toplotnim ili hemijskim djelovanjem ili posredno, oslobađaju *algogene supstance* koje izazivaju osjećaj bola ili snižavaju prag nadražaja nociocptora.(6) Povećanje koncentracije K^+ ili H^+ u mikrookruženju nociocptora izaziva osjećaj bola. To se zbiva pri tkivnom oštećenju kada K^+ izlazi iz ćelija u vanćelijski prostor, odnosno pri ishemiji, kada se anaerobnim metabolizmom proizvodi mliječna kiselina. Pri velikim oštećenjima tkiva oslobađaju se različite supstance koje posreduju u reakcijama upale. Njihova brojna djelovanja uključuju i podsticaj osjećaja bola. Biogeni amini, *histamin* i *serotonin*, te peptid *bradikinin* podražuju nociceptore, ali i snižavaju njihov prag tako da pojačavaju djelovanje drugih nadražaja. *Prostaglandini*, sami po sebi ne izazivaju osjećaj bola, nego pojačavaju algogene efekte histamina i bradikinina. Pored efekta na nociocptore, posrednici upalnih reakcija uzrokuju vazodilataciju i povećavaju

propustljivost kapilara što dovodi do edema koji mehaničkim nadražajem nociceptora izaziva bol. Mehanizmi sinteze, oslobađanja i djelovanja posrednika upale povezuju bol sa drugim odbrambenim reakcijama organizma kao što su upala, hemostaza, tromboliza, temperatura, katabolička reakcija i imunološka odbrana. Sve te reakcije, uključujući i bol, faktori su cjelovite reakcije organizma na povredu. Ostali algogeni medijatori su *lekuotrijeni, citokini i spupstancija P*.

Osjećaj bola nastaje kroz 4 fiziološka procesa: **transdukcija, transmisija, percepcija i modulacija**. (7) Prvi proces u nastanku osjeta bola je **transdukcija**, koja predstavlja konverziju dejstva mehaničkog, termičkog ili hemijskog nadražaja u električni potencijal. Dejstvo ovih nadražaja mijenja propusnost membrane nociceptora za jone, a to dovodi do depolarizacije membrane i nastanka akcijskog potencijala. Za stvaranje bolnih signala postoji određeni receptorski prag. Kada je podržaj jači, u procese depolarizacije i repolarizacije uključuje se sve više nervnih završetaka, dakle nastaje i veći broj signala. Ta se pojava naziva *prostornom sumacijom*. S jačinom draži povećava se i brzina prenosa u pojedinim nervnim završecima, što se naziva *vremenskom sumacijom*. Te pojave učestvuju u određivanju vrste i kvaliteta bolnih osjećaja. **Transmisija** predstavlja prenos bolnih impulsa iz nociceptora u kičmenu moždinu i mozak. **Percepcija** predstavlja subjektivni osjećaj bola, pri čemu bol postaje svjesno iskustvo sa karakteristikama (jačina, lokalizacija i dužina trajanja). Za svjesnu percepciju bola odgovorni su primarni i sekundarni somatosenzorni korteks (parijetalni režanj). Limbički sistem bolu daje emocionalno-afektivnu komponentu. Za percepciju bola važni su prag nadražaja receptora za bol i tolerancija bola. Prag nadražaja bola predstavlja minimalni intenzitet bolnog podražaja koji dovodi do osjeta bola i sličan je kod većine ljudi. Tolerancija predstavlja stepen bola, koji izaziva patnju, individualna je i razlikuje se među polovima, starosnim grupama i kulturama. **Modulacija** predstavlja kontrolu i promjenu kvaliteta procesa transmisije bolnih signala do somatosenzorne kore. (8) Modulacija se ostvaruje endogenim opioidima i funkcijom silaznih puteva za kontrolu bola. Bol se iz perifernih senzornih receptora za bol do kičmene moždine prenosi aferentnim vlaknima tipa A β i C vlaknima (nemijelinizirana, čine 80% svih vlakana u nervu i prenose 20 puta sporije od mijeliniziranih). Vlakna za bol u kičmenu moždinu ulaze preko spinalnih ganglija i stražnjih korjenova spinalnih živaca i završavaju u sinapsama dorzalne sive mase. (9) Ovo čini prvi neuron (slika 1).



Slika 1. Transmisija bola (preuzeti iz researchgate.com)

Postsinaptička vlakna formiraju spinotalamički traktus, koji završava u medijalnim i lateralnim sklopovima jedara talamusa. Iz lateralnih jedara talamusa odlazi talamokortikalni put i završava u somatosenzornoj kori tjemnog režnja. Hipotalamus je mnogobrojnim vezama povezan sa ostalim dijelovima centralnog nervnog sistema (CNS), posebno su značajne veze sa limbičkim sistemom, preko kojih se aktivira stresni odgovor, a veze sa retikularnom supstancijom održavaju budnost.(10) Na cijelom putu bola od mjesta nastanka do kore velikog mozga brojni mehanizmi pojačavaju ili potiskuju osjećaj bola. U okolini nociceptora oštećenje tkiva dovodi do povećane napetosti mišića, bol, koji se javlja, izaziva vazokonstrikciju i ishemiju, a svi ovi faktori zajedno snižavaju prag bola. Aktivacija spinotalamičkih neurona zavisi od broja podraženih nociceptora, frekvencije njihovih impulsa i aktivnosti inhibicijskih neurona. U stražnjim rogovima kičmene moždine oslobađa se supstancija P, koja stimulše neurotransmisiju aktivirajući spinotalamičke neurone. Inhibicijski neuroni potiskuju prenos impulsa bola na spinotalamički put. Aktivacija inhibicijskih neurona moguća je na mjestu ulaska prvog neurona (neurotransmiteri: glicin, gamaaminobuterna kiselina i enkefalini) ili silaznim inhibicijskim sistemom (serotonergička vlakna, β endorfini). (11)

Projektovana bol se osjeća na mjestu koje nije stimulirano, već na nekom udaljenom mjestu. Najvjerojatniji mehanizam nastanka projektovanog bola je taj, što aksoni koji prenose informacije o bolu iz unutrašnjih organa konvergiraju i grade sinapsu sa senzornim neuronima II reda u zadnjim rogovima kičmene moždine, koji istovremeno primaju informacije od vlakana koji inervišu kožu. Visceralna bol potiče iz unutrašnjih organa, a nastaje kao posledica difuznog oštećenja zbog ishemije, hemijskog oštećenja, distenzije ili spazma šupljeg organa, a uzrok bola može biti i produžena kontrakcija glatkih mišića organa. Visceralni bol je difuzan, tup, slabo lokalizovan i često praćen visceralnim autonomnim refleksima (preznojavanje, mučnina).

Neuropatska bol

Prema definiciji IASP neuropatska bol se definiše kao „bol izazvan primarnom lezijom ili disfunkcijom nervnog sistema“.(12) Zavisno od mjesta lezije ili disfunkcije u nervnom sistemu neuropatska bol može biti centralnog ili perifernog porijekla. Etiološki faktori u nastanku neuropatskog bola su mnogobrojni: povrede, virusne infekcije, medikamenti- citostatici, metaboličke i autoimune bolesti. Pacijenti neuropatsku bol opisuju kao probadajući, žareći bol koji ima kvalitet strujnog udara. Posebni oblici neuropatskog bola su *kauzalnija (hronični regionalni bolni sindromi) i fantomska bol.*

Periferna senzitivizacija

Hiperalgija je stanje povećane osjetljivost na bol i pojačane percepcije bola, te predstavlja pojačan doživljaj stimulusa, koji inače nije bolan. Osnovni mehanizam perifernog neuropatskog bola čini senzitivizacija nociceptora, sa sniženjem praga nadražaja. Promjena u funkciji perifernih receptora nastaje zbog uticaja medijatora zapaljenja, koji se oslobađaju nakon povrede. To dovodi do stimulacije C-vlakana, koji stvaraju akcione potencijale koji se šire do perifernih nervnih završetaka, gdje dovode do otpuštanja neuropeptida. Otpušteni neuropeptidi izazivaju neurogenu upalu i senzitivizaciju nociceptora. Senzitivizacija nociceptora izaziva pojačan odgovor i

sniženje praga nociceptora na stimulaciju.(13)*Centralna senzitivizacija* predstavlja pojačan odgovor nociceptivnih neurona u CNS na pragovni ili subpragovni aferentni stimulus. Ova pojačana transmisija dovodi do niženja praga za bol, pojačanog odgovora na bol i širenja bola na susjedna tkiva.

Endogeni opioidi

Kada bolni signali dopiju do moždanog stabla ili talamusa oslobađaju se endogeni peptidi-opioidi. Opioid je supstanca koja ispoljava analgetičko dejstvo slično morfinu, vezujući se za opioidne receptore u mozgu i kičmenoj moždini i na taj način učestvuje u modulaciji bolnog impulsa. Postoje tri grupe neuroaktivnih peptida: endorfini, enkefalini i dinorfini. Postoje tri klase opioidnih receptora (mi, delta i kapa) za koje se vežu opioidi i široko su rasprostranjeni u CNS. Enkefalini se vežu za beta receptore, endorfini za mi receptore, a dinorfini za kapa receptore. Endorfini se oslobađaju u periakveduktalnoj sivoj masi, enkefalini u nuclei raphe, a dinorfini u spinalnim interneuronima. Presinaptička membrana u zadnjim rogovima kičmene moždine sadrži preko 70% endorfinskih i enkefalinskih receptora.(14)Vezivanje endogenih peptida za receptore dovodi do modulacije impulsa bola. Ovo vezivanje za receptor blokira oslobađanje neurotransmitera, inhibicijom influksa kalcijuma na presinaptičkom zavšetku i otvaranjem kalijumovih kanala, što izaziva hiperpolarizaciju neurona i inhibiciju daljeg prenosa bolnog signala. Pored opioidnih peptida u sistemu analgezije učestvuju i drugi neurotransmiteri: serotonin, noradrenalin i gama-aminobuterna kiselina-GABA. (tabela 1)

Tabela 1. Endogeni opioidni sistem

| FAMILIJA | ENKEFALIN | ENDORFIN | DINORFIN |
|-------------------------|------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| PREKURSOR | Pro-enkefalin | Pro-opiomelanokortin (POMC) | Pro-dinorfin |
| TRANSMITERI | Met-enkefalin, Leu-enkefalin | B-endorfin | Dinorfin A i B |
| RECEPTORI | DOR, MOR | MOR, DOR | KOR, MOR |
| ANATOMSKA MJESTA | Supraskinalno, Spinalno,Periferno | Supraskinalno, Periferno | Spinalno, Supraskinalno |
| EFEKTI | Analgezija, Respiratorna depresija | Analgezija, Hormonska regulacija | Analgezija, Disforija, Diureza |

Silazni inhibitorni sistem bola porijeklom je iz periakveduktne sive mase srednjeg mozga, koja je povezana sa nukleus raphe magnum. Odatle dolaze silazne serotoninergičke niti koje završavaju na ćelijama zadnjih rogova kičmene moždine. Vjerovatno oslobađanje β -endorfina u periakveduktnoj sivoj masi potiče aktivnost silaznog inhibitornog sistema bola. Moguće je da silazne serotoninergičke niti neposredno potiskuju aktivnost nocioceptornih neurona spinotalamičkih puteva, ali je vjerovatnije da to rade aktivacijom inhibitornih neurona koji luče encefaline.(15) Adrenergički silazni inhibitorni put polazi iz locusa ceruleusa. Adrenergički impulsi tog puta imaju u kičmenoj moždini analgetički efekat djelujući preko α -receptora. Brojni faktori mogu djelovati na aktivnost silaznih mehanizama inhibicije bola. Uopšteno, bolni podražaji i stres povećavaju, a strah, depresija i tjeskoba smanjuju aktivnost tih mehanizama.(16)

Gate control teorija bola

Wall i Melzack su 1965. godine prikazali tzv. teoriju kontrole bola na ulazu, po kojoj se impuls za bol modulira (inhibira ili ekscitira) na nivou kičmene moždine.(17) Transmisija kroz sinapsu senzornog neurona I i II reda zavisi od odnosa u natjecanju između svih vlakana koji prenose impuls bola. U lamini V stražnjih rogova kičmene moždine nalaze se transmitterski T-neuroni, na koje djeluju tanka mijelinska $A\delta$ vlakna, nemijelinska C-vlakna i debela $A\beta$ vlakna. Nadražena debela, mijelinska $A\beta$ ekscitiraju inhibitorni interneuron, te se signal za bol ne prenosi na transmitterski T-neuron, pa se ulaz zatvara i nestaje osjećaj bola. Tanka mijelinska $A\delta$ vlakna i C mijelinska vlakna dovode do inhibicije inhibitornog interneurona, otvara se ulaz i nastaje osjećaj bola.(18)

Literatura:

1. IASP Terminology - IASP Iasp-pain.org. 2018.
2. Chen J. History of pain theories. Neuroscience Bulletin. 2011;27(5):343-350.
3. Pain NCCIH. 2018
4. Meißner W, Komann M, Erlenwein J, Stamer U, Scherag A. The Quality of Postoperative Pain Therapy in German Hospitals. Deutsches Aerzteblatt Online. 2017;.
5. Gan T. Poorly controlled postoperative pain: prevalence, consequences, and prevention. Journal of Pain Research. 2017;Volume 10:2287-2298.

6. Saikia P, Singh P, Lahakar M. Prevalence of acute post-operative pain in patients in adult age-group undergoing inpatient abdominal surgery and correlation of intensity of pain and satisfaction with analgesic management: A cross-sectional single institute-based study. *Indian Journal of Anaesthesia*. 2016;60(10):737.

7. Lin T, Smith T, Pinnock C. *Fundamentals of anaesthesia*. 3rd ed. New York: Cambridge University Press; 2009.

8. Puljak L, Sapunar D. Fenomen boli - anatomija, fiziologija, podjela boli. *Medicus*. 2014;23(1):7-13.

9. Lovich-Sapola J, Smith C, Brandt C. Postoperative Pain Control. *Surgical Clinics of North America*. 2015;95(2):301-318.

10. Orr P, Shank B, Black A. The Role of Pain Classification Systems in Pain Management. *Critical Care Nursing Clinics of North America*. 2017;29(4):407-418.

11. Millan M. The induction of pain: an integrative review. *Progress in Neurobiology*. 1999;57(1):1-164.

12. Justin Choi M. Inflammation: Causes, symptoms, and treatment [Internet]. *Medical News Today*. 2018 [cited 11 October 2018].

Available from: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/248423.php>

13. Woolf C, Mannion R. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *The Lancet*. 1999;353(9168):1959-1964.

14. McEntire D, Kirkpatrick D, Dueck N, Kerfeld M, Smith T, Nelson T et al. Pain transduction: a pharmacologic perspective. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2016;9(8):1069-1080.

15. Schaible H, Richter F. Pathophysiology of pain. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2004;389(4).

16. American pain society [Internet]. *Americanpainsociety.org*. 2018 [cited 14 October 2018]. Available from: <http://americanpainsociety.org/uploads/education/frontmatter.pdf>

17. Hall J. *Guyton and Hall textbook of medical physiology*. Elsevier; 2016.

18. Benarroch E. Endogenous opioid systems: Current concepts and clinical correlations. *Neurology*. 2012;79(8):807-814.

FARMAKOTERAPIJA BOLA

D.Golić

” *Sedare, dolorem-divinum opust est* “ , smiriti bol- božansko je djelo, ova stara latinska izreka ima svoj puni značaj i danas. Zaista, ništa nije tako zahvalno kao što je otkloniti bol. (1)

Osnovni principi analgezije (Svjetske Zdravstvene Organizacije -SZO) su:

1. **By the mouth**- oralna primjena lijekova kao najjednostavniji i neinvazivni put
2. **By the clock**- prema satnici
3. **By the ladder**- analgetska ljestvica SZO
4. **For the individual**- individualni pristup
5. **Attention to detail**- pažnja na detalje

Prije započinjanja terapije neophodno je utvrditi jačinu bola. Intenzitet bola se procjenjuje na osnovu različitih vizuelnih i brojčanih skala (slika 1), te se prema stepenicama boli SZO započinje sa odgovarajućom terapijom. Početna terapija mora biti u skladu sa jačinom bola (napr. ako je bol intenziteta 6 ordinirati blagi opioidni analgetik uz NSAID uz pridržavanje satnice sledeće doze, a ne čekati da pacijenta ponovo zaboli). Takođe, bitno je razlikovati bol koji je uzrokovan stimulacijom nociceptivnih receptora tj. bol koji se prenosi preko intaktnih neuroloških puteva (nociceptivni bol) i bol koji je uzrokovan oštećenjem neuronskih struktura, koji često uključuju neuralnu supersenzitivnost (neuropatski bol).

Procjena jačine bola:

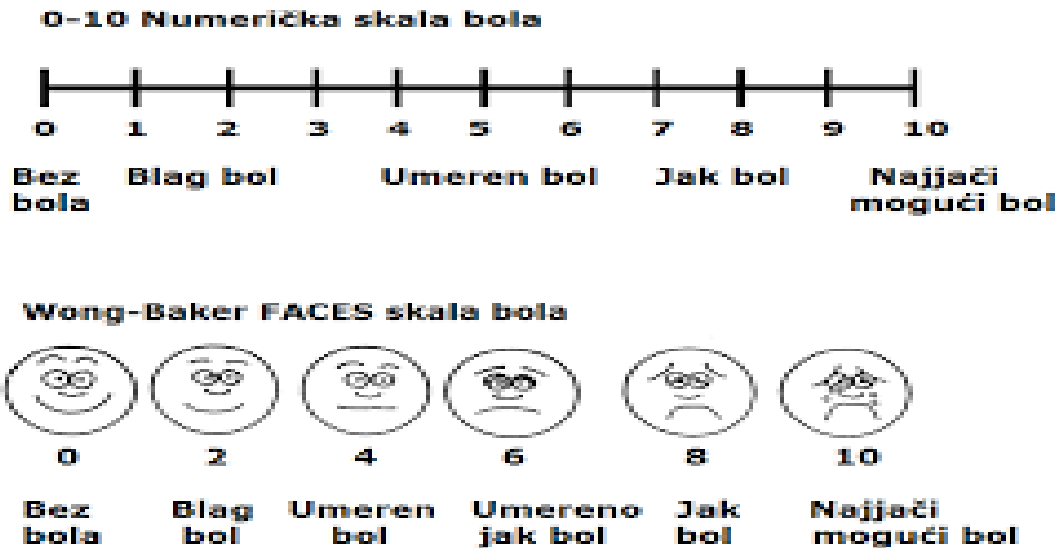
U procjeni intenziteta bola upotrebljavaju se sledeće skale:

1. Wong-Baker skala sa upotrebom izraza lica –pogodna kod pedijatrijskih bolesnika, i pacijenata koji nisu u stanju da govore ili su poremećenog stanja svijesti.

2. Numerička skala bola od 0-10

-Vizuelno analogna skala (VAS)

- Verbalna skala jačine bola

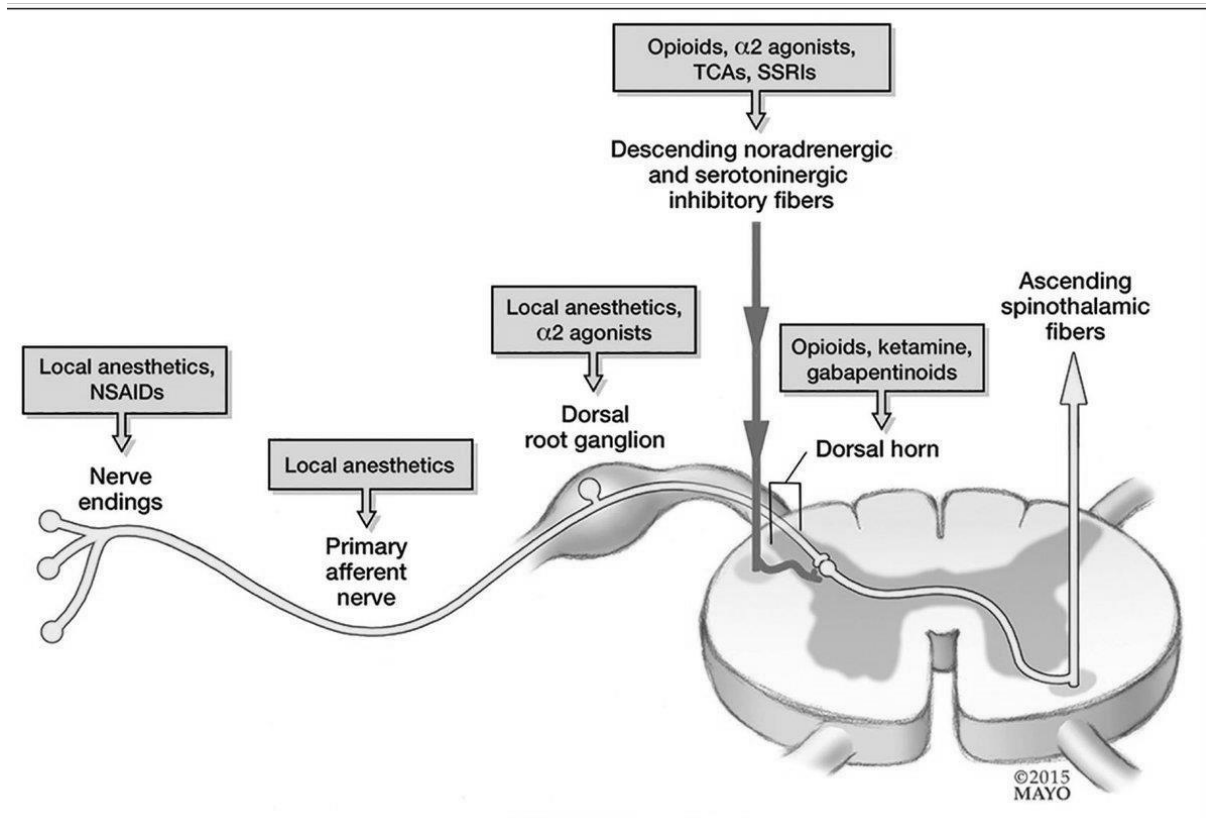


Slika 1. Skale jačine bola

Tabela 1. Analgetska ljestvica SZO

| STEPEN I | STEPEN II | STEPEN III | |
|--|--|---|--|
| Blaga bol VAS 1-3 | Blag do umjeren bol VAS 4-6 | Umjeren do jak bol VAS 7-10 | Koanalgetici |
| Neopioid (Paracetamol, NSAID) +/- koanalgetik | Slab opioid (kodein, oksikodon, tramadol) +/- naopioid +/- koanalgetik | Jak opioid (morfin, metadon, fentanil) +/- neopioid +/- koanalgetik | Antidepresivi Antikonvulzivi Kortikosteroidi Miorelaksanti Antispazmolitici Antibiotici Hormoni Bifosfonati Antiemetici laksativi |

Prema skali, bol od 1-3 je blagi bol, koji se liječi neopioidnim analgeticima, bol od 4-6 je umjeren i liječi se slabim opioidima, neopioidima i koanalgeticima, a u liječenju jakog bola (7-10) koristi se jak opioidni analgetik, neopioid uz koanalgetik i eventualne interventne procedure. (2) Farmakoterapija bola je usmerena prema patogenetskim mehanizmima transmisije kao što su: nocicepcija, periferna senzitivacija, ektopična aktivnost, centralna senzitivacija, smanjena inhibicija i dr. (slika 2, Tabela 1)



Slika 2. Mjesto djelovanja medikamenata u terapiji bola (preuzeto iz researchgate.com)

KLASIFIKACIJA LIJEKOVA

Analgetici se tradicionalno dele na neopioidne, opioidne i adjuvantne analgetike, dok se nove podjele zasnivaju na mehanizmima dejstva. U terapiji bola često se kombinuju lekovi sa različitim mehanizmima dejstva čime se postiže njihova veća efikasnost i bezbjednost. Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAIL) blokiraju enzim ciklooksigenazu, inhibišu sintezu prostanglandina i sprečavaju perifernu i centralnu senzitivaciju. Između pojedinih NSAIL nema značajnih razlika u efikasnosti, ali postoje razlike u vrsti i incidenciji neželjenih dejstava. Opioidi su veoma efikasni analgetici, jer deluju putem više različitih mehanizama: inhibišu ekscitaciju nervnih završetaka na periferiji, inhibišu transmisiju bola u zadnjem rogu kičmene moždine, aktiviraju descendentne inhibitorne puteve bola i mijenjaju emotivnu reakciju na bol.

NEOPIOIDNI ANALGETICI

Neopioidni analgetici djeluju protiv bolova kao što su zubobolje, glavobolje, artralgijske, mialgijske, fibromialgija, odnosno na bolove 1-3 na numeričkoj skali. Manje su efikasni od opioida, ali dopunjavaju njihovo dejstvo, te omogućavaju da se doza opioida smanji kod jačih bolova. Djeluju i antiinflamatorno pa se nazivaju i antiinflamatorni lijekovi. Ne djeluju kod neuropatskih bolova.

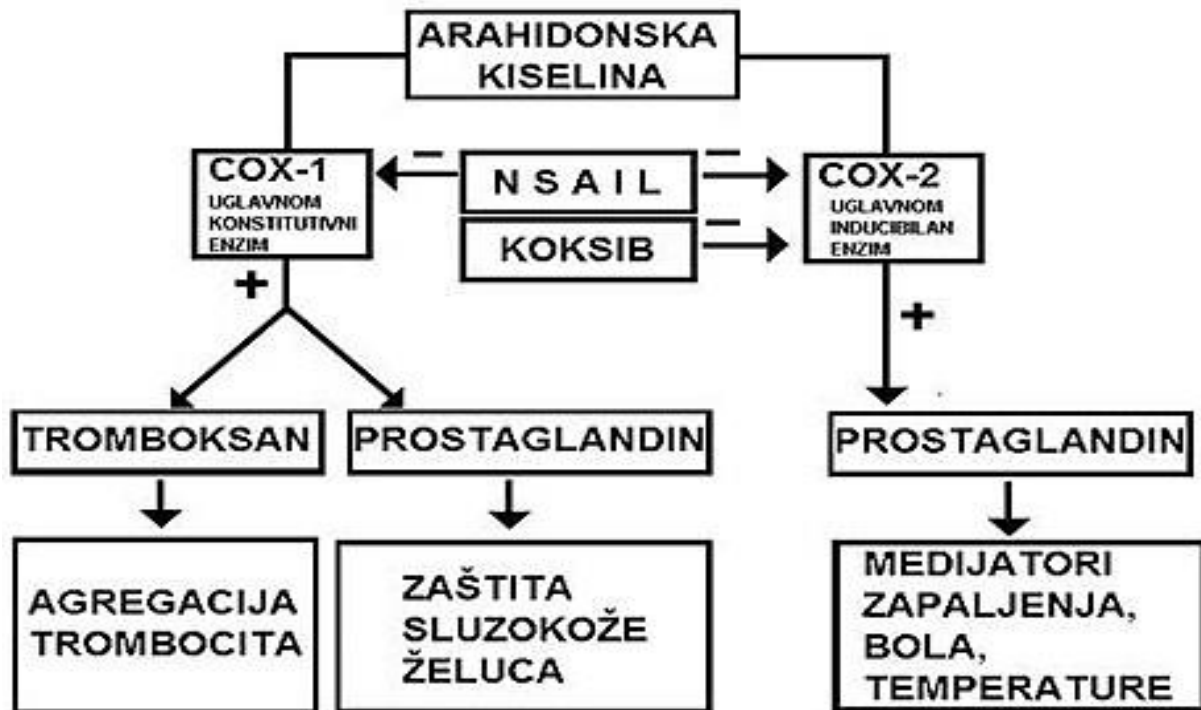
Paracetamol

Paracetamol je derivat fenola, koji ima analgetsko i antipiretičko dejstvo, ali nema antiinflamatorno. Koristi se u terapiji blagih i umjerenih bolova. Ne vezuje se ekstenzivno za albumine, prolazi krvno moždanu barijeru. Koristi se za bolove do 6 na numeričkoj skali, može da se kombinuje sa kodeinom, tramadolom i NSAID. Dobro se kombinuje sa NSAID. Zbog svog centralnog dejstva u primeni paracetamola nema komplikacija kao kod drugih NSAID (ulceracija GITa, smanjene funkcije trombocita, promjene u glomerularnoj filtraciji bubrega). Metabolize se u jetri konjugacijom sa glukuronskom i sumpornom kiselinom. Doza 0,5-1 gr x 4-6/dan max 4 gr. (3) Neželjena dejstva: hepatotoksičnost doze veće od 8gr/dan, nefrotoksičnost, hemolitička anemija. Antidot je Acetilcistein. Značajne interakcije: alkohol, antiepileptici – hepatotoksičnost, Varfarin- paracetamol 2g duže od 7 dana, može doći do porasta efekta varfarina.

Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAID)

Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAID) mogu se klasifikovati prema hemijskoj strukturi ili mehanizmu dejstva. Stariji NSAID bili su poznati prije otkrića mehanizma dejstva, pa je njihova klasifikacija zasnovana na hemijskoj strukturi, dok su noviji lijekovi iz ove grupe klasifikovani prema mehanizmu dejstva. Glavni mehanizam dejstva NSAID je inhibicija sinteze prostanglandina na periferiji i u CNS-u. Prostanglandini (PG) doprinose perifernoj i centralnoj senzitivizaciji i snižavaju prag za bol. PG ostvaruju ova dejstva preko prostanglandinskih receptora koji su vezani za G protein. Proprioceptivna dejstva ostvaruju PGE2 i PGI2. NSAID inhibišu enzim ciklooksigenazu (COX) koji metabolize arahidonsku kiselinu do PG i tromboksana (TXA2). Postoje dva glavna izoenzima ciklooksigenaze, koji su nazvani ciklooksigenaza-1 (COX-1) i ciklooksigenaza-2 (COX-2). COX-1 je konstitutivni enzim koji je prisutan u većini tkiva i stvara prostanglandine koji imaju ulogu u održavanju homeostaze. COX-1 je odgovorna za sintezu tromboksana u trombocitima i prostanglandina u gastrointestinalnom traktu (stimulišu stvaranje sluzi i inhibišu lučenje hlorovodonične kiseline). Enzim COX-2 je inducibilan, što znači da se indukuje u zapaljenjskim ćelijama kada su one u stanju aktivacije. (5) Međutim, COX-2 stvara se i u fiziološkim uslovima (sinteza prostaciklina), a neki prostanglandini koje stvara COX-1 imaju ulogu u inflamaciji. NSAID mogu biti neselektivni inhibitori enzima COX-1 i COX-2 ili selektivni inhibitori COX-2 (koksibi) (Slika 3). Neopioidni analgetici pored primarnog mehanizma dejstva preko inhibicije COX, aktiviraju i druge mehanizme. Naime, pokazano je da stupaju u interakciju sa endokanabinoidima, azot monoksidom, serotonergičkim, noradrenergičkim i holinergičkim sistemom. Takođe, NSAID dejstvom na jonske kanale (voltažno-zavisne Na⁺, voltažno-zavisne

Ca²⁺ kanale L tipa, voltažno-zavisne i ligand-zavisne K⁺ kanale, TRP jonske kanale i dr.) mogu da ostvare analgetička, ali i neželjena dejstva. NSAIL se bitno razlikuju u vrsti i incidenci neželjenih dejstava.



Slika 3. Mehanizam dejstva NSAIL

To je u najvećoj mjeri posledica razlike u selektivnosti ovih lijekova prema izoenzimima ciklooksigenaze (COX-1, COX-2). Generalno, NSAIL ispoljavaju značajna neželjena dejstva na gastrointestinalnom, kardiovaskularnom sistemu i bubrezima. Također, mogu da produže vrijeme krvarenja i pogoršaju bronhijalnu astmu. Koksibi ispoljavaju manje neželjenih dejstava na gastrointestinalnom traktu od neselektivnih inhibitora ciklooksigenaze i ne inhibišu agregaciju trombocita. Također, koksibi su bezbedni kod pacijenata sa astmom izazvanom aspirinom. (6) Pri izboru neopioidnog analgetika treba voditi računa o neželjenim dejstvima koja se javljaju pri terapijskim dozama (npr. gastrointestinalni, renalni i kardiovaskularni neželjeni efekti), stanju pacijenta (npr. trombocitopenija, hipovolemija), pratećim oboljenjima (npr. astma, oboljenja kardiovaskularnog, gastrointestinalnog sistema, bubrega, jetre), kao i interakcijama sa drugim lekovima (npr. varfarin, aspirin). Primena NSAIL udružena je sa kardiovaskularnim rizicima. To je prvo pokazano za koksibe, a poslednjih godina i za neselektivne (tradicionalne) NSAIL. Od 2005. godine, svi NSAIL u uputstvu za lijek sadrže upozorenje da mogu povećati rizik od ozbiljnog kardiovaskularnog događaja, infarka miokarda i moždanog udara. (7) Rizik od infarka miokarda povećan je već u prvoj nedjelji primene i raste sa povećanjem doze. Sa dužom primenom ovih lijekova, rizik se povećava. Iako su svi pacijenti koji koriste NSAIL pod izvjesnim rizikom od

kardiovaskularnog događaja, on je najveći kod pacijenata koji već imaju kardiovaskularne faktore rizika ili oboljenje, a posebno kod onih koji su nedavno imali kardiovaskularni događaj. Stoga, nestabilna angina pectoris, srčana slabost, hipertenzija, hiperlipidemija i dijabetes; prethodni infarkt miokarda; nedavna bypass operacija na srcu; i nedavna ugradnja vaskularnog stenta povećaće rizik od kardiovaskularnih neželjenih događaja izazvanih NSAIL. Ne preporučuje se primjena svih oralnih NSAIL unutar 3- 6 meseci od akutnog kardiovaskularnog događaja ili intervencije. Kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda, koronarnom bolešću, ili faktorima rizika za kardiovaskularno oboljenje, American College of Cardiology/American Heart Association preporučuje stepenasti pristup terapiji bola. Prvu stepenicu čine: paracetamol, aspirin, tramadol, opioidni analgetici (kratkotrajna primena); drugu stepenicu: neacetilovani salicilati; treću stepenicu: neselektivni NSAIL (naproksen); četvrtu stepenicu: NSAIL sa izvesnim stepenom COX-2 selektivnosti i na kraju, poslednja opcija su COX-2 selektivni NSAIL. I kod pacijenata sa niskim rizikom od trombotičnih događaja propisuje se najmanja doza NSAIL potrebna za kontrolu simptoma. Pacijentima sa povećanim rizikom od trombotičnih događaja propisuje se aspirin i dodaju se inhibitori protonske pumpe. Ipak, dodavanje aspirina možda neće biti dovoljno za sprečavanje trombotičnog događaja. Treba pratiti pojavu hipertenzije, edema, pogoršanje bubrežne funkcije i krvarenje iz gastrointestinalnog trakta.(8) Ukoliko nastupe neželjena dejstva, treba razmotriti mogućnost smanjenja doze ili obustave leka i davanja drugog leka ili alternativnog tretmana, u zavisnosti od kliničkih okolnosti. Stepem kardiovaskularnog rizika zavisi i od vrste NSAIL. Kardiovaskularni rizik kod primene visokih doza diklofenaka i verovatno ibuprofena sličan je riziku od koksiba, dok su visoke doze naproksena, prema nekim studijama, udružene sa manjim rizikom. Poslednjih godina sve je više dokaza koji povezuju i ibuprofen i naproksen sa povećanim rizikom od kardiovaskularnih događaja. Svi NSAIL antagonizuju antihipertenzivni efekt beta blokatora, vazodilatatora, inhibitora angiotenzin-konvertujućeg enzima i diuretika.(9)

| Lijek | Doza | Neželjeni efekti | Bubrežna funkcija |
|------------------|--|---|---|
| ANALGETIK | | | |
| Paracetamol | 500mg-1g svakih 4-6 sati, max 4g /dan. | Alergijski osip. Monitoring hepatičke funkcije! | 10-50: bez promjene < 10: 500mg-1g svakih 6-8 sati |
| NSAIL | | | |
| Ibuprofen | 400mg svakih 4-6 sati, max 3,2g /dan. | Kardiovaskularni sistem, GIT, alergijski osip, bronhospazam, dispneja. Monitoring hepatičke funkcije (ALT i AST)! | 10-50: bez promjene, ali ako je moguće izbjegavati <10: bez promjene, ali samo kod dijalize |
| Ketoprofen | 50-100mg x2 /dan, max 200mg /dan. | Kardiovaskularni sistem (hipertenzija, edem), efekti na GIT, nefrotoksičnost, . Korekcija doze kod hepatičke disfunkcije! | 10-50: bez promjene, ali ako je moguće izbjegavati <10: bez promjene, ali samo kod dijalize |

| | | | |
|-------------|--|---|--|
| Naproxen | 500mg svakih 12 sati, max 1g /dan. | Neutropenija, trombocitopenija, palpitacija, hiperkalijemija, konvulzija, glavobolje Monitoring hepatičke funkcije! Oprez kod starijih pacijenata. | 10-50: bez promjene, ali ako je moguće izbjegavati <10: bez promjene, ali samo kod dijalize |
| Diklofenak | 75-150mg /dan podijeljeno u 2-3 doze, max 150mg/dan. | Glavobolja, efekti na GIT, vrtoglavica, alergijski osip. Monitoring hepatičke funkcije! | 10-50: bez promjene, ali ako je moguće izbjegavati <10: bez promjene, ali samo kod dijalize |
| Indometacin | 75-150mg dnevno podijeljeno u 3-4 doze, max 200mg dnevno. | Mučnina, povraćanje, ulceracije, krvarenje, glavobolja, vrtoglavice, edem, hipertenzija, alergijske reakcije. | 10-50: bez promjene, ali ako je moguće izbjegavati <10: bez promjene, ali u upotrebi samo kod hronične bubrežne insuficijencije 5. stadijum ili kod dijalize |

Tabela 2. Najčešće upotrebljavani neopiodni analgetici

OPIOIDNI ANALGETICI

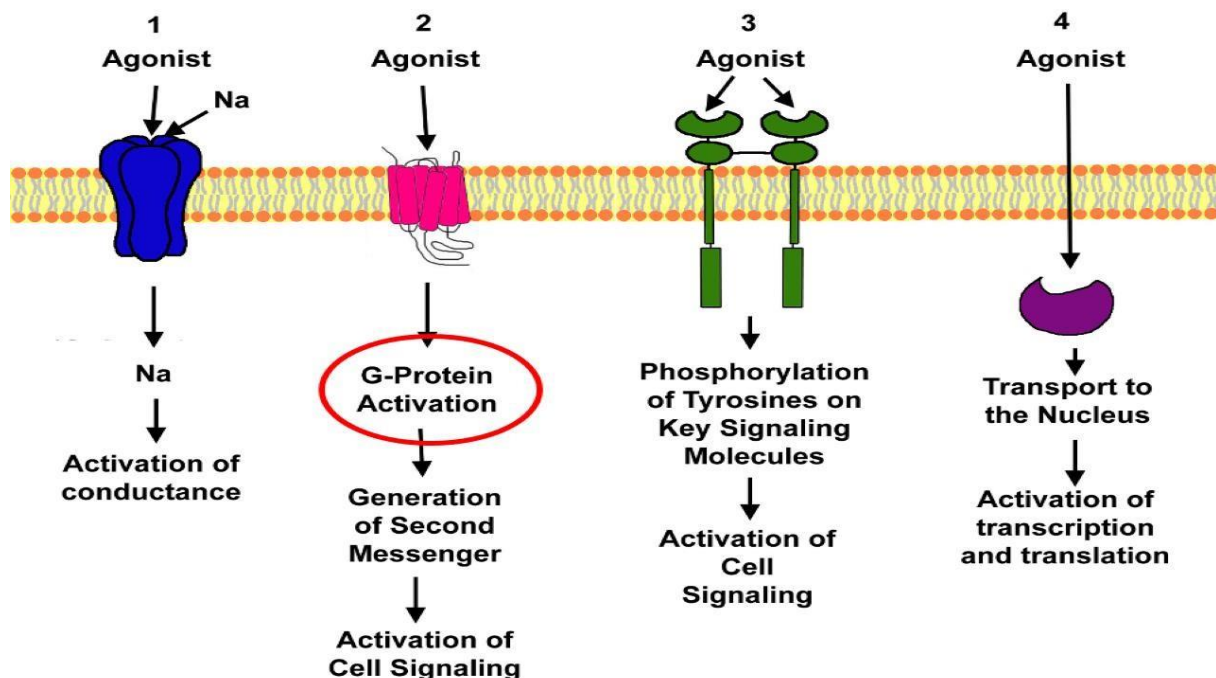
Opioidi se koriste za lečenje umjereno do izrazito jakog bola, kako akutnog tako i hroničnog. Svoj efekat ostvaruju vezivanjem za specifične receptore u centralnom nervnom sistemu i perifernim tkivima. Aktivacija opioidnih receptora inhibira centralno i periferno presinaptičko oslobađanje i postsinaptički odgovor na ekscitatorne neurotransmitere (Acetil-holin, supstancija P).(10) Receptori u perifernim tkivima su uglavnom odgovorni za sporedne efekte (opstipaciju, porast pritiska u bilijarnim putevima itd). Po načinu dobijanja se dijele na prirodne, semisintetske i sintetske. Prema jačini ili potentnosti dele se na jake, intermedijalne i slabe, a po načinu dejstva na čiste agoniste, parcijalne agoniste i antagoniste. Mogu se podeliti i na opioide sa brzim i sporim nastankom i prestankom dejstva. Opioidi se mogu brzo i kompletno apsorbovati sa različitih mesta. Svi opioidi (osim remifentanila) se metabolišu u jetri. U tretmanu kancerskog bola treba koristiti čiste agoniste. Za tretman akutnog postoperativnog bola ili bola prouzrokovanog povredom opioidi se uglavnom primenjuju parenteralno. Nagli prekid opioidne terapije može izazvati znake fizičke zavisnosti, te terapiju treba smanjivati postupno prvo za 50-75% , pa za oko 20% na dan. Opioidi se klasifikuju kao prirodni, polusintetski i sintetski. Prirodni (morfin, kodein), polusintetski su derivati morfina kod kojih je napravljena jedna ili nekoliko izmjena, a sintetski se klasifikuju u 4 grupe; morfinski derivati (levorfanol), metadonski derivati (metadon, dpropoksifen), benzomorfani (fenazocin, pentazocin) i fenilpiperidinski derivati (fentanyl, alfentanil, sufentanil i remifentanil).

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

Tabela 3. Podjela opioidnih analgetika

Na osnovu interakcije sa opioidnim receptorima mogu se klasifikovati kao agonisti koji stimulišu receptore do maksimuma (morfin, kodein), parcijalni agonisti stimulišu receptore, ali ne do maksimuma (buprenorfin hidrohlorid) i antagonisti vežu se za receptore, ali ih blokiraju (nalokson, naltrekson), agonist-antagonist istovremeno djeluju na različite subtipove receptora i na nekim ostvaruju dejstvo agoniste a na nekim antagoniste.(11)

Organizam raspolaže sposobnošću da kao reakciju na bol oslobodi endogene opioide. Enkefalin, β endorfin i dinorfin identifikovani su kao endogeni agonisti za opioidne receptore i prouzrokuju analgetičko djelovanje. (12)



Slika 4. Opioidni receptori (preuzeto researchgate.com)

Opioidi se vezuju za specifične receptore iz familije receptora vezanih za G protein (guanozin trifosfat regulatorni protein) ćelijskih membrana u centralnom nervnom sistemu (CNS-u) i perifernim tkivima i tako ispoljavaju svoje dejstvo na senzorni i afektivni aspekt bola, kao i mnoge druge funkcije (termoregulaciju, disanje, neuroendokrinu funkciju, GI motilitet i imuni odgovor). Oni: inhibiraju prenos bolnog impulsa do kičmene moždine, aktiviraju descendne inhibitorne puteve koji moduliraju transmisiju u kičmenoj moždini, mijenjaju aktivnost limbičkog sistema.(Slika 4) Opioidni receptori su glikoproteini koji se nalaze u ćelijskoj membrani ćelija CNS-a, gastrointestinalnog trakta (GIT), pluća, kardiovaskularnog sistema (KVS) i mokraćne bešike. Postoje 4 glavne grupe opioidnih receptora kao i razni subtipovi ovih receptora. μ - (μ_1 , μ_2 , μ_3 , MOR, MOP) - mi receptori; Agonisti su morfin, met-enkefalin, β -endorfin i fentanil. Efekti koji se ostvaruju su: euforija, supraspinalna analgezija, respiratorna depresija, fizička zavisnost, mišićni rigiditet. Supraspinalna analgezija se ostvaruje preko μ_1 , a spinalna analgezija i respiratorna depresija preko μ_2 , dok se imuna supresija indukovana opioidima ostvaruje

preko μ_3 receptora. κ (OP2, KOR, KOP) - kapa receptori; Agonisti su ketociklazocin, morfin, nalbufin, butorfanol, dinorfin, oksikodon. Efekti: spinalna analgezija, sedacija, zavisnost. κ_3 je originalni receptor nalorfina. δ (OP1, DOR, DOP) - delta receptori; Agonisti su leu-enkefalin i β -endorfin. Efekti: spinalna analgezija, promena ponašanja, epileptogena aktivnost. Identifikovani su u crijevima i CNS-u. (13) **Apsorpcija** Opioidi se mogu brzo i kompletno apsorbovati sa različitih mjesta i ispoljiti svoje dejstvo, te se mogu primijeniti: oralno (oksikodon, hidrokodon, kodein, tramadol, morfin, hidromorfon, metadon); preparati za oralno davanje često kombinuju opioide sa drugim lekovima. Oralni i transdermalni put se bira za liječenje hroničnog bola. Dostupnost opioida datih oralno je 20-40% zbog brzog efekta prvog prolaza (metabolizam u jetri). Rektalno (sporo oslobađajući-SR morfin, rastvor metadona); doza je obično ista kao oralna, ali je povremeno potrebno prilagođavanje. Subkutano (morfin, hidromorfon, oksikodon, diamorfin, fentanil, meperidin). Ovaj put se primenjuje često kod kancerskog bola gde oralni put nije više moguće koristiti. Subkutano se lek inicira obično na 5-7dana. Ovaj put se može koristiti i za kontinuiranu infuziju, i pacijentom kontrolisanu analgeziju (PCA). Intramuskularno IM (hidromorfon, morfin, meperidin); najviši nivo u plazmi se dostiže za 20- 60min. Nerado se koristi zbog bola koji izaziva injekcija, nepredvidive apsorpcije i fibroziranja tkiva. Transmukozno (fentanilske lizalice); brza analgezija i sedacija (za oko 5min). Transdermalno (fentanilski flasteri); efekat zavisi od površine flastera i kvaliteta kože; plato serumske koncentracije se dostiže za 14-24h i održava se 72h. Intravenski IV (intermitentni bolusi, infuzija, PCA) Intratekalno (čist lijek bez konzervansa) u kombinaciji sa lokalnim anestheticima (fentanil 5-25mcg i traje kratko (1-6h) kao posle IV primene; morfin-100-300mcg, hidromorfon, diamorfin 100-250mcg; efekat morfina i diamorfina traje duže (12-24h) ali češće može doći do odložene respiratorne depresije, svraba i urinarne retencije); jednokratna primena daje malo prednosti u odnosu na ostale puteve primene, a kateter tehnika je povezana s potencijalnim brojnim komplikacijama; Epiduralno (morfin, hidromorfon) u kombinaciji sa lokalnim anestheticima. (14)

Analgetska snaga različitih opioidna (morfin=1)

| Opioid | jačina |
|---------------|---------------|
|---------------|---------------|

VRLO JAKI

| | |
|---------------------|----------------|
| Sufentanil | 1,000 |
| Fentanil | 100-300 |
| Remifentanil | 200 |
| Alfentanil | 40-50 |

| | |
|--------------------|--------------|
| Buprenorfin | 10-40 |
| Oksimorfon | 12-15 |

JAKI

| | |
|---------------------|-------------|
| Butorfanol | 8-11 |
| Hidromorfon | 7-10 |
| Levometaodon | 2 |
| Metadon | 1,5 |
| Morfin | 1 |

SLABI

| | |
|-------------------|------------|
| Pentazocin | 0,3 |
| Kodein | 0,2 |
| Petidin | 0,1 |

VRLO SLABI

| | |
|-------------------|------------------|
| Levalorfan | 0,07-0,1 |
| Tramadol | 0,05-0,09 |

Tabela 4. Jačina opioida

Opioidi imaju brojne neželjene efekte. Najopasnije dejstvo je depresija disanja, a stariji bolesnici naročito ako koriste i benzodijazepine su posebno osjetljivi na ovu nuspojavu. Ovo djelovanje opioida je zavisno od doze. Depresija disanja je direktno proporcionalna analgetičkoj potenciji opioida, tako da pri davanju slabih opioida (tramadol) ne treba očekivati znatnu depresiju disanja. Direktno depresivno dejstvo na respiratorni centar u meduli, usled smanjene osjetljivosti na CO₂, dovodi do smanjenja broja respiracija, smanjenje respiratornog i minutnog volumena, a nekada i do nastanka periodičnog disanja. Iako se dejstvo opioida obično smanjuje (ublažava) redistribucijom i jetrenim

metabolizmom, više nego urinarnom ekskrecijom, adekvatnost bubrežne funkcije može uticati na trajanje dejstva opioida. U bubrežnoj insuficijenciji, depresivno respiratorno svojstvo morfinskog metabolita morfin-6-glukuronida (M6G) postaje evidentnija, jer dolazi do njegovog nakupljanja. M6G je nešto slabiji respiratorni depresor od morfina. Antitusičko djelovanje posljedica je inhibicije podražaja centra za kašalj u produženoj moždini. Stimulacijom parasimpatičkog dijela n. oculomotorijusa dovode do suženja papile.(16) Svrab uzrokovan opioidima smatra se da nastaje kao posljedica centralnog mehanizma posredovan receptorima, a ne kao posljedica oslobađanja histamina, jer opioidi koji ne oslobađaju histamin takođe izazivaju svrab. Dejstvo na GIT se ispoljava smanjenjem motiletet crijeva i izazivaju opstipaciju. Tonus sfinktera je pojačan a gastrična sekrecija smanjena, pa je pasaža usporena. Povećavaju tonus glatke muskulature žučne kese, urinarnog trakta i bronhiola. Uzrokuju vazodilataciju arteriola i smanjuju perifernu rezistenciju te imaju hipotenzivni efekat. Hipotenzivni efekat opioida potpomaže i oslobađanja histamina iz bazofilnih ćelija.(17) U dejstva opioda koja nisu posredovana opioidnim receptorima ubrajaju se i drhtavica, oslobađanje histamina- urtikarija i svrabež. Opioidi uzrokuju toleranciju i psihičku zavisnot. Djelovanje na KVS dovode do bradikardije, koja je primarno posredovana preko CNS. Asistolija može pratiti bradikardiju izazvanu opioidima. Mogu deprimirati i srčano provođenje, direktnim dejstvom na membranu. Ali su klinički slučajevi poremećenog sprovođenja koji se povezuju sa opioidima veoma rijetki, ali se češće mogu javiti u prisustvu blokatora kalcijumovih kanala ili β blokatora. (18) Neuroendokrini efekti je zasniva na sposobnosti redukcije odgovora na stres modulacijom nociocepcije. Opioidi su inhibitori osovine hipofiza–nadbubreg, te samim tim sprečavaju oslobađanje hormona stresa. Smanjuju imuni odgovor, te lučenje FSH, LH, ACTH i testosterona. (19)

Tramadol

Tramadol je sintetski analgetik sa centralnim analgetičkim dejstvom. Mehanizam dejstva svrstava ga u atipične opioide, jer ispoljava dvostruko analgetsko djelovanje –sa jedne strane opioidno agonist μ receptora, a sa druge strane ne opioidno (stimulacija antinociocepcije)-inhibitor noradrenalinskih i serotoninskih receptora, što dovodi do sinergičkog analgetskog djelovanja i benefita u terapiji bola. Brzo se reapsorbuje, djeluje već nakon 30 min, max dejstva posle 1-2 h, dejstvo traje 5-6 h. Spektar djelovanja obuhvata nociceptivni i neuropatski bol. Za postoperativnu bol pokazuje doznu zavisnosti u odnosu na analgeziju. Koristan je kod pacijenata sa slabom kardiopulmunalnom funkcijom, uključujući stare, gojazne i pušače, te pacijente koji ne smiju da koriste NSAIL. Efikasno smanjuje bol kod traume, spazma glatke muskulature, AIM. Kod kancerskog bola najbolji je kod pacijenata sa koštanim metastazama. Ima veliki afinitet za tkiva s volumenom distribucije 200m -300 ml, a vezivanje za proteine iznosi 20%. Izlučuje se preko bubrega, te se doze smanjuju u bubrežnoj i jetrenoj isuficijenciji. Eliminacijsko $t_{1/2}$ iznosi 5h. Max dnevna doza 400mg. Dozira se 50-100mg na 4-6 h, može se kombinovati sa Paracetamolom, NSAIL, Metamizolom. Kontraindikacije: preosjetljivost, ovisnost o opijatima, akutna intoksikacija alkoholom, hipnotici, za vrijeme ili nakon MAOI terapije, karbamazepin smanjuje serumsku koncentraciju tramadola.

Nuspojave: mučnina, povraćanje, glavobolja, pospanost, umor, znojenje, opstipacija, nadutos, kožne alergijske reakcije, smetlje u apetitu, stimulacija CNS (promjene raspoloženja, smetnje percepcije, halucinacije), serotoniniski sindrom. Serotoniniski sindrom je potencijalno smrtonosna reakcija. Simptomi nastupaju od nekoliko minuta do nekoliko sati. Serotoniniski sindrom obuhvata: promjene u mentalnom statusu, pojačana neuromuskularna aktivnost, nestabilnost autoimunog sistema. Promjene mentalnog statusa uključuju: konfuziju, agitaciju, halucinacije, delirijum, pospanost, komu. Polovina bolesnika ima znakove pojačane neuromišićne aktivnosti što uključuje: groznicu, tremor, škripanje zubima, okularni klonus, mioklonus, spaontani klonus, hiperefleksiju. Tramadol u odnosu na morfij ima bolju bioraspodjeljivost poslije oralne primjene, duže traje analgezija 8-12h, efikasan je kod rotacije opioida. Ali ima dugo vrijeme polueliminacije, metabolize se preko citohroma, te postoji mogućnost individualnih reakcija, postoji opasnost od akumulacije lijeka.

Morfin

Morfin je prototip opioidnih agonista. Zlatni je standard kod liječenja jakog bola (kancerskog, postoperativnog), plućnog zastoja zbog akutne insuficijencije lijevog srca i lijek sa kojim se upoređuje dejstvo ostalih opioida. Izolovan je 1886. godine kao najvažniji sastojak opijuma. Ograničavajući faktor za njegovu primjenu je alergija, akutna porfirija, trudnoća, dojenje, te bilijarne kolike. Samo mala koncentracija morfija dospjeva u mozak zbog male topljivosti u lipidima, visokog stepena jonizacije (90%), vezivanja za proteine (35%) i brzog metabolizma. Dobro se reapsorbuje iz GIT-a. Plućna ventilacija takođe ima učinak na dejstvo morfija. Hiperventilacija povećava udio nejonizovane frakcije, olakšava prolaz u CNS, a respiratorna acidoza smanjenjem nejonizovane frakcije dovodi do viših koncentracija u plazmi. Razgrađuje se konjugacijom sa glukuronskom kiselinom u jetri. Preko jetre u žuč se izlučuje 7-10%. Kod insuficijencije jetre neophodno je smanjiti dozu za 1,5-2 puta. Eliminise se preko bubrega, oprez kod klirensa kreatinina <30ml.

Metaboliti morfin 3 glukoronid i aktivni morfin 6 glukoronid su jedinjenja sa dužim poluzivotom od morfija. U starijih bolesnika koncentracije u plazmi su veće nego kod mlađih. Volumen raspodjele znatno je veći nego kod mlađih bolesnika, a vrijeme polueliminacije dvostruko duže. Bolesnici sa bubrežnim bolestima imaju veće koncentracije lijeka u plazmi. Može se primjenjivati sc, p.o, rekt, i.v, im, epiduralno. Doziranje zavisi o jačini bola, uobičajno je doziranje kod parenteralne primjene na 4h. Odnos oralne : parenteralne doze 3:1. Pojedinačne doze sc 10-30 mg 3-4h , 2,5-10 mg iv svakih 2-6h razredjeno NaCl 5-10 ml , perfuzor ;100 mg na 50ml NaCl 1-4 mg/h. Epiduralno 2-5 mg u 5ml NaCl u razmacima od 8-12 h. (19) Dve osnovne formulacije p.o primjene : kratkodjelujući Q 4h, potrebna je titracija doze i postoji mogućnost proboja bola i dugodjelujući Q12,Q24 koriste se za liječenje hroničnog bola. Prva doza morfina je ona koja otklanja bol. Ne postoji max doza, postoji optimalna. Kontraindikacije: povišen IKP koji nastaje uslet neurotraume ili posle kraniotomije. Morfinska depresija disanja prouzrokuje zadržavanja CO₂, a on uzrokuje vazodilataciju intrakranijalnih krvnih sudova i dalje povišenje IKP. Bronhijalna astma, hronično plućno srce, emfizem, hipotireoidizam i adisonizam, oštećena funkcija bubrega i jetre. Kombinacija čistih agonista (morfin) i

agonist/antagonist (pentazocin) je kontraindikovana, jer može smanjiti analgeziju i izazvati apstinencijalni sindrom.

Fentanil, sufentanil, alfentanil i remifentanil koriste se intravenski, za intraoperativnu analgeziju.

Fentanil je više liposolubiln i 50-100 puta jači od morfina, a dejstvo je brže. Moguće je da manje izaziva sedaciju i opstipaciju od morfina. Pretežno se metabolise u jetri do neaktivnih metabolita i stoga je koristan kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom bubrega. U obliku transdermalnog flastera koristi se u terapiji dugotrajnih jakih bolova konstantnog intenziteta. Ovaj oblik nije pogodan za lečenje akutnog bola ili bola čiji se intenzitet brzo menja, jer je potrebno dosta vremena za uspostavljenje stabilne koncentracije lijeka u plazmi i ne može se vršiti brzo podešavanje doze. Transdermalni flasteri fentanila obezbeđuju 72-časovnu analgeziju. Može se primenjivati transmukozno ili sublingvalno za lečenje proboja bola (brzo i kratko dejstvo) kod regularne primene flastera fentanila ili retard oblika morfina, hidromorfona i drugih agonista. **Oksikodon** ima sličnu efikasnost i profil neželjenih dejstava kao morfin. Primarno se koristi u terapiji hroničnog bola u sastavu palijativne terapije. Može se koristiti umesto morfina. Odnos oralne: supkutane doze iznosi 3-2:1. **Diacetilmorfin (diamorfin, heroin)** je moćni opioidni analgetik iz grupe agonista. Zbog veće solubilnosti u odnosu na morfin, mogu se primijeniti veće doze u manjem volumenu rastvora za injekcije (kontinuirana supkutana infuzija), što je od značaja kod mršavih osoba na palijativnoj terapiji. Sklonost zloupotrebi je veća nego kod drugih opioida, pa u mnogim zemljama nije odobrena njegova primena. **Metadon** je agonist i jak opioidni analgetik. Kod nekih pacijenata koji ne reaguju najbolje na morfin kao analgetik, može se probati sa primenom metadona. Ima duže dejstvo od morfina i deluje manje sedativno. Može biti koristan kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom, posebno ako je bol neuropatska (deluje i kao antagonist N-metil-D-aspartat receptora). Metabolise se u jetri i pretežno izlučuje fecesom. Kod bubrežne slabosti preporučuje se smanjenje doze za 50-75%. (20) Koristi se kao supstituciona terapija u lečenju zavisnosti od heroina i drugih opioida. Primenjen jednom dnevno sprečava pojavu apstinencijalnih simptoma. Kod duže primene postoji rizik od kumulacije i predoziranja. **Oksimorfon** je agonist opioidnih receptora koji se koristi u lečenju akutnog ili hroničnog umerenog do jakog bola. **Buprenorfin** je parcijalni agonist opioidnih μ , a antagonist opioidnih κ i δ receptora. Ima duže dejstvo od morfina. U obliku flastera može se koristiti u terapiji hroničnih bolova. S druge strane, kod osoba umereno zavisnih od opioida može se koristiti kao supstituciona terapija, umesto metadona. Kao i drugi opiodi, ima potencijal za zloupotrebu i može izazvati zavisnost. Za razliku od većine opioidnih analgetika, efekti buprenorfina se samo delimično antagonizuju naloksonom. **Petidin (meperidin)** je agonist. Deluje brzo i kratkotrajno. Manje izaziva opstipaciju od morfina, ali čak i u velikim dozama ispoljava slabije dejstvo od morfina. Nije pogodan za dužu terapiju jer dolazi do kumulacije neurotoksičnog metabolita i pojave neželjenih efekata kao što su psihoza, mišićni spazmi, tremor i konvulzije. Efikasan je u kontroli bolova koji kraće traju. **Kodein** je efikasan kod bolova blagog do umerenog intenziteta, ali ima snažan potencijal za izazivanje opstipacije, pa nije pogodan za dužu primenu. Postoje genetski uslovljene razlike u metabolizmu, pa stoga i u efikasnosti i podnošljivosti. Često se kombinuje sa aspirinom ili paracetamolom. Kodein ima mali afinitet za opioidne receptore i analgetički efekt kodeina uglavnom

nastaje usled pretvaranja kodeina u morfin. Za konverziju kodeina u morfin neophodan je enzim citohrom P-450: CYP2D6. (21) Budući da postoji veliki genetski polimorfizam u ekspresiji ovog enzima, analgetički efekt kodeina može značajno varirati od pacijenta do pacijenta.

Lijekovi koji inhibišu CYP2D6 (npr. triciklični antidepresivi) i ometaju pretvaranje kodeina u morfin, ne smiju se kombinovati sa kodeinom. *Dihidrokodein* ima sličnu efikasnost kao kodein. **Dekstropoksifen (propoksifen)** slab je opioidni analgetik dugog poluvrijemena eliminacije. Smatra se da pojedinačna doza nije jača od ne-opioidnog analgetika. Uglavnom se nalazi u kombinaciji sa paracetamolom ili aspirinom. Preporuka Evropske agencije za lekove (EMA) od juna 2009. god. je da se na teritoriji Evropske unije postepeno povuku preparati koji sadrže dekstropoksifen jer je opasnost od fatalnog predoziranja veća nego korist od njihove primene. Treba imati na umu da, kod osoba sa nedostatkom enzima jetre CYP2D6, dekstropoksifen je jedini raspoloživ slab opioidni analgetik, jer su kod tih osoba kodein i tramadol neefikasni. Kodein i tramadol, ali ne i dekstropoksifen zahtijevaju metaboličku aktivaciju sa CYP2D6 (22). **Nalbufin, pentazocin i butorfanol** su agonisti-antagonisti (agonisti μ i antagonisti κ opioidnih receptora). Manje su efikasni u odnosu na agoniste. U analgetičkim dozama mogu da izazovu jaku sedaciju i psihomimetske efekte (npr. halucinacije, noćne more i anksioznost). Pokazuju nešto manju sklonost ka razvoju tolerancije i zavisnosti od μ agonista i izazivaju nešto manju depresiju disanja. Koriste su u terapiji kratkotrajnih bolova. Ne preporučuju se u terapiji jakih kontinuiranih bolova jer imaju manju efikasnost u odnosu na agoniste. Ako se kombinuju sa agonistima mogu da antagonizuju njihovo dejstvo, pa čak i da izazovu pojavu apstinencijalnog sindroma. **Tapentadol** ima sličan mehanizam dejstva kao tramadol, ali ne inhibiše preuzimanje serotonina i zato ne izaziva serotoninske efekte (ne stupa u interakciju sa drugim lekovima koji ostvaruju dejstva preko serotonina). Ostale prednosti tapentadola u odnosu na tramadol su veća jačina i odsustvo aktivnih metabolita. Takođe, tapentadol, za razliku od tramadola, nije recemska smesa dva enantiomera sa različitim farmakološkim efektima. Tapentadol se koristi u terapiji umerenog do jakog hroničnog bola. Tapentadol ima 20 puta manji afinitet za μ receptor od morfina, ali ima samo tri puta manji analgetički efekt. Kliničke studije pokazale su komparativnu efikasnost tapentadola u odnosu na oksikodon i manja gastrointestinalna neželjena dejstva u poređenju sa fentanilom, hidromorfonom, morfinom, oksimorfonom i oksikodonom. Smatra se da tramadol i tapentadol ispoljavaju manji potencijal za zloupotrebu u odnosu na agoniste μ opioidnih receptora.

Piritramid ima slične učinke kao morfij, ali duže djelovanje (oko 6 sati). Preporučena doza za intramuskularnu primjenu iznosi 15-30 mg kod odraslih, a kod djece 0,05-0,2 mg/kg tjelesne težine. Za intravensko ordiniranje kod odraslih preporučena doza iznosi 7,5-22,5 mg u infuziji kroz 10 minuta. Dozu treba smanjiti kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre, kod starijih osoba i pacijenata u teškom opštem stanju. (23)

Rotacija opioida Rotacija opioida predstavlja zamjenu jednog jakog opioida drugim jakim opioidom: ukoliko visokom dozom propisanog opioida ne postizemo željeni opioidni efekat (pojava tolerancije), ukoliko propisani opioid izaziva neželjene efekte koji značajno narušavaju kvalitet života pacijenta ili ukoliko su neželjeni efekti rezistentni na

primenjenu terapiju. Kod rotacije dozu primenjenog opioida smanjimo za polovinu ili 2/3 propisane, dozu konvertujemo u ekvianalgetsku dozu novopropisanog dugodelujućeg opioida. Novu dozu titriramo tokom naredna 24 sata (kod slabe analgezije ići na 100 % ekvianalgetsku dozu) . Obzirom da obično smanjimo dozu za oko 30% pri rotaciji opioida neophodno je da brzodelujući opioid bude dostupan pacijentu ukoliko treba nadomestiti analgetski efekat. Neophodno je poznavati i ekvianalgetske doze opioida koji se rotiraju.

| | | | | | | | |
|--------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Hydromorfon mg/dan | 8 | 16 | 24 | 32 | 40 | 48 | 56 |
| Tramadol mg/dan | 200 | 400 | | | | | |
| Morfin mg/dan | 40 | 80 | 120 | 160 | 200 | 240 | 280 |
| Fentanil mcg/h | | | 50 | | | 100 | |

Tabela 5. Ekvianalgetske doze opioida

| | | | | | | | | | | | | |
|---|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| mcg/ Transdernalni fentanil h | 25 | 50 | 75 | 100 | 125 | 150 | 175 | 200 | 225 | 250 | 275 | 300 |
| dnevna doza | | | | | | | | | | | | |
| Morfin mg /24h oralno (ekvianalgetska dnevna doza) | 60 | 120 | 180 | 240 | 300 | 360 | 420 | 480 | 540 | 600 | 660 | 720 |

| | | | | | | | | | | | | |
|--|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|
| Morfin | 10 | 20 | 30 | 40 | 50 | 60 | 70 | 80 | 90 | 100 | 110 | 120 |
| kratkodjelujući mg- jednokratna doza | | | | | | | | | | | | |

Tabela 6. Ekvivalentne doze Transdermalnog fentanila i morfijuma

Opiofobija se definiše kao preterani strah od terapijske upotrebe opioidnih analgetika. U užem smislu, to je strah od upotrebe morfina u lečenju kancerskog bola, na prvom mestu strah od razvoja jatrogene zavisnosti, tolerancije i neželjenih dejstava morfina (na prvom mestu depresije disanja). Bolesnici izbegavaju primenu lekova opioida iz straha da će ih oni pretvoriti u zavisnike, da će se vremenom navići na njih, tj. da će prestati da deluju, ali i zbog straha od neželjenih dejstava. Lekari se plaše da će propisivanjem opioidnih analgetika za lečenje kancerskog bola, jatrogeno izazvati zavisnost od opioida. Fizička zavisnost i tolerancija su očekivane posledice dejstva leka i same po sebi nisu dovoljne za dijagnozu zavisnosti. Potrebno je prisustvo i drugih fenomena, koji čine sindrom zavisnosti. Ako se koriste pravilno i u terapijske svrhe opiodi su bezbedni lekovi. Kliničari i regulatorna tela moraju saradivati, da bi bilo omogućeno adekvatno lečenje pacijenata opiodima, a da istovremeno ne dođe do njihove zloupotrebe i pogrešne upotrebe.

Kanabinoidi Kanabis (konoplja) sadrži oko 100 aktivnih sastojaka, kanabinoida. Glavni psihoaktivni sastojak konoplje je Δ^9 -tetrahidrokanabinol (Δ^9 -THC). Fitokanabinoidi (Δ^9 -THC), sintetski (nabilon, dronabinol) i endogeni (npr. anandamid) kanabinoidi ostvaruju svoja dejstva preko kanabinoidnih CB1 i CB2 receptora koji su vezani za G protein. Δ^9 -THC djeluje kao parcijalni agonist kanabinoidnih CB1 i CB2 receptora i imitira efekte endokanabinoida. Odgovoran je za većinu farmakoloških dejstava konoplje (analgetičko, miorelaksantno, antiemetičko, pospešuje apetit, psihoaktivno dejstvo). Aktivacija CB1 i CB2 receptora izaziva inhibiciju enzima adenilatne ciklaze sa smanjenim stvaranjem cikličnog adenozin-monofosfata (cAMP), kao i aktivaciju mitogenom aktivirane protein kinaze (MAPK). Kanabinoidni CB1 receptori nalaze se pretežno u mozgu, kičmenoj moždini, a malo do umjereno na periferiji, uključujući i primarne aferentne neurone. Nalaze se i u vezivnom tkivu, gonadama, žlijezdama i nekim organima. Odgovorni su za dejstva kanabinoida na bol, psihu, memoriju i motoriku. Akutni in vivo efekti su kratkotrajni gubitak memorije, promena raspoloženja, hipomotilitet, smanjena motorna koordinacija, katalepsija i hipotermija. Nisu zastupljeni u produženoj moždini čime se objašnjava odsustvo depresivnog dejstva kanabinoida na disanje i kardiovaskularni sistem. CB1 receptor je presinaptički heteroreceptor koji moduliše oslobađanje neurotransmitera i sinaptičku transmisiju. Postoji veliki broj interakcija između CB1 receptora i drugih neurotransmitera i neuromodulatora u centralnom i perifernom nervnom sistemu. Aktivacija CB1 receptora dovodi do aktivacije kalijumovih kanala i inhibicije voltažno-zavisnih kalcijumovih kanala i inhibicije oslobađanja neurotransmitera (acetilholin, dopamin, GABA, histamin, serotonin, glutamat, holecistokinin, D-aspartat, glicin i noradrenalin). Pretpostavlja se da je antiemetičko dejstvo kanabinoida delom posledica antagonističkog dejstva na serotonergičke 5-HT₃ receptore. CB1 receptori takođe modulišu stvaranje azot monoksida i mobilišu arahidonsku kiselinu. Δ^9 -THC ostvaruje analgetičko

dejstvo jednim dijelom i kao agonist TRPA1 jonskih kanala. Kanabinoidni CB2 receptori su zastupljeni pretežno na periferiji; u tkivima i organima imunskog sistema, hematopoetskim ćelijama, keratinocitima, kostima, jetri, perifernim nervnim završecima i dr. Međutim, nalaze se i u mozgu (mikroglia). Inhibišu oslobađanje citokina/hemokina i migraciju neutrofila i makrofaga. Imaju antiinflamatorno dejstvo i modulišu hroničan bol. Ne deluju na jonske kanale (sinaptičku transmisiju) kao CB1 receptori. Takođe, ne posreduju u dejstvu konoplje na psihu i kardiovaskularni sistem. Endokanabinoidi su signalni molekuli koji se sintetišu po potrebi iz fosfolipida ćelijske membrane. Razlikuju se u afinitetu prema CB1, CB2 i TRPV1. Imaju regulatornu ulogu u kontroli ekscitabilnosti neurona i održavanju homeostaze. Regulišu sinaptičku transmisiju, ekscitatornu i inhibitornu. Kao i fitokanabinoidi (poreklom iz konoplje, Δ^9 -THC) i sintetski kanabinoidi (nabilon, dronabinol), endokanabinoidi su retrogradni inhibitori funkcije sinapsi; preko CB1 receptora na presinaptičkom neuronu smanjuju oslobađanje neurotransmitera (GABA, glutamat i dr.) u sinapsama. Endokanabinoidi su odgovorni za supraspinalnu, spinalnu i perifernu analgeziju. Najviše su zastupljeni u periakveduktalnoj sivoj masi (PAG), talamusu, rostralnoj ventromedijalnoj meduli (RVM) i amigdalama. Δ^9 -THC moduliše oslobađanje neurotransmitera, percepciju bola, kao i funkciju kardiovaskularnog, gastrointestinalnog sistema i jetre. Međutim dobro poznato psihotropno dejstvo Δ^9 -THC koje se ostvaruje preko CB1 receptora u velikoj meri ograničava njegovu kliničku primenu. Kanabidiol (CBD) je najvažniji nepsihotropni kanabinoid u konoplji. Ima mali afinitet prema kanabinoidnim receptorima. (24) Ispoljava analgetičko, antiinflamatorno, anksiolitičko, antipsihotično, antikonvulzivno, antiemetičko, antioksidantno i neuroprotektivno dejstvo. Mehanizmi dejstva CBD su: indirektno antagonističko dejstvo na CB1 receptor, stimulacija TRPV1 jonskih kanala, inhibicija hidrolize anandamida i aktivacija nuklearnih receptora aktiviranih proliferatorom peroksizoma gama (PPAR-gamma). Poslednjih godina ispituje se mogućnost primene CBD u terapiji Parkinson-ove bolesti, Alzheimer-ove bolesti, cerebralne ishemijske, diabetes mellitus-a, reumatoidnog artritisa i drugih inflamatornih oboljenja, kao i mučnine i kancera. Ekstrakt cele biljke –nabiximol u obliku oralnog spreja koji sadrži THC i CBD u odnosu 1:1 (Sativex®) registrovan je kao pomoćni lek za simptomatsku terapiju spastičnosti kod odraslih pacijenata sa multiplom sklerozom koji ne reaguju na druge lekove. U Kanadi je takođe odobren kao pomoćni lek za simptomatsku terapiju bola kod multiple skleroze i odmaklog karcinoma. Američka agencija za hranu i lekove (FDA) odobrila je primenu dronabinola (sintetski THC) i nabilona (sintetski analog THC) za smanjenje mučnine i povećanje apetita kod osoba sa AIDS-om koje gube telesnu masu i smanjenje mučnine i povraćanja kod hemioterapije, ali nije odobrila primenu kanabinoida biljnog porijekla ni za jednu indikaciju.

Koanalgetici

Antikonvulzivi Gabapentinoidi (gabapentin i pregabalin) strukturni su analozi γ -aminobuterne kiseline (GABA), ali ne ispoljavaju dejstva preko receptora za GABA-u, već se vezuju za $\alpha_2 \delta_1$ podjedinicu presinaptičkih voltažno-zavisnih kalcijumovih kanala i inhibišu ih. U stanjima neuropatskog bola postoji ushodna regulacija ovih kanala. $\alpha_2 \delta_1$ podjedinica važna je za migraciju voltažno-zavisnih kalcijumovih kanala ka membrani neurona u cilju povećanja njihove funkcije. Inhibicijom ovih kanala smanjuje se oslobađanje ekscitatornih neurotransmitera kao što su glutamat, supstanca P i peptid poreklom od gena za kalcitonin (CGRP). Gabapentin i pregabalin mogu sprečiti centralnu senzitivaciju sa posledičnom

hiperalgezijom i alodinjom pri čemu veoma malo djeluju na normalne puteve nocicepcije. Gabapentinoidi mogu da ostvare bar jednim dijelom antinociceptivno dejstvo i preko aktivacije noradrenergičkih descendentnih puteva bola koji polaze od locus ceruleus-a. Gabapentin povećava koncentraciju noradrenalina u cerebrospinalnoj tečnosti. Indikovani su u lečenju hroničnog neuropatskog bola (postherpetična neuralgija, diabetesna neuropatija, bol izazvan oštećenjem kičmene moždine), fibromijalgije, epilepsije i anksioznosti (pregabalin samo), ali se sve više koriste i kod akutnih stanja kao što je akutni neuropatski bol (npr. opekotina) ili u perioperativnoj analgeziji. Gabapentinoidi primjenjeni perioperativno pojačavaju opioidnu analgeziju, smanjuju postoperativnu mučninu i povraćanje i preveniraju toleranciju na opioide (npr. posle histerektomije). Nemaju značaj kao monoterapija u lečenju akutnog postoperativnog bola, ali mogu da preveniraju hronični postoperativni bol, mada postoje kontradiktorni podaci zbog čega se još ne mogu doneti definitivni zaključci. Takođe, doze i dužina tretmana za indikaciju akutni postoperativni bol nisu usaglašene. U poređenju sa gabapentinom, pregabalin je potentniji (2 do 3 puta) i ima povoljniji farmakokinetički profil (brža resorpcija, veća biološka raspoloživost, kao i duže dejstvo). Takođe, oba ispoljavaju anksiolitičko dejstvo i olakšavaju nastupanje sna. **Karbamazepin, fenitoin i lamotrigin** suprimiraju ektopičnu aktivnost neurona tako što stabilizuju Na⁺ kanale u stanju inaktivacije i sprečavaju repetitivnu (ponavljajuću) neuronsku aktivnost. Karbamazepin i lamotrigin inhibišu i voltažno-zavisne kalcijumove kanale. Fenitoin inhibiše i presinaptičko oslobađanje glutamata. Barbiturati i benzodiazepini su moćni antikonvulzivi, ali deluju u sinapsi, nisu stabilizatori membrane i ne smanjuju ektopičnu neuronsku aktivnost. Klinička korist od antikonvulziva ograničena je pojavom neželjenih efekata centralnog porekla: glavobolja, konfuzija, sedacija, vertigo i dr. Budući da su željena analgetička dejstva u perifernom nervnom sistemu (supresija ektopične aktivnosti), dok se neželjena dejstva ispoljavaju u CNS-u, čine se pokušaji da se unapredi terapijski profil ovih lijekova lokalnom primenom na periferiji (na nivou gangliona zadnjih korjenova kičmene moždine) ili ograničenjem prolaska lijeka kroz krvno-moždanu barijeru.

Agonisti α_2 -adrenergičkih receptora

Adrenergički α_2 receptori nalaze se u mozgu, kičmenoj moždini i na periferiji, lokalizovani su i presinaptički i postsinaptički. **Klonidin i deksmedetomidin** su najčešće korišćeni analgetici iz ove grupe. Inhibišu otvaranje voltažno-zavisnih Ca²⁺ kanala N tipa koji su vezani za G protein i inhibišu oslobađanje transmitera iz primarnih aferentnih neurona. Takođe, aktiviraju ulazno ispravljачke K-kanale vezane za G protein i izazivaju hiperpolarizaciju postsinaptičkih neurona kičmene moždine. Na supraspinalnom nivou, α_2 adrenergički receptori prisutni su u velikom broju u locus coeruleus-u moždanog stabla. Od njega polazi medulospinalni noradrenergički put koji je važan modulator nociceptivne neurotransmisije na nivou zadnjih rogova kičmene moždine. Aktivacija presinaptičkih α_2 adrenergičkih receptora dovodi do inhibicije oslobađanja noradrenalina putem negativne povratne sprege. Aktivacija postsinaptičkih receptora u centralnom nervnom sistemu inhibiše simpatičku aktivnost. Primena klonidina je udružena sa izraženom intraoperativnom i postoperativnom hipotenzijom, a deksmedetomidina sa povećanom incidencijom bradikardije. Agonisti α_2 -adrenergičkih receptora primenjeni intratekalno ili epiduralno mogu biti korisni kao adjuvantna terapija postoperativnog, neuropatskog i kancerskog bola i obezbeđuju duže trajanje analgezije. U eksperimentalnim modelima bola pokazano je da nakon lokalne primene u perifernim tkivima ovi lekovi ispoljavaju i lokalno

analgetičko dejstvo.(25) Postoji sinergizam između opioida i α_2 -adrenergičkih agonista. Slično agonistima α_2 adrenergičkih receptora deluju triciklični antidepresivi i drugi inhibitori preuzimanja noradrenalina (npr. inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina - SNRIs). Ovi lekovi povećavaju raspoloživost noradrenalina na α_2 -adrenergičkim receptorima u kičmenoj moždini. **Triciklični antidepresivi (TCAs)**, a posebno amitriptilin dugo se koriste u terapiji hroničnog bola. Mehanizam analgetičkog dejstva je inhibicija preuzimanja serotonina i noradrenalina u presinaptičke nervne završetke čime se pojačavaju endogeni descendenti putevi kontrole bola. Značajan profil neželjenih dejstava TCAs (posebno kod starijih osoba) izazvao je povećano interesovanje za druge antidepresive u ovoj indikaciji.

Ostali lijekovi u terapiji bola

Kalcitonin je polipeptidni hormon koji inhibiše resorpciju kosti od strane osteoklasta i koristi se u terapiji hiperkalcemije i osteoporozе. Pokazano je da smanjuje bol kod metastaza u kostima, akutni (ne hronični) fantomski bol nakon amputacije, kao i bol nakon kompresione frakture kičmenih pršljenova. Smatra se da analgetički efekat ne zavisi od efekta na remodelovanje kosti kod osteoporozе. Kalcitonin ispoljava analgetičko dejstvo i kod odmaklog kompleksnog regionalnog bolnog sindroma (CRPS) i migrene. Mehanizam kako kalcitonin izaziva analgeziju još uvek nije poznat. Pretpostavlja se da je centralnog porekla i uključuje serotonin, dok na periferiji kalcitonin smanjuje lokalno stvaranje prostanglandina i citokina.

Bisfosfonati Koštane metastaze se javljaju u oko 65% pacijenata obolelih od raznih solidnih tumora. Bisfosfonati se mogu koristiti kao pomoćni lekovi u liječenju bola usled metastaza u kostima. Međutim, njihova primarna uloga kod pacijenata sa karcinomom je u prevenciji bolnih i onesposobljavajućih komplikacija kao što su patološke frakture, jak bol koji zahtjeva radioterapiju, hiperkalcemija i kompresija kičmene moždine. Bisfosfonati inhibišu aktivnost osteoklasta smanjujući resorpciju kosti i stimulišući diferencijaciju osteoblasta i stvaranje kosti.

Pamidronat, zolendronska kiselina, ibandronat i klodronat ispitivani su u kliničkim studijama kod pacijenata sa bolnim koštanim metastazama, nastalih većinom usled karcinoma dojke ili multiplog mijeloma. Nekoliko randomiziranih kliničkih studija pokazalo je efikasnost pamidronata u smanjenju bola u kostima i smanjenju doze opioida. Preporučena doza je 90 mg jednom mesečno u vidu intravenske infuzije. Zolendronska kiselina je 2-3 puta potentnija od pamidronata. U jednoj studiji zolendronska kiselina pokazala se jednako efikasnom i podnošljivom kao pamidronat u dozi 4 mg svake 3-4 nedelje. Prednost zolendronske kiseline je kraće vreme infuzije (15 min) u odnosu na pamidronat (2-4h). Neželjena dejstva kao što je hipokalcemija su slična i potreban je oprez kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega.

Alfa-lipoična kiselina (ALK), zajedno sa njenim redukovanim oblikom dihidro-lipoičnom kiselinom (DHLLA), sintetiše se u organizmu i smatra se idealnim antioksidansom, jer lako neutrališe slobodne radikale, helira teške metale, ulazi u sve ćelije i stupa u reakciju sa ostalim antioksidansima i regeneriše ih, a pritom ne izaziva značajne neželjene efekte.

Aktualne studije podupiru upotrebu ALK kao suportivne komponente u lečenju mnogih bolesti - npr. diabetes mellitus-a, kardiovaskularnih, neurodegenerativnih, autoimunih bolesti i dr. Mehanizmi dejstva ALK kod eksperimentalne dijabetesne senzorimotorne polineuropatije (DSPN) su: smanjenje oksidativnog stresa, poboljšanje prokrvljenosti i povećanje brzine sprovođenja u nervima. Pokazano je da ALK ispoljava i analgetičko dejstvo: periferno, blokadom voltažno-zavisnih kalcijumskih kanala i spinalno, smanjenjem neuralne hiperaktivnosti nastale usled blokade kalijum-hlor kotransportera. ALA/DHLA takođe mogu da modulišu mnoge signalne puteve u kojima učestvuje insulin, nuklearni faktor kappa B (NFkB), azotni oksid i dr. U Nemačkoj ALK je odobrena za tretman bola kod dijabetesne neuropatije.

Botulinski neurotoksin Botulinski toksin (BT) je produkt anaerobnih Gram pozitivnih štapičastih bakterija *Clostridium botulinum*. BT je kompleksna mešavina proteina koji sadrže botulinski neurotoksin i različite netoksične proteine. Postoji sedam serotipova botulinskog neurotoksina (A-G). U terapijske svrhe koristi se botulinski neurotoksin tip A (BoNT-A), a poslednjih godina i botulinski neurotoksin tip B (BoNT-B). Botulinski neurotoksin izaziva flacidnu (mlitavu) paralizu skeletnih mišića tako što blokira kalcijum-zavisno oslobađanje acetilholina iz motornih nervnih završetaka. On sprečava egzocitozu vezikula acetilholina u sinaptičku pukotinu, dok ne utiče na sprovođenje akcionog potencijala i/ili sintezu i deponovanje acetilholina. Botulinski neurotoksin vezuje se za ekstracelularne glikoproteinske strukture na holinergičkim nervnim završecima, biva preuzet u nervne završetke i intracelularno deluje kao proteaza koja razgrađuje presinaptičke proteine odgovorne za egzocitozu vezikula acetilholina u sinaptičku pukotinu. Paraliza se održava oko 3 meseca, nakon čega postepeno slabi. Kada je ciljno mesto dejstva toksina egzokrina žlezda, blokira se sekrecija žlezde. Analgetički efekt može da nastane kao posledica paralize mišića i popuštanja spazma, boljeg protoka krvi i oslobađanja nervnih vlakana od kompresije od strane kontrahovanog mišića. U studijama na životinjama pokazano je da BoNT-A smanjuje oslobađanje drugih neurotransmitera (glutamat, supstanca P, CGRP), bol i lokalni edem bez izazivanja mišićne slabosti, što ukazuje na direktno analgetičko dejstvo. Takođe, BoNT-A smanjuje bol izazvan aktivacijom TRPV1 jonskih kanala tako što blokira premeštanje TRPV1 kanala na ćelijsku membranu i utiče na razgradnju kanala u citoplazmi. (25)

Literatura:

1. Merskey H, Albe Fessard D, Bonica JJ, Carmon A, Dubner R, Kerr FWL, et al. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain*. 1979;6:249–52.
2. Jensen TS, Baron R. Translation of symptoms and signs into mechanisms in neuropathic pain. *Pain*. 2003;102:1–8.
3. Baron R, Maier C, Attal N, Binder A, Bouhassira D, Cruccu G, et al. Peripheral neuropathic pain: a mechanism-related organizing principle based on sensory profiles. *Pain*. 2017;158:261–72.

4. Attal N, Fermanian C, Fermanian J, Lanteri-Minet M, Alchaar H, Bouhassira D. Neuropathic pain: are there distinct subtypes depending on the aetiology or anatomical lesion? *Pain*. 2008;138:343–53.
5. Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, Alchaar H, Gautron M, Masquelier E, et al. Development and validation of the neuropathic pain symptom inventory. *Pain*. 2004;108:248–57.
6. Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP basic pain terminology. *Pain*. 2008;137:473–7.
7. Kallakuri S, Singh A, Chen C, Cavanaugh JM. Demonstration of substance P, calcitonin gene-related peptide, and protein gene product 9.5 containing nerve fibers in human cervical facet joint capsules. *Spine (Phila Pa 1976)* 2004;29:1182–6.
8. Park SC, Kim KH. Effect of adding cervical facet joint injections in a multimodal treatment program for long-standing cervical myofascial pain syndrome with referral pain patterns of cervical facet joint syndrome. *J Anesth*. 2012;26:738–45.
9. Kim TK, Kim KH, Kim CH, Shin SW, Kwon JY, Kim HK, et al. Percutaneous vertebroplasty and facet joint block. *J Korean Med Sci*. 2005;20:1023–8.
10. Kim KH, Choi SH, Kim TK, Shin SW, Kim CH, Kim JI. Cervical facet joint injections in the neck and shoulder pain. *J Korean Med Sci*. 2005;20:659–62.
11. Demondion X, Vidal C, Glaude E, Subocz L, Francke JP, Cotten A. The posterior lumbar ramus: CT-anatomic correlation and propositions of new sites of infiltration. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26:706–10.
12. Danelich IM, Wright SS, Lose JM, Tefft BJ, Cicci JD, Reed BN. Safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs in patients with cardiovascular disease. *Pharmacotherapy*. 2015;35:520–35.
13. Handin RI. The history of antithrombotic therapy: the discovery of heparin, the vitamin K antagonists, and the utility of aspirin. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2016;30:987–93.
14. Smith DK, Demetriou T, Weber C. Aspirin for primary prevention: USPSTF recommendations for CVD and colorectal cancer. *J Fam Pract*. 2019;68:146–51
15. MacKintosh ML, Crosbie EJ. Prevention strategies in endometrial carcinoma. *Curr Oncol Rep*. 2018;20:101.

16. Serrano D, Bonanni B, Brown K. Therapeutic cancer prevention: achievements and ongoing challenges - a focus on breast and colorectal cancer. *Mol Oncol*. 2019;13:579–90.
17. Hurwitz LM, Joshi CE, Barber JR, Prizment AE, Vitolins MZ, Jones MR, et al. Aspirin and non-aspirin NSAID use and prostate cancer incidence, mortality, and case fatality in the atherosclerosis risk in communities study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019;28:563–9.
18. Vane JR, Botting RM. The mechanism of action of aspirin. *Thromb Res*. 2003;110:255–8.
19. Botting RM. Vane's discovery of the mechanism of action of aspirin changed our understanding of its clinical pharmacology. *Pharmacol Rep*. 2010;62:518–25.
20. Tosco P, Lazzarato L. Mechanistic insights into cyclooxygenase irreversible inactivation by aspirin. *ChemMedChem*. 2009;4:939–45.
21. Lucido MJ, Orlando BJ, Vecchio AJ, Malkowski MG. Crystal structure of aspirin-acetylated human cyclooxygenase-2: insight into the formation of products with reversed stereochemistry. *Biochemistry*. 2016;55:1226–38.
22. Chiang N, Serhan CN. Aspirin triggers formation of anti-inflammatory mediators: new mechanism for an old drug. *Discov Med*. 2004;4:470–5.
23. Brune K, Renner B, Tiegs G. Acetaminophen/paracetamol: a history of errors, failures and false decisions. *Eur J Pain*. 2015;19:953–65.
24. Graham GG, Davies MJ, Day RO, Mohamudally A, Scott KF. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology*. 2013;21:201–32.
25. Candido KD, Perozo OJ, Knezevic NN. Pharmacology of acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, and steroid medications: implications for anesthesia or unique associated risks. *Anesthesiol Clin*. 2017;35:e145–62.

INTERVENTNE PROCEDURE U TERAPIJI BOLA

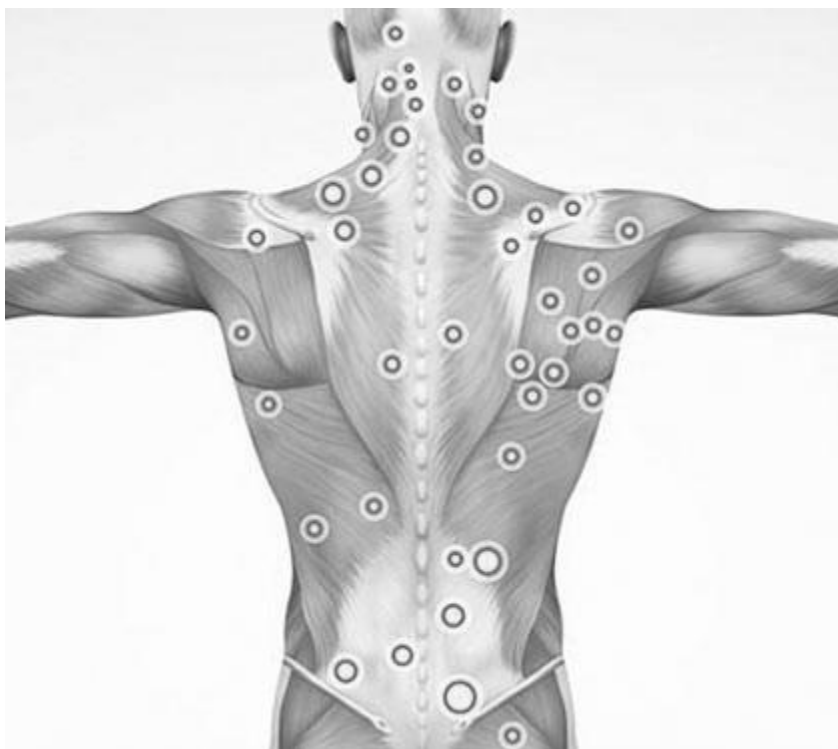
D.Golić

Interventne procedure u liječenju bola definišemo kao medicinsku disciplinu posvećenu dijagnostici i liječenju poremećaja povezanih s bolom, pri čemu se koriste interventne tehnike, samostalno ili u kombinaciji s drugim modalitetima liječenja.(1,2) Interventno liječenje bola je doživjela ekspanziju kao subspecijalnost u zemljama Zapadne Evrope i USA. Interventne procedure za liječenje bola kao nova tehnika uvedene su u kliničku primjenu 1960. godine, a pravi napredak je napravio John J. Bonica 1975. godine. Steven Waldman prvi je put upotrijebio termin „interventne“ 1996. godine. Nekada su interventne procedure bile u djelokrugu rada anesteziologa, ali razvojem medicine bola (koja u USA postaje subspecijalizacija) ovo poglavlje medicine postalo je dostupno mnogim drugim ljekarima (fizikalna medicina i rehabilitacija, neurologija, neurohirurgija). (3,4) Metode interventnog liječenja bola se obično primjenjuju prije hirurškog liječenja bola, kada farmakološka terapija i druge alternativne metode liječenja (akupunktura, fizikalno liječenje) ne daju rezultate. Interventnim procedurama se prvo dijagnostikuje uzrok i mjesto bola, a potom se terapijski djeluje na uzrok bola. Kod mnogih bolnih stanja, anamnezom, statusom i dijagnostičkim procedurama (RTG, CT, NMR, EMNG) nije moguće utvrditi tačan uzrok bola. Tada se koriste interventne procedure da bi se utvrdilo koja ja anatomska struktura uzrok bola i koji patofiziološki proces dovodi do bola i oštećenja tkiva. U ovu svrhu se obično primjenjuju denervacija ili stimulacija određene anatomske strukture, kako bi se provocirao ili ukinuo bol i na taj način postavila dijagnoza uzroka bola. Da bi se izvršila precizna blokada koristi se radiografija ili ultrazvuk. Algoritam pristupa interventnim procedurama u liječenju bola podrazumijeva upotrebu prvo jednostavnih, jeftinih i manje invazivnih postupaka, a zatim invazivnijih i skupljih. Obično je prvi interventni postupak dijagnostički i terapijski blok. Zatim, zavisno o mjestu bola; razmatraju se ostali terapijski modaliteti (neuroлиза, radiofrekvencija, intradiskalni postupak, intratekalna pumpa i stimulacija leđne moždine. (5,6). Interventne procedure obuhvataju: • Injekcije u okidačku tačku- Trigger point injection • Zglobne injekcije • Blokada perifernog nerva • Blok fasetnog zglobnog • Epiduralna injekcija steroida • Radio-frekventna ablacija • Regenerativna terapija autolognim matičnim ćelijama za odrasle • Blok celijačnog pleksusa • Neuromodulacija, Stimulacija kičmene moždine • Intratekalne pumpe • Epiduralna adhezioliza • Vertebralna augmentacija • Perkutana discektomija.

Triger point injection

Sindrom miofascijalnog bola čest je, bolan mišićno-koštani poremećaj koji karakteriše prisustvo okidačkih točaka. Ovaj sindrom prisutan je kod bolesnika s glavoboljom, bolovima u vratu, krstima i raznim drugim mišićno-koštanim i sistemskim poremećajima (7). Prevalencija miofascijalnih okidačkih točaka među pacijentima koji se žale na bol bilo gdje u tijelu kreće se od 30% do 93% (8). Najvažnija strategija u liječenju sindroma miofascijalnog bola je identifikovanje etiološke lezije koja uzrokuje aktiviranje okidačkih tačaka i liječenje osnovne bolesti, injekcije u okidačke tačke još uvijek su uobičajene intervencije za simptomatsko ublažavanje bola. Patofiziologija miofascijalnih okidačkih tačaka još uvijek nije dovoljno razjašnjena. Lokalizacija okidačke tačke često se utvrđuje na osnovu ljekarskog pregleda, ali takav pregled je često nepouzdan. Ultrazvuk se široko koristi za neinvazivno snimanje mekih tkiva, uključujući mišiće, živce, tetive, fascije sudove, ali se koristi i u regionalnoj analgeziji.

Osjećaj ljekara i pacijentovi izraženi bolovi prilikom palpacije najčešće su korištena metoda za lokaliziranje okidačke točke. Najčešći fizikalni nalaz je palpacija preosjetljivog snopa ili čvorića mišićnih vlakana tvrđe konzistencije. Palpacija će izazvati bol nad palpiranim mišićem i / ili uzrokovati zračenje boli prema referentnoj zoni, uz odgovor trzanja. U sindromu miofascijalnog bola tačke okidača klasifikovane su u aktivne ili latentne. U aktivnoj okidačkoj tački postoji područje osjetljivosti u mirovanju ili na palpaciji, zategnuti pojas mišića, lokalni odgovor na trzanje i projektovana bol izazvana čvrstim pritiskom. Latentne okidačke tačke češće se vide. Pokazuju sve karakteristike aktivnih tačaka, osim što nisu povezani sa spontanom bolom. Okidačke tačke su također klasifikuju kao ključ i satelit. Tačka aktivnog okidanja bola u jednom mišiću predstavlja ključ, koji može indukovati aktivnu tačku okidača satelita u drugom mišiću. Inaktiviracija ključne okidačke tačke često deaktivira njezinu satelitsku okidačku tačku. Dijagnoza okidačkih tačaka zavisi o subjektivnom iskustvu ljekara, jer ne postoje kriteriji za dijagnozu okidačkih tačaka. Okidačke tačke definisane su kao opipljive, napete trake mišićnih vlakana, koje na pritisak stvaraju lokalnu i projektovanu bol. Lokalna bol mogla bi se objasniti ishemijom tkiva koja je posljedica produžene kontrakcije mišića sa nakupljanjem kiselina i medijatora (serotonin, histamin, kinin i prostaglandini) (9). Patogeneza okidačkih tačaka vjerovatno je povezana sa senzibilisanim nervnim vlaknima (nociceptorima). Studije su otkrile da razvoj okidačkih tačaka zavisi o integrativnom mehanizmu u kičmenoj moždini. Kada bol iz aktivne tačke okidača perzistira, može se razviti centralna senzibilizacija u kičmenoj moždini, a receptivno polje koje odgovara izvornom neuronu stražnjeg roga može se proširiti, što će dovesti do pojave prenesenog bola. (10)

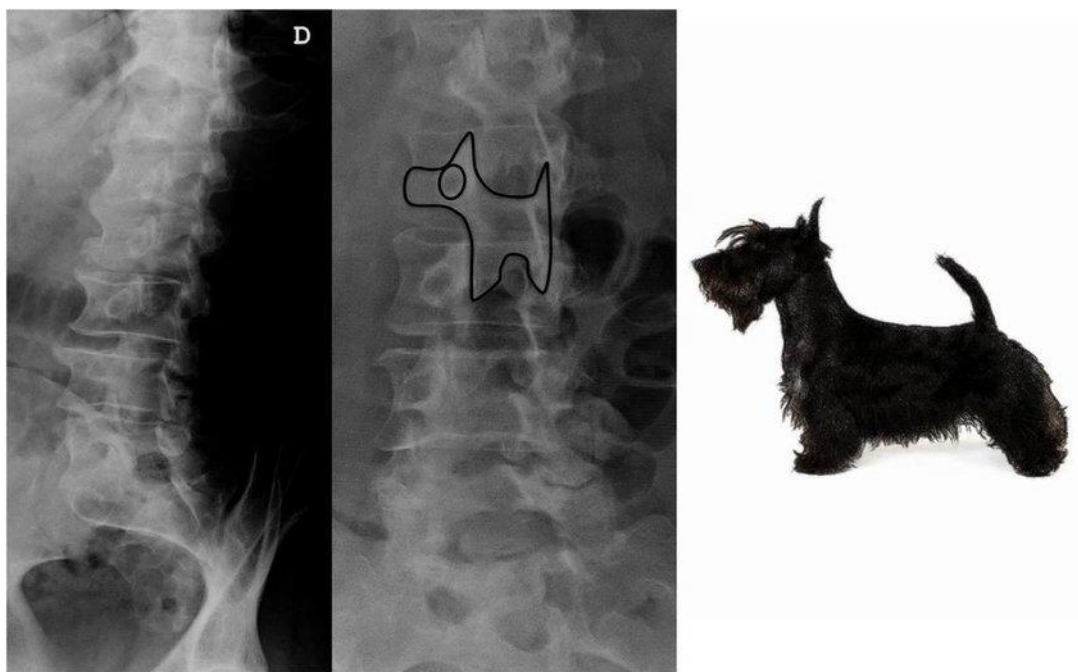


Slika 1. Trigger point tačke

Neinvazivne mjere za liječenje okidačkih tačaka uključuju sprej i istežanje, transkutanu električnu stimulaciju, fizikalnu terapiju i masažu. Invazivni tretmani uključuju injekcije s lokalnim anestheticima, kortikosteroidima ili botulinskim toksinom. Hong je objavio da je injekcija lidokaina u okidačke tačke dovela do gotovo potpunog ublažavanja bola ako su izazvani lokalni trzajni odgovori. S druge strane, doživjeli su samo minimalno olakšanje ako se takav odgovor nije dogodio. Zbog toga je predložio da se nociceptori nađu i blokiraju samo ako se može izazvati lokalni odgovor trzanja (11). *Veliki okcipitalni nerv* Zaglavlivanje velikog okcipitalnog nerva je uzrok cervikogene glavobolje, a karakteristična okcipitalna glavobolja može se izazvati pritiskom prsta na okcipitalni živac preko okcipitalnog grebena. Utvrđeno je da injekcija lokalnih anestetika sa ili bez steroida dovodi do ublažavanja okcipitalne glavobolje. Kod migrena lokalno ubrizgavanje lokalnih anestetika ili botulinum toksina tipa A olakšava napad migrene. Postoji nekoliko tehnika ultrazvučno vođene blokade velikog okcipitalnog nerva. Klasična tehnika distalnog bloka uključuje postavljanje sonde na gornju nuhalnu liniju, dok se za proksimalni pristup sonda postavlja na razinu C2, a veliki okcipitalni živac leži površinski u odnosu na donji kosi mišić glave. *Nervus cutaneus abdominis* Kuan i sar. su pokazali da se lokalnim ubrizgavanjem anestetika ili steroida mogu liječiti pacijent sa bolovima u donjem dijelu trbuha koji imaju okidačke tačke u truhu. (12) Okidačke tačke prednjeg trbušnog zida u stvari mogu biti zarobljeni kožni živci. Blokovi ultrazvukom za ilioingualni i iliohipogastrični živac široko se primjenjuju u anesteziji. Nedavno je uveden u kliničku primjenu ultrazvučno vođeni transversus abdominis plane (TAP) koji se koristi za postoperativni bol nakon laparotomije (13). Postavljanjem ultrazvučne sonde oko 5 cm kranijalno od spine iliake anterior superior mogu se pronaći ilioingualni i iliohipogastrični nerv između poprečnog trbušnog i unutarnjeg kosog mišića (14). Za TAP blok, sonda se može postaviti u poprečnu ravninu između ilijačnog grebena i prednje aksilarne linije. Lokalni anestetici mogu se aplicirati između poprečnog mišića trbuha i unutarnjeg kosog mišića (15). Bol u krstima (low back pain) je čest sindrom hroničnog bola, međutim, u većini slučajeva se ne može postaviti dijagnoza. Miyakoshi i sar. su pokazali da je *totalni dorzalni ramus blok* vođen CT-om efikasan u liječenju hroničnog bola u krstima kod bolesnika s preklapajućim fasetnim sindromom praćenim miofascijalnim sindromom i bolom koji potiče iz miofascijalne strukture ili fasetnog zgloba (16). *Pudendalni živac* Langford i sar. izvijestili su o efikasnoj primjeni blokade okidačke tačke levator ani u liječenju hroničnog bola u karlici. Okidačke tačke identifikovane su intravaginalnom palpacijom, a u okidačke tačke ubrizgan je velik volumen (do oko 20 ml) mješavine lokalnih anestetika i depo steroida. (17) Blokada pudendalnog nerva uz ultrazvučno navođenje može se uraditi transglutealnim pristupom. Sonda se postavlja poprečno na stražnju gornju spinu ilijaku i pomiče kaudalno dok se ne vidi piriformni mišić. Zatim se sonda pomiče dalje kaudalno kako bi se identifikovao greben ishijadične kosti, u kojem se vidi pudendalni živac koji leži medijalno do pudendalne arterije (18).

Epiduralne injekcije steroida koriste se za ublažavanje bola od 1952. godine. Kad su indikovane, od neprocjenjivog su značaja za nehirurški tretman bolova u krstima, koji se šire u noge, a rjeđe se koriste za bolove u vratu koji se šire u ruke. Injekcije epiduralnih steroida dovode do ublažavanja bola, omogućujući obnavljanje funkcije i nastavak fizikalne terapije. Epiduralne injekcije steroida liječe bol uzrokovanu iritacijom i upalom korijena živca. Jedna specifična vrsta bola, poznata kao radikularna bol, dovodi do zračenja bola duž dermatoma zahvaćenog nerva se uspješno liječi epiduralnom injekcijom. (19). Najčešći uzrok iritacije korijena spinalnog nerva leži u patologiji intervertebralnog diska. Kod hernije diska centralni dio diska (nucleus pulposus) provlači se kroz vanjski sloj (prstenasta fibroza) vršeći pritisak i

‘štípajući’ susjedni korijen spinalnog nerva. Ovaj pritisak dovodi do bola, slabosti i/ili utrnulosti u dermatomu nadraženog nerva. Slično tome, kod degenerativnih oboljenja diska, raspad intervertebralnog diska vremenom može uzrokovati kolaps intervertebralnog prostora što rezultira kompresijom korijena spinalnog nerva. Sljedeća uobičajena indikacija za injekciju epiduralnog steroida je iritacija korijena živca koja je sekundarna nakon spinalne stenoze. Spinalna stenoza je stanje koje uzrokuje sužavanje (stenozu) kičmenog kanala ili kanala izlaska nervnih korijenova. Spinalnu stenozu najčešće uzrokuje artritis kičmenih zglobova (faseta) ili patologija intervertebralnog diska. Ostala stanja u kojima mogu biti indikovane injekcije epiduralnih steroida su: nespecifični radikulitis, zadebljanje ligamentum flavum, postlaminektomijski sindrom, cista fasete ili korijena živca s radikularnim bolom, postherpetična ili posttraumatska (uključujući interkostalnu) neuralgiju, kompresivni prelom s radikularnim bolom, spondiloliza, spondilolisteza, skolioza koja izaziva iritaciju korijena nerva. Podaci iz 70 studija su pokazali da je efikasnost epiduralnih injekcija bila veoma dobra kod lumbalne hernijacije diska, dobra kod spinalne stenoze i slaba nakon neuspjele operacije kičme.(20) Druga objavljena metaanaliza pokazala je dobru efikasnost kod stenoze i lumbalne radikulopatije. (21) Singh i sar. su pokazali da injekcije transforamenskih epiduralnih steroida na dva nivoa pružaju bolje ublažavanje bola u poređenju sa epiduralnom injekcijom na jednom nivou. (22) Apsolutne kontraindikacije za injekciju epiduralnih steroida uključuju: sistemske infekcije ili lokalna infekcija na mjestu injekcije, sklonost krvarenju ili primjena antikoagulantne terapije, značajna alergijska reakcija (preosjetljivost na kontrast, anestetik ili kortikosteroid), lokalni malignitet i odbijanje pacijenta . Relativne kontraindikacije za injekcije epiduralnih steroida: nekontrolisani dijabetes melitus, kongestivna insuficijencija srca i trudnoća (zbog fluoroskopije). Epiduralne injekcije steroida mogu se podijeliti prema mjestu ordiniranja (cervikalno, torakalno ili lumbalno) i prema putu igle (interlaminarna-između lamina, transforaminalna- kroz foramen ili kaudalna-kroz sakrum). (22,23,24) • Interlaminarna injekcija epiduralnog steroida (medijalni pristup)- pacijent leži pripremljen i u položaju na stomaku, interlaminarni prostor između dva susjedna pršljena identifikuje se anteroposteriornim (AP) prikazom na fluoroskopskoj rentgenskoj snimci. Zatim se u kožu i potkožno tkivo ubrizga lokalni anestetik (npr. Lidokain ili bupivakain). Koristeći srednju liniju ili paramedijanski pristup između spinoznih nastavaka, epiduralna igla uvodi se u predviđeno mjesto uboda. Igla prodire kožu, potkožno tkivo, supraspinozni ligament (medijalni pristup) ili paraspinalne mišiće (paramedijanski pristup) i ligamentum flavum. Zatim se napravi bočni prikaz sa rentgenom kako bi se potvrdio položaj igle. Potom se na iglu postavi šprica za gubitak otpora napunjena sa 1 ml zraka ili fiziološke otopine. Kako igla prolazi ligamentum flavum i ulazi u stražnji epiduralni prostor, nastupit će iznenadni gubitak otpora omogućujući klipu ubrizgavanje minimalne količine zraka ili normalne fiziološke otopine u epiduralni prostor zbog promjene pritiska. Potom se šprica zamijeni sa već pripremljenim kontrastom, koji se ubrizga da bi se provjerilo da li je igla u epiduralnom prostoru. Kada se potvrdi širenje kontrasta u AP i bočnim pregledima, steroid (npr. Metilprednizolon, triamcinolon, betametazon ili deksametazon) sa ili bez lokalnog anestetika se ubrizga se u epiduralni prostor. • Transforaminalna injekcija epiduralnog steroida (bočni pristup) Dok pacijent leži pripremljen i u ležećem položaju, bočni foraminalni prostor između dva susjedna pršljena identifikuje se kosim pogledom na fluoroskopskoj rentgenskoj snimci. Ovaj prikaz prikazuje klasični "pas Scottie", anatomski orijentir koji se koristi za navođenje igle.(slika 2)



Slika 2.Scottie dog

Nakon što se utvrdi pravilno mjesto ubrizgavanja, ubrizga se lokalni anestetik (npr. Lidokain ili bupivakain) potkožno. Zatim se epiduralna igla usmjeri ispod pedikla gornjeg pršljena. Bočni RTG prikazuje dubinu igle. Zatim igla napreduje dok ne dođe do vanjskog intervertebralnog foramena. Injekcija kontrasta potvrđuje položaj igle i u bočnom i u AP prikazujući epiduralno širenje. Zatim se steroid (npr. Deksametazon) sa ili bez lokalnog anestetika ubrizgava u epiduralni prostor.(25)

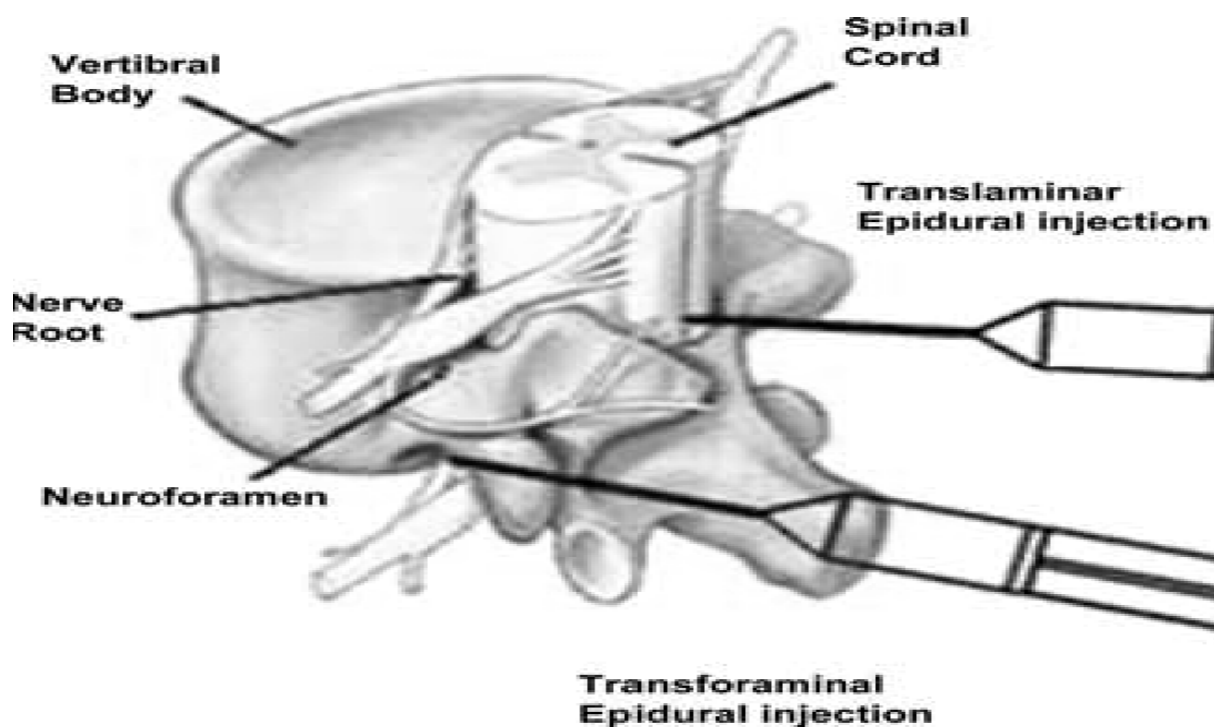


Figure 3. Caudal Epidural Entry.

Slika 3. Translaminarni i transforaminalni pristup epiduralnom prostoru (preuzeto science.direct)

- Kaudalna epiduralna injekcija steroida

- Dok pacijent leži pripremljen i u ležećem položaju, sakralni hijatus se identifikuje pomoću AP prikaza na fluoroskopskoj rendgenskoj snimci. Nakon što se utvrdi pravilno mjesto ubrizgavanja, u kožu i potkožno tkivo ubrizga se lokalni anestetik. Zatim se uvodi epiduralna igla i usmjerava kroz sakralni hiatus. Napravi se bočni prikaz na rendgenskom snimku za određivanje dubine igle. Postavljanje igle ispod prostora intervertebralnog diska S2-3 smanjit će rizik od duralne punkcije. Injekcija kontrasta potvrđuje položaj igle i na bočnom i na AP prikazujući epiduralno širenje. Zatim se steroid ubrizga u epiduralni prostor. (26) Komplikacije su rijetke, a mogu se pojaviti: krvarenje, infekcija, alergijske reakcije, oštećenje nerva, prolazna utrnulost donjeg ili gornjeg ekstremiteta, punkcija dure koja izaziva postpunkcionu glavobolju, epiduralni apsces i hematoma, nuspojave steroida (prolazni / valunzi, zadržavanje tečnosti, debljanje, povećanje šećera u krvi i promjene raspoloženja), supresija nadbubrežne žlijezde i paraliza (vrlo rijetko) (27,28).

Blok perifernog nerva

Napredak u različitim hirurškim tehnikama i razvoj minimalno invazivnih procedura značajno su povećali ambulantne hirurške intervencije. Blokovi perifernih nerava se koriste u anesteziji (za operativne zahvate u dermatomima blokiranog nerva ili pleksusa) ili za terapiju hroničnog bola. Studije su pokazale da se blokovi perifernih nerava dobro podnose i pružaju regionalnu analgeziju superiornu u odnosu na druge modalitete analgezije i anestezije. (29,30) Ne postoji strogi skup smjernica za upotrebu blokova perifernih nerava. Međutim, opšteprihvaćen je stav da je primjena regionalnih blokova indikovana u slučajevima kada konzervativne mjere liječenja bola nisu dale rezultate, kako bi se izbjegle nuspojava i komplikacija opšte anestezije i oralne primjene analgetika. Slijede primjeri gdje blokovi perifernih živaca mogu biti poželjni: pacijenti kod kojih postoji visok rizik od respiratorne depresije povezane s opštom anestezijom, pacijenti koji žele izbjegavati sistemsku primjenu lijekova i pacijenti koji su netolerantni ili ne reaguju na oralne lijekove. *Apsolutne kontraindikacije* za upotrebu blokova perifernih nerava su: alergiju na lokalne anestetike, nesposobnost saradnje ili odbijanje pacijenta, infekcija kože na mjestu punkcije, postojeći neurološki deficiti duž raspodjele bloka, koagulopatija i primjena antikoagulantne terapije. Oprema koja se koristi zavisi od vrste tehnike izvođenja • Nervni stimulator isporučuje podešenu električnu struju na vrh šuplje izolirane jednokratne igle. Igla ima na vrhu konekciju za špricu koja omogućava aspiraciju i injekciju lokalnog anestetika. Između igle i elektrode prolazi žica, koja omogućuje prenos električnog impulsa koji stimulise nerv. Ukoliko se radi ultrazvučno navođen blok nerva ili pleksusa neophodan je ultrazvučni aparat sa visoko i niskofrekventnim ravnim sondama koje mogu identifikovati površinske i dublje nerve. • Kontinuirani kateter se koristi za produženu analgeziju, a može se upotrebljavati i epiduralni kateter. **Interskalenski blok** izaziva anesteziju korijena živaca cervikalnog pleksusa (C3, C4, supraklavikularni živac) i gornjeg i srednjeg trupa brahijalnog pleksusa (C5-C7). Za pozicioniranje, pacijent se postavlja u ležeći položaj s glavom okrenutom od strane bloka. Identifikuje sternalni urez, sternalna i klavikularna glava sternokleidomastoidnog mišića i ključna kost. Ako se koristi ultrazvuk, sonda se postavlja u poprečni položaj s dugom osom preko vrata neposredno iznad ključne kosti. Vizualiziraju se karotidna arterija i unutrašnja vratna vena. Kada se pronađu nervi, oni se prate ultrazvukom kaudalno. C6 nerv brahijalnog pleksusa se u vertikalnoj osi vizuelizira unutar interskalenskog žlijeba. Zatim se igla plasira u ravninu (paralelno sa sondom) ili izvan ravnine sonde i usmjerava prema nervima. Vrh igle postavlja se uz korijene nerava, potom se ubrizgava 12 cc do 30 cc lokalnog anestetika.

Supraklavikularni blok: pacijent se postavi u ležeći položaj s rukama uz bokove i glavom okrenutom na stranu bloka. Sonda se ultrazvukom se postavlja u poprečni položaj neposredno iznad ključne kosti. Vizualiziraju se karotidna arterija i unutarnja vratna vena. Iгла se uvodi u ravnini (paralelno sa sondom), a lokalni se anestetik ubrizgava između nerava, dok vrh ne dosegne područje omeđeno prvim rebrom, potključnom arterijom i brahijalnim pleksusom. Ubrizgava se 20 cc do 30 cc lokalnog anestetika. Prije injekcije treba izvršiti aspiraciju kako bi se izbjegla intravaskularna aplikacija lokalnog anestetika. • **Infraclavikularni blok:** pacijent se postavlja u ležeći položaj s glavom okrenutom od strane bloka. Ruka je u abdukciji sa savijenim laktom da bi se identifikovao procesus korakoides. Identifikuje se aksilarna arterija i vizualiziraju se vrpce brahijalnog pleksusa uz arteriju. Iгла se stavlja uz aksilarnu arteriju u kranio-posteriorni kvadrant, gdje se ordinira 30 do 40 cc lokalnog anestetika. Prije injekcije, treba izvršiti aspiraciju kako bi se isključila punkcija krvnog suda. **Aksilarni blok:** blok anestezira nerve brahijalnog pleksusa na nivou grananja nerava, pa su često neophodne višestruke injekcije. Pacijent leži na leđima sa abdukcijom ruke od 90 stepeni i savijenim laktom. Sonda se postavlja poprečno u aksilu, a igla se uvodi vertikalno na kožu i napreduje sve dok vrh ne bude pored svakog živca. **Blok radijalnog nerva:** radijalni nerv izlazi između tetive brahioradijalisa i radijusa, proksimalno od stiloidnog nastavka. Iгла se uvodi supkutano, proksimalno od stiloidnog nastavka, smjer igle je prema medijalno, ubrizgava se 3 cc do 5cc lokalnog anestetika. **Blok nervusa medianusa,** koji se nalazi između tetiva flexor palmaris longus i flexor carpi radialis., se izvodi uvođenjem igle između dviju tetiva dok ne prodre u fasciju i napreduje dok se ne uspostavi kontakt s kostima. Iglu treba preusmjeriti i ubrizgati lokalni anestetik u bočnom i medijalnom smjeru. **Blok nervusa ulnarisa,** koji prolazi između ulnarne arterije i tetive fleksora carpi ulnarisa se vrši postavljanjem igle ispod tetive blizu njenog pričvršćenja neposredno iznad stiloidnog otvora ulne i napreduje za 5 mm do 10 mm, gdje se mjesto ubrizgava 3 cc do 5 cc lokalnog anestetika. **Blokada lumbalnog pleksusa:** Pacijent se postavlja u bočni dekubitusni položaj sa nogom savijenom u kuku i koljenu. Sonda se postavlja uzdužno uz kičmu na nivou drugog i trećeg lumbalnog pršljena. Koriteći in plane tehniku igla se uvodi na gornjem rubu pršljena. Iglu treba pratiti prema ciljnoj strukturi, a to je stražnja trećina mišića psoas major. **Blok femoralnog nerva :** Pacijent se postavlja u ležeći položaj. Pomoću ultrazvuka vizualizira se živac koji je bočno od arterije. Ubrizgava se 20 do 50 ccm lokalnog anestetika u više bolusa od 5 ccm. Prije injekcije treba izvršiti aspiraciju. **Fascia iliaca blok:** pacijent se postavlja u ležeći položaj, gdje se ultrazvučna sonda postavlja poprečno na nogu na spoju srednje i bočne trećine (između spine ilijace anterior superior i stidnog tuberkula) kako bi se identifikovala fascia lata, ilijačni mišić i fascia iliaca. Iгла se uvodi u ravnini inferiorno od ingvinalnog ligamenta i vodi se ispod fascije iliaca, a ubrizgava se 30 ccm lokalnog anestetika u dozama od 5 ccm. Prije injekcije treba izvršiti aspiraciju. **Blok opturatornog nerva:** pacijent se postavlja u ležeći položaj sa rotiranom nogom prema van. Ultrazvučna sonda stavlja se u ingvinalni nabor i identifikuje se bedrena vena. Zatim se sonda pomiče medijalno kako bi se vizualizirali mišići pektineusa i aduktora longusa. Iгла se usmjerava na fascijalnu ravninu između aduktora brevis i magnusa te se ubrizgava 5 cc do 10 cc lokalnog anestetika. Obavezna je aspiracija. **Blok ishijadičnog nerva:** može se učiniti sprijeda ili straga. Pacijent je za stražnji pristup postavljen u bočni dekubitusni položaj s kukom savijenim na 45 stepeni i koljenom na 90 stepeni. U prednjem pristupu, pacijent se postavlja na isti način. Nerv se nalazi bočno od tuberozitasa ishijadične kosti i duboko do mišića gluteus maximusa. 20 cc lokalnog anestetika ubrizgava se u dozama od 5 ccm uz nježne aspiracije između injekcija. **Blokada poplitealnog nerva:** pacijent se može smjestiti u ležeći na leđima, prono položaj ili bočni dekubitus. Postoje dva pristupa. Za stražnji pristup palpavaju se tetive

biceps femoris i semitendinosus/semimembranosus. Ultrazvučna sonda postavlja se poprečno u poplitealni nabor. Poplitealna arterija koristi se kao orijentir, a tibijalni živac nalazi se površinski i bočno od poplitealne arterije. Nerv se zatim prati do tačke kada se zajednički fibularni živac spaja s tibijalnim živcem s bočne strane da bi formirao ishijadični nerv. Ishijadični nerv se blokira kako bi se osiguralo da i zajednički fibularni i tibijalni nerv budu anestetizirani.

Blok nervusa safenusa: pacijent je postavljen u ležećem položaju s uspravnim nogom. Pomoću ultrazvučne sonde koja se postavlja vertikalno u centralnu tačku između spine ilijake anterior superior i distalnog kraja femura. Nerv se identifikuje na izlazu iz aduktornog kanala uz femoralnu arteriju. Kako ga se prati distalno, postaje površniji, putujući s arterijskom granom duboko do mišić sartoriusa. 10 cm³ lokalnog anestetika ubrizgava se duboko u sartoriusov mišić na lateralnoj strani arterije. Potencijalne komplikacije i neželjeni efekti zavise o vrsti i lokalizaciji izvedenog bloka. Komplikacije uključuju povredu perifernog nerva (stopa 8% do 10%), hematom, sistemsku toksičnost lokalnih anestetika, alergijsku reakciju, infekciju i sekundarnu povredu, koja uključuje smanjeni osjećaj nakon blokade živca. (31,32,33)

Blok fasetnog zgloba podrazumijeva injekciju lokalnog anestetika (sa ili bez steroida) u paravertebralni fasetni zglob u dijagnostičke ili terapijske svrhe pod kontrolom RTG ili CT. Ove procedure indikovane su za liječenje hroničnih bolova u leđima ili hroničnih bolova u vratu, te kod bola nakon laminektomije. Lijek se ubrizgava direktno u šupljinu fasetnog zgloba (intraartikularna fasetna injekcija ili fasetni blok) ili se lokalno anestetik ubrizgava oko nerva (fasetni medijalni blok grane). Razlikuju se dva oblika bloka: dijagnostički i terapijski. U dijagnostičkom obliku bloka daje se injekcija, ako postoji ublažavanje boli (pozitivni blok), mogu se dati dodatne injekcije kao dio terapijske faze. Ako nakon dijagnostičke injekcije (negativni blok) ne dođe do ublažavanja boli, terapija se ne nastavlja. (34)

Radio-frekventna ablacija (RFA) Korištenje radiofrekventne ablacije za neizlječivu bol temelji se na pretpostavci da će prijenos radiofrekventnih struja u blizini nociceptivnih putova prekinuti impulse bola. Toplotna energija povezana s radiofrekventnom ablacijom dovodi do uništavanja nerava odgovorne za prijenos i / ili modulaciju osjećaja boli. Postoji više tehnika ablacije: pulsna radiofrekventna ablacija, radiofrekventna ablacija ohlađenom vodom i krioneuroлизu. Od 1950-ih, električne struje se koriste za stvaranje predvidljivih toplotnih lezija; međutim, upotreba radiofrekvencije za neizlječivu bol pojavila se u literaturi tek 1970-ih. Osnovna premisa uključuje prolazak radiofrekventnih struja kroz elektrodu koja se nalazi u blizini nociceptivnog puta kako bi prekinulo prenos impulsa bola. (34,35,36) Trenutno ne postoje jasni dokazi o poremećaju puteva bola kao odgovor na isključivo visokofrekventnu električnu struju. Smatra se da postoji kombinovana uloga električnog i toplotnog razaranja. RFA se koristi za liječenje korijna dorzalnog ganglija na svim nivoima kičme kod višestrukih sindroma bola, uključujući radikularnu bol, diskogenu bol, facetogenu bol, postherpetičnu neuralgiju, postamputacijsku bol i postinguinalnu herniorafiju. Njegova efikasnost se ispoljava i u centralnom nervnom sistemu za trigeminalnu neuralgiju, sfenopalatinski ganglion za bol u glavi i vratu i lumbalni simpatički lanac za kompleksne regionalne bolne sindrome. (37,38) Druga varijacija radiofrekventne ablacije je radiofrekventna ablacija rashlađenom vodom (WCRF). Ova je tehnika prihvaćena iz metoda u srčanoj elektrofiziologiji i ablaciji tumora. Iako premisa ostaje uglavnom ista, u WCRF-u se višekanalna elektroda hladi kontinuiranim protokom vode. Ova aktivna mjera hlađenja sprečava da sama elektroda postigne visoke temperature tkiva. Uz to, WCRF lezija stvara karakterističnu leziju s relativno hladnijim neposrednim sfernim područjem oko sonde, nazvanim izoterma. Postoje dva različita oblika WCRF tehnika. Monopolarna se koristi za disfunkciju sakroilijalnog zgloba, a bipolarna

tehnika za diskogenu bol. (39) U području termičke neurolitičke terapije postoji alternativna tehnika poznata kao krioneuroлиза. Prednosti ovog modaliteta su da nije povezan s nastankom neuroma ili hiperalgezijom. Čini se da mehanizam koji stoji iza krioneuroлизе proizlazi iz oštećenja vasa nervorum i naknadnog endoneuralnog edema, pritiska i posljedičnog razaranja aksona. Živci se regeneriraju brzinom od oko 1 do 1,5 milimetara sedmično iz pošteđenih elemenata vezivnog tkiva i bazalnog laminala Schwannovih stanica. Trajanje analgezije ovisi o vremenu koje treba proksimalnim aksonima da obnove svoja ciljana tkiva i obično se kreće od nekoliko sedmica do nekoliko mjeseci. Opisana primjena krioneuroлизе u literaturi je najrasprostranjenija za liječenje bolova nakon torakotomije. Ovo je iskustvo dovelo do njegove primjene u drugim sindromima hroničnog bola, uključujući trigeminalnu neuralgiju, atipične bolove u licu, bolove u kičmi i ekstremitetima, sindrome bolova u trbuhu i atipične bolove u međici. (39) Relativno je malo kontraindikacija za radiofrekventnu ablaciju. Apsolutne kontraindikacije uključuju odbijanje pacijenta, povećani intrakranijalni pritisak, lokalnu infekciju, koagulopatije i terapija antikoagulanima. Osnovna tehnika uključuje radiofrekventne struje vođene kateterom kroz elektrodu smještenu u blizini nociceptivnog puta kako bi prekinule impulse bola. To se radi pod kontrolom fluoroskopa. Tokom uobičajene radiofrekvencijske tehnike, kad se postigne željena temperatura, struja se isključuje. Tada se uključuje struja da bi se temperatura tkiva održavala na unaprijed određenoj zadanoj vrijednosti. Kruženje između uključenih i isključenih struja održava odabranu temperaturu tkiva. Na temperaturama iznad 45° Celzijevih stepeni, nervno tkivo se počinje uništavati; međutim, vodi se računa da se temperature ne povise do točke stvaranja gasova u tkivu (80 do 90° Celzijevih). Iako su rane studije sugerisale selektivno uništavanje nemijeliniziranih C- i A-delta vlakana na određenim temperaturama, daljnji su podaci otkrili nediferencirajuće uništavanje svih nervnih vlakana tokom primjene radiofrekvencije. Kako bi se izbjegle toplotne lezije senzitivnih i motornih vlakana, koristi se temperatura od 55 do 70 stepeni. Tokom RFA struje se vrte 20 milisekundi, na 2 Hz, kroz 120 sekundi. Napon se kontroliše tako da najviša temperatura ostane ispod 42 stepena Celzijusa. (40) Monopolarna tehnika se koristi za disfunkciju sakroilijačnog zgloba, a bipolarna tehnika za diskogenu bol. Neželjeni efekti uključuju: krvarenje, infekciju, oštećenje nerva i komplikacije uzrokovane nepravilnim postavljanjem jastučića za uzemljenje. Najčešća komplikacija je post-proceduralna nelagoda, koja je prolazna. Iako postoji smanjen rizik od stvaranja neuroma i regeneracije živaca nakon krioneuroлизе, najznačajnija zabilježena komplikacija je neuropatska bol. Alopecija i promjene u pigmentaciji također su zabilježene i posebno su zabrinjavajuće kada se termičke lezije izvode u blizini lica. Srećom, štetni učinci i komplikacije termičke neurolitičke terapije izuzetno su rijetki.

Transplantacija matičnih ćelija Matične ćelije se definišu kao nediferentovane ćelije koje imaju sposobnost replikacije i diferencijacije u različite ćelije tkiva. Matične ćelije igraju važnu ulogu u formiranju organa u fazi embrionalnog razvoja i obnavljanju organa te obnavljanju funkcija tkiva i kod potpuno razvijenih odraslih osoba. Matične ćelije generišu svoje ćelije kćeri simetričnom ili asimetričnom diobom ćelija. Simetrične podjele definisane su kao stvaranje nediferentovanih ćelija kćerki, a nesimetrične podjele definisane su kao generisanje diferentovanih ćelija ćerki (41). Od prvog uspješnog uzgoja ljudskih embrionalnih matičnih ćelija 1998. godine (42), interes za matične ćelije raste. Matične ćelije koje se često susreću u kliničkim ili pretkliničkim stadijama uglavnom se klasifikuju u embrionalne, odrasle i indukovane pluripotentne matične ćelije (iPSC). Embrionalne matične ćelije se mogu dobiti iz unutrašnje ćelijske mase blastocista, jedne od embrionalnih faza koja slijedi fazu morule, a koja

nastaje nizom dijeljenja oplodene jajne ćelije. Unutrašnja masa embrionalnih matičnih ćelija sposobna je diferencirati se u endoderm, mezoderm i ektoderm, što znači da je sposobna diferencirati se u sve organe. Matične ćelije odrasle osobe prisutne su u svim tkivima ili organima tijela odrasle osobe. Iako su malobrojne, ove ćelije pomažu popraviti i obnoviti tkiva ili organe kada su tkiva oštećena. Nedavno je otkriveno da se i matične ćelije odraslih mogu diferencirati u razne ćelije. Pročišćene matične ćelije hematopoeze mogu se diferencirati u hepatocite, ili mezenhimske ćelije dobijene iz koštane srži mogu se diferencirati u angioblaste (43). Matične ćelije odraslih mogu se svrstati u matične ćelije posteljice i pupkovine, krvotvorne matične ćelije, mezenhimske matične ćelije dobivene iz koštane srži (MSC) i MSC (AMSC) dobivene iz masnog tkiva. MSC potječu iz mezoderme embrija. Većina matičnih ćelija odraslih su MSC, čije se porijeklo distribuira između organa i tkiva razvijenih od mezoderma i pupkovine, plodne vode, pa čak i periferne krvi. Poznato je da su MSC prikladne za alogtransplantate zbog toga što nemaju glavnu molekulu histokompatibilnosti klase 2 i imaju samo malu količinu klase 1.(44) Sposobnost diferenciranja matičnih ćelija obilježavaju pojmovi: totipotent, pluripotent i multipotent. Totipotentne matične ćelije mogu se diferencirati u bilo koji oblik ćelija, pa čak i graditi organe. Pluripotentne matične ćelije mogu se naći kao odrasle matične ćelije u organima odraslih osoba, te u posteljici ili pupkovini i koštanoj srži. U posljednje vrijeme transplantacija matičnih ćelija često se primjenjuje u liječenju bola kao alternativni ili obećavajući pristup i to za liječenje teškog osteoartrisa, neuropatskog bola i neizlječivog mišićno-koštanog bola koji ne reaguje na konvencionalnu medicinu. Utvrđeno je da su terapije matičnim ćelijama potencijalna opcija u liječenju sanacije zglobne hrskavice kod osteoartrisa koljena, neuropatskog bola i bolesti intervertebralnog diska (45). *Osteoarthritis* Degeneracija i upala hrskavice koja prekriva zglobnu površinu glavni je uzrok bola kod osteoartrisa. Hrkavica zglobne površine smanjuje trenje zglobnog pokreta i djeluje kao jastuk protiv opterećenja težinom. Hondrociti zauzimaju samo 1% do 5% volumena hrskavice, oni proizvode kolagen, proteoglikane i hijaluron, koji su sastavni dijelovi vanćelijskog matriksa i održavaju strukturu i fizička svojstva hrskavice. Međutim, kako hrskavica nema krvnih sudova i nerava, obnavljanje hrskavice je otežano nakon oštećenja ili degenerativnih promjena. Kao jedan od pokušaja prevladavanja ograničenja prirodne regeneracije hrskavice kod osteoartrisa, pokušana je autologna transplantacija hondrocita 1994. godine. Izvori matičnih ćelija mogu biti različiti: masno tkivo, masno tkivo, ali se najčešće kao standardni izvor koriste matične ćelije iz koštane srži (greben kriste ilijake) (46) Terapijski modaliteti primijenjeni za osteoarthritis uključuju hiruršku intervenciju ili artroskopiju, tkivno inženjerstvo i intraartikularno ubrizgavanje uzgojenih matičnih ćelija. Ti bi se modaliteti primijenili pojedinačno ili u kombinaciji. Intraartikularno ordiniranje matičnih ćelija dovodi do povećanja volumena hrskavice i znatnog smanjenja bola.(47)

Glavna ideja primjene matičnih ćelija kod *neuropatskog bola* temelji se na sposobnosti matičnih ćelija da oslobađaju neurotrofične faktore, zajedno sa obezbjeđivanjem izvora za zamjenu ozlijeđenih nervnih ćelija, što ih čini idealnim kandidatima za moduliranje i moguće ukidanje nerješivog neuropatskog bola. Hofstetter i sar.i Fischer i sar.(48) su pokazali je ublažavanje bola i oporavak motorne funkcije direktnom primjenom neuronskih matičnih ćelija kod povrede kičmene moždine. Matične ćelije migriraju na ozlijeđeno mjesto, što se naziva usmjeravanjem matičnih ćelija. Zahvaljujući osobini usmjeravanja matičnih ćelija, ublažavanje neuropatskog bola može se postići čak i intravenskim ubrizgavanjem matičnih ćelija (49).

Dijabetička periferna neuropatija Patologija dijabetične periferne neuropatije započinje uništavanjem ili začepljenjem perifernih krvnih sudova. Posljedično, smanjeni protok krvi uzrokuje oštećenje nerava. Matične ćelije zbog toga što izlučuju neurotrofične faktore i parakrinim efektima indukuju neovaskularizaciju trebale bi biti efikasna terapija za dijabetičku perifernu neuropatiju. U dijabetičkom neuropatskom modelu bola na životinjama, transplantacija matičnih ćelija je jepoboljšala cirkulaciju krvi i brzinu provođenja kroz nerv. Posljednji radovi na pacijentima s dijabetesom tipa I koji su primili matične ćelije su pokazali da pacijentima nisu potrebni analgetici nakon dva mjeseca, protok krvi oporavljen je nakon šest mjeseci, bezbolnost nakon devet mjeseci, infekcija i nekroza tkiva oporavljena je nakon devet mjeseci. (50) **Bolest intervertebralnog diska** Ekspresija TNF- α i IL-8 u nukleus pulposusu kod degeneracije diska je mnogo veća od one kod hernije diska. To je razlog zašto je bol jača u bolesnika s degeneracijom diska. Kada su pacijenti sa degenerativnim oboljenjem diska liječeni sa ubrizgavanjem matičnih ćelija u nukleus pulposus, bol i invaliditet su evidentno poboljšani i uporedivi sa rezultatima operacije.(51) **Sistemska pregled primjene injekcije matičnih ćelija za regeneraciju intervertebralnih diskova** proveden je na ukupno 98 pacijenata u sedam studija(52). Matične ćelije iz koštane srži, (ilijačni greben), predstavljali su najčešći tip matičnih ćelija. Prosječni indeks invaliditeta Oswestry i ocjene vizualno analogne skale poboljšali su se tokom jednogodišnjeg praćenja. **Doza matičnih ćelija** Adekvatne doze matičnih ćelija nisu dobro utvrđene. Međutim, za kliničke primjene potrebno je više istraživanja vrsta matičnih stanica, doze, sigurnosti i brzine implantacije.

Stimulacija kičmene moždine (SKM) Stimulacija kičmene moždine se koristi četiri desetljeća u liječenju hroničnih neuropatskih bolova koji nisu reagovali na druge uobičajene načine liječenja. Pretpostavlja se da SKM inhibira hroničnu bol stimulacijom aferentnih nervnih vlakna velikog promjera u kičmenoj moždini (53). Dokazano da primjena električnog polja na leđni epiduralni prostor može aktivirati veći broj nervnih struktura. Električni impulsi niskog nivoa, isporučeni direktno u kičmenu moždinu kroz SKM koji je plasiran u epiduralni prostor, ometaju direktni prenos signala bola koji putuju duž kičmene moždine do mozga. Cilj je zamijeniti neugodan osjećaj bola sa ugodnim trncima (parastezija) (54). SKM hardver sastoji se od elektrode, produžnog kabla, impulsnog generatora i programatora. U početku su korištene jedнопolarne elektrode, koje su imale veoma ograničeno područje parestezije i primjene. Kasnije je razvijen dizajn sa četiri do osam elektroda. Implantirani kablovi povezani su preko produžnih kablova sa impulsnim generatorom, gdje se sistem programira podešavanjem amplitude, širine impulsa i frekvencije. Trenutno su dostupne dvije vrste impulsnih generatora: potpuno interni generator impulsa (IPG) koji sadrži bateriju ili IPG koji se napaja vanjskim napajanjem putem radiofrekventne antene nanesene na kožu. Aktivacija i programiranje IPG-a odvija se putem vanjskog transkutanog telemetrijskog uređaja. Pacijenti mogu uključivati i isključivati stimulator i mogu kontrolisati amplitudu, frekvenciju i širinu impulsa stimulacije. Životni vijek baterije zavisi o korištenju i razini korištenih parametara (napon, frekvencija, širina impulsa itd.). Uz prosječnu upotrebu, implantabilni nepunjivi generatori impulsa imaju vijek trajanja baterije između 2 i 5 godina. Međutim, novi SKM sistem s punjivim izvorom energije može trajati i 10-25 godina.(55) Tačni mehanizmi ublažavanja bola SKM su nepoznati. Osnovna naučna podloga podloga dejstva SKM u početku se temeljila na Teoriji kontrole bola, koju su opisali Melzack i Wall. Po ovoj teoriji stimulacija velikih ne-nociceptivnih mijeliniziranih vlakana perifernih nerava (A- β vlakna) inhibira aktivnost malih nociceptora (A- δ i C) u stražnjem rogu kičmene moždine. U ispitivanjima na životinjama pokazano je da SKM izaziva aktivaciju gama-amino buterne kiseline (GABA) i adenozičkih A-1 receptora koji

ekscitatornih neurotransmitera povećan je zbog neispravne lokalne funkcije GABA-e. Pokazalo se da je SKM oslobađa neurotransmitere koji učestvuju u modulaciji bola u kičmenoj moždini, (GABA, supstanca-P i serotonin) (57,58). U modelu bola na životinjama s povredom nervusa išijadikusa, SKM je inhibirala hiperekscitabilnost ćelija u stražnjem rogu kičmene moždine, a to ukazuje da se dominantni anti-nociceptivni učinci ostvaruju preko A- β vlakana (58). Na niskim nivoima stimulacije, SKM umanjuje hiper-aktivnost simpatičkog nervnog sistema, što može smanjiti ishemijsku i anginoznu bol. (59) Aktivacija aksona i raspodjela parestezija su u zavisnosti od položaja elektroda i udaljenosti od kičmene moždine. *Indikacije* SKM je posebno efikasna za ublažavanje bolova neuropatskog porijekla. Najčešće indikacije za primjenu SKM su: sindrom neuspjele operacije kičme sa radikularnim bolom, kompleksni regionalni bolni sindromi, periferna neuropatija, fantomska bol u ekstremitetima, angina i ishemična bol u ekstremitetima. Trenutno protokoli za implantaciju SKM predviđaju probno ispitivanje prije implantacije. Tokom probnog razdoblja, koje može trajati od 3 do 15 dana, količina ublažavanja boli prati se u uobičajenim svakodnevnim aktivnostima. Preporuka je da se trajni SKM ugradi, ako je bol smanjen za više od 50%. (60)

Blok celijačnog pleksusa (BCP)

Je prvi put opisan prije gotovo sto godina kao metoda hirurške anestezije za gornji dio trbuha. Zbog svoje ogromne mreže nervnih vlakana, celijačni se pleksus naziva i solarnim pleksusom. Abdominalni organi inervisani iz celijačnog pleksusa su: jetra, žučni mjehur, želudac, gušterača, slezina, oba bubrega, cijelo tanko crijevo i prve dvije trećine debelog crijeva. Celijačni pleksus čine celijačni, aortni, bubrežni i gornji mezenterijalni gangliji, a smješten je anterolateralno od aorte na nivou L1 pršljena. Sastoji se od parasimpatičkog i od simpatičkog nerva. Simpatička inervacija celijakijačnog pleksusa potiče od anterolateralnog roga ledne kičmene moždine na nivou od T5 do T12. (61,62) Blokada celijakijačnog pleksusa indikovana je u slučaju jakog bola u abdomenu koji ne reaguje na manje agresivne analgetske metode liječenja; ovi pacijenti često zahtijevaju velike doze opioidnih terapija sa veoma malo kliničke koristi. Ovaj blok je primarno usmjeren na visceralna aferentna vlakna bola iz jetre, žučnog mjehura, omentuma, gušterače, mezenterija i probavnog trakta (počevši s želudcem i završavajući na srednjem dijelu poprečnog debelog crijeva). Jedna od najčešćih indikacija za blokadu celijakijačnog pleksusa je liječenje bolova u abdomenu povezanih s rakom gušterače, dok je upotreba bloka za ublažavanje bola usljed hroničnog pankreatitisa i dalje kontroverzna. Lokalni anestetici i steroidi upotrebljavaju se za pacijente s dobroćudnom patologijom, dok je neuroliza celijačnog pleksusa rezervisana za malignu bol. (63,64) Poseban oprez je neophodan kod pacijenata na hemoterapiji ili zračenju zbog sklonosti infekcijama, kao i kod pacijenata sa koagulopatijom i trombocitopenijom zbog mogućih krvarenja. Druge kontraindikacije su: nepristajanje pacijenta i abnormalna anatomija koja pomjera abdominalne strukture ili zaklanja putanju igle na RTG ili CT. (65,66) Opisano je nekoliko pristupa za izvođenje blokade celijačnog pleksusa (BPC). Dva najčešća pristupa su stražnji para-aortni pristup i prednji para-aortni pristup. Prednji para-aortni pristup treba razmotriti kod bolesnika s uznapredovalom bolešću koji mogu imati nelagodu u trbuhu i koji ne mogu ležati u ležećem položaju ili pacijenti koji su imali abdominalnu operaciju. Dijagnostički blok koji se sastoji od lokalnog anestetika trebao bi se izvesti prije neurolitičkog bloka, kako bi se potvrdila efikasnost. Najčešće se koristi alkohol za neurolizu celijačnog pleksusa.

Stražnji para-aortni pristup se izvodi u potrbušnom položaju sa podmetačima ispod abdomena, kako bi se povećala kifoza torakalne kičme. Anatomske orijentire su: srednja linija

kičme, ilijačni greben, 12 rebro i bočna granica paraspinalnih mišića. Radiografski treba identifikovati tijelo Th12 i L1, kao i 12 rebro. Spinalna igla se postavi na donji rub 12. rebra, otprilike 6 do 8 cm od medijalne linije, a potom se pod uglom od 45 stepeni usmjerava od straga prema naprijed prema trbušnoj površini intervertebralnog prostora T12-L1, sve dok se ne dođe u kontakt sa tijelom pršljena. Nakon kontakta sa tijelom pršljena, iglu treba pomaknuti još približno 1 cm dalje u predvertebralnu fasciju. Kada je igla u željenom položaju, položaj igle se provjerava kontrastom pod kontrolom CT-om ili fluoroskopom.(67) Tada se može izvesti dijagnostički blok s lokalnim anestetikom ili terapijski neurolitički blok. U slučaju jednostranog bloka, pouzdan je lijevostrani pristup. Dvostrani blok može se izvesti ako jednostrani blok ne daje dobre rezultate. *Prednji para-aortni pristup* je posebno koristan kod pacijenata s uznapredovalom bolešću koji imaju nelagodu u abdomenu, koji ne mogu ležati u prono položaju ili oni pacijenti koji su imali operativni zahvat u abdomenu. Dok je pacijent u ležećem položaju, putanja igle prati se CT-om ili fluoroskopskim navođenjem. Lokalni anestetik se ubrizgava u abdominalni zid neposredno ispred tijela pršljena Th12. Igla se usmjerava prema trbušnoj aorti, pri čemu treba biti pažljiv zbog moguće povrede želudca, crijeva i jetre. Konačan položaj vrha igle je ispred aorte i dijafragmalne krune, neurolitičko sredstvo se ubrizgava u antekruralni prostor. Ovaj je pristup često brži od stražnjeg para-aortnog pristupa i pacijenti ga dobro podnose; međutim, njegova je upotreba ograničena zbog mogućnosti povrede organa.(68) Iako su komplikacije rijetke, moramo biti svjesni mogućih komplikacija koje mogu nastati kao rezultat blokade celijačnog plexusa. Komplikacije koje su zabilježene, uprkos upotrebi CT, uključuju ortostatsku hipotenziju, intravaskularnu injekciju (komplikacija koja se može dogoditi kod bilo kojeg bloka), ozljedu nervnih korijenova, parestezije, intratekalnu ili epiduralnu injekciju, traumu obližnjih organa, proljev, pneumotoraks, vaskularna ozljeda, infekcija / stvaranje apscesa, retroperitonealni hematoma, paraplegija i sistemska toksičnost lokalnih anestetika sa oštećenjem centralnog nervnog sistema i kardiovaskularnog sistema. Ortostatska hipotenzija, koja je najčešća komplikacija, može se prevenirati odgovarajućom hidratacijom prije i u toku bloka. Kompletna simpatička denervacija gastrointestinalnog trakta vjerojatno će uzrokovati kod pacijenta pojačanu peristaltiku sa proljevom.(69)

Intratekalne pumpe

1898., ubrzo nakon otkrića kokaina kao lokalnog anestetika, August Bier je izveo prvu intratekalnu analgeziju ubrizgavanjem kokaina u svoj vlastiti intratekalni prostor kao i šestoricu pacijenata koji su trebali biti podvrgnuti operaciji na donjim ekstremitetima. Ubrzo nakon toga Rudolph Matas pokazao je da je miješanjem morfija s kokainom moguće ublažiti štetne simptome povezane s intratekalnog kokaina.(70) Kontinuirana intratekalna analgezija se prvi put koristila 1940-ih, ali je otkriće opijatnih receptora u kičmenoj moždini 1973. pružilo naučno obrazloženje ovog načina liječenja. Razvoj infuzionih pumpi početkom 1970-ih omogućio je veću fleksibilnost u primjeni intratekalnih opijata. Na primjer, Wang (1979) i saradnici su prvi objavili uspješnu upotrebu intratekalnog morfija za liječenje malignog bola. (71) Dvije godine kasnije prijavljena je prva upotreba sistema za ugradnju kod intratekalnog ordiniranja lijekova, koji je omogućavao fiksnu kontinuiranu brzinu infuzije. 1991. godine uvedene su vanjske programabilne pumpe na baterije koje omogućuju neinvazivnu promjenu doze lijeka pomoću vanjskog programera. (72)

Ne postoje univerzalno prihvaćene smjernice ili preporuke za intratekalno liječenje, ali se ovaj vid liječenja koristi i za malignu kao i za nemalignu bol. Za intratekalnu terapiju treba razmotriti sve pacijente koji imaju značajne štetne efekte oralnih, transdermalnih ili intravenskih opioida

i one pacijente koji ne mogu postići odgovarajuću analgeziju uprkos primeni visokih doza opioida. Indikacije za upotrebu intratekalnog liječenja kod kroničnog nekancerskog bola obično uključuju bol koja potiče od kičme: nakon neuspjele operacije, kompresivnog preloma spondiloze, spondilolisteze i spinalne stenozе. Ostala stanja uključuju spastičnost izazvanu povredom kičmene moždine, kompleks regionalnih bolnih sindroma, hronični pankreatitis, neuropatije i reumatoidni artritis. Pacijenti sa hroničnim nemalignim bolom moraju proći detaljnu procjenu ptarećih psihičkih oboljenja, kao što su depresija, anksioznost, ovisnosti, suicidalne ideje ili poremećaji ličnosti, jer je njihovo prisustvo povezano sa lošim odgovorom na intratekalnu terapiju. (73) Kontraindikacije: pacijent ne želi pumpu, koagulopatije ili su na antikoagulantnim lijekovima, hemodinamski nestabilni, oboljenja kičmene moždine s opstrukcijom protoka cerebrospinalne tečnosti, intrakranijalna hipertenzija, sepsa, infekcija na mjestu uvođenja katetera ili pumpe, značajna mršavost koja sprečava implantaciju uređaja ili značajna psihijatrijska oboljenja.(74)

Trenutno postoje samo tri lijeka koja je odobrila Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) za intratekalnu upotrebu, tj. Morfij, ziconotid i baklofen. Morfij se veže na receptore na primarnim aferentnim neuronima (presinaptičkim) i ćelijama unutar stražnjeg roga kičmene moždine (postsinaptički) kako bi doveo do inhibicije oslobađanja neurotransmitera (supstance P i peptida povezanog s genom za kalcitonin), a hiperpolarizacije postsinaptičkih neurona. Ziconotide osigurava analgeziju blokirajući specifične kalcijeve kanale tipa N koji se nalaze na presinaptičkim završecima u stražnjem rogu kičmene moždine. (75) je agonist gama-aminobuterne kiseline (GABA), koji djeluje na presinaptička mjesta (smanjenje provodljivosti kalcija što dovodi do smanjenog oslobađanja ekscitatornih aminokiselina) i postsinaptička mjesta (povećanje provodljivosti kalija što dovodi do hiperpolarizacije neurona). Koristi se za liječenje grčeva mišića, spastičnosti i neuropatskog bola. Iako su ova tri lijeka jedini lijekovi koje je odobrila FDA i koji se koriste intratekalno, u praksi se koriste i drugi lijekovi, poput klonidina, bupivakain hidromorfona, fentanila i sufentanila. Zbog toga je najnovija preporuka da se primjena lijekova za intratekalnu primjenu zasniva na vrsti bola. (76) (Tabela 1,2,3)

Tabela 1. Preporuke za intratekalnu primjenu lijekova kod neuropatskog bola

| Linija | I | II | III |
|--------|-----------------------|---|--|
| 1 | Morphine | Ziconotide | Morphine + bupivacaine |
| 2 | Hydromorphone | Hydromorph.+bupivacain ili Hydromorph.+ Clonidine | Morphine + Clonidine |
| 3 | Clonidine | Ziconotide +Fentanyl | Fentanyl + bupivacain ili Fentanyl + Clonidine |
| 4 | Opioid+ Clon.+ bupiv. | Bupivacain + Clonidine | |
| 5 | Baclofen | | |

Tabela 2. Preporučeni lijekovi za intratekalnu primjenu kod nociceptivnog bola

| Linija | | | | |
|--------|-------------------------------|------------------|------------------------------------|-----------------|
| 1 | Morphine | Hydromorphone | Ziconotide | Fentanyl |
| 2 | Morph. + bupivac. | Ziconot.+ Opioid | Hydromorph.+ bupiv. | Fent.+ bupivac. |
| 3 | Opioid + Clonidin | | Sufentanyl | |
| 4 | Opioid+ Clonidin+bupivacain | | Sufentanyl+ bupivac. Ili Clonidine | |
| 5 | Sufent.+ bupivac, + Clonidine | | | |

Tabela 3. Preporučene startne doze za intratekalnu primjenu

| Lijek | Preporučena doza |
|---------------|------------------|
| Morphine | 0,1- 0,5 mg/dan |
| Hydromorphone | 0,02- 0,5 mg/dan |
| Ziconotide | 0,5- 2,4 mcg/dan |
| Fentanyl | 25-75 mcg/dan |
| Bupivacaine | 1-4 mg/dan |
| Clonidine | 40-100 mcg/dan |
| Sufentanil | 10-20 mcg/dan |
| | |

Prije ugradnje sistema neophodno je napraviti neuroaksijalnu blokadu, kako bi se procijenio pacijentov odgovor, kao i potencijalni neželjeni efekti. Smanjenje bola za 50% uz prihvatljiv nivo štetnih efekata smatra se prihvatljivim za implantaciju sistema. (77) Postoje četiri metode intratekalne isporuke lijekova: dvije uključuju upotrebu vanjske pumpe, dok druge dvije predstavljaju potpuno implantabilne uređaje. Vanjska pumpa s perkutanim kateterom (tunelisana ili ne) manje je invazivna za postavljanje i korisna je za pacijente sa ograničenim životnim vijekom. Treća metoda, potpuno ugrađeni IDDS s fiksnom brzinom (ili stalnim protokom) može biti koristan za dugoročno davanje analgezije. Sistemi isporuke sa fiksnom stopom jeftiniji su od sistema isporuke s promjenjivom brzinom, ne trebaju bateriju za rad, posjeduju veći rezervoar za lijek i omogućuje duža vremenska razdoblja između punjenja. Četvrta metoda davanja lijekova sastoji se od potpuno ugrađenih programabilnih pumpi. Ovi uređaji se mogu programirati da dostavljaju lijek intermitentno ili kontinuirano. (78) Propisi zahtijevaju da se pumpe dopunjavaju najmanje svakih 6 mjeseci, čak i ako pumpa nije potpuno prazna. Komplikacije terapije mogu se klasifikovati u pet kategorija, tj. Komplikacije mehaničkog sistema, farmakološke komplikacije i nuspojave, hirurške komplikacije, komplikacije specifične za pacijenta i komplikacije ponovnog punjenja. Farmakološki štetni učinci su svojstveni lijekovima koji se daju intratekalno. Ozbiljne komplikacije uključuju anafilaksu, respiratornu depresiju, ili meningitis. Intratekalni opiodi mogu uzrokovati centralno posredovanu respiratornu depresiju, mučninu, povraćanje, sedaciju, pruritus, zatvor, retenciju mokraće, kognitivna oštećenja i glavobolju. Intratekalni zikonotid može uzrokovati vrtoglavicu, mučninu, povraćanje, zadržavanje mokraće, neravnotežu hoda, nistagmus, i zbuñjenost. Rijetke nuspojave uključuju psihozu, samoubojstvo i rabdomiolizu. Pokazano je da intratekalni baklofen potencijalno uzrokuje mučninu, povraćanje, vrtoglavicu, zastoj mokraće, zatvor, glavobolju, umor, hipotoniju i parestezije. Nuspojave intratekalnog klonidina uključuju hipotenziju, bradikardiju i sedaciju. Iznenađni prekid uzimanja klonidina može uzrokovati paradoksalnu hipertenziju uslijed oporavka simpatikusa. Lokalni anestetici mogu uzrokovati autonomnu disfunkciju, motorno oštećenje, senzorne deficite i potencijalnu neurotoksičnost. Pri većim dozama opaženi su slabost, umor, somnolencija, parestezije i zadržavanje mokraće. (79,80)

Epiduralna adhezioloiza (epiduralna neuroplastika) predstavlja važan dio interventnog repertoara za liječenje bolova u krtima koji je otporan na uobičajene tretmane, a najčešće se izvodi za liječenje bolova u leđima nakon neuspjelih operativnih zahvata i stenoze spinalnog kanala. Za razliku od socioekonomskog opterećenja naznačenih stanja, Iako postoje mnoge varijacije ovog postupka, većina postupaka se temelji na tehnici razvijenoj u Texas Tech Health

Sciences Pain Center, objavljenoj 1989. godine (81). Tehnika obično uključuje pristup epiduralnom prostoru preko sakralnog hijatusa, pomoću velike igle, kroz koju se plasira poseban kateter. Kateter se zatim pomiče do mjesta adhezija, potom se epidurografijom prikažu adhezije, a adhezioliza se vrši primjenom fiziološke otopine i lijekova. Primarno je postupak zahtijevao da kateter ostane u epiduralnom prostoru tri dana, uz injekciju različitih lijekova svakog dana. Tehnika je naknadno modificirana za ambulantnu intervenciju, pri čemu se kateter uklanja odmah nakon injekcije kombinacije steroida, lokalnih anestetika, a ponekad i hijaluronidaze i hipertone fiziološke otopine (82). Bez obzira je li epiduralno ožiljno tkivo stvoreno hirurškim zahvatom ili nehirurškim oboljenjem, zajednička premisa za liječenje epidurolizom je da prisustvo epiduralne fibroze uzrokuje bol. Međutim, studije nisu pronašle korelaciju između stepena epiduralne fibroze i intenziteta bola. (83). Drugi predloženi mehanizam djelovanja za epiduroлізу je ispiranje zapaljenskih citokina. Dokazano je da što je veća količina ubrizganog volumena to je olakšanje bola značajnije. (84) U posljednje vrijeme je u upotrebi je epiduroskopija, kako bi se komplikacije svele na minimum. Krvarenje, infekcija i oštećenje živaca neke su opšte komplikacija povezane sa epidurolizom. Dodatni rizici su povezani sa ulaskom u epiduralni prostor i uključuju curenje likvora i postpunkcione glavobolje, te neurološke posljedice koje proizlaze iz hematoma ili kompresije prilikom primjene velikog volumena. Iako to tek treba formalno ispitati, vjerovatno će rizik od ozbiljnih neuroloških komplikacija nastalih stvaranjem hematoma biti manji s fluoroskopskim vodenim kaudalnim pristupom. (85) Dokazi o uspješnosti epiduralne adheziolize i dalje su kontroverzni. Studije podupiru ambulantnu epiduralnu adheziolize za bol nakon neuspješne operacije kičme, stenoze spinalnog kanala i radikulopatiju otpornu na manje invazivne postupke, ali bez randomizovanih studija koje bi upoređivale perkutanu i endoskopsku adheziolizu. Zbunjujuć faktor je da često ne postoji anatomski povezanost između ožiljnog tkiva i intenziteta bola. Mehanizmi djelovanja epiduralne adheziolize vjerovatno uključuje otapanje ožiljnog tkiva, ispiranje upalnih citokina injekcijama velikog volumena i suzbijanje ektopičnog iscjetka iz oštećenih nerava. Mno su proučeni faktori pvezani sa ishodom epiduralne adheziolize. Trenutno se prednost daje injekcijama velikom volumena nad hijaluronidazom. (86)

Interventne procedure u terapiji malignog bola

Bol je najzastupljeniji simptom kod onkoloških pacijenata koji značajno utiče na kvalitet života, percepcija učinka terapije, statusa bolesti, kvalitete usluga, pa čak i preživljavanja. Izuzetno jaka bol rezistentna na smjernice analgetske ljestve Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) pogađa 10-15%. (87) Upravo zbog ovog neprestanog i jakog bola uvedene su interventne procedure kao četvrti analgetski korak modificirane ljestvice SZO-a protiv analgetika. Etiologija malignog bola je višestruka i karakterišu je različiti patofiziološki mehanizmi koji se sastoje od nociceptivnih, neuropatskih i mješovitih mehanizama. (87) Upravo su neuropatska bol i bol koštanih metastaza najrezistentnije na konvencionalne analgetike. Interventne procedure imaju specifičnu ulogu u liječenju malignog bola, a sastoje se od mnoštva tehnika koje uključuju minimalno invazivne neuroablativne i neuromodulatorne intervencije. (88) Interventne procedure nisu samostalne terapijske mjere, već ih treba smatrati nezamjenjivom komponentom multimodalne analgezije. Prije nego što se postavi indikacija za provođenje interventne procedure, neophodno je da pacijent ispunjava nekoliko preduslova: • Pacijent je optimalno liječen analgeticima prema preporukama SZO-a i utvrđeno je da je jak bol i dalje prisutan ili su se kod pacijenta pojavile nepodnošljive nuspojave koje ograničavaju upotrebu

ili dozu analgetika, • Tačno dokumentovano mjesto bola, učestalosta, intenziteta i učinak na kvaliteta života • U ovoj fazi treba dijagnostikovati bilo kakav neurološki deficit, komorbiditete, alergiju na lijekove, kao i bilo koje kontraindikacije na interventne procedure • Inspekcija mjesta predviđenog uboda kako bi se isključila lokalna infekcija. Također je neophodno procijeniti sposobnost pacijenta da leži u položaju za izvođenje interventne procedure • Treba uraditi laboratorijsku (hemogram, ŠUK, koagulacioni status) i radiološku obradu pacijenta • Pacijenta je neophodno detaljno upoznati sa procedurom, komplikacijama, očekivanjima i nakon toga tražiti potpis na informisani pristanak. • Prije bilo kojeg terapijskog/ neurolitičkog postupka treba uraditi dijagnostičko / prognostički blok s lokalnim anestetikom da bi se ispitala efikasnost postupka, nuspojave kao i povezane senzorne i motorne deficite. (89)

Kontraindikacije: Apsolutne (Odbijanje pacijenta, lokalna ili sistemska infekcija, koagulopatija (INR> 1,5, broj trombocita <50 000), nedostatak tehničke stručnosti i nesigurna dijagnoza, bolesti zavisnosti opijanima, alergija na korištene lijekove. Relativne kontraindikacije su: antiblastična hemoterapija sa neutropenijom i neurološki deficit 8 obavezno ga notirati).

Interventne procedure za malignu bol glave i vrata

Bol je kod malignih oboljenja glave i vrata prisutna kod 85% pacijenata u momentu postavljanja dijagnoze. Neuropatska bol javlja se kod 30% bolesnika, a 93% bolesnika ima pomiješane nociceptivne i neuropatske karakteristike. (90) Liječenje malignog bola glave i vrata predstavlja veliki izazov zbog bogate inervacije regije. Okcipitalne glavobolje zbog infiltracije baze lobanje mogu se simptomatski liječiti blokadama okcipitalnih nerava. Perkutana radiofrekventna rizoliza trigeminusa i njegovih grana, glosofaringeusa i sfenopalatinskog ganglija sigurni su i efikasni za liječenje jakih i upornih bolova glave i vrata.. Za maksilarne i mandibularne nerve se preporučuje impulsna radiofrekvencija jer su to somatski živci s velikim A delta vlaknima. Igla se uvodi kroz donji mandibularni urez da bi došla u kontakt sa lateralnim platom pterigoidne kosti, a zatim se preusmjerava anterio-superiorno ili straga-inferiorno za blok maksilarnog i mandibularnog nerva. Stimulirajuća struja od 50 Hz pri 0,5 V isporučuje se kroz iglu od 5 cm s aktivnim vrhom od 5 mm kako bi se potvrdile parestezije u raspodjeli živca. Nakon potvrde izvodi se impulsno RF na 42 ° C i 2-3 ciklusa po 120 sekundi. (91) U prošlosti se za liječenje bola na bazi jezika, ždrijelu i krajnicima koristila glosofaringealna neuroablacija, hirurškim putem ili neurolizom alkoholom. Kako je glosofaringeus mješoviti nerv, noviji stavovi preporučuju pulsnu radiofrekvencija, a ne neuroablaciju. Igla se uvodi naslijepo ili fluoroskopski u sredinu linije koja spaja ugao donje čeljusti i mastoidnog procesusa do kontakta sa stiloidnim nastavkom (dubina ne veća od 3 cm). Nakon aspiracije, isporučuje se senzorno stimulirajuća struja od 50 Hz pri 0,5 V kako bi se stvorila bol. Motorna stimulacija vrši se s 2 Hz pri 0,5–2 V što ne bi trebalo uzrokovati kontrakciju stilofaringeusa. Lezija nerva se radi na 42 ° C tokom 3 ciklusa po 120 sekundi. (92)

Interventne procedure za malignu bol zida grudnog koša

Invazija tumora na zid grudnog koša često je neizlječiva, pa je fokus liječenja usmjeren na palijativnu njegu i kontrolu bola. Neizdrživa bol ili nepodnošljive nuspojava analgetika opravdavaju interventne procedure: interkostalni blok, neurolize, impulsnu RF ili implantacije intratekalne pumpe. Interkostalni blok se preporučuje pod radiološkom kontrolom s iglom umetnutom proksimalno od ugla rebra na donjem rubu rebra. Nakon kontakta, koštana igla napreduje nekoliko milimetara dublje, a pozicija interkostalnog žlijeba se potvrđuje se s 0,5 ml

kontrasta. Interkostalni blok sa lokalnim anestetikom i steroidima djeluju kao dijagnostički blok prije neurolize i kod nekih pacijenata mogu dovesti do dugotrajnog ublažavanja bola. (93) Neurolički interkostalni blok (6–10% fenola) često se koristi za neizlječivu bol u grudima. Gotovo svi pacijenti doživljavaju trenutno ublažavanje bola, no kratkotrajno, a do 30% pacijenata može osjetiti neuritis. (94)

Literatura:

1. Waldman SD. Atlas of interventional pain management. 3rd ed, Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2009.
2. Waldman SD. Pain management. 1st ed, Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007.
3. Prithvi RP, Leland L, Serdar E, Peter S, Waldman SD, Gabar R, et al. Interventional Pain Management: Image-Guided Procedures. 2nd ed, Philadelphia: Saunders; 2008.
4. Williams JE. Nerve blocks: Chemical and physical neurolytic agents. In: Sykes N, Bennett MI, Yuan CS. Clinical pain management: Cancer pain. 2nd ed. London: Hodder Arnold; 2008. p. 225–35.
5. Boswell MV, Trescot AM, Datta S, Schultz DM, Hansen HC, Abdi S, et al. Interventional techniques: evidence-based practice guidelines in the management of chronic spinal pain. *Pain Physician*. 2007; 10(1): 7-111.
6. Han SC, Harrison P. Myofascial pain syndrome and trigger-point management. *Regional Anesthesia*. 1997;22(1):89–101.
7. Garvey TA, Marks MR, Wiesel SW. A prospective, randomized, double-blind evaluation of trigger-point injection therapy for low-back pain. *Spine*. 1989;14(9):962–964.
8. Ashkenazi A, Blumenfeld A, Napchan U, et al. Peripheral nerve blocks and trigger point injections in headache management—a systematic review and suggestions for future research. *Headache*. 2010;50(6):943–95.
9. Bron C, de Gast A, Dommerholt J, Stegenga B, Wensing M, Oostendorp RAB. Treatment of myofascial trigger points in patients with chronic shoulder pain: a randomized, controlled trial. *BMC Medicine*. 2016.
10. Simons DG. Clinical and etiological update of myofascial pain from trigger points. *Journal of Musculoskeletal Pain*. 1996;4(1-2):93–121.
11. Hong C. Myofascial Pain Therapy. *Regional Musculoskeletal Pain*. 2004;12(3):37–43.
12. Simons D, Travell J, Simons L. *Travell & Simons' Myofascial Pain and Dysfunction: The Trigger Point Manual*. 2nd edition. Baltimore, Md, USA: Williams & Wilkins; 1999.
13. Reeves JL, Jaeger B, Graff-Radford SB. Reliability of the pressure algometer as a measure of myofascial trigger point sensitivity. *Pain*. 1986;24(3):313–321.
14. Travel J, Rinzler SH. The myofascial genesis of pain. *Postgraduate Medicine*. 1952;11(5):425–434.

15. Sola A, Bonica J. Myofascial pain syndromes. In: Loeser J, et al., editors. *Bonica's Management of Pain*. 3rd edition. Philadelphia, Pa, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
16. Hong CZ, Simons DG. Pathophysiologic and electrophysiologic mechanisms of myofascial trigger points. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 1998;79(7):863–872.
17. Simons DG, Hong CZ, Simons LS. Endplate potentials are common to midfiber myofascial trigger points. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2002;81(3):212–222.
18. Iwama H, Akama Y. The superiority of water-diluted 0.25% to neat 1% lidocaine for trigger-point injections in myofascial pain syndrome: a prospective randomized, double-blinded trial. *Anesthesia and Analgesia*. 2000;91(2):408–409. 1.
19. Iain S, Malinowski M, Chopra P, Varshney V, Deer TR. Intrathecal drug delivery for pain management: recent advances and future developments. *Expert Opin Drug Deliv*. 2019 Aug;16(8):815-822.
20. Al Khalili Y, Ly N, Murphy PB. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Aug 26, 2020. Cervicogenic Headache.
21. Akuthota V, Meron AJ, Singh JR, Boimbo S, Laker SR, Brakke Holman R, Sridhar BV, Friedrich J, Sullivan WJ. The utility of magnetic resonance imaging results in physician decision-making before initial lumbar spinal injection. *Spine J*. 2019 Sep;19(9):1455-1462.
22. Golubovsky JL, Momin A, Thompson NR, Steinmetz MP. Understanding quality of life and treatment history of patients with Bertolotti syndrome compared with lumbosacral radiculopathy. *J Neurosurg Spine*. 2019 Apr 19;1-7.
23. Arici T, Kuçaloğlu M, Eyigor C, Uyar M. Transforaminal epidural steroid injection and infraneural approach. *Agri*. 2019 Apr;31(2):104-106.
24. Taşdemir BB, Aydın ON. [A retrospective investigation of the efficiency of transforaminal anterior epidural steroid injections in patients with low back pain and the effects of interventional pain therapy on quality of life]. *Agri*. 2019 Apr;31(2):93-100.
25. Mathews S, Jain S. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Aug 10, 2020. Anatomy, Head and Neck, Cricoid Cartilage
26. Alvin MD, Mehta V, Halabi HA, Lubelski D, Benzel EC, Mroz TE. Cost-Effectiveness of Cervical Epidural Steroid Injections: A 3-Month Pilot Study. *Global Spine J*. 2019 Apr;9(2):143-149.
27. Huang R, Meng Z, Cao Y, Yu J, Wang S, Luo C, Yu L, Xu Y, Sun Y, Jiang L. Nonsurgical medical treatment in the management of pain due to lumbar disc prolapse: A network meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Oct;49(2):303-313.
28. Vydra D, Hynes A, Clements N, Nagpal A, Julia J, Schneider BJ, Maus TP, Cushman DM, McCormick ZL. Current Practice Trends in Image Guidance During Lumbar and

Cervical Transforaminal Epidural Steroid Injections. *Pain Med.* 2019 Nov 01;20(11):2327-2329.

29. Kurita GP, Sjøgren P, Klepstad P, Mercadante S. Interventional Techniques to Management of Cancer-Related Pain: Clinical and Critical Aspects. *Cancers (Basel)*. 2019 Mar 29;11(4)

30. Raj N. Regional anesthesia for sternotomy and bypass-Beyond the epidural. *Paediatr Anaesth.* 2019 May;29(5):519-529 .

31. Donado C, Solodiuk J, Rangel SJ, Nelson CP, Heeney MM, Mahan ST, Ullrich C, Tsegaye B, Berde CB. Patient- and Nurse-Controlled Analgesia: 22-Year Experience in a Pediatric Hospital. *Hosp Pediatr.* 2019 Feb;9(2):129-133.

32. Saranteas T, Koliantzaki I, Savvidou O, Tsoumpa M, Eustathiou G, Kontogeorgakos V, Souvatzoglou R. Acute pain management in trauma: anatomy, ultrasound-guided peripheral nerve blocks and special considerations. *Minerva Anesthesiol.* 2019 Jul;85(7):763-773

33. Tran DQ, Salinas FV, Benzon HT, Neal JM. Lower extremity regional anesthesia: essentials of our current understanding. *Reg Anesth Pain Med.* 2019.

34. Back SH, Kowey PR. Strategies to Reduce Recurrent Shocks Due to Ventricular Arrhythmias in Patients with an Implanted Cardioverter-Defibrillator. *Arrhythm Electrophysiol Rev.* 2019 May;8(2):99-104.

35. McCarty TR, Garg R, Rustagi T. Efficacy and safety of radiofrequency ablation for treatment of chronic radiation proctitis: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019 Sep;34(9):1479-1485.

36. Steele D, Baig KKK, Peter S. Evolving screening and surveillance techniques for Barrett's esophagus. *World J Gastroenterol.* 2019 May 07;25(17):2045-2057.

37. Noordzij IC, Curvers WL, Schoon EJ. Endoscopic resection for early esophageal carcinoma. *J Thorac Dis.* 2019 Apr;11(Suppl 5):S713-S722.

38. Andrews JR, Atwell T, Schmit G, Lohse CM, Kurup AN, Weisbrod A, Callstrom MR, Cheville JC, Boorjian SA, Leibovich BC, Thompson RH. Oncologic Outcomes Following Partial Nephrectomy and Percutaneous Ablation for cT1 Renal Masses. *Eur Urol.* 2019 Aug;76(2):244-251.

39. Kumar P, Hoydonckx Y, Bhatia A. A Review of Current Denervation Techniques for Chronic Hip Pain: Anatomical and Technical Considerations. *Curr Pain Headache Rep.* 2019 May 01;23(6):38

40. Kim R, Jeong WK, Kang TW, Song KD, Lee MW, Ahn SH, Rhim H. Intrahepatic distant recurrence after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: relationship with portal hypertension. *Acta Radiol.* 2019 Dec;60(12):1609-1618.

41. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*. 1998;282:1145–7.
42. Lagasse E, Connors H, Al-Dhalimy M, Reitsma M, Dohse M, Osborne L, et al. Purified hematopoietic stem cells can differentiate into hepatocytes in vivo. *Nat Med*. 2000;6:1229–34.
43. Kocher AA, Schuster MD, Szabolcs MJ, Takuma S, Burkhoff D, Wang J, et al. Neovascularization of ischemic myocardium by human bone-marrow-derived angioblasts prevents cardiomyocyte apoptosis, reduces remodeling and improves cardiac function. *Nat Med*. 2001;7:430–6.
44. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006;126:663–76.
45. Ankrum JA, Ong JF, Karp JM. Mesenchymal stem cells: immune evasive, not immune privileged. *Nat Biotechnol*. 2014;32:252–60.
46. Centeno CJ, Schultz JR, Cheever M, Robinson B, Freeman M, Marasco W. Safety and complications reporting on the re-implantation of culture-expanded mesenchymal stem cells using autologous platelet lysate technique. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2010;5:81–93.
47. Kim SH, Ha CW, Park YB, Nam E, Lee JE, Lee HJ. Intraarticular injection of mesenchymal stem cells for clinical outcomes and cartilage repair in osteoarthritis of the knee: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2019;139:971–80.
48. Ha CW, Park YB, Kim SH, Lee HJ. Intra-articular mesenchymal stem cells in osteoarthritis of the knee: a systematic review of clinical outcomes and evidence of cartilage repair. *Arthroscopy*. 2019;35:277–88.
49. Rodriguez-Merchan EC. Intra-articular injections of fat-derived mesenchymal stem cells in knee osteoarthritis: are they recommended? *Hosp Pract (1995)* 2018;46:172–4.
50. Pas HI, Winters M, Haisma HJ, Koenis MJ, Tol JL, Moen MH. Stem cell injections in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature. *Br J Sports Med*. 2017;51:1125–33.
51. 2. Shealy CN, Mortimer JT, Reswick JB. Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns: preliminary clinical report. *Anesth Analg*. 1967;46:489–491.]
52. Burchiel KJ, Anderson VC, Wilson BJ, Denison DB, Olson KA, Shatin D. Prognostic factors of spinal cord stimulation for chronic back and leg pain. *Neurosurgery*. 1995;36:1101–1110.
53. North RB. Psychological criteria are outcome measures as well as prognostic factors. *Pain Forum*. 1996;5:111–114.
54. Kemler MA, Barendse GA, van Kleef M, de Vet HC, Rijkse CP, Furnée CA, et al. Spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med*. 2000;343:618–624.
55. Barolat G. Spinal cord stimulation for chronic pain management. *Arch Med Res*. 2000;31:258–262
56. Kemler MA, Raphael JH, Bentley A, Taylor RS. The cost-effectiveness of spinal cord stimulation for complex regional pain syndrome. *Value Health*. 2010;13:735–742.

57. Hornberger J, Kumar K, Verhulst E, Clark MA, Hernandez J. Rechargeable spinal cord stimulation versus non-rechargeable system for patients with failed back surgery syndrome: a cost-consequences analysis. *Clin J Pain*. 2008;24:244–252.
58. Cui JG, Meyerson BA, Sollevi A, Linderoth B. Effect of spinal cord stimulation on tactile hypersensitivity in mononeuropathic rats is potentiated by simultaneous GABA(B) and adenosine receptor activation. *Neurosci Lett*. 1998;247:183–186.
59. Dubuisson D. Effect of dorsal-column stimulation on gelatinosa and marginal neurons of cat spinal cord. *J Neurosurg*. 1989;70:257–265.
60. Stiller CO, Cui JG, O'Connor WT, Brodin E, Meyerson BA, Linderoth B. Release of gamma-aminobutyric acid in the dorsal horn and suppression of tactile allodynia by spinal cord stimulation in mononeuropathic rats. *Neurosurgery*. 1996;39:367–374.
61. Gunduz OH, Kenis-Coskun O. Ganglion blocks as a treatment of pain: current perspectives. *J Pain Res*. 2017;10:2815-2826.
62. Cornman-Homonoff J, Holzwanger DJ, Lee KS, Madoff DC, Li D. Celiac Plexus Block and Neurolysis in the Management of Chronic Upper Abdominal Pain. *Semin Intervent Radiol*. 2017 Dec;34(4):376-386.
63. Ehrhardt JD, Weber C, Lopez-Ojeda W. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Aug 10, 2020. Anatomy, Thorax, Greater Splanchnic Nerves
64. Rosland JH, Geitung JT. CT guided neurolytic blockade of the coeliac plexus in patients with advanced and intractably painful pancreatic cancer. *Scand J Pain*. 2018 Apr 25;18(2):247-251.
65. Wang D. Image Guidance Technologies for Interventional Pain Procedures: Ultrasound, Fluoroscopy, and CT. *Curr Pain Headache Rep*. 2018 Jan 26;22(1):6
66. Slocombe P, Pattullo S. A site check prior to regional anaesthesia to prevent wrong-sided blocks. *Anaesth Intensive Care*. 2016 Jul;44(4):513-6.
67. Hopping M, Merry AF, Pandit JJ. Exploring performance of, and attitudes to, Stop- and Mock-Before-You-Block in preventing wrong-side blocks. *Anaesthesia*. 2018 Apr;73(4):421-427.
68. Bang JY, Sutton B, Hawes RH, Varadarajulu S. EUS-guided celiac ganglion radiofrequency ablation versus celiac plexus neurolysis for palliation of pain in pancreatic cancer: a randomized controlled trial (with videos). *Gastrointest Endosc*. 2019 Jan;89(1):58-66.e3.
69. Minaga K, Takenaka M, Kamata K, Yoshikawa T, Nakai A, Omoto S, Miyata T, Yamao K, Imai H, Sakamoto H, Kitano M, Kudo M. Alleviating Pancreatic Cancer-Associated Pain Using Endoscopic Ultrasound-Guided Neurolysis. *Cancers (Basel)*. 2018 Feb 15;10(2).
70. Hayek SM, Deer TR, Pope JE, Panchal SJ, Patel VB. Intrathecal therapy for cancer and noncancer pain. *Pain Physician*. 2011;14:219–48. 1. Levy MH. Pain control in patients with cancer. *Oncology*. 1999;13(5 Suppl 2):9–14.

71. Cherny NI, Foley KM. Nonopioid and opioid analgesic pharmacotherapy of cancer pain. *Otolaryngol Clin North Am.* 1997;**30**:279–306
72. Pappagallo M. Incidence, prevalence, and management of opioid bowel dysfunction. *Am J Surg.* 2001;**182**(Suppl 5A):11S–18S.
73. Lamer T. Treatment of cancer-related pain: when orally administered medications fail. *Mayo Clin Proc.* 1994;**69**:473–480
74. Bier A. Attempts over Cocainisierung of the Ruckenmarkers. *Langenbecks Arch Klin Chir Ver Dtsch Z Chir.* 1899;**51**:361–369. German.
75. Onofrio BM, Yaksh TL, Arnold PG. Continuous low-dose intrathecal morphine administration in the treatment of chronic pain of malignant origin. *Mayo Clin Proc.* 1981;**56**:516–520
76. Pert CB, Snyder SH. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science.* 1973;**179**:1011–1014.
77. Blackshear PJ, Rohde TD, Prosl F, Buchwald H. The implantable infusion pump: a new concept in drug delivery. *Med Prog Technol.* 1979;**30**:146–149.
78. Wang JK, Nauss LA, Thomas JE. Pain relief by intrathecally applied morphine in man. *Anesthesiology.* 1979;**50**:149–151.
79. Wallace M, Yaksh TL. Long-term spinal analgesic delivery: a review of the preclinical and clinical literature. *Reg Anesth Pain Med.* 2000;**25**:117–157.
80. Prager JP. Neuraxial medication delivery: the development and maturity of a concept for treating chronic pain of spinal origin. *Spine.* 2002;**27**:2593–2605.
81. Nallegowda M, Chiravuri S. Re: Radcliff K, Kepler C, Hilibrand A, et al. Epidural steroid injections are associated with less improvement in patients with lumbar spinal stenosis: a subgroup analysis of the spine patient outcomes research trial. *Spine (Phila Pa 1976).* 2013;**38**:279–91. *Spine (Phila Pa 1976)* 2013;**38**:1521.
82. Cohen SP, Bicket MC, Jamison D, Wilkinson I, Rathmell JP. Epidural steroids: a comprehensive, evidence-based review. *Reg Anesth Pain Med.* 2013;**38**:175–200.
83. Pinto RZ, Maher CG, Ferreira ML, Hancock M, Oliveira VC, McLachlan AJ, et al. Epidural corticosteroid injections in the management of sciatica: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012;**157**:865–877
84. Manchikanti L, Pampati V, Falco FJ, Hirsch JA. Growth of spinal interventional pain management techniques: analysis of utilization trends and Medicare expenditures 2000 to 2008. *Spine (Phila Pa 1976)* 2013;**38**:157–168.
85. Chan CW, Peng P. Failed back surgery syndrome. *Pain Med.* 2011;**12**:577–606.
86. Lieberman IH. Disc bulge bubble: spine economics 101. *Spine J.* 2004;**4**:609–613.
87. Walid MS, Donahue SN, Darmohray DM, Hyer LA, Jr, Robinson JS., Jr Retraction. Regarding: The fifth vital sign-what does it mean? *Pain Pract.* 2008;**6**:417–22. *Pain Pract* 2009;**9**:245.

88. Lillemoe KD, Cameron JL, Kaufman HS, Yeo CJ, Pitt HA, Sauter PK. Chemical splanchnicectomy in patients with unresectable pancreatic cancer. A prospective randomized trial. *Ann Surg.* 1993;217:447–55.
89. Sloan PA. Anesthesiological interventions for the management of cancer pain. In: Schmidt RF, Willis WD, editors. *Encyclopedic Reference of Pain.* Heidelberg: Springer-Verlag; In Press.
90. Sloan PA, Melzack R. Long-term patterns of morphine dosage and pain intensity among cancer patients. *Hosp J.* 1999;14:35–47.
91. World Health Organization. WHO's pain relief ladder. [Last accessed on 2015 Jan 11]. Available from: <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/>
92. Sloan PA. The evolving role of interventional pain management in oncology. *J Support Oncol.* 2004;2:491–500. 503.
93. Vissers KC, Besse K, Wagemans M, Zuurmond W, Giezeman MJ, Lataster A, et al. 23. Pain in patients with cancer. *Pain Pract.* 2011;11:453–75.
94. Christo PJ, Mazloomdoost D. Interventional pain treatments for cancer pain. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1138:299–328.

AKUPUNKTURA U LIJEČENJU BOLA

Tatjana Bućma

Akupunktura predstavlja nefarmakološki tretmani za ublažavanje bola, koji se koriste nekoliko milenijuma aktivirajući endogene sisteme kontrole bola. Ipak, kao i kod svih komplementarnih tretmana ocenjivanje efikasnosti prema pravilima medicine zasnovane na dokazima predstavlja izazov i često daju sukobljene rezultate. Mnoge dostupne studije su metodološki neutemeljene, jer obezbijediti da budu dvostruko slijepe i definisati odgovarajuće kontrolne grupe postavlja glavne izazove. Ova metoda može biti dodatak analgetskim lijekovima čija efikasnost je često limitirana i sigurnosni profil daleko od idealnog. Ona daju ne samo specifične efekte već omogućuje vezu pacijenta i ljekara, pozitivna očekivanja, placebo efekat (1).

Akupunktura se koristi u tradicionalnoj kineskoj medicini preko 3000 godina, prema kojoj tijelo crpi energiju iz dva suprotna i komplementarna izvora, Jin (pasivne sile poput hladnoće, mraka, dubine i vlage) i Jang (aktivne sile suprotstavljene Jin-u, poput toplote, svetlosti i suvoće). Jin i Jang međusobno komuniciraju kako bi regulisali životnu snagu tela ili Qi, koji cirkuliše duž 12 glavnih meridijana.

U akupunkturi se igle promjenljive veličine za jednokratnu upotrebu stimulišu na određenim tačkama na ovim meridijanima (365 tačaka u telu) sa ciljem da se uspostavi ravnoteža između Jin i Janga, čime se ponovo uspostavlja optimalna cirkulacija Qi za poboljšanje zdravlja (2).

Mnoga iskustva su pokazala uticaj akupunktore na različita bolna stanja, pretpostavlja se uticajem na mehanizme endogene kontrole bola. Mnoge studije su nastojale da identifikuju anatomske i/ ili fiziološke osobine tačaka i meridijana, kojima se razlikuju od drugih mjesta na tijelu i najbolje dokumentovan nalaz je visoka gustina nervnih završetaka A δ i C vlakana na mjestima akupunktornih tačaka (3),(4).

PATOFIZIOLOGIJA

Elektroakupunktura stimuliše A β vlakna čime potiče sistem gate kontrole zaustavljajući sistem prenosa bolnog signala na nivou kičmene moždine. U samom tretmanu potrebno je okretati igle plasirane na akupunktorne tačke čime se potiče mehanički efekat i nastale mikrotraume dovode do degranulacije mastocita oko igle sa oslobađanjem proinflammatoryh medijatora (5). Podaci ukazuju da mehanizmi koji su uključeni u dejstvo akupunktore na bol je aktivacija descendnog sistema kontrole bola (1). Neuroplasticitetom se objašnjava dugotrajni efekat

akupunktura. Dugotrajna potencijacija je mehanizam sinaptičkog plasticiteta uključenog u procese memorije i učenja. U modelu neuropatskog bola kod miševa elektroakupunktura izaziva suprotan efekat dugotrajne depresije na C vlaknima što vodi dugotrajnom oslobađanju od bola (6). Funkcionalna MR je pokazala da akupunktura dovodi do promjene signala u areama uključenim u integraciju nociceptivnih informacija (inzula, talamus, medijalni prefrontalni korteks) i dovodi do promjena u konekcijama između ovih area i periakveduktne crne mase (7).

EFIKASNOST

U literaturi postoje dokazi, mada ne visokog kvaliteta o efikasnosti akupunktura u tretmanu bola u predjelu donjeg dijela leđa, bolnim stanjima ramena, koljena, te različitim vrstama glavobolja.

U istraživanju (9) je poređena efikasnost akupunktura i lokalno injekciono apliciranog anestezika u tretmanu bola u donjem dijelu leđa, pri čemu se pokazalo da je akupunktura značajno smanjivala nivo bola i imala dugotrajniji efekat. I druga istraživanja (10),(11) su dokazala da akupunktura može biti korisna kao dodatak u tretmanu hroničnih bolova u donjem dijelu leđa kao samostalan modalitet ili u sadejstvu sa uobičajnim načinima tretmana.

Broje studije su pokazale da akupunktura može biti korisna i kao dodatak klasičnom tretmanu za različite oblike glavobolje, prvenstveno migrenoznih i tenzionih glavobolja (18) potencijalno smanjujući količine analgetskih medikamenata i poboljšavajući kvalitet života (8). Takođe istraživači (12) su potvrdili i efikasnost u sadejstvu akupunktura i fizikalne terapije u redukciji bola i poboljšanju funkcionalnosti i mobilnosti kod bola u ramenu, te da može biti razmatrana kao jedan od efikasnijih fizikalni tretmana za ublažavanje bolova za kratko vrijeme kod osteoartritisa (13) i da može biti primjenjena uspješno u procesu rehabilitacija nakon artroplastike zgloba koljena smanjujući bolnost i time doprinoseći procesu brzog oporavka (14),(15).

Analizirajući postojeće studije o efektu akupunktura, koje obuhvataju hroničan bol u ramenu, koljenu, donjem dijelu leđa i migrenoznu bol (16) potvrđeno je da 90% pacijenata je izvještavalo o kontinuiranoj efikasnosti tretmana u poređenju sa 50% pacijenata koji su dobijali „lažni“ tretman akupunktura. Akupunktura se koristi i kao dodatak opioidnoj terapiji ili terapiji NSAIL u tretmanu hronične boli i istražuje se kao komplementarna procedura za upravljanje perioperativnom bolom i posthirurškim oporavkom kod pacijenata sa disekcijama vrata, tatalnom artroplastikom zgloba koljena, tonzilektomijom, u kardiohirurgiji i kraniotomiji. Iako

je efikasnost intraoperativne primjene akupunkture obećavajuća, njenu vrijednost u kontroli postoperativn boli još uvijek nije konačna (17).

LITERATURA:

1. Coutaux A. Non-Pharmacological Treatments for Pain Relief: TENS and Acupuncture. *Joint Bone Spine* 2017 Dec;84(6):657-661.
2. Hui KK, Liu J, Marina O et al. The integrated response of the human cerebro-cerebellar and limbic systems to acupuncture stimulation at ST36 as evidenced by fMRI. *NeuroImage* 2005; 27: 479-496.
3. Wang SM, Kain ZN, White P. Acupuncture analgesia : I. The scientific basis. *Anest Analg* 2008 ; 106(2): 302-10).
4. Abraham TS, Chen ML, Ma SX. TRPV1 expression in acupuncture points: response to electroacupuncture stimulation. *J Chem Neuroanat.* 2011; 41: 129-36.
5. Langevin HM, Bouffard NA, Churchill DL, Badger GJ. Connective tissue fibroblast response to acupuncture dose-dependent effect of bidirectional needle rotation. *J Altern Complement Med.* 2007; 13: 355-60.
6. Xing GG , Feng-Yu Liu FY, Qu XX et al. Long-term synaptic plasticity in the spinal dorsal horn and its modulation by electroacupuncture in rats with neuropathic pain. *Exp Neurol* 2007; 208: 323–332.
7. Egorova N, Randy L. Gollub, Kong J. Repeated verum but not placebo acupuncture normalizes connectivity in brain regions dysregulated in chronic pain. *NeuroImage* 2015; 9:230-35.
8. Ladan Eshkevari. Acupuncture and Chronic Pain Management. *Annu Rev Nurs Res* 2017 Jan;35(1):117-134.
9. Inoue, M., Hojo, T., Nakajima, M., Kitakoji, H., & Itoi, M. (2009). Comparison of the effectiveness of acupuncture treatment and local anaesthetic injection for low back pain: A randomized controlled clinical trial. *Acupuncture Medicine*, 27(4), 174–177.
10. Furlan, A D, van Tulder M, Cherkin D, Tsukayama H, Lao L, Koes B et al. Acupuncture and dry-needling for low back pain: An updated systematic review within the framework of the cochrane collaboration. *Spine* 2005; 30(8): 944–963
11. Liu L, Skinner M, McDonough S, Mabire L, Baxter GD. Acupuncture for low back pain: An overview of systematic reviews. *Evidence Based Complementry Alternative Medicine*, 2015, 328196.
12. Zhang H, Sun J, Wang C, Yu C, Wang W, Zhang M et al. Randomised controlled trial of contralateral manual acupuncture for the relief of chronic shoulder pain. *Acupuncture in Medicine* 2016;, 34(3): 164–170.
13. Corbett MS, Rice S J, Madurasinghe V, Slack R, Fayter DA, Harden M et al. Acupuncture and other physical treatments for the relief of pain due to osteoarthritis of the knee: Network meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage* 2013; 21(9): 1290–1298.
14. Chen CC, Yang CC, Hu CC, Shih HN, Chang YH, Hsieh PH. Acupuncture for pain relief after total knee arthroplasty: A randomized controlled trial. *Regional Anesthesia Pain Medicine* 2015; 40(1): 31–36.
15. Liu GP, Xue FS, Sun C, Li RP. Electroacupuncture for pain treatment after total knee arthroplasty. *Acupuncture Medicine*, 2015; 33(5): 433.
16. MacPherson H, Vertosick EA, Foster NE, et al. The persistence of the effects of acupuncture after a course of treatment: a meta-analysis of patients with chronic pain. *Pain* 2017; 158:784–793.
17. Yin C, Buchheit TE, Park JJ. Acupuncture for chronic pain: an update and critical overview. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2017; 30(5): 583–592.
18. Paley CA, Johnson MI. Acupuncture for the Relief of Chronic Pain: A Synthesis of Systematic Reviews. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Dec 24;56(1):6.

MEZOTERAPIJA U LIJEČENJU BOLA

Tatjana Bućma

Italijansko udruženje za mezoterapiju, nakon zajedničke izjave velikog broja stručnjaka iz različitih oblasti dalo je definiciju mezoterapije kao tehnike koja se može koristiti samostalno ili u kombinaciji sa drugim tehnikama, farmakološkim ili nefarmakološkim da bi se postigao uspjeh sa malim dozama lijeka ili kada druge dokazane metode nisu uspješne ili se ne mogu koristiti ili ne postoje drugi tretmansi izbori (1).

Mezoterapija podrazumijeva inokulacije lijeka sa 4 mm ili 13mm-skom iglom pod odgovarajućim uglom u dermis s ciljem mikrodermalnog taloženja lijeka. Tehnika zahtijeva medicinsko i farmakološko znanje i mora se primjenjivati u skladu sa pravilima dezinfekcije, sa sterilnim uređajima za jednokratnu upotrebu i u odgovarajućem okruženju (2),(1). Dubina intradermalne injekcije može biti 1 do 1,5 mm sa pojedinačnim varijacijama (3).

Mezoterapija kao lokalna tehnika se zasniva na hipotezi da se lijek koji se primjenjuje u površinske slojeve kože može omogućiti duži farmakološki efekat u području inokulacije i šire (2). Studije su pokazale da intradermalna aplikacije antiinflamatornih lijekova, anestetika i antibiotika omogućava da se smanje doze lijeka, da se omogući produženo održavanje istog ispod mjesta inokulacije u poređenju sa intramuskularnom aplikacijom istog lijeka (4),(5),(6),(1).

Pored lokalnog farmakološkog efekta, mora se uzeti u obzir i djestvo stimulusa izazvanog mikropunkcijom (7). Dokazan je sinergijski efekat lokalno aplikovanog farmakološkog sredstva i refleksnog analgetskog dejstva stimulanog ubodom igle (2). Iako se smatra da lokalno dejstvo lijeka, refleksno dejstvo injekcije, mehanička i hemijska stimulacija uzrokovana zapreminom ubrizgane tečnosti i stimulacija triger tačaka su način djelovanja mezoterapije, ne može se objasniti njen dugotrajan efekat (2).

Studija iz 2019.godine (8) je pružila dokaz o postojanje specijalizovanih glija ćelija koje grade senzorni organ u koži, učestvujući u nastanku osjećaja bola. One pokazuju mrežu citoplazmatskih omotača oko nerva u subepidermisu sa radijalnim nastavcima koji ulaze u epidermis naslonjeni na nemijalinizovani nerv. Smatra se da nociceptivni nervni završetak i nociceptivna glija , Schwann-ove ćelije čine nociceptivno glija-nervni kompleks, pri čemu oboje vjerovatno utiču na osjećaj bola. Autori (2) smatraju da bi osim pobrojanih načina djelovanja, objašnjenje za dugotrajniji efekat mezoterapije mogla biti ova veza između neurona i glija ćelija u dermisu, odnosno dermalnog sistema za kontrolu bola.

Mezoterapija se primjenjuje kod pacijenata sa bolom različite lokalizacije, prvenstveno muskuloskeletnom boli (1) (kičmeni stub, zglobovi, tetive, mišići...). Klinički značaj se ogleda osim u smanjenju bola u poboljšanju kvaliteta života, sistemskom smanjenju doza lijekova i posljedičnom zadovoljstvu pacijenta (9),(10). Prednost ove terapije je i primjena kod nekih kategorija pacijenata, kao što su starije osobe ili pacijenti koji piju veliki broj lijekova, kada postoji opasnost zbog interakcije među lijekovima i nastanka neželjnih efekata (11). Mezoterapija može biti superiornija metoda od sistemske terapije u tretmanu bola kod mišićno-skeletnih povreda (12).



Studija (13) je pokazala da kod pacijenata sa akutnim bolom u leđima postoji sličan analgetski efekat i kod pacijenata kod kojih je primjenjena mezoterapija i kod onih koji su lijek koristili oralno ili intramuskularno, pri čemu je doza analgetika bila manja kod intradermalne primjene lijeka. Čak su neke pokazale bolji ishod u efikasnosti i kvalitetu života u pacijenata sa hroničnim bolom u leđima tretiranih tehnikom mezoterapije u poređenju sa oralno primjenjenim analgetikom (14). Sistemski pregled ukazuje da mezoterapija daje dobre rezultate u tretmanu bola u vratu i donjem dijelu leđa i da su rezultatu u tretmanu akutnog stanja bolji u odnosu na tretman hroničnog bola (15). Takođe je dokazano da kod osteoartritisa koljena mezoterapije predstavlja efikasan i siguran metod koji može biti alternative kod pacijenata kod kojih postoji kontraindikacija za korištenje NSAID (16).

Mezoterapija ima sinergističko djelovanje i sa drugom terapijskim opcijama, kod pacijenata sa muskuloskeletnim oboljenjima i nakon sportskih trauma (2),(1). Neki praktičari mezoterapiju koriste prije fizioterapijskog tretmana u cilju smanjenja bola olakšanja pokretljivosti. Uspješna je i kombinacija mezoterapije i terapijskog lasera (17),(18). Laser se može koristiti prije mezoterapije da bi smanji nelagodnost tretmana iglama i da bi dao sinergiju sa aplikovanim lijekovima, ili nakon mezoterapije da bi održao efekat analgezije.

Pošto se mišićno-skeletnim oboljenjima najbolje upravlja uz multidisciplinarnu njegu, primjena mezoterapije u smanjenju bolova i posljedičnom funkcionalnom poboljšanju, može omogućiti pacijentima raniji pristup procesu rehabilitaciju, fizikalnoj i okupacionoj terapiji što vodi nezavisnosti u aktivnostima svakodnevnog života. S toga mezoterapijama može biti održiva opcija za tretman bola kod mišićno-skeletnih oboljenja (19).

LITERATURA:

1. Mammucari M, Russo D, Maggiori E, Paolucci T, Di Marzo R, Brauneis S, Bifarini B, Ronconi G, Ferrara PE, Gori F, Mediat RD, Vellucci R, Migliore A, Natoli S on behalf of the expert panel**. Evidence based

- recommendations on mesotherapy: an update from the Italian society of Mesotherapy. *Clin Ter* 2021; 172 (1):37-45.
2. Mammucari M, Maggiori E, Russo D, Giorgio C, Ronconi G, Ferrara PE, Canzona F, Antonaci L, Violo B, Vellucci R, Mediati DR, Migliore A, Massafra U, Bifarini B, Gori F, di Carlo M, Brauneis S, Paolucci T, Rocchi P, Cuguttu A, Di Marzo R, Bompreszi A, Santini S, Giardini M, Catizzone AR, Troili F, Dorato D, Gallo A, Guglielmo C, Natoli S. Mesotherapy: From Historical Notes to Scientific Evidence and Future Prospects. *ScientificWorldJournal* 2020 May 1;2020:3542848.
 3. Van Mulder TJS, de Koeijer M, Theeten H et al. "High frequency ultrasound to assess skin thickness in healthy adults," *Vaccine* 2017; 35(14): 1810–1815.
 4. Binaglia L, Maconi P, Pitzurra M. "The diffusion of intradermally administered procaine," *Journal of Mesotherapy* 1981; 1: 15–28.
 5. Binaglia L, Maconi P, Pitzurra M. "Absorption of Na ketoprofen administered intradermally," *Journal of Mesotherapy* 1981; 1:85–91.
 6. Pitzurra M, Cavallo R, Farinelli S, Sposini T, Cipresso T, Scaringi L. "The intradermal inoculation of antibiotics: some experimental data," *Journal of Mesotherapy* 1982; 1: 9–14.
 7. Crema P, Mancina M. "Reflex action in mesotherapy," *Journal of Mesotherapy* 1981; 1(1): 29–40.
 8. Abdo H, Calvo-Enrique L, Lopez JM et al. "Specialized cutaneous Schwann cells initiate pain sensation." *Science* 2019; 365(6454):695–699.
 9. Mammucari M, Gatti A, Maggiori S, Sabato AF. "Role of mesotherapy in musculoskeletal pain: opinions from the Italian society of mesotherapy," *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine* 2012; Article ID 436959:12.
 10. Saggini R, Di Stefano A, Dodaj I, Scarcello L, Bellomo RG. "Pes anserine bursitis in symptomatic osteoarthritis patients: a mesotherapy treatment study," *The Journal of Alternative and Complementary Medicine* 2015;21(8): 480–484.
 11. Mammucari M, Maggiori E, Lazzari M et al. Should the General Practitioner Consider Mesotherapy (Intradermal Therapy) to Manage Localized Pain? *Pain Ther.* 2016; 5(1):123–126.
 12. Kocak AO. Intradermal mesotherapy versus systemic therapy in the treatment of musculoskeletal pain: A prospective randomized study. *AmJ Emerg Med* 2019 Nov;37(11):2061-2065.
 13. Costantino C, Marangio E, Coruzzi G. "Mesotherapy versus systemic therapy in the treatment of acute low back pain: a randomized trial," *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2011;2011,6.
 14. Saad EA, El Nouby FH, El Fayomi G, Fehr A, Fathy NH. "Comparative study between mesotherapy and conventional systemic NSAIDs in the treatment of chronic low back pain with sciatica," *The Egyptian Journal of Hospital Medicine* 2019; 74 (7):1534–1543.
 15. Paolucci T, Bellomo RG, Centra MA, Giannandrea N, Pezzi L, Saggini R. Mesotherapy in the treatment of musculoskeletal pain in rehabilitation: the state of the art. *J Pain Res* 2019 Jul 30;12:2391-2401.
 16. Chen L, Li D, Zhong J, Qiu B, Wu X. Therapeutic Effectiveness and Safety of Mesotherapy in Patients with Osteoarthritis of the Knee. *Evid Based Complement Alternat Med* 2018 Jan 4;2018:6513049.
 17. Solinas G, Solinas AL, Perra P, Solinas FL. "Treatment of mechanical tendinopathies by mesotherapy with orgotein in combination with laser therapy," *Riabilitazione* 1987; 20(4):281–288.
 18. Monticone M, Barbarino A, Testi C, Arzano S, Moschi A, Negrini S. "Symptomatic efficacy of stabilizing treatment versus laser therapy for sub-acute low back pain with positive tests for sacroiliac dysfunction: a randomised clinical controlled trial with 1 year follow-up," *Europa Medicophysica* 2004;40 (4): 263–268.
 19. Faetani L, Ghizzoni D, Ammendolia A, Costantino C. Safety and efficacy of mesotherapy in musculoskeletal disorders: a systematic review of randomized controlled trials with meta-analysis. *J Rehabil Med.* 2021 Apr 27;53(4):jrm00182.

STIMULACIJA KIČMENE MOŽDINE U LIJEČENJU HRONIČNOG BOLA

Tatjana Bućma

Stimulacija kičmene moždine (SCS - spine cord stimulation) je neuromodulaciona tehnika koja redukuje bol električnom stimulacijom dorzalnih rogova kičmene moždine. Primjena se preporučuje kada se konvencionalno, multidisciplinarno liječenje neuropatskog ili mješovitog bola pokaže neuspješnim.

Sistem čine electrode ugrađene u kičmeni kanal uz zadnje robove kičmene moždine, koje su povezuju sa impulsnim generatorom i baterijom implantiranim subkutano u predio prednje-bočnog trbušnog zida. Implantirane electrode odašilju impulse, koji složenim mehanizmima moduliraju osjećaj bola.

Temelji za ovu metodu datiraju još od objavljenih radova Melzack-a i Wall-a 1965.godine i postavljene teorije gate kontrole. Norman Shealy sa saradnicima je nešto više prije pedeset godina, implantirao prvi sistem SCS pacijentu sa kancerom uzrokovanom boli u abdomenu i grudnom košu (1). Procjenjuje se da se danas ugradi oko 50000 neurostimulatora godišnje (2). Povećan zahtjev za ugradnjom sistema nastao je na bazi povećanja prevalencije neuropatske boli (3), porastom pacijenata sa neuspjehom hirurģijom slabinskog segmenta kičmenog stuba (4) i pokušaja da se koriste druge strategije umjesto hronične opioidne terapije (2).

MEHANIZMI DJELOVANJA

Mehanizam djelovanja SCS još uvijek je u potpunosti nejasan. Iako je poznato da djeluje na spinalnom i supraspinalnom nivou, neki autori (5) predlažu dorzalne robove kičmene moždine kao ključna mjesta aktivnosti i finalnu hipotezu da SCS stimulacijom islet ćelija dorzalnih rogova redukuje neuropatsku bol, dok kortikalni efekti SCS regulišu negativne afektivne komponente bola

i moduliraju pragove bola (6).

Pažnju zahtijevaju ćelije zadnjeg roga kičmene moždine, tzv islet ćelije, koje imaju duga dendritska stabla (veće od 400 mikrom) orjentisana rostro-kaudalno sa minimalnom mediolateralnom ili dorzoventralnom projekcijom. To su GABA-ergičke ćelije smještene u lamini II (7). Islet ćelije inhibiraju centralne ćelije u lamini II koje formiraju ekscitatorne sinapse sa vertikalnim ćelijama, takođe smještenim u lamini II, koje zauzvrat inervišu projekcione neurone lamine I, koji prenosi bolne signale (8),(9). Predloženi mehanizam dejstva

SCS se zasniva na dejstvu električnog polja koje dovodi do aktivacije dendrita islet ćelija, depolarizacije i pokretanja opisanog mehanizma (8),(10).

Primjena SCS na modelu glodara ukazuje na redukciju i skraćenje dugoročne potencijacije (long-term potentiation- LTP) i modulacije hiperekscitabilnosti WDR (wide dynamic range neurons) neurona u dorzalnim rogovima. Proces LTP karakteriše dugotrajano povećanje efikasnosti ekscitatornih sinapsi nakon jake ponavljajuće stimulacije ulaznih vlakana (11). Data je teorija o dva različita mehanizma uključena u inhibitorni efekat SCS na spinalnu LTP: antidromna aktivacija dorzalnih kolumni i ortodromna aktivacija silaznih modulacionih sistema (12).

Izgledno je da aktivacija glija ćelija kičmene moždine česta podloga mehanizmu koja vodi nastanku patološkog bola u brojnim bolnim sindromima različite, široke etiologije (13). Iako se zna da glija ćelije imaju niz funkcija neophodnih za normalnu neuronsku komunikaciju, djeluju i kao imunoreaktivne ćelije ili imaju neuroprotektivnu ulogu. One mogu doprinijeti obradi neuropatskog bola oslobađanjem glija i neuronskih signalnih molekula, gdje spadaju i citokini i hemokini. Postoje dokazi da aktivacijom astrocita i mikroglije dolazi do proinflammatoryh odgovora sa patološkim efektima, kao što je hiperekscitabilnost neurona, neurotoksičnost i hronična upala (14). Uzimajući u obzir ulogu glije u mehanizmu nastanka bola, autori (15) su razmatrali pretpostavku o mogućem mehanizmu SCS preko uticaja električnog polja na glija ćelije u kičmenoj moždini. Dokazan je odnos nervnih ćelija i ukupnog broja glija ćelija u dorzalnom rogu na nivou Th8-Th11, mjesta najčešće postavke elektroda sistema za SCS. Iznosio je glija u odnosu na neuron 12:1 i nije homogeno distribuiran po cijeloj transekciji moždine, veći je u posteriornom aspektu dorzalnog roga. Pretpostavka je da bi taj odnos u bijeloj masi iznosio 20:1, dok je odnos tri vrste glija ćelija iznosio, astrociti 40%, oligodendrociti 40%, mikroglija 20%. Procenat oligodendrocita na nivou Th9-Th10 bio je signifikantno veći u odnosu na ostale dvije. Glija ćelije imaju električno aktivnu membranu, koja može biti depolarizovana eksternim električnim poljem, nasuprot neuronima kod kojih je odgovor sve ili ništa (16). Rezultati ukazuju i na oslobađanje glutamata, ekscitatornog neurotransmitera iz glija ćelija i njihov uticaj na dinamičku prirodu neuronske mreže (17),(18), što daje osnovu za moguć efekat SCS u tretmanu bola.

Prekliničke studije su ukazale na učešće GABA-e i inhibitornih GABAergičkih interneurona kao podloge mehanizma djelovanja SCS (19), gdje je uočen porast ekstracelularne GABA-e u dorzalnim rogovima tokom SCS (20) i dokazan značaj GABA_B receptora u ovom mehanizmu (21). SCS modulira bol i kroz supraspinalno-spinalnu feedback petlju (19), mijenja aktivaciju supraspinalnih area udruženih sa lateralnim spinotalamičkim traktom (22). Modulira aktivnost

rostralnog dijela ventromedialne medullae oblongatae, koja je uključena u descendentnu modulaciju bola preko serotoninergičnog ulaza u dorzalne rogove (23), povećavajući sadržaj serotonina u dorzalnim rogovima eksperimentalnih životinja (24). Slično serotoninu, norepinefrin je uključen u posredovanje SCS indukovane antinocicepcije, gdje je uočeno da povećava njegovu sintezu u locus ceruleusu (25).

Koristeći PET autori (26) su uočili promjene neuronske aktivnosti prije i poslije aktivnosti SCS-a sa pretpostavkom da se mijenja regionalni cerebralni krvni protok. Uočeno je da SCS mijenja spoznavanje bola modulacijom na nivou talamusa i parijetalnog asocijativnog korteksa. Takođe kontroliše emocionalne aspekte bola modulacijom na nivou prefrontalnog regiona i prednjeg cingularnog korteksa. Studijama je zaključeno (27) i da SCS redukuje afektivne komponente bola modulirajući aktivnost somatosenzornog korteksa smanjujući njegove konekcije sa asocijativnim limbičkim areama. Još 1976 godine autori su (28) primijetili da kod pacijenata kod kojih je implantiran sistem SCS dolazi do porasta krvnog protoka u odgovarajućem dermatomu ekstremiteta, koji odgovara spinalnom nivou postavke elektroda, što je moglo biti osnova tumačenja uspješnosti sistema SCS kod pacijenata sa perifernom vaskularnom bolesti. Modulacija krvnog protoka u ekstremitetu stimulacijom dorzalnih rogova uključuje antidromnu aktivaciju aferentnih tankih vlakana kao i inhibiciju eferentnih simpatičkih vlakana (29).

INDIKACIJE

Brojne su studije koje postavljaju FBSS (Failed Back Surgery Syndrome), kao prvu indikaciju za ugradnju sistema SCS. North i saradnici (30) su među prvima dokazali kroz studije nivo I dokaza da je SCS efikasniji u tretmanu od reoperacija na slabinskom segmentu, što potvrđuju drugi autori desetljeću kasnije (31). Slično je par godina kasnije kroz studije potvrđeno da je SCS superiorniji u odnosu na konzervativni medicinski tretman na 6. 12. i 24. mjeseca u redukciji bola u nozi (>50%), poboljšanju funkcije i kvaliteta života (32). Dokazano je i da je značajno veći broj pacijenata sa sistemom SCS i optimalnim medicinskim tretmanom, koji imaju smanjenje bola za >50% u slabinskom segmentu na 6 mjesecu od zahvata u odnosu na pacijente kod kojih je primjenjen samo optimalni medicinski tretman (33). Posljednjih godina započela je ugradnja sistema i na nivou vratnog segmenta. Pokazano je da SCS je efektivna terapija kod C-FBSS u smislu poboljšanja kvaliteta života pacijenta, ukupnog zadovoljstva pacijenta i smanjenja bola (procenat smanjenja bola je bio 65,2%, 62,4% i 71,9% mjerena trećeg, šestog i dvanaestog mjeseca od implantacije) (34).

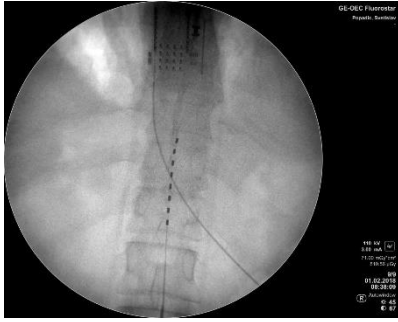
Kao sledeća indikacija za ugradnju ovih sistema je kompleksni regionalni bolni sindrom (Complex Regional Pain Syndrome-CRPS). 2017.godine autori (35) zaključuju SCS je povoljan i efektivan modalitet sa visoki nivoom dokaza (1B+) u tretmanu CRPS, koji ima ulogu u smanjenju percepcije bola i poboljšanja kvaliteta života. Utvrđeno je da se poslije tretmana, angiogeni faktori rasta, uključujući VEGF, smanjuju na pogođenom ekstremitetu, što ukazuje na poboljšanje hipoksije tkiva (36). Retrospektivne studije su ocjenjivale dugotrajni efekat SCS tokom 88 mjeseci po zahvatu i pronađeno je da je sistem efektivniji ukoliko se ugradi unutar prve godine od nastanka bolesti i kod pacijenata mlađih od 40 godina. Mnogi pacijenti su opisali smanjenje potrošnje antikonvulziva, antidepresiva i NSAID za najmanje 25% i prijavili smanjenje bola i poboljšanje kvaliteta života i funkcionalnog statusa (37). Obradom brojnih studija konačno je utvrđeno da SCS terapija ima pozitivan efekat na percepciju ublažavanja bolova kod pacijenata (1B +), poboljšanje kvaliteta života (1B +) i sveukupnog zadovoljstva (2C +) (38).

Ugradnje hirurških elektroda SCS sistema kod CRPS na vratnom nivou su prikazani u prvim izvještajima 2019. godine (39). Elektrode su postavljene na nivou C1-C2 sa vrhom do C4 sa bilateralnim pokrićem gornjih dermatoma za gornje ekstremiteta. Rezultati su pokazali na signifikantno smanjenje bola i kompletno odsustvo spinalnog mioklonusa.

Jedna od indikacija je i bolna dijabetička polineuropatija. SCS nudi nivo 1A+ dokaza za efikasnost u redukciji bola i poboljšanju kvaliteta života u poređenju sa medikamentoznom terapijom kod pacijenata sa ovim oboljenjem (1). Nakon petogodišnjeg praćenja i dalje je postojala uspješna redukcija hronične bol u donjim ekstremitetima kod bolne dijabetičke polineuropatije, gdje je 80% pacijenata i dalje koristilo svoj SCS sistem (40).

Tokom ispitivanja efikasnosti ovog sistema uočen je i njegov efekat u tretmanu refraktorne angine pectoris u smislu smanjenja bola, što je vodilo poboljšanju funkcionalnog statusa u poređenju sa pacijentima koji su koristili medikamentoznu terapiju. Takođe su nađeni i umjereno jaki dokazi u poboljšanju funkcionalnog statusa i smanjenja upotrebe lijekova kod pacijenata sa kritičnom ishemijom ekstremiteta (CLI) nakon ugradnje sistema za SCS (1).

U novije vrijeme počinje i primjena novih modaliteta koji su nastavak opisane terapije. To su burst stimulation, high-frequency stimulation i dorsal root ganglion stimulation.



Perkutane elektrode



Hirurške elektrode

LITERATURA

1. Mekhail N, Visnjevac O, Azer G, Mehanny DS, Agrawal P, Foorsov V. Spinal Cord Stimulation 50 Years Later Clinical Outcome of Spinal Cord Stimulation Based on Randomized Clinical Trials –A Systematic Review. *Reg Anesth Pain Med.* May 2018; 43(4): 00-00.
2. Andrei D, Sdrulla, Yun Guan, Srinivasa N. Raja. Spinal Cord Stimulation: Clinical Efficacy and Potential Mechanisms. *Pain Pract* 2018 Nov; 18(8):1048-1067.
3. 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.
4. Thomson S Failed back surgery syndrome - definition, epidemiology and demographics. *Br J Pain.* 2013; 7:56–59.
5. Jensen MP, Brownstone RM. Mechanisms of spinal cord stimulation for the treatment of pain: Still in the dark after 50 years. *Eur J Pain.* 2019 Apr; 23(4):652-659.
6. Bentley LD, Duarte RV, Furlong PL, Ashford RL, Raphael JH. Brain activity modifications following spinal cord stimulation for chronic neuropathic pain: A systematic review. *European Journal of Pain.* 2015; 20(4): 499–511.
7. Yasaka T, Kat, G, Furue H, Rashid MH, Sonohata M, Tamae A, Yoshimura M. Cell-type-specific excitatory and inhibitory circuits involving primary afferents in the substantia gelatinosa of the rat spinal dorsal horn in vitro. *The Journal of Physiology.* 2007; 581(2): 603–618.
8. Lu Y, Perl ER. Modular organization of excitatory circuits between neurons of the spinal superficial dorsal horn (laminae I and II). *Journal of Neuroscience.* 2005; 25: 3900–3907.
9. Lu Y, Perl ER. A specific inhibitory pathway between substantia gelatinosa neurons receiving direct C-fiber input. *J Neurosci.* 2003 Sep 24; 23(25):8752-8.
10. Todd AJ. Identifying functional populations among the interneurons in laminae I-III of the spinal dorsal horn. *Molecular Pain.* 2017; 13: 1-19.
11. Bliss TVP, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature.* 1993; 361(6407): 31–39.
12. Wallin J, Fiskå A, Tjølsen A, Linderøth B, Hole K. Spinal cord stimulation inhibits long-term potentiation of spinal wide dynamic range neurons. *Brain Research.* 2003; 973(1): 39–43.
13. Watkins LR, Wieseler-Frank J, Milligan ED, Johnston I, Maier SF. In *Handbook of Clinical Neurology* (eds Cervero, F. & Jensen, T. S.) 309–323 (Elsevier, 2006).
14. Milligan ED, Watkins LR. Pathological and protective roles of glia in chronic pain. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10(1):23-36.
15. Ruiz-Sauri A, Orduna-Valls JM, Blasco-Serra A, Tornero-Tornero C, Cedeno DL, Bejarano-Quisoboni D, Valverde-Navarro AA, Benyamin R, Vallejo R. Glia to neuron ratio in the posterior aspect of the

- human spinal cord at thoracic segments relevant to spinal cord stimulation *J Ana.* 2019 Nov;235(5):997-1006.
16. Roitbak AI, Fanardjian VV. Depolarization of cortical glial cells in response to electrical stimulation of the cortical surface. *Neuroscience.* 1981; 6: 2529–2537.
 17. Agnesi F, Blaha CD, Lin J, et al. Local glutamate release in the rat ventral lateral thalamus evoked by high-frequency stimulation. *J Neural Eng.* 2010; 7: 26009.
 18. Tawfik VL, Chang SY, Hitti FL, et al. Deep brain stimulation results in local glutamate and adenosine release: investigation into the role of astrocytes. *Neurosurgery.* 2010; 67: 367–375.
 19. Heijmans L, Joosten EA. Mechanisms and mode of action of spinal cord stimulation in chronic neuropathic pain. *Postgraduate Medicine.* 2020 Nov;132(sup3):17-21.
 20. Linderoth B, Stiller CO, Gunasekera L, O'Connor WT, Ungerstedt U, Brodin E. Gamma-aminobutyric acid is released in the dorsal horn by electrical spinal cord stimulation: an in vivo microdialysis study in the rat. *Neurosurgery.* 1994;34(3):484-9.
 21. Saadé NE, Barchini J, Tchachaghian S, Chamaa F, Jabbur SJ, Song Z, et al. The role of the dorsolateral funiculi in the pain relieving effect of spinal cord stimulation: a study in a rat model of neuropathic pain. *Experimental brain research.* 2015;233(4):1041-52.
 22. Stančák A, Kozák J, Vrba I, Tintěra J, Vrána J, Poláček H, et al. Functional magnetic resonance imaging of cerebral activation during spinal cord stimulation in failed back surgery syndrome patients. *European Journal of Pain.* 2008;12(2):137-48.
 23. Ossipov MH, Dussor GO, Porreca F. Central modulation of pain. *J Clin Invest.* 2010;120(11):3779-87.
 24. Song Z, Ansah OB, Meyerson BA, Pertovaara A, Linderoth B. The rostroventromedial medulla is engaged in the effects of spinal cord stimulation in a rodent model of neuropathic pain. *Neuroscience.* 2013;247:134-44.
 25. Tazawa T, Kamiya Y, Kobayashi A, Saeki K, Takiguchi M, Nakahashi Y, et al. Spinal cord stimulation modulates supraspinal centers of the descending antinociceptive system in rats with unilateral spinal nerve injury. *Mol Pain.* 2015;11:36.
 26. Kishima, H., Saitoh, Y., Oshino, S., Hosomi, K., Ali, M., Maruo, T., ... Yoshimine, T. Modulation of neuronal activity after spinal cord stimulation for neuropathic pain; H2150 PET study. *NeuroImage.* 2010; 49(3): 2564–2569.
 27. Vallejo R, Bradley K, Kapural L. Spinal Cord Stimulation in Chronic Pain. *SPINE.* 2017; 42: 53–60.
 28. Cook AW, Oygur A, Baggenstos P, Pacheco S, Kleriga E. Vascular disease of extremities. Electric stimulation of spinal cord and posterior roots. *N Y State J Med.* 1976 Mar;76(3):366- 368.
 29. Linderoth B, Meyerson BA. Spinal cord stimulation: exploration of the physiological basis of a widely used therapy. *Anesthesiology* 2010;113:1265-1267.
 30. North RB, Kidd DH, Farrokhi F, et al. Spinal cord stimulation versus repeated lumbosacral spine surgery for chronic pain: a randomized, controlled trial. *Neurosurgery* 2005;56:98–107.
 31. Daniell JR, Osti OL. Failed Back Surgery Syndrome: A Review Article. *Asian Spine J* 2018;12(2):372-379.
 32. Kumar K, Taylor RS, Jacques L, Eldabe S, Meglio M, Molet J, et al. The effects of spinal cord stimulation in neuropathic pain are sustained: a 24-month follow-up of the prospective randomized controlled multicenter trial of the effectiveness of spinal cord stimulation. *Neurosurgery.* 2008;63:762-770; discussion 770.
 33. Rigoard P, Desai MJ, North RB, Taylor RS, Annemans L, Greening C, et al. Spinal cord stimulation for predominant low back pain in failed back surgery syndrome: study protocol for an international multicenter randomized controlled trial (PROMISE study). *Trials.* 2013;14:376.
 34. Hunter CW, Carlson J, Yang A, Deer T. Spinal Cord Stimulation for the Treatment of Failed Neck Surgery Syndrome: Outcome of a Prospective Case Series. *Neuromodulation* 2018 Jul;21(5):495-503.
 35. Visnjevac O, Costandi S, Patel BA, Azer G, Agarwal P, Bolash R, Mekhail NA. A Comprehensive Outcome-Specific Review of the Use of Spinal Cord Stimulation for Complex Regional Pain Syndrome. *Pain Pract.* 2017 Apr;17(4):533-545.
 36. Kriek N, Schreurs MWJ, Groeneweg JG, Dik WA, Tjiang GCH, Gültuna I, et al. Spinal cord stimulation in patients with complex regional pain syndrome: a possible target for immunomodulation? *Neuromodulation.* 2018; 21(1): 77-86.
 37. Kumar K, Rizvi S, Bnurs SB. Spinal cord stimulation is effective in management of complex regional pain syndrome I: fact or fiction. *Neurosurgery.* 2011;69(3):566–78.
 38. Urits J, Shen AH, James MR, Viswanath O, Kaye AD. Complex Regional Pain Syndrome, Current Concept and Treatment Options. *Current Pain and Headache Reports.* 2018; 22:10.
 39. Bosea R, Banerjee AD. Spinal cord stimulation for complex regional pain syndrome type I with spinal myoclonus – a case report and review of literature. *Br J Neurosurg.* 2019 Jan; 12:1-3.

van Beek M, Geurts JW, Slangen R, Schaper NC, Faber CG, Joosten EA, et al. Severity of Neuropathy Is Associated With Long-Term Spinal Cord Stimulation Outcome in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: Five-Year Follow-up of a Prospective Two-Center Clinical Trial . *Diabetes Care* 2018 Jan; 41(1):32-38

METODE PROCJENE BOLA

Z.Vukojević

Pored anamneze i neurološkog pregleda, neophodno je odrediti jačinu bola pomoću jedne od unidimenzionalnih (jednodimenzionalne skale) ili multidimenzionalnih skala (višedimenzionalne skale) za mjerenje jačine bola. Od unidimenzionalnih skala najčešće se koriste Vizuelna analogna skala, Verbalna skala, Numerična skala i Skala izraza lica (1).

Vizuelna analogna skala (*Visual Analog Scale* – VAS)

VAS skala je duž od 100 mm pri čemu lijevi krak označava stanje bez bola (0), a desni krak najjači mogući bol (100). Bolesnik markira jačinu bola, a razdaljina od oznake 0 do bolesnikove oznake izmjerena u milimetrima predstavlja skor za jačiu bola (VAS broj) izražen u milimetrima.

Verbalna skala (*Verbal Rating Scale* – VRS)

VRS je skala kojom se opisuju različiti stepeni jačine bola: bez bola, blag bol, umjereno jak bol i jak bol.

Numerička skala (*the Numerical Rating Scale* - NRS)

Navedena skala se najčešće koristi u procjeni jačine bola. Određuju se trenutni bol, prosječan bol i najjači bol za poslednja 24 sata, a potom se izračuna prosječna vrijednost bola pri čemu postoji sledeći rang vrijednosti: 0 - nema bola, 1-3 - blag bol, 4-6 - umjereno jak bol i 7-10 - jak (težak) bol. Skor veći od 4 zahtijeva primjenu analgetika, a skor veći od 7 je urgentno stanje.

Skala izraza lica

Sastoji se od niza slika sa izrazom lica, od lica sa osmjehom do lica sa suzama. Navedena skala se koristi kod osoba kada nije moguće dobiti sigurnu procjenu jačine bola (kognitivni poremećaj, starije osobe, djeca, poremećaj svijesti).

Unidimenzionalne skale su pogodne za mjerenje jačine akutnog bola, međutim, hronični bol je mnogo složeniji i u navedenom slučaju su mnogo bolje multidimenzionalne skale.

Hronični bol najčešće nije konstantan, ima česte epizode tzv. proboja bola čija jačina probiju kontrolu koja je uspostavljena analgezijom (prolazno pogoršanje bola). U navedenim slučajevima, neophodno je odrediti intenzitet obje komponente bola posebno (2).

Proboj bola se događa zbog kraja intervala doziranja analgetika, pogoršanja osnovne bolesti, depresivnosti, anksioznosti.... Za razliku od gore navedenih jednodimenzionalnih skala (VAS, VRS, NRS, skala izraza lica) koje se zasnivaju samo na procjeni jačine bola, višedimenzionalne skale pored jačine bola procjenjuju i lokalizaciju bola, uticaj bola na svakodnevne aktivnosti, raspoloženje, zadovoljstvo i uživanje u životu. Ove skale daju značaja ne samo jačini bola, već i funkcionalnosti bolesnika (fizičko, psihičko i socijalno funkcionisanje). Najčešće se koriste *McGill Pain Questionnaire* – MPQ), Kratak upitnik o bolu (*Brief Pain Inventory* – BPI), Upitnik za procjenu opšteg zdravstvenog stanja prema Karnofskom, *Neuropathic Pain Symptoms Inventory* i *Neuropathic Pain Questionnaire*.

***McGill Pain Questionnaire* – MPQ)**

Ovaj upitnik pruža ogućnost razlikovanja različitih bolnih stanja, npr. između muskulo-skeletnog i neuropatskog bola, i koristan je u praćenju ishoda liječenja.

Kratak upitnik o bolu (*Brief Pain Inventory* – BPI)

BPI je naročito pogodan za primjenu u svakodnevnoj kliničkoj praksi kod bolesnika sa hroničnim bolom. On omogućava uvid u lokalizaciju, jačina, otklanjanje bola, uticaj bola na svakodnevne aktivnosti i socijalne interakcije, raspoloženje, spavanje i kvalitet života (3).

Upitnik za procjenu opšteg zdravstvenog stanja prema Karnofskom

Ovaj upitnik se često koristi za procjenu zdravstvenog stanja kod onkoloških bolesnika.

U cilju dijagnostike neuropatskog bola koriste se multidimenzionalni upitnici koji mogu imati samo stavke vezane za anamnezu, ili češće sadrže i stavke koje uključuju i klinički pregled. Najčešće se koriste PD-Q upitnik za ispitivanje prisustva neuropatskog bola, LANSS upitnik za ispitivanje prisustva neuropatskog bola i DN4 upitnik za ispitivanje prisustva neuropatskog bola.

***Pain DETECT Questionnaire (PD-Q)* – PD-Q upitnik za ispitivanje prisustva neuropatskog bola**

Ovaj upitnik se sastoji se od 9 stavki koje se odnose na simptome, a nema stavki koje se odnose na kliničko ispitivanje. Kod 7 stavki je važna težina simptoma, a kod dvije stavke je važna prostorna ili vremenska karakteristika bola. Rang vrijednosti se kreće od 0-39, vrijednost skora 0-12 ukazuje na odsustvo neuropatskog bola, vrijednost 13-18 na nejasno prisustvo, a vrijednost ≥ 19 ukazuje na jasno prisustvo neuropatskog bola (4).

The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs-

LANSS upitnik za ispitivanje prisustva neuropatskog bola

Ovaj upitnik sadrži 5 stavki koje se odnose na simptome i 2 stavke koje se odnose na klinički pregled bolesnika. Rang vrijednosti se kreće od 0-24, a vrijednost skora ≥ 12 ukazuje na prisustvo neuropatskog bola (5).

Douleur Neuropathique en 4 question DN4

DN4 upitnik za ispitivanje prisustva neuropatskog bola

Ovaj upitnik se sastoji od 7 stavki koje se odnose na simptome i 3 stavke koje se odnose na klinički pregled. Rang vrijednosti se kreće od 0-10, a vrijednost skora ≥ 4 ukazuje na prisustvo neuropatskog bola (6).

Navedeni upitnici za dijagnostiku neuropatskog bola su jednostavni za upotrebu, kako za ljekare, tako i za bolesnike. Oni daju neposredne informacije da li bolesnik ima neuropatski bol. Mogu biti ispunjeni od strane samog bolesnika kod kuće ili u čekaonici dok bolesnik čeka na pregled, ispunjeni od strane bolesnika i ljekara zajedno, a neki od upitnika zahtijevaju izvođenje kliničkog pregleda koji ne oduzima mnogo vremena ljekaru da dobije podatke koji su neophodni za ciljani upitnik. Ovi upitnici imaju visoku senzitivnost i specifičnost u otkrivanju neuropatskog bola (80-90%), ali preostaje 10-20% bolesnika koji imaju neuropatski bol koji upitnici ne mogu da prepoznaju. Navedena činjenica ukazuje na značaj detaljnog kliničkog pregleda u dijagnostici ove specifične vrste bola i na potrebu za daljim usavršavanjem upitnika.

REFERENCE:

1. Jensen MP, Karoly P. Self-report scales and procedures for assessing pain in adults. In: Turk DC, Melzack R, editors. Handbook of pain assessment. Guilford Press: New York; 2001:135–151.

2. Cruccu G, Anand P, Attal N, Garcia-Larrea L, Haanpää M, Jorum E. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. *Eur J Neurol* 2004;11:153–162.
3. Cruccu G, Anand P, Attal N, Garcia-Larrea L, Haanpää M, Jorum E. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. *Eur J Neurol* 2004;11:153–162.
4. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tolle TR. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1911–1920.
5. Bennet MI. The LANSS pain scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain* 2001; 92:147-157.
6. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005;114:29–36.

Akutni postoperativni bol

dr D.Golić

Akutni postoperativni bol nastaje kao posljedica operacije ili komplikacije same operacije. Hirurška trauma izaziva oslobađanje proinflammatoryh medijatora, koji stimuliraju nociceptore inicirajući transdukciju i transmisiju bolnog impulsa do CNS. Brojne studije provedene u zemljama s razvijenim sistemom zdravstvene zaštite pokazale su da čak ni u prvom desetljeću 21. vijeka postoperativni bol nije adekvatno tretiran u trećine do polovine bolesnika. Postotak se procjenjuje na između 30 i 40%.⁽¹⁾ Nekontrolisani postoperativni bol dovodi do sistemskog neuroendokrinog stresnog odgovora koji uz lokalni inflamatorni odgovor usporava zarastanje i oporavak pacijenta. Akutni bol nakon operacije ima izrazitu patofiziologiju koja odražava perifernu i centralnu senzibilizaciju, kao i humoralne faktore koji doprinose bolu u mirovanju i tokom kretanja. To može narušiti funkcionalnost i često kulminira odgođenim oporavkom. Akutna bol je glavni stresor koji pokreće neuroendokrini, imunološki i upalni odgovor (psiho-neuroendokrino-imunološke promjene). To dovodi do povećanog nivoa stresnih hormona, katabolizma s gubitkom tkiva, imunosupresije, povećane potrošnje miokarda zbog tahikardije i povećanog srčanog volumena, veće sklonosti tromboemboliji, vazokonstrukcije, smanjene pokretljivosti gastrointestinalnog trakta, pogoršanja plućne funkcije, i, kao rezultat toga, povećan je morbiditet i mortalitet. Prekomjerni stres izaziva ne samo bol, već i sama bolest, ozljeda ili hirurški zahvat. Hirurški postupak uzrokuje lokalno oštećenje tkiva, što rezultira oslobađanjem prostaglandina, histamina, serotoninina, bradikinina, supstance P i drugih medijatora, stvaranje štetnih podražaja i iritacije slobodnih završetaka nerava i nociceptora (nociceptorska bol). Bradikinin, serotonin i histamin senzibiliziraju i stimuliraju receptore, a metaboliti arahidonske kiseline samo ih senzibiliziraju. Bol također može nastati direktno u perifernoj (periferna senzibilizacija) ili centralnoj neuronskoj strukturi (centralna senzibilizacija), ako dođe do njihovog oštećenja tokom hirurškog zahvata (neuropatska bol). Smanjeni pH tkiva i parcijalnog pritiska kisika, te povećana koncentracija laktata, prisutni su na mjestu operacije nekoliko dana. To može doprinijeti perifernoj senzibilizaciji (npr. mišićnim C-vlaknima) i spontanom bolnom osjetu nakon incizije. Nervi se mogu ozlijediti tokom operacije i zbog toga se spontano prazne. Spontani akcijski potencijali oštećenih nerava mogu objasniti kvalitativna obilježja neuropatskog bola koji može biti prisutan rano u postoperativnom razdoblju i može se razviti u hroničnu neuropatsku bol. Bolni stimuli tokom i nakon operacije mogu pojačati reakcije nociceptivnih neurona u CNS-u povećavajući intenzitet bola. ⁽²⁾ Veličina centralne senzibilizacije zavisi o mnogim faktorima, uključujući vrstu i obim operativnog zahvata. Segmentalni refleksi uzrokuju povećanu napetost i grčeve skeletnih mišića, čime se povećava potrošnja kisika u mišićima i proizvodnja laktata. Stimulacija simpatičkih neurona uzrokuje tahikardiju, povećanje udarnog volumena, rada srca, potrošnju kisika u miokardu, smanjenje tonusa glatkih mišića u gastrointestinalnom i urinarnom traktu. Suprasegmentalni refleksi dodatno povećavaju tonus simpatičkog nervnog sistema i stimuliraju hipotalamus i hipotalamo-hipofizno-adrenalnu osovinu. Intenzivira se metabolizam, uglavnom katabolizam i potrošnja kisika u miokardu. Kortikalni odgovori uzrokovani su aktivacijom složenih sistema povezanih s integracijom i percepcijom bola. Bol može biti popraćen zabrinutošću i strahom, što dodatno stimulira hipotalamus. Patofiziološki odgovor na oštećenje tkiva i

stres karakteriše plućna, kardiovaskularna, gastrointestinalna i urinarna disfunkcija, poremećen mišićni metabolizam i funkcija, kao i neuroendokrine, imunološke i metaboličke promjene. Većina tih efekata može se ublažiti analgetskim terapijskim postupcima. Hirurški zahvati u epigastriju i prsnom košu smanjuju vitalni kapacitet (VC), funkcionalni rezidualni kapacitet (FRC), respiratorni volumen (VT), rezidualni volumen (RV) i forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (FEV1). (3) Kao odgovor povećava se tonus trbušnog mišića, a funkcija dijafragme je ograničena. To dovodi do smanjenja plućne komplijanse, ukočenosti mišića, nemogućnosti dubokog disanja i iskašljavanja. Slijedi hipoksemija, hiperkapnija, retencija sekreta, atelektaza i upala pluća. Povećani tonus mišića dovodi do povećane potrošnje kisika i stvaranja laktata. Dilatirano crijevo zbog postoperativnog ileusa ili pretjerano zbijenog zavoja može dodatno ograničiti ventilaciju. Pacijent se boji da duboko diše i iskašlja iz straha da bi mogao izazvati bol. Stimulacija simpatikusa uzrokuje tahikardiju, povećanje udarnog volumena, srčani rad i potrošnju kisika u miokardu. Kod osjetljivih pojedinaca to dovodi do povećanog rizika od ishemije ili čak infarkta miokarda. Pacijent ograničava tjelesnu aktivnost iz straha od bola, nakon čega slijedi venski zastoj, agregacija trombocita, moguća venska tromboza i venska tromboembolija (VTE). Tipične promjene povezane s postoperativnim stanjem i bolom uključuju hipomotilitet ili čak paralizu crijeva, mučninu, povraćanje, hipomotilitet uretera i mokraćnog mjehura. Ovim promjenama može doprinijeti opioidna analgezija, ali to ne smije biti isključujući kriterij za primjenu opioida u postoperativnom periodu kako bi se obezbjedila adekvatna analgezija. Suprasegmentalni refleksi odgovori povećavaju tonus simpatikusa, stimuliraju hipotalamus, povećavaju proizvodnju kateholamina i kataboličkih hormona (kortizon, adrenokortikotropni hormon - ACTH, antidiuretični hormon - ADH, hormon rasta, glukagon, aldosteron, renin, angiotenzin II) i smanjuju izlučivanje anaboličkih hormona (inzulin, testosteron). (4) To dovodi do zadržavanja natrija i vode, povećanja glukoze u krvi, slobodnih masnih kiselina, ketonskih tijela i laktata. Povećava se metabolizam i potrošnja kisika, a metabolički supstrati se mobiliziraju iz depoa. Ako taj proces traje, nastupa kataboličko stanje i negativan bilans azota. Akutni bol može izazvati anksioznost i tjeskobu, nakon čega slijedi ljutnja, ogorčenje i negativan odnos prema zdravstvenom osoblju. Bol izaziva ili pogoršava nesanicu, što dodatno otežava mentalni i fizički oporavak. Osim kratkoročnih negativnih učinaka na različite organske sisteme, postoperativni bol također ima mnoge dugoročne učinke od kojih je najpoznatiji kronični postoperativni bol. Hronični postoperativni bol pojavljuje se u vezi s hirurškim zahvatom i traje duže od uobičajenog vremena ozdravljenja, koje je obično ograničeno na 3 mjeseca (ili do 6 mjeseci prema nekim autorima) nakon zahvata. Najpoznatiji primjer je fantomski bol nakon amputacije udova, postoperativni bol nakon torakotomije, operacije dojke, carskog reza ili operacije ingvinalne kile. Hronični postoperativni bol se češće javlja kod mlađih ljudi, muškog pola. Osim toga, na njega može uticati vrsta operativnog zahvata, a možda i vrsta anestezije. Sadašnje stajalište je da genetski faktor igra centralnu ulogu u nociceptivnim i antinociceptivnim endogenim sistemima, jer i intenzivna akutna perioperativna bol i rizik od razvoja hroničnog postoperativnog bola mogu biti uslovljeni ovim faktorom.

Liječenje akutnog postoperativnog bola je u domenu anesteziologa i započinje pripremom bolesnika za operativni zahvat. Strategija liječenja se zasniva na preoperativnoj pripremi, procjeni bolesnika, vrsti i trajanju operativnog zahvata i hitnosti operacije. U

preoperativnoj pripremi se na osnovu laboratorijskih i kliničkih pregleda utvrđuje funkcionalna rezerva određenih organskih sistema, kako bi se izvršila procjena rizika za određenu hiruršku proceduru i uvela medikamentozna terapija za korekciju organskog poremećaja. Nakon preoperativne pripreme kreira se plan anestezije, koji zavisi od vrste operativnog zahvata i preoperativne procjene funkcionalne rezerve. Na intenzitet, kvalitet i trajanje postoperativnog bola utiču: • vrsta i trajanje hirurškog zahvata • vrsta i opseg incizije i hirurške traume • fizičko i psihičko stanje pacijenta, uključujući i lični pristup pacijenta prema bolu • preoperativna psihološka i farmakološka priprema • vrsta anestezije • liječenje bola prije i poslije hirurškog zahvata • učestalost hirurških komplikacija • kvalitet postoperativne zdravstvene njege.(5) Ozbiljni bolovi koji traju više od 48 sati uzrokovani su opsežnim hirurškim zahvatima u epigastriju, toraksu, operacijom bubrega, hemoroida i rektuma, hirurškim zahvatom velikih zglobova i kostiju s izuzetkom kuka, operacije kičme. Jaki bol koji traje manje od 48 sati uzrokovan je holecistektomijom, prostatektomijom, abdominalnom histerektomijom i carskim rezom. Umjereni bol koji traje više od 48 sati, uzrokovan je operacijom srca, operacijom kuka, operacijom grkljana i ždrijela. Umjereni dugotrajni bol uzrokuju apendektomija, operacija ingvinalne kile, vaginalna histerektomija, mastektomija, operacija intervertebralnog diska. Blagi bol je, na primjer, uzrokovan manjim ginekološkim postupcima. Premedikacijom i uvodom u anesteziju započinje terapija perioperativnog bola. Neadekvatna perioperativna analgezija posebno kod torakalnih i abdominalnih operacija značajno smanjuju respiratornu rezervu. Kod ovih operacija aktivirani nociceptori pokreću nekoliko štetnih refleksa: spinalna inhibicija gastrointestinalnog motiliteta, inhibicija freničnog živca koja dovodi do poremećaja mehanike disanja. Zbog toga će adekvatna kontrola perioperativnog bola ublažiti odgovor na stres, inhibirati odgovor simpatikusa i spinalne reflekse, te tako značajno smanjiti morbiditet i mortalitet. Pravovremena, dobra analgezija prije incizije, koja prevenira nastanak centralne modulacije bola naziva se preventivnom (preemptivnom) analgezijom. Snažan i neliječen akutni postoperativni bol značajan je prediktor nastanka hroničnog postoperativnog bola, koji može biti prisutan kod 10-65% pacijenata. Strategija „fast track“ anestezije ubrzala je postoperativni oporavak i boravak u bolnici, te na taj način smanjila metabolički i hormonski odgovor na stres.

Terapija akutnog postoperativnog bola

Akutni postoperativni bol se može liječiti različitim tehnikama: sistemskom upotrebom analgetika, tehnikama regionalne anestezije, kateterom u rani ili kombinacijom ovih tehnika. Balansirana, multimodalna analgezija je metoda izbora u terapiji akutnog bola. Kombinacija različitih analgetika i lokalnih anestetika omogućava lakšu kontrolu bola, manje doze i manje sporedne efekte lijekova. Cilj multimodalnog pristupa je da se smanji upotreba opijata u postoperativnom periodu. Terapija postoperativnog bola se zasniva na trostepenom pristupu SZO. Tretman se započinje neopioidnim lijekovima za slabu do umjerenu bol. Paracetamol i NSAIL su lijekovi prvog izbora. Za umjerenu bol (VAS 3-6) koriste se slabi opiodi (Tramadol, Pentazocin), a za jaku bol snažni opiodi (Morfin, Fentanil).

Neopioidni analgetici

Paracetamol kod hiruskih bolesnika ima minimalne nuspojeve, ne utiče na koagulaciju (može se upotrijebiti kod pacijenata na oralnim antikoagulantnim lijekovima i kod hemofilije) i na razinu glukoze u krvi, a smanjuje potrebu za opioidima za 30%. U postoperativnoj analgeziji koristi se za blage i umjerene bolove, sam ili u kombinaciji sa drugim analgeticima (posebno opijatima) za liječenje jakog bola. Ako se koristi intravenski prije završetka operacije, analgezija je dobra već na buđenju. Oralna i rektalna doza iznosi 0,5-1 g na minimalno 4 sata, do maksimalne dnevne doze od 4 g. Kod djece dnevna doza ne treba prelaziti 50 mg/kg tjelesne težine, podijeljena u 3-4 doze. Može se ordinirati i trudnicama i u toku dojenja. Jednokratna doza iznosi 10-15 mg/kg tjelesne težine. Intravenski se primjenjuje kao 15 minutna infuzija i to kod osoba preko 50 kg ordinira se 1g, 4 puta dnevno, maksimalna doza je 4g. **Metamizol** je analgoantipiretik sa spazmolitičkim dejstvom, koji se kod djece od 3-11 mjeseca koristi samo intramuskularno. Doze: za odrasle 6-16 mg/kg (maksimalna dnevna doza 5g), za djecu 10-15 mg/kg, do četiri puta dnevno. Brza infuzija metamizola izaziva hipotenziju, koja je izraženija ukoliko postoji hipovolemija.

Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAID)

NSAID djeluju inhibicijom ciklooksigenaze, koja katalizuje stvaranje prostaglandina iz arahidonske kiseline. Pored perifernog učinka NSAID interferiraju sa descendntin anti-nociceptivnim putevima na razini kičmene moždine. Zbog učinka stropa“ (povećaje doze ne povećava učinkovitost) NSAID se kombinuju sa opioidima u terapiji jakog bola, pri čemu dozu opioida smanjuju do 45%. Ciklooksigenaza perzistira u dva oblika COX-1 (odgovoran za sintezu prostaglandina, koji igra važnu ulogu u perfuziji gastrointestinalne sluznice, perfuziji bubrega, agregaciji trombocita i zaštiti trombocita) i COX-2 (odgovoran za proizvodnju proinflatornih citokina i posrednika za bol). Selektivni COX-2 inhibitori su sigurniji u riziku od gastrointestinalnih krvarenja i poremećaja funkcije trombocita. Od neselektivnih COX inhibitora najčešće se upotrebljavaju: derivati arilalkanonskih kiselina (diklofenak, indometacin) i propionske kiseline (ibuprofen, naproksen). Drugu skupini čine oksikami (piroksikam) koji imaju dug biološki poluživot i primjenjuju se u jednoj dnevnoj dozi.

Diklofenak ima dobra analgetska svojstva, posebno kod bola sa upalnom komponentom. Peroralne doze: odrasli 100-150 mg dnevno, djeca 1-3 mg/kg tjelesne težine. Intramuskularne doze: odrasli 150 mg u slučaju jakog bola, inače 75 mg, intravenski infuzija 75 mg kroz 30-120 minuta. U neposrednom postoperativnom periodu ordinira se 25-50 mg diklofenaka u infuziji kroz 15 minuta, nakon čega slijedi kontinuirana infuzija 5mg/h, pri čemu se ne treba preći dnevna doza od 150 mg. Kod ortopedskih zahvata i intervencija sa predominantno somatskim bolom kod pacijenata starijih od 14 godina diklofenak se može kombinovati sa spazmolitikom koji ima centralno djelovanje- orfenadrin (Neodolpasse). Trajanje infuzije je do dva sata, a može se ordinirati na 8 sati. Kontraindikovano je kod paralitičkog ileusa, Miastenije gravis i sličnih stanja. (6)

Ketorolak se koristi za kratkoročno (do 5 dana) liječenje bola kod osoba starijih od 2 godine. Preporuka je da se liječenje započne parenteralno (30 mg IV, ili 60 mg IM do maksimalne doze 120 mg), a potom nastaviti peroralno.

Selektivni COX-2 inhibitori-koksibi

Parekoksib je jedini lijek iz ove grupe za kratkoročno liječenje postoperativnog bola kod pacijenta starijih od 18 godina. Primijenjuje se u dozi od 40 mg IM ili IV, maksimalna dnevna doza iznosi 80 mg.

Tabela 3. Neopioidni analgetici

| Lijek | Doza | Neželjeni efekti | Bubrežna insuficijencija |
|------------------|--|---|---|
| ANALGEICI | | | |
| Paracetamol | 500mg-1g svakih 4-6 sati, max 4g /dan. | Alergijski osip. Monitoring hepatičke funkcije! | 10-50: bez promjene < 10: 500mg-1g svakih 6-8 sati |
| NSAIL | | | |
| Ibuprofen | 400mg svakih 4-6 sati, max 3,2g /dan. | Kardiovaskularni sistem, GIT, alergijski osip, bronhospazam, dispneja. Monitoring hepatičke funkcije (ALT i AST)! | 10-50: bez promjene, ali ako je moguće izbjegavati <10: bez promjene, ali samo kod dijalize |

| | | | |
|------------|--|--|---|
| Ketoprofen | 50-100mg x2 /dan, max 200mg /dan. | Kardiovaskularni sistem (hipertenzija, edem), efekti na GIT, nefrotoksičnost, . Korekcija doze kod hepatičke disfunkcije! | 10-50: bez promjene, ali ako je moguće izbjegavati <10: bez promjene, ali samo kod dijalize |
| Naproksen | 500mg svakih 12 sati, max 1g /dan. | Neutropenija, trombocitopenija, palpitacija, hiperkalijemija, konvulzija, glavobolja. Monitoring hepatičke funkcije! Oprez kod starijih pacijenata. | 10-50: bez promjene, ali ako je moguće izbjegavati <10: bez promjene, ali samo kod dijalize |
| Diklofenak | 75-150mg /dan podijeljeno u 2-3 doze, max 150mg/dan. | Glavobolja, efekti na GIT, vrtoglavica, alergijski osip. Monitoring hepatičke funkcije! | 10-50: bez promjene, ali ako je moguće izbjegavati <10: bez promjene, ali samo kod dijalize |

| | | | |
|-------------|--|---|--|
| Indometacin | 75-150mg dnevno podijeljeno u 3-4 doze, max 200mg dnevno. | Mučnina, povraćanje, ulceracije, krvarenje, glavobolja, vrtoglavice, edem, hipertenzija, alergijske reakcije. | 10-50: bez promjene, ali ako je moguće izbjegavati <10: bez promjene, ali u upotrebi samo kod hronične bubrežne insuficijencije 5. stadijum ili kod dijalize |
|-------------|--|---|--|

Opioidi

Opioidni analgetici djeluju na opioidne receptore smještene u CNS i drugdje. Analgetski efekat se pripisuje μ - opioidnim receptorima (što dovodi do: supraspinalne analgezije, mioze, respiratorne depresije, bradikardije, smanjenja peristaltike i razvoja ovisnosti) i κ - opioidnim receptorima (što dovodi do: spinalne analgezije, mioze i sedacije). Prolongirana primjena opioida može dovesti do hiperanalgezije izazvane opijatima, koja se manifestuje kao stanje nociceptivne senzibilizacije uzrokovane upotrebom opijata ili alodinijske stanje kada je bol izazvan stimulansom koji obično ne uzrokuje bol. Upotrebu opioida karakterišu značajne individualne razlike u dozi, koncentraciji u serum i analgetskog efekta. Opšteprihvaćeni su zbog široke mogućnosti aplikacije i terapijske širine. Za efikasnu kontrolu jakog bola prihvaćen je intravenski način ordiniranja, a za umjerenu bol subkutani, transmukozni i intramuskularni. Terapiju opioidima ograničava nastanak tolerancije i neželjeni efekti: mučnina, povraćanje, sedacija i respiratorna depresija. Opioidi se dijele na slabe i jake opioide.

Tabela 4. Terapija postoperativnog bola opijatima

| <i>Naziv lijeka</i> | <i>Početna doza</i> | <i>Maksimalna doza</i> |
|---------------------|--|------------------------|
| Tramadol | 25 mg x 4 / dan, zatim 50- 100 mg/ 4 sata | 400g |

| | | |
|------------|---|-----------------|
| Pentazocin | 30mg IV svakih 3-4 sata | 360mg |
| Morfij | 10mg svakih 15min do max pojedinačne doze30mg | 60 mg |
| Fentanil | 25-100 µg | Nije definisana |

Tabela 4. Terapija postoperativnog bola opioidima

Patient Controlled Analgesia- PCA

Zbog individualnih razlika u dozi, koncentraciji lijeka u serumu i ritma ordiniranja opioida u kliničku praksu je uvedena intravenska analgezija kontrolisana od samog pacijenta (Patient Controlled Analgesia- PCA), koja se ordinira posebno dizajniranim infuzionim pumpama. Program savremenih PCA pumpi zasniva se na intereakciji bolus doze, perioda zaključavanja (kada infuzomat ne reaguje na komandu da ordinira lijek) i doze održavanja. Subdozirana, neadekvatna bolus doza neće otkloniti bol, a previsoka bolus doza dovešće do znakova predoziranja (sedacija, respiratorna deoresija). Interval zaključavanja obično iznosi 5- 10 minuta i u ovom periodu je nemoguće ordinirati opioid. Ne postoje zvanične preporuke za optimalnu bolus dozu, ali se u kliničkoj praksi najčešće upotrebljava morfij 1 mg, a fentanil 40 µg (mada se koriste i doze od 10 i 20 µg). (7) Postoje neslaganja i po pitanju doze održavanja, koja treba biti značajno niža od bolus doze, posebno u periodu sna.



Slika 1. PCA pumpa

Tabela 5 PCA analgezija

| Ratvor | Brzina (ml/h) | Inicijalna doza | Interval zaključavanja (min) |
|---------------------------|---------------|-----------------|------------------------------|
| Agonisti | | | |
| Morfin | 4-6 | 0,5-2,5mg | 5-10 |
| Fentanil | - | 10-20 µg | 4-10 |
| Alfentanil | - | 0,1-0,2 | 5-8 |
| Sufentanil | - | 2-5 µg | 4-10 |
| Meperidin | - | 5-25mg | 5-10 |
| Metadon | - | 0,2-2,5mg | 8-20 |
| Agonist-antagonist | | | |
| Pentazocin | - | 5-30 mg | 5-15 |
| Nalbufin | - | 1-5mg | 5-15 |
| Buprenorfin | 4-6 | 0,03-0,01 mg | 8-20 |

Tabela 6. Preporuka za upotrebu morfina

| | |
|------|---|
| Put | I-IV II-SC –kontinuirano ili intermitentno bolusi III-IM (5-10 mg/ 3-4 sata, ne preporučuje se zbog bola |
| Doza | |

| | |
|------------|---|
| IV PCA | Bolus 1-2mg, pauza 5-15 min(obično7-8 min) |
| SUBKUTANO | 0,1-0,15 mg/kg kroz 4-6 sati (adaptirati prema skor u bola, sedaciji i broju udisaja) |
| Monitoring | Skor bola, sedacija, broj udisaja i neželjeni efekti |

Tehnike regionalne analgezije

Regionalne tehnike analgezije svojom raznovrsnošću pružaju velike mogućnosti u terapiji bola. Brojne studije su nedvosmisleno pokazale prednosti regionalne analgezije u odnosu na sistemsku primjenu opioida uz značajno smanjenje morbiditeta i mortaliteta. Multimodalna strategija terapije bola podrazumijeva administraciju dva ili više lijekova sa različitim mehanizmima djelovanja pri čemu ordiniranje lijekova može biti istim ili različitim putevima.

Periferna regionalna analgezija

Periferna regionalna analgezija može se provoditi jednokratnom aplikacijom lijeka ili kontinuirano perineuralnom infuzijom. Ova metoda ima značajne prednosti u odnosu na centralnu regionalnu analgeziju ili sistemsku upotrebu opioida, postiže se dobra kontrola bola, manja je potreba za opioidima, što je praćeno sa manje neželjenih efekata uzrokovanih opioidima. Regionalna analgezija se može provoditi kao infiltrativna (poseban oblik je postavljanje katetera u ranu), blok perifernih nerava, interkostalna, intrapleuralna i intraartikularna. Infiltracija rane lokalnim anestetikom ili postavljanje katetera u ranu kroz koji protiče lokalni anestetik postaje sve popularnija metoda analgezije. Tehnika katetera za ranu je tehnika postoperativne analgezije u kojoj hirur postavlja kateter za ubrizgavanje lokalnog anestetika u ranu na kraju operacije. Može se koristiti u abdominalnoj kolorektalnoj kirurgiji ili nakon otvorene holecistektomije. Efikasan je nakon nekih ortopedskih zahvata, poput operacija ramena i koljena, na mjestu davanja kosti u ilijačnom grebenu. Može se koristiti u plastičnoj kirurgiji nakon operacije dojke. Tehnički je djelotvoran jer znatno smanjuje potrebu za opioidima i povezanim nuspojavama te se može koristiti nekoliko dana. Nijedna studija nije pokazala znakove oštećenog ili odgođenog zacjeljivanja rane, nisu primijećeni klinički znaci toksičnosti lokalnih anestetika. Bilo je nekoliko proturječnih izvještaja o ukupnoj efikasnosti, pa su potrebne dodatne studije koje će nam pomoći da razumijemo optimalne brzine protoka, lokalnu koncentraciju anestetika, mjesto postavljanja katetera. Uprkos mnogim pitanjima, efikasnost i tehnička jednostavnost ove tehnike pospješuju njenu široku kliničku upotrebu.

Tabela 7. Preporučene doze lokalnih anestetika kroz kateter za odrasle osobe (70kg)

| Način infiltracije | Lokalni anestetik | Max. doza ili volumen |
|---|----------------------|---|
| Infiltracija rane | Lidocaine | 200mg (500 mg ako se koristi sa epinefrinom) 60 ml (max. 150 mg) |
| | 0,25% Bupivacain | 60 ml (max. 150 mg) |
| | 0,25% Levobupivacain | 30 ml |
| | 0.75% Ropivacaine | |
| Kontinuirana infuzija sa kateterom | Bupivacaina | 4–15 ml h ⁻¹ 0.1% ili 0.125% rastvora Max. doza 2 mg kg ⁻¹ kroz 4 h Max. Dnevna doza 400 mg 4–15 ml h ⁻¹ 0.125% rastvora Max. Dnevna doza 400 mg |
| | Levobupivacain | 5–10 ml h ⁻¹ 0.2% rastvora Max. doza 3 mg kg ⁻¹ kroz 4 h Max. Dnevna doza 800 mg |

Jednokratna doza opioda ordinirana intratekalno ili epiduralno samostalno ili kao dodatak lokalnom anestetiku ima veoma efikano analgetsko dejstvo. Hidrofilni opiodi (morfin, hidromorfin) imaju odložen početak i produženo djelovanje, ali i veću učestalost neželjenih efekata dok lipofilni opiodi (fentanil, sufentanil) imaju brži početak analgezije, kraće dejstvo, ali i manje neželjenih efekata. Ova razlika u farmakokinetici hidrofilnih i lipofilnih opioda je od kliničkog značaja, jer izborom lijeka, načinom aplikacije, koncentracijom, volumenom i nivoom aplikacije određujemo brzinu nastanka analgetskog efekta i dužinu trajanja analgezije. (9) Jednokratna intratekalna aplikacija lipofilnog opioda zbog brze analgezije (nekoliko minuta) i kratkog djelovanja (kraće od 4 sata) može se koristiti kod ambulantnih hirurških procedura.

Tabela 8. Pojedinačne doze opijata

| Lijek | Intratekalno – single | Epiduralno-single | Epiduralno kontinui. |
|----------|-----------------------|-------------------|----------------------|
| Fentanil | 5-25 µg | 50-100 µg | 25-100 µg/h |
| Morfin | 0,1-0,3 µg | 1-5 µg | 0,1-0,2 µg/h |

Korištenje epiduralnog katetera u kombinaciji sa opštom anestezijom omogućilo je superiornu postoperativnu analgeziju uz brži oporavak i ranu mobilizaciju. Pri upotrebi epiduralnog katetera treba voditi računa o nivou postavljanja katetera, izboru lijeka (opioid, lokalni anestetik ili kombinacija), farmakokinetičkim svojstvima (lipofilni ili hidrosolubilni), volumenu i koncentraciji lijeka, kao i o načinu ordiniranja (kontinuirano ili intermitentno). (10)

Tabela 9. Nivo plasiranja epiduralnog katetera u zavisnosti od vrste operativnog zahvata

| Hirurška intervencija | Visina plasiranja epiduralnog katetera |
|--|--|
| Resekcija pluća, mastektomija, timektomija, torakotomija | Th 4-8 |
| Resekcija jetre, operacije pankreasa, ezofagusa i želuca | Th 6-8 |
| Nefrektomija, cistoprostatektomija | Th 7-10 |
| Prostatektomija, histerektomija, Rekonstrukcija AAA, Kolektomija | Th 8-11 |
| Femoro-poplitealni by-pass, proteze kuka i koljena | L 1- 4 |

Kontinuirana epiduralna analgezija

Brojni klinički radovi su nesumnjivi dokazali da je kontinuirana epiduralna analgezija perioperativnog bola idealna tehnika, koja značajno smanjuje mortalitet i morbiditet, posebno u torakalnoj hirurgiji i operacijama u gornjem abdomenu. Kontinuirana epiduralna analgezija se može provoditi preko unaprijed zadate kontinuirane infuzije ili kao pacijetom kontrolisana epiduralna analgezija (PCEA). Razvoj softverske tehnologije omogućio je uvođenje PCEA pumpi, pri čemu je terapija individualizovana u skladu sa potrebama svakog bolesnika ponaosob. Pri upotrebi kombinacija lokalnog anestetika i opijata zlatno pravilo je da se upotrebljava niža koncentracija da se optimizira analgezija, a smanji rizik neželjenih efekata.

Tabela 10. Kontinuirana epiduralna analgezija

| Rastvor analgetika | Brzina kont.infuz. ml/h | Bolus doza | Interval zaključav. Min. |
|---|--|-------------------|---|
| <i>OPŠTI REŽIM</i> | | | |
| 0,05% Bupivacain+ 4 µg/ml Fentanila | 4 | 2 | 10 |
| 0,0625% Bupivac.+ 5 µg/ml Fentanila | 4-6 | 3-4 | 10-15 |
| 0,1%Bupivacain + 5 µg/ml Fentanila | 6 | 2 | 10-15 |
| 0,1%Ropivacain + 5 µg/ml Fentanila | 5 | 2 | 20 |
| | | | |
| <i>TORAKALNA HIR.</i> | | | |
| 0,0625% Bupivac. + 5 µg/ml Fentanila | 3-4 | 2-3 | 10-15 |
| | | | |
| <i>ABDOMINAL. HIR.</i> | | | |
| 0,0625% Bupivac. + 5 µg/ml Fentanila | 4-6 | 3-4 | 10-15 |

| | | | |
|--|------------|------------|--------------|
| 0,125% Bupivac.+ 0,5µg/ml Sufentanila | 3-5 | 2-3 | 12 |
| 0,1-0,2%Ropivac. + 2 µg/ml Fentanila | 3-5 | 2-5 | 10-20 |
| <i>HIRURGIJA DONJIH EKSTREM.</i> | | | |
| 0,065%- 0,125%Bupivacain+ 5 µg/ml Fentanila | 4-6 | 3-4 | 10-15 |
| 0,125% Levobupiv.+ 4 µg/ml Fentanila | 4 | 2 | 10 |

Prednosti epiduralne analgezije su mnogostruke, u ortopedskoj hirurgiji je mortalitet smanjen za 30%. Primjena epiduralne analgezije dovodi do bržeg oporavka motiliteta gastrointestinalnog trakta, rane mobilizacije i znatno manje kardiorespiratornih komplikacija. Neurološke komplikacije kod centralnih blokova iznose < 0,4%, a kod perifernih 0,03%. Kod regionalnih anestezija poseban problem predstavlja široka upotreba antiagregacione i antikoagulantne terapije, pa je učestalost nastanka hematoma pri plasiranju igle ili vađenju katetera u porastu. Još uvijek nema univerzalno prihvaćenih stavova i preporuka, kada pristupiti uvođenju igle/katetera ili vađenju katetera kod ovih pacijenata. (11) Opšteprihvaćeni stavovi su:

-kod bolesnika na terapiji aspirinom,NSAID i COX-2 inhibitorima može se pristupiti intervenciji. Ukoliko je u antiagregacionu terapiju uključen Clopidogrel treba sačekati 7 dana, a za tikolopidin 14 dana.

-kod bolesnika na varfarinu, lijek treba isključiti 4-5 dana, pratiti INR da bude niži od 1,4

-kod bolesnika na niskomolekularnom heparinu treba sačekati 12 sati od prethodne doze, a ako se radi o visokim dozama enoksiparina (1mg/kg 2 x dnevno ili 1,5 mg/kg 1 x dnevno) ili dalteparina (preko 120 IJ/kg) sačekati 24 sata.

-nakon heparina treba sačekati 2-4 sata od poslednje doze ili prekida infuzije, a nakon epiduralne intervencije heparin ne davati minimalno nakon 1 sata. (12)

Jedna od komplikacija je i infekcija na mjestu punkcije, može se javiti i epiduralni apsces, posebno kod imunokompromitovanih pacijenata i kod produženog korištenja epiduralnog katetera > 14 dana. Jedna od težih komplikacija je migracija vrha katetera intravaskularno ili intratekalno. Kliničku sliku u ovim slučajevima karakteriše visok spinalni blok, hipotenzija, neurotoksičnost i konvulzije.

Neželjeni efekti neuroaksijalne analgezije

Ovi efekti nastaju primarno zbog lijekova, ali diferencijalno dijagnostički u obzir dolaze: hipovolemija, krvarenje, toksično dejstvo drugih lijekova, infekcija/sepsa, kardiovaskularna nestabilnost, edem pluća. *Mučnina i povraćanje* je česta komplikacija, koja se javlja kod jednokratne doze opioida kod 20-50% pacijenata, a kod kontinuirane infuzije oko 45-80% pacijenata. Učestalost je u direktnoj vezi sa dozom opioida, a vjerovatno nastaje širenjem opioida cerebrospinalnom tečnošću do aree postreme u meduli. U terapiji se koriste: dexametason, ondasetron, droperidol, metoklopramid, nalokson. *Motorni blok* donjih ekstremiteta različitog intenziteta se javlja u 2-3% slučajeva i povlači se izostavljanjem sledeće doze. Ukoliko blok i dalje perzistira u obzir dolaze: spinalni hematoma ili apsces i migriranje katetera u subarahnoidalni prostor. *Pruritus* se javlja kod 60% bolesnika nakon neuroaksijalne upotrebe opioida. Vjerovatno nastaje aktivacijom centra za svrab u meduli. Kod upotrebe fentanila učestalost pruritusa je znatno manja. U terapiji se koriste: nalokson, naltrekson, nalbufin i droperidol. *Hipotenzija* se javlja kod 0,7-7% pacijenata, a nastaje kao posledica blokade simpatičkih vlakana i posebno je izražena kod pacijenata sa hipovolemijom. Hipotenzija se može prevenirati preoperativnom rehidracijom kristaloidima i dodavanjem opioida lokalnom anestetiku, jer je tada incidenca hipotenzije znatno manja. Uvijek je neophodno isključiti druge uzroke hipotenzije, primarno hipovolemiju- iskrvarenje i kardiovaskularnu insuficijenciju. Terapija hipotenzije se vrši nadoknadom volumena i vazokonstriktorima. *Respiratorna depresija* ima incidencu manju od 1%, nastaje cefaličnom difuzijom opioida, a potenciraju je koncentracija, način aplikacije i vrsta opioida. Hidrofilni opiodi imaju veći kapacitet difuzije od lipofilnih, češće se javlja kod starijih osoba, kod pacijenata podvrgnutih ekstenzivnim operativnim zahvatima i kod onih kod kojih se dodaju sedativi i opioidni analgetici. (13) Ukoliko se razvije respiratorna depresija, pacijenti zahtijevaju intenzivan hemodinamski i respiratorni monitoring, a u terapiji se koristi Naloxom u intermitentnoj dozi 0,1-0,4 mg ili kontinuirano 0,5-5 µg/kg/min. *Retencija urina* je češća kod neuroaksijalne analgezije nego kod sistemske, jer dovodi do pada kontraktilnosti m. detrusora. Posebnu grupu čine pacijenti koji imaju prethodno iskustvo sa opioidima rekreativno ili u terapiji hronične bolesti- maligniteti ili zbog zloupotrebe. Terapija bola kod ovih pacijenata treba da bude dobro osmišljena, pri čemu se ljekari trebaju pridržavati nekoliko principa: u postoperativnom periodu ne treba započeti odvikavanje i detoksikaciju (potrebne veće doze analgetika uz objektivnu procjenu bola), prednost dati epiduralnoj analgeziji.

Literatura:

1. Rawal N. Current issues in postoperative pain management. *Eur J Anaesthesiol.* 2016;33(3):160–171.
2. Wu CL, Raja SN. Treatment of acute postoperative pain. *Lancet.* 2011;377(9784):2215–2225.
3. Macrae WA. Chronic post-surgical pain: 10 years on. *Br J Anaesth.* 2008;101(1):77–86.
4. Kehlet H, Jensen TS, Woolf CJ. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet.* 2006;367(9522):1618–1625.
5. Sommer M, de Rijke JM, van Kleef M, et al. The prevalence of postoperative pain in a sample of 1490 surgical inpatients. *Eur J Anaesthesiol.* 2008;25(4):267–274.
6. Apfelbaum JL, Silverstein JH, Chung FF, et al. Practice guidelines for postanesthetic care: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Postanesthetic Care. *Anesthesiology.* 2013;118(2):291–307.
7. Pozek JP, Beausang D, Baratta JL, Viscusi ER. The acute to chronic pain transition: can chronic pain be prevented? *Med Clin North Am.* 2016;100(1):17–30.
8. Gupta A, Bhosale UA, Shah P, Yegnanarayan R, Sardesai S. Comparative pre-emptive analgesic efficacy study of novel antiepileptic agents lamotrigine and topiramate in patients undergoing major surgeries at a tertiary care hospital: a randomized double blind clinical trial. *Ann Neurosci.* 2016;23(3):162–170.
9. Hjermstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, et al; European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC). Studies comparing numerical rating scales, verbal rating scales, and visual analogue scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review. *J Pain Symptom Manage.* 2011;41(6):1073–1093.
10. Constant I, Sabourdin N. Monitoring depth of anesthesia: from consciousness to nociception. A window on subcortical brain activity. *Paediatr Anaesth.* 2015;25(1):73–82.
11. Masel EK, Huber P, Engler T, Watzke HH. Heart rate variability during treatment of breakthrough pain in patients with advanced cancer: a pilot study. *J Pain Res.* 2016;9:1215–1220.

12. Jensen EW, Valencia JF, Lopez A, et al. Monitoring hypnotic effect and nociception with two EEG-derived indices, qCON and qNOX, during general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014;58(8):933–941.
13. Melia U, Gabarron E, Agusti M, et al. Comparison of the qCON and qNOX indices for the assessment of unconsciousness level and noxious stimulation response during surgery. *J Clin Monit Comput*. 2017;31(6):1273–1281.

Bol u porodiljstvu

D.Golić

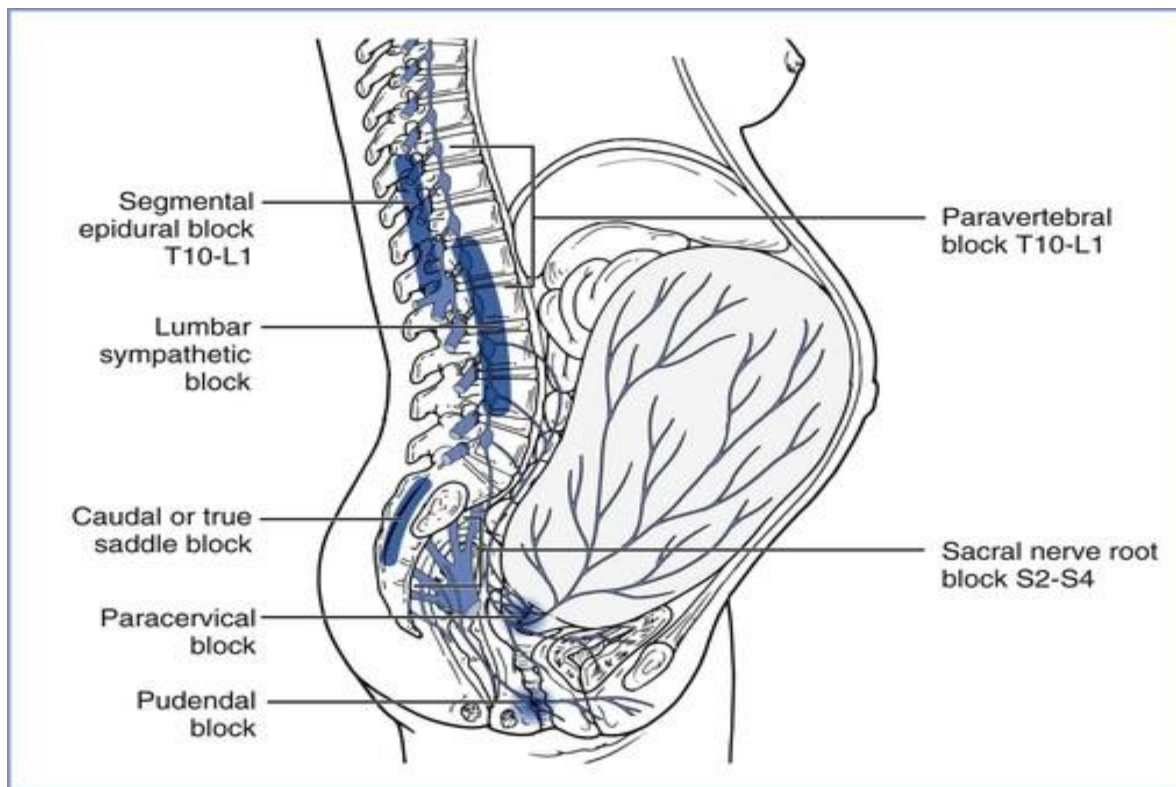
Gotovo sve fiziološke promjene koje nastaju u trudnoći posljedica su visoke razine progesterona i uključuju: 35% povećanje ukupnog volumena krvi, povećanje frekvence srca za 15 otkucaja / min, povećanje minutnog volumena za 40% , povećanje udarnog volumena za 30%, pad perifernog vaskularnog otpora za 15%, povećanje protoka krvi kroz uterus na 500 ml/min, smanjenje venskog povrata krvi iz nogu i mehaničku aortokavalnu kompresiju. Ove promjene u kardiovaskularnom sistemu mogu izazvati dekompenzaciju tokom poroda ili odmah nakon poroda, kod pacijentica koje imaju prateće oboljenje srca, što odgovara vremenu maksimalnog minutnog volumena. Osim toga gubitak krvi tokom poroda iznosi 400-600 ml. Iz svih ovih razloga pacijentice su sklone nastanku ležećeg hipotenzivnog sindroma. Fiziološke promjene na respiratornom traktu se manifestuju povećanom potrošnjom kiseonika u porodu za 100% zbog povećane brzine metabolizma, povećana je minutna ventilacija za 50% zbog povećanog tidal volumena, smanjen je arterijski pCO₂, smanjenje funkcionalnog rezidualnog kapaciteta (FRC) uzrokuje smanjenje kiseoničke rezerve. Sve ovo dovodi do bržeg preuzimanja inhalacionih agensa, smanjenje FRC uz povećanu potrošnju kiseonika povećava rizik od hipoksije, pa je preoksigenacija prije opšte anestezije manje učinkovita. Fiziološke promjene vazdušnog puta manifestuju se otokom sluznice i pogoršanjem Mallampatijevog skora. Sve ovo povećava mogućnost traume gornjih respiratornih puteva prilikom aspiracije ili intubacije, 10 puta povećava incidencu otežane ili onemogućene intubacije i zahtijeva manji endotrahealni tubus. (1,2) Fiziološke promjene CNS dovode do smanjenja minimalne alveolarne koncentracije (MAC) za 25%, smanjenja doze lokalnog anestetika kod regionalnih anestezija, brži početak blokade neurona, pa je dozu inhalacionog i lokalnog anestetika neophodno smanjiti, a povećan je i rizik od toksičnosti lokalnih anestetika. Fiziološke promjene probavnog trakta u trudnoći manifestuju se povećanjem volumena i kiselosti želudačnog sadržaja, kao i smanjenjem kompetencije donjeg ezofagealnog sfinktera, pa je povećana mogućnost aspiracije. Zbog svega ovoga svi pacijenti se tretiraju kao da su na „pun stomak“ i neophodna je profilaksa aspiracije. Povećanje lumbalne lordoze smanjuje interspinozni prostor, a to može otežati primjenu regionalne analgezije. Kada je trudnica u bočnom položaju, proširena mala karlica uzrokuje pomjeranje glave fetusa nadole, što izaziva kranijalno subarahnoidalno širenje anestetika (posebno hiperbaričnog). U toku drugog i trećeg trimestra trudnoće pojačano je širenje hiperbaričnog rastvora u subarahnoidalnom prostoru, pa je neophodna redukcija doze za 25%. Na smanjenje doze utiču i drugi faktori primarno redukcija cerebrospinalnog volumena i širenje vertebralnog venskog pleksusa, te veća osjetljivost nerava na lokalni anestetik. Zbog toga je neophodno epiduralnu segmentnu dozu smanjiti za 30%. Trudnoća pojačava kardiovaskularnu toksičnost lokalnih anestetika. Za vrijeme regionalne anestezije trudnice zahtijevaju veću nadoknadu tečnostima da bi se održala hemodinamska stabilnost, a potrebe za tečnostima se vraćaju u fiziološke vrijednosti 48 sati nakon poroda. Analgezija u akušerstvu ima svoje specifičnosti, jer primjena svakog lijeka mora biti procijenjena sa više aspekata: neželjena dejstva na majku i fetus, tok poroda, kao i rezidualno dejstvo na novorođenče.

U započinjaju poroda učestvuju nervni i hormonski uticaji, te aktivnost imunokompetentnih ćelija, koje oslobađaju medijatore. Medijatori na nivou decidue i plodovih ovojnica dovode do

oslobađanja prostaglandina $F_2\alpha$ i E_2 , koje izaziva kontrakcije. Na porod utiču : porođajne snage (kontrakcije i naponi), porođajni putevi i plod (položaj (situs), nalijeganje ploda (praesentatio) i smješatj ploda (positio). Porod prolazi kroz 4 faze: faza dilatacije, ekspulzije, placentne i hemostaze. Faza dilatacije počinje sa prvim, pravim porođajnim kontrakcijama, a završava se kompletnom dilatacijom grlića materice od 10cm, kod prvorođke prvo porođajno doba traje 8-18 sati, a kod višerođke 5-12 sati. Drugo porođajno doba traje od kompletne dilatacije grlića materice do rađanja ploda. Kod prvorođke traje 2 sata, a kod višerođke oko 1 sat. Proces analgezije treba započeti kod trudnica sa prisutnim bolom u aktivnoj fazi poroda. (3)

Po preporuci Američkog udruženja akušera i ginekologa do 2006. godine opšteprihvaćen stav je bio da analgeziju treba odložiti do dilatacije grlića na 4-5 cm. Od 2007. godine stav je da je u odsustvu medicinske kontraindikacije *zahtjev porodilje* dovoljna medicinska indikacija za porođajnu analgeziju. Glavna indikacija za uvođenje analgezije je bol, a druge indikacije su: hipertenzija, produžen porod, prethodni carski rez i abnormalna fetalna prezentacija (zadnji potiljačni položaj). Kontraindikacije su: neprihvatan pacijenta, psihološki i psihijatrijski nepodobni pacijenti, infekcije na mjestu blokade, akutna oboljenja CNS, alergija na primijenjene lijekove i šok. Komplikacije obuhvataju one povezane sa tehnikom izvođenja i komplikacije povezane sa primijenjenim lijekovima. (4)

Bol u porođaju stimuliše simpatički nervni sistem, što povećava koncentraciju kateholamina i kortizola u serumu, a to dovodi do hiperventilacije i povećane potrošnje kiseonika. Ovo može da oteža utero-placentarni protok i da ugrozi plod. Organi male karlice i spoljne genitalije su inervisani preko centralnog (spinalnog) i autonomnog (vegetativnog) nervnog sistema. Tokom poroda, u zavisnosti od porođajnog doba, razlikuju se vrste bola kao putevi prenošenja. U prvom porođajnom dobu bol nastaje zbog distenzije donjeg segmenta uterusa, dilatacije cerviksa i kontrakcija mišića materice, uglavnom je visceralna. Visceralna bol se prenosi tankim, nemijeliniziranim C vlaknima iz nociceptora do uterusnih, cerviksnih i hipogastričnih nervnih pleksusa i stižu do glavnog simpatičkog lanca. Od simpatičkog lanca vlakna za bol idu do sinapsi u stražnjim rogovima kičmene moždine, pri čemu ulaze u kičmenu moždinu na nivou Th10- L1. Prije ulaska u kičmenu moždinu spajaju se sa rami komunikantes Th10- L1 spinalnih nerava. Ovo spajanje sa spinalnim nervima ima za posledicu javljanje prenesenog bola u donjem dijelu trbuha i lumbosakralnom području. Hemijski medijatori u prenosu ovog bola su: bradikinin, leukotrijeni, prostaglandini, supstanca P i mliječna kiselina. U drugoj fazi poroda dominira somatski bol, kada se javlja porođajna bol, koja nastaje usljed povlačenja i pritiska na parijetalni peritoneum, ligamente uterusa, mokraćnu bešiku, rektum, uretru, lumbosakralni pleksus i fasciju i mišiće poda karlice. (5) Bol se prenosi tankim mijeliniziranim A delta vlaknima. Direktna prisiljava ploda na lumbosakralni pleksus izaziva neuropatsku bol, a rastezanje vagine i perineuma ekscitira grane pudendalnog nerva i n.cutaneus femoris posterior, odakle se impulsi prenose do zadnjih korijenova kičmene moždine na nivou S2-S4. Nervni impulsi iz stražnjih korijenova kičmene moždine prenose spinotalamičkim putem do mozga. Impulsi koji stižu do hipotalamusa i limbičkog sistema izazivaju emocionalnu i autonomnu reakciju na bol.



Slika 1. Inervacija karlice

Metode analgezije u porodu

Za obezbojavanje trudnica tokom poroda koriste se različite nefarmakološke i farmakološke metode. Od nefarmakoloških metoda koriste se: hipnoza, akupunktura, transkutana električna nervna stimulacija-TENS, a od farmakoloških metoda: intravenska i inhalaciona anestezija, lokalna infiltraciona analgezija, parenteralna primjena opioda, sprovodna anestezija, epiduralna analgezija, kombinovana spinalna- epiduralna analgezija. (6)

Za *intravensku anesteziju* se najčešće koriste: morfin, fentanil, alfentanil i remifentanil, pri čemu je poželjnije koristiti lijekove ultrakratkog dejstva (alfentanil i remifentanil) zbog minimalnih efekata na majku i plod. Intravenska analgezija se može provoditi i kao pacijent kontrolisana. Indikovana je u slučajevima kada je kontraindikovana epiduralna analgezija. Prednosti intravenske analgezije su: jednostavnost, niska cijena i izbjegavanje komplikacija regionalnog bloka, a mane su: prelazak opioda kroz placentu, sedacija majke i ploda, muka i povraćanje, dozno zavisna depresija majke i ploda i neodgovarajući odgovor na bol.

Tabela 1. Lijekovi za intravensku analgeziju u akušerstvu

| Lijek | Doza | Početak djelov. | Dužina djelov. | Napomena |
|--------------|---|-----------------------------|----------------|------------------------------------|
| Pethidine | 10-20mg IM,IV | 2-3 min.IV 10-15 min IM | 2-3 sati | Izaziva sedaciju i resp. depresiju |
| Morphine | 2-5 mg IV 5-10mg IM | 3-5 min IV 20-40 min. IV | 3-4 sata | Veća resp. depresija novorođ. |
| Fentanyl | 25-50 µg IV 100 µg IM | 2-3 min IV 10 min IM | 30-60 minuta | Manja depresija nego Petidina |
| Ketamine | 10-15mg svakih 2-5min.(max 1mg/kg ili 100 mg kroz 30 min. | | | Ne kod preeklampsija |
| Remifentanyl | Bolus 25-50 µg prekid 2-3 min Inf.0,5 µg/kg/min | | | |

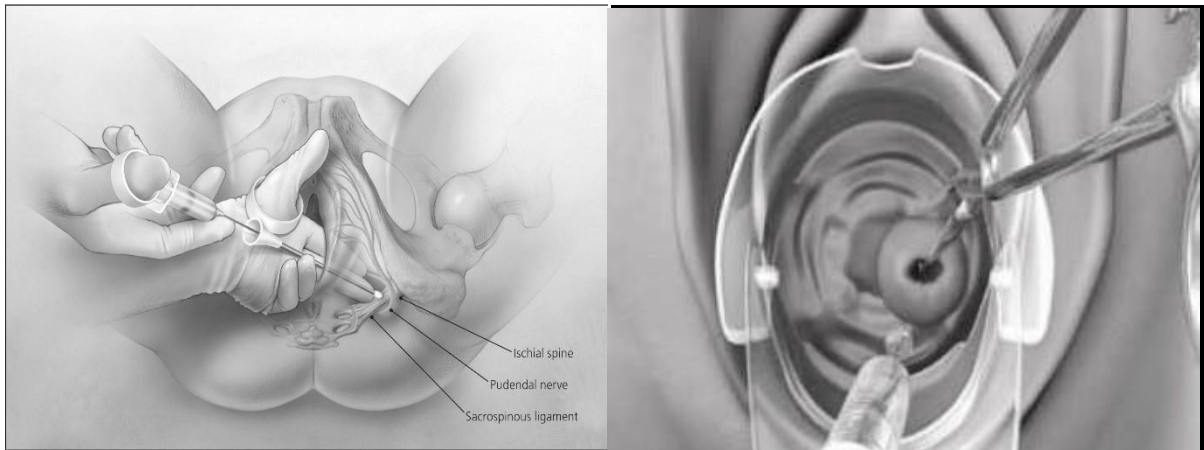
Fentanyl se primijenjuje u inicijalnoj dozi od 50-100 µg, a dodatni bolusi su od 20-25 µg, minimalna pauza između dva bolusa treba da iznosi 5 minuta, izaziva respiratornu depresiju novorođenčeta, te je neophodan monitoring novorođenčeta 12 sati nakon poroda. Remifentanil je zbog brzog nastanka i prekida dejstva gotovo idealan za intravensku analgeziju. Bolus doza iznosi 25-50 µg, a interval između dva bolusa je minimalno 2 minuta, s obzirom da postoji mogućnost respiratorne depresije porodilje, neophodna je oksigenoterapija i monitoring saturacije. Kod neonatalnih efekata ordiniranja opijata porodilji ordinira se novorođenčetu naloxone 0,1 mg/kg intravenski. (6)

Kao jedini *inhalacioni agens* koristi se azot-oksidul u smjesi sa kiseonikom u koncentraciji 50% (Entonox). Analgezija nastaje za 20-30 sekundi nakon prvog udaha, pa se preporučuje da porodilja udiše gas čim osjeti da počinje kontrakcija, a prekine udisanje kad kontrakcija počinje da slabi. Majka ostaje budna, očuvanih refleksa. Od drugih inhalacionih anestetika mogu se

koristiti: Sevofluran 0,8%, Isofluran 0,2-0,25%, Enfluran 0,25-1,25% i Desfluran 0,2 %. Loša strana primjene inhalacionih anestetika je smanjenje kontraktilnosti uterusa.

Lokalna infiltraciona analgezija se koristi za infiltraciju polja epiziotomije i mjesta oko povrede, pri čemu se najčešće upotrebljava 1-2% Lydocain u količini od 15-20 ml.

Sprovodna analgezija se provodi primjenom pudendalnog (perinealnog) i paracervikalnog bloka



Slika 2. Pudendalni i paracervikalni blok (pruzeto:researchgate. Com)

Pudendalna blokada blokira n.pudendalis koji inervira međicu, anus, srednji i donji dio vulve, koristi se u drugom porođajnom dobu da bi olakšao porod, omogućio primjenu forcepsa, vakuma i epiziotomije. Paracervikalna blokada se rijetko koristi i blokira senzorna nervna vlakna iz maternice, grlića i gornjeg dijela vagine, koja se skupljaju u Frankenhauserovom ganglionu, koji je neposredno uz grlić materice. (7) *Epiduralna (periduralna) lumbalna analgezija*

Epiduralna analgezija je najčešća metoda analgezije u akušerstvu, jer omogućava najbolju analgeziju za prvi i drugo porođajno doba, kao i postporođajnu analgeziju. Pri postavljanju epiduralnog katetera treba voditi računa da je za kontrakcije uterusa i dilataciju cerviksa neophodno blokirati segment Th10-L1, a za vaginalnu i perinealnu distenziju segment S2-S4. Epiduralna analgezija u akušerstvu ima specifičnosti, koje se odnose na momenat postavljanja periduralnog katetera, vrstu i koncentraciju lokalnog anestetika i prilagođavanje doze anestetika u zavisnosti od faze poroda. Bol predstavlja glavnu indikaciju za početak analgezije i analgezija započinje sa aktivnom fazom dilatacije. U akušerstvu se najčešće koristi lokalni anestetik amido tipa *bupivacain* u dozi od 0,35 mg/kg pri čemu postiže selektivnu blokadu senzornih neurona, dok su motorni neuroni zbog svoje debljine manje zahvaćeni. U majčinoj krvi preko 90% bupivacaina se vezuje za proteine plazme (alfa-1 acid glukoprotein), te je prolaz bupivacaina kroz utero-placentarnu barijeru minimalan, a osim toga, koncentracija alfa-1 acid glukoproteina u fetalnoj krvi je izuzetno niska. (8) Noviji lokalni anestetici, *Ropivacain* i *Levobupivacain*, su manje kardiotoksični i izazivaju manju motornu blokadu. Da bi se smanjila ukupna doza

lokalnog anestetika, dodaju se *adjuvanti:opioidi, epinefrin, magnezijum sulfat i prostigmin*. Na taj način se doza lokalnog anestetika smanjuje za 25-50%. (9)

Postupak

Nakon postavljanja epiduralnog katetera i provjere položaja test dozom 0,25% bupivacaina ili 2% lidocaina ordinira se 15 ml lokalnog anestetika za popunjavanje epiduralnog prostora, pri čemu se koristi niskodozni lokalni anestetik (napr. 0,1% bupivacain + fentanil 2 µg/ml). Nakon toga neophodna je opservacija pacijentice (primarno visina bloka) kao i neinvazivni monitoring, uz često praćenje krvnog pritiska. Nakon početne doze održavanje epiduralne analgezije se može vršiti na nekoliko načina: manuelni bolusi, kontinuirana epiduralna analgezija, pacijent kontrolisana epiduralna nalgezija (PCEA) i kompjuter integrisana pacijent kontroliana epiduralna analgezija(CI PCA). *Manuelni bolusi* podrazumijevaju manuelno dodavanje najčešće po 5 ml niskodozne mješavine na oko pola sata. Preporuka je da se za mješavinu koristi 0,125% bupivacaina, jer je primjena 0,25% bupivacaina bila povezana sa većom incidencom komplikacija (neočekivano visok blok, motorna blokada donjih ekstremiteta i veću učestalost akušerskih intervencija). *Kontinuirana epiduralna infuzija* se koristi za održavanje epiduralne analgezije brzinom 8-16 ml/h rastvora 0,1% bupivacaina i fentanila 2 µg/ml. *PCEA* je pouzdana i efikasna metoda, ali pacijentice često zbog straha od predoziranja ne dodaju anestetik, pa može doći do proboja bola. (10) *CI PCA* je tehnika održavanja epiduralne analgezije upotrebom sofisticiranih pumpi, koje preračunavaju potrošnju anestetika nakon svakog sata i povećavaju ili smanjuju bazalnu infuziju na osnovu potrošnje anestetika u prehodnom satu.

Kombinovana spinalno-epiduralna analgezija

Ova tehnika analgezije kombinuje prednosti spinalne (brz nastanak dejstva) i epiduralne analgezije (održavanje analgezije preko katetera). U toku prvog porođajnog doba, zbog brzog nastanka dejstva, spinalna doza obezbjeđuje bolju analgeziju od epiduralne.

Literatura:

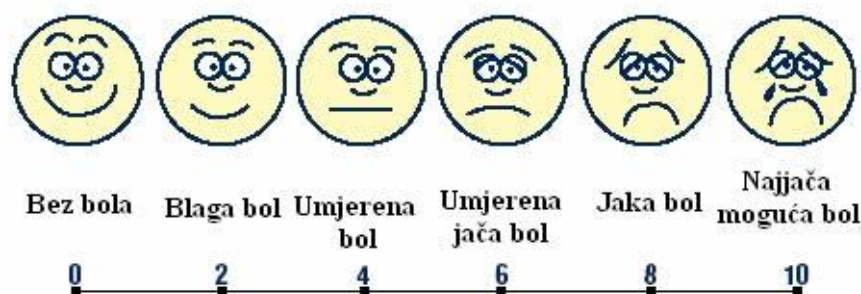
1. Attanasio L, Kozhimannil KB, Jou J, McPherson ME, Camann W. Women's experiences with neuraxial labor analgesia in the listening to mothers II survey: a content analysis of open-ended responses. *Anesth Analg.* 2015.
2. Larsson J, Holmström IK. How excellent anaesthetists perform in the operating theatre: a qualitative study on non-technical skills. *Br J Anaesth.* 2013.
3. Richardson MG, Lopez BM, Baysinger CL, Shotwell MS, Chestnut DH. Nitrous oxide during labor: maternal satisfaction does not depend on analgesic effectiveness. *Anesth Analg.* 2017.

4. The current place of nitrous oxide in clinical practice. An expert-based task force consensus statement of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.* 2015;32:14.
5. Likis FE, Andrews JC, Collins MR, et al. Nitrous oxide for the management of labor pain: a systematic review. *Anesth Analg.* 2014.
6. Likis FE, Andrews JA, Collins MR, et al. *Nitrous Oxide for the Management of Labor Pain. Comparative Effectiveness Review No. 67 (Prepared by the Vanderbilt Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10065-I).* 2012. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality
7. Barbieri RL, Camann W, McGovern C. Nitrous oxide for labor pain: should your birthing unit make nitrous oxide available for your laboring patients? *OBG Management.* 2014;26:1014
8. Hodnett ED. Pain and women's satisfaction with the experience of childbirth: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186:S160S172.
9. Kannan S, Jamison RN, Datta S. Maternal satisfaction and pain control in women electing natural childbirth. *Reg Anesth Pain Med.* 2001;26:468472.
10. Frauenfelder S, van Rijn R, Radder CM, de Vries MC, Dijkman LM, Godfried MB. Patient satisfaction between remifentanyl patient-controlled analgesia and epidural analgesia for labor pain. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015;94:10141021.

BOL U DJEČIJEM UZRASTU

D.Golić

Terapija bola u dječijoj dobi postigla je veliki napredak u posljednja dva desetljeća zahvaljujući razvoju novih metoda i standardizovanom primjenom skala za procjenu bola specifičnih za djecu. Prije toga, adekvatna procjena i liječenje bola kod djece zaostajalo je za analgezijom odraslih zbog nedostatka kliničkog znanja, nedovoljnih pedijatrijskih istraživanja i straha od opioidnih nuspojava i ovisnosti. Procjena intenziteta bola ključna je komponenta liječenja bola kod svakog pacijenta. Klinički su dostupne razne skale i ljestvice za procjenu intenziteta bola. Postoji nekoliko skala, koje se upotrebljavaju u zavisnosti od uzrasta djeteta, ali je najčešće u upotrebi Wong-Baker skala izraza lica.



Skala za određivanje jačine bola

Ukoliko je iz bilo kog razloga nemoguće ocijeniti jačinu bola izrazom lica, koriste se različite skale ponašanja i opservacije, a one uključuju motorni i verbalni odgovor na bol, te promjene fizioloških parametara na bolnu stimulaciju i dizajnirane su u odnosu na uzrast djeteta. Cries skala se upotrebljava kod novorođenčadi i uključuje plač, potrebu za kiseonikom za vrijeme plača, promjene u pulsu i pritisku za vrijeme plača, ekspresiju lica i budnost djeteta. (Tabela 1) (1) Ako je vrijednost cries skale > od 6 postoji bol.

Tabela 1. Cries skala za postoperativnu bol

| | | | |
|--|-----------------------------------|--|---|
| Plač | Ne | Visokog tona | Neutješan |
| Potreba za O ₂ za sat > 95% | Ne | FiO ₂ <30% | FiO ₂ >30 |
| Porast vitalnih znak. | Puls i pritisak kao preoperativno | 20% povećanje pulsa i pritiska u odnosu na preoperativno | > 20% povećanje pulsa i pritiska u odnosu na preoperat. |
| Ekspresija | nema | Grimase | Grimase, jecaji |
| Budnost | spava | Učestalo budno | Budan |
| Ocjena | 0 | 1 | 2 |

Od 1980-ih postaje sve očiglednije da fetus i novorođenče percipiraju i reagiraju na bol. Ako je bol dugotrajna ili se ponavlja, sistem bola u razvoju može se trajno modifikovati, što rezultira izmijenjenom obradom na razini kičmene moždine i supraspinalno. Tokom posljednjih nekoliko godina, dokazi iz kliničkih i pretkliničkih istraživanja pokazali su da su novorođenčad osjetljivija na bol od starije novorođenčadi, djece i odraslih.(2) Za zdravu novorođenčad bolna iskustva ograničena su na ubod pete ili venepunkciju ili intramuskularne injekcije vitamina K ili vakcine. Prijevremeno rođena djeca kao i bolesna djeca izložena su ponovljenim, bolnim procedurama i opsežnom oštećenju tkiva kod operativnih zahvata. Dakle, u vrijeme kada većina zdrave donošene djece uči o svom okruženju, a nedonoščad raste u zaštitnom okolišu inkubatora, približno 8% novorođenčadi suočava se sa bolom koji će, ako se ne liječi, ometati normalan rast i razvoj. (3) Mnogobrojni rezultati kliničkih i eksperimentalnih studija ukazuju na potrebu za pružanjem odgovarajuće analgezije/anestezije za novorođenčad koja se podvrgavaju invazivnim postupcima (medicinskim, hirurškim, dijagnostičkim i terapijskim) ili razvijaju stanja povezana sa značajnom komponentom bola (npr. Opekotine kože, nekrotizirajući enterokolitis).

Razvoj nocicepcije u fetusa i novorođenčeta

Elektronska mikroskopija i imunocitohemijske studije pokazuju da razvoj različitih vrsta ćelija u kičmenoj moždini (zajedno s njihovim laminarnim rasporedom, sinaptičkim međusobnim vezama i specifičnim neurotransmiterskim mjehurićima) započinje prije 13 do 14 sedmice trudnoće, a završava do 30 sedmice. (4) Transmisija bolnog impulsa kod neonatusa se vrši preko nemijeliniziranih C-vlakana, dok su A-delta vlakna tanko mijelinizirana. Nekompletna mijelinizacija dovodi do sporijeg provođenja impulsa, ali je kod neonatusa kraća distanca od mjesta bolnog podržaja do mozga. Inhibitorni putevi se razvijaju nakon poroda. Zbog toga je prag za odgovor na stimulaciju kože niži kod neonatusa. To znači da prematurusi i neonatusi opažaju bol intenzivnije nego adolescenti i odrasli, jer su njihovi descedentni kontrolni mehanizmi nezreli, što ograničava njihovu sposobnost da moduliraju bol.(5) Nedostatak mijelinizacije često se navodi kao razlog zbog kojeg novorođenčad nije sposobna osjećati bol. No, čak se i u perifernim živcima odraslih, nociceptivni impulsi prenose kroz nemijelinizirana (C-polimodalna) i tanko mijelinizirana (A-delta) vlakna. Štoviše, putevi bola do kičmene moždine, moždanog stabla i talamusa potpuno su mijelinizirani do 30 sedmice; dok su talamo-kortikalna bolna vlakna u stražnjem udu unutarnje kapsule i corona radiata mijelinizirana do 37. sedmice. Identifikovane su razne supstance za prenos i kontrolu bola, ali supstanca P je ona koja je najbolje istražena. Endogeni opiodi oslobađaju se u ljudskom fetusu pri rođenju i kao odgovor na fetalni i neonatalni stres. (6) Promjene tokom bola kod djece se manifestuju: promjene u otkucajima srca, oksigenaciji i znojenju dlanova primijećene su kod novorođenčadi koja su podvrgnuta bolnim kliničkim postupcima. Veličina promjena u srčanom ritmu bila je povezana s intenzitetom i trajanjem podražaja te s individualnim temperamentima beba. Tokom različitih hirurških zahvata u novorođenčadi primijećene su velike fluktuacije oksigenacije iznad i ispod proizvoljnog "sigurnog" raspona od 50 do 100 mm Hg. Intubacija bez sedacije i analgezije kod prematurusa i donošene novorođenčadi uzrokovala je značajnu hipoksemiju, zajedno s porastom arterijskog krvnog pritiska i intrakranijalnog pritiska. Da bi se ovo izbjeglo neophodno je ordinirati sedativ i analgetik, prije svake bolne intervencije. Aktivnost renina u plazmi povećala se nakon venepunkcije u terminske novorođenčadi. U prijevremeno rođene novorođenčadi, na ventilatoru i prilikom endotrahealne aspiracije dokazana su značajna

povećanja adrenalina i noradrenalina u plazmi; ovaj je odgovor smanjen ako su novorođenčad sedirana. U novorođenčadi koja se podvrgavaju obrezivanju bez anestezije, razina kortizola u plazmi se značajno povećala tokom i nakon zahvata. Neonatusi i donošena novorođenčad koja su operisana u minimalnoj anesteziji zabilježila su značajno oslobađanje kateholamina, hormona rasta, glukagona, kortizola, aldosterona i drugih kortikosteroida, kao i suzbijanje lučenja inzulina. Ovi rezultati ukazuju da su nociceptivni podražaji tokom operacije izvedene uz minimalnu anesteziju odgovorni za masivnu stres reakcije novorođenčadi. (7) Bol može pogoršati već narušena fiziološka stanja poput hipoksije, hiperkarbije, acidoze, hiperglikemije ili respiratornog poremećaja. Bebe koje su primile dobru periperativnu analgeziju pokazale su stabilan tok i brži oporavak.

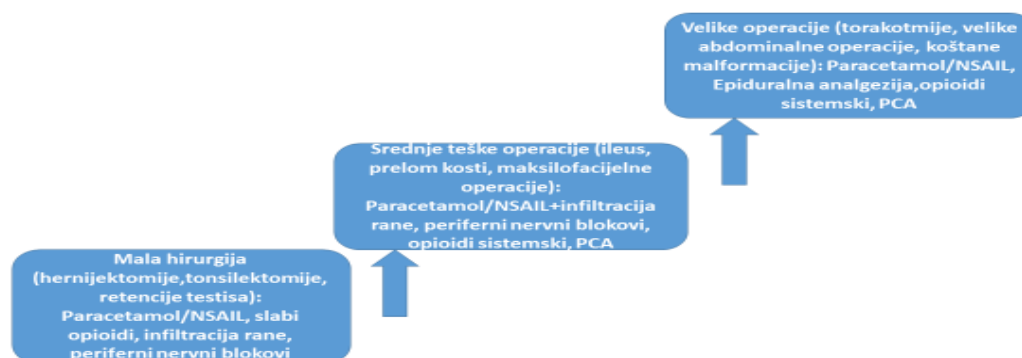
Opšta načela u prevenciji i liječenju bola u novorođenčadi:

1. Neuroanatomske komponente i neuroendokrini sistemi dovoljno su razvijeni da omogućuju prijenos bolnih podražaja u novorođenčeta.
2. Bolovi u novorođenčadi često se ne prepoznaju i ne liječe. Novorođenčad osjeća bol, a analgeziju treba propisati kada je to indicirano.
3. Ako je postupak bolan kod odraslih, trebalo bi ga smatrati bolnim kod novorođenčadi, čak i ako su nedonoščad.
4. U uporedbi sa starijim dobnim skupinama, novorođenčad može imati veću osjetljivost na bol i osjetljivija su na dugoročne učinke bolne stimulacije.
5. Adekvatno liječenje boli može biti povezano sa smanjenjem kliničkih komplikacija i smanjenom smrtnošću.
6. Sedacija ne ublažava bol, a može prikriti odgovor novorođenčeta na bol.
7. Nedostatak odgovora u ponašanju (uključujući plač i kretanje) ne mora nužno ukazivati na nedostatak bola.
8. Jačina bola i učinci analgezije mogu se procijeniti u novorođenčadi. Zdravstveni radnici odgovorni su za pružanje sistemskog pristupa upravljanju boli, uključujući procjenu, prevenciju i liječenje bola u novorođenčadi.
9. Liječenje treba uključivati odgovarajuću upotrebu nefarmakoloških i farmakoloških metoda. (8)

Svjetska Zdravstvena Organizacija je objavila vodiče za terapiju bola u pedijatrijskoj populaciji, koja sadrži 4 principa: primjena terapije u dva koraka, doziranje u redovnom intervalu, a ne prema potrebi, adekvatan put unosa i individualno prilagođavanje terapije. (9) Primjena terapije u dva koraka (two-step strategy) podrazumijeva ordiniranje analgetika prema jačini bola. Za bol na skali od 1-3 ordinirati Paracetamol, za umjeren i jak bol opioid (uz Paracetamol, kao prvi izbor morfin za srednje jak bol niske doze, a jaki bol visoke doze). Dijetetu treba ordinirati analgetik u jednakim vremenskim intervalima, a kod proboga bola ordinirati dodatnu dozu. Preporuka je da se insistira na peroralnom unosu analgetika kad god je to moguće, a da se izbjegava intramuskularni način ordiniranja. Doziranje je krajnje individualno sa ciljem da se obezbjedi dobra analgezija uz što manje neželjenih efekata.

Liječenje akutnog dječijeg bola karakteriše multimodalni ili „uravnoteženi“ pristup u kojem se kombinuju manje doze opioidnih i neopiodnih analgetika, poput nesteroidnih antiupalnih lijekova (NSAID), lokalnih anestetika, antagonista N-metil-D-aspartata (NMDA), i $\alpha 2$ -adrenergičkih agonista, kako bi se povećala kontrola bola i svele na minimum štetne nuspojave izazvane lijekovima. Treba znati da određeni postupci "bole" više od drugih i da, uprkos našim najboljim naporima, nije uvijek moguće postići "bezbolnost", iako bi to uvijek trebao biti cilj. Uz to, multimodalni pristup koristi i nefarmakološke, komplementarne i alternativne medicinske terapije. Te tehnike uključuju dojenje, oralno saharozu, transkutanu električnu nervnu stimulaciju-TENS stimulaciju, akupunkturu, terapijsku masažu, itd. *Oralna saharoza*; Oralna saharoza se koristila za smirenje i smanjenje bola u novorođenčadi tokom prošlog stoljeća, pa čak i prije ovog vremena. 1991. Blass je objavio da 2 ml 12% saharoze u poređenju sa 2 ml vode značajno smanjuje vrijeme plakanja tokom uboda pete i obrezivanja. Smatra se da je osnovni mehanizam analgetičkih učinaka otopina slatkog okusa posljedica oralnog oslobađanja endogenih opioda. (10) Učinci slatkog okusa dostižu vrhunac dvije minute nakon primjene i traju oko pet do osam minuta i zavise o kontaktu s jezikom, a ne o gutanju slatkog rastvora. Upotreba oralne saharoze je indikovana kod kratkotrajnih procedura (intravenski pristup, IM injekcija, lumbalna punkcija, manje šivanje, uzimanje arterijske ili venske krvi, aspiracija, kateterizacija mokraćne bešike). Doziranje: intubirana novorođenčad, prematurusi 0,1 ml, novorođenčad > 2000 g 0,1-0,5 ml. Istovremenom primjenom različitih nefarmakoloških tehnika postiže se veća klinička djelotvornost. (11)

Proceduralna bol često je zaboravljeni i zanemareni aspekt bola kod djece primljene u bolnicu. Razne intervencije i postupci, od kojih se neki rade više puta, tjeskobnom djetetu mogu nanijeti bol ili ih dijete osjeća bolno (npr. Kanile, flebotomija, lumbalna punkcija i previjanje i čišćenje rana). Bitno je objasniti postupke, pripremiti i razuvjeriti dijete i roditelje. Jednostavne tehnike poput kreme za lokalnu anesteziju i terapije igranjem / ometanjem mogu pomoći u mnogim situacijama. Neki će pacijenti također trebati formalnu psihološku podršku ili farmakološka pomagala poput sedacije ili azotnog oksida (N₂O). I na kraju, ako je neophodna sedacija ili N₂O, treba biti dostupna odgovarajuća oprema za hitne slučajeve, uključujući kisik, aspiracionu pumpu, pribor za intubaciju i odgovarajuće osoblje. Strategije liječenja bola za jednodnevnu hirurgiju uključuju lokalnu infiltraciju, regionalne blokade, jednostavne analgetike (npr. acetaminofen / paracetamol, NSAIDS i "blaži" opiodi poput kodeina ili tramadola, ako je potrebno). Treba izbjegavati "jake" opioide, iako nisu kontraindikovani. (12) Slika 2



Slika 2. Stepenast pristup u liječenju bola kod djece

Analgetici s antipiretičkom aktivnošću ili nonopioidni („slabiji“) analgetici

"Slabiji" ili blaži analgetici s antipiretičkim djelovanjem, od kojih su klasični primjeri acetaminofen, ibuprofen, naproksen i diklofenak, čine heterogenu skupinu NSAID-a koji su neopioidni analgetici (tabela 1). Osiguravaju ublažavanje blage boli (na skali 1-3) prvenstveno blokiranjem periferne i središnje proizvodnje prostaglandina inhibiranjem ciklooksigenaze tipa I i II. Ova analgetička sredstva daju se primarno enteralno oralnim ili rektalnim putem, a posebno su korisna kod upalnih, koštanih i reumatskih bolova. Parenteralno primijenjeni acetaminofen i NSAID, poput ketorolaka, dostupni su za upotrebu u djece kod kojih oralni ili rektalni put primjene nisu mogući. Nažalost, bez obzira na dozu, neopioidni analgetici postižu "stropni učinak", iznad kojeg bol ne mogu umanjiti samo ovi lijekovi. Zbog toga se ovi slabiji analgetici smatraju osnovnim gradivnim blokovima u multimodalnom terapijskom pristupu i često se daju u kombinaciji s opioidima kao što su kodein, oksikodon, hidrokodon ili tramadol. Aspirin je u velikoj mjeri napušten u dječjoj praksi zbog njegove moguće uloge u Reyeovom sindromu, njegovih učinaka na funkciju trombocita i njegovih nadražujućih svojstava u želucu.

Najčešći neopioidni analgetik u pedijatrijskoj praksi ostaje *acetaminofen (Paracetamol)*. Za razliku od NSAID-a, acetaminofen djeluje primarno centralno i ima minimalno, antiupalno djelovanje. Kad se daje u normalnim dozama (10–15 mg/ kg – 1, PO), acetaminofen je izuzetno siguran i ima vrlo malo ozbiljnih nuspojava. Antipiretik je, kao i svim enteralno primijenjenim NSAID-ima, potrebno je oko 30 minuta da pruži zadovoljavajuću analgeziju. (13) Bez obzira na put unošenja, kako bi se spriječila hepatotoksičnost, dnevna maksimalna doza acetaminofena u nedonoščadi, novorođenčadi i starijeg djeteta iznosi 30, 60, odnosno 80 mg / kg . Maksimalna doza za odrasle je 4 g / dan. Otkriće najmanje dva izoenzima ciklooksigenaze (COX), koji se nazivaju COX-1 i COX-2, povećalo je naše znanje o nesteroidnim antiinflamatornim lijekovima. Ova dva izoenzima COX dijele strukturne i enzimske sličnosti, ali se mogu razlikovati po svojim funkcijama. Zaštitni prostaglandini, koji čuvaju integritet želučane sluznice i održavaju normalnu bubrežnu funkciju u oštećenom bubregu, sintetiziraju se COX-1. COX-2 je inducibilna izoforma. Inducirajući podražaji uključuju antiinflamatorne citokine i faktore rasta, što implicira ulogu COX-2 u upali i kontroli ćelijskog rasta. Uz indukciju COX-2 u upalnim lezijama, COX-2 je konstitutivno prisutan u mozgu i leđnoj moždini, gdje može biti uključen u prenos impulsa, posebno kod bola i vrućice. Otkriće COX-2 omogućilo je dizajn lijekova koji smanjuju upalu bez uklanjanja zaštitnih prostaglandina u želucu i bubrezima koje proizvodi COX-1. Zapravo je razvijanje specifičnijeg inhibitora COX-2 važan cilj mnogih istraživanja lijekova, jer ova klasa lijekova ima sva antiinflamatorna i analgetička svojstva koja se žele u lijeku bez ikakvih gastrointestinalnih i antitrombocitnih nuspojava. Nažalost, sve veća kontroverza u vezi s potencijalnim nepovoljnim kardiovaskularnim rizicima produljene upotrebe inhibitora COX-2 smanjila je velik dio entuzijazma za ove lijekove i dovela do uklanjanja rofekoksiba s tržišta od strane proizvođača. (14) Ostali NSAID, posebno diklofenak, sada se suočavaju sa sličnim problemom. Mnogi ortopedi također su primjetili negativan efekat svih nesteroidnih antiinflamatornih lijekova na rast i zacjeljivanje kostiju. Iako su neki dječji ortopedi preporučili da se ti lijekovi ne koriste kod pacijenata u postoperativnom razdoblju, stav je da, uprkos kontroverzama, NSAID ostaju djelotvorni i korisni lijekovi u liječenju akutne boli kod djece, kada se racionalno i kratko koriste.

1. Tabela 1. Doze Paracetamola i NSAIL

| Lijek | Prematurus | Neonatus | <50 kg;<12 god. | >50 kg;>12god. |
|--|---|---|--|---|
| Paracetamol (PO-per os PR-per recti) | 15mg/kg PO/PR na 8 sati (max 60 mg/kg/day) | 15mg/kg PO/PR na 6 sati (max 60 mg/kg/day) | 15–20 mg/kg PO/PR ^{bc} na 4–6 sati(max90 mg/kg/day) | 1g PO/PR na 4– 6 sati (max 4 g/dan) |
| Paracetamol IV | 7.5mg/kg IV na 8 sati (max 25 mg/kg/day) | 7.5 mg/kg IV na 6 sati (max 30 mg/kg/day) | 15mg/kg, IV ^b na6 h max60mg/kg/day) | 15 mg/kg IV na 6 sati(max. 1 g) |
| Ibuprofen | Ne preporučuje | Ne preporučuje | < 3mjeseca 5mg/kg PO na 8 sati > 3mjeseca 10 mg/kg PO na 8 sati | 400 mg PO na 8 sati |
| Diklofenak | Ne preporučuje | Ne preporučuje | > 6mjeseci 1mg/kg PO/PR na 8 sati | 50 mg PO/PR na 8 sati |
| Naproxen | Ne preporučuje | Ne preporučuje | 5 mg/kg na 12 sati | 5mg/kg na 12 sati (max 1g/day) |

b Doze na temelju težine u pretilih bolesnika ili na temelju dobi u bolesnika s prekomjernom tjelesnom težinom možda će trebati smanjiti kako bi se izbjeglo predoziranje.

c A može se koristiti veća doza acetaminofen 20 mg / kg PO / PR svakih 6 sati kada se bol ne kontrolira standardnom dozom (15 mg / kg) kada ne postoje kontraindikacije. Ovu dozu treba pregledavati svaka 24 sata. Utovarne doze se ne preporučuju kako bi se smanjila mogućnost pogreške. PO-per os; PR-per recti.

Opioidni analgetici

Terapija opioidima temelj je liječenja akutne proceduralne i postoperativne boli u dječjoj populaciji, a također je indikovana kod ozbiljnih i iscrpljujućih hroničnih bolova. Uprkos blagodetima opioida u liječenju bola, opioidi su povezani s nizom nuspojava, uključujući respiratornu depresiju, zatvor, kognitivnu disfunkciju i psihijatrijske popratne bolesti. Stalna upotreba opioida također je povezana sa tolerancijom i ovisnošću, kao i pojačanom senzibilizacijom bola. Sve ovo je dovelo do preporuke da se prije uključivanja opioida u terapiju bola procijene benefiti i štetni efekti terapije.

Izbor opioidnih lijekova

Pri odlučivanju koji je opioidni analgetik prikladan djetetu sa bolovima uzimaju se u obzir mnogi faktori. To uključuje intenzitet bola, dob pacijenta, prateća oboljenja, potencijalne interakcije s lijekovima, istoriju bolesti, sklonost ljekara, sklonost pacijenta i način primjene. Neki se opioidi preferiraju nad drugima, a neki mogu biti nedostupni, ovisno o instituciji, zemlji

ili kontinentu, iz razloga koji nisu u potpunosti razumljivi. Zamisao da su neki opiodi "slabi" (npr. Kodein), a drugi "jaki" (npr. Morfij) zastarjela je. Svi opiodi mogu liječiti bol bez obzira na intenzitet, ako se doza prilagodi na odgovarajući način. U ekvipotentnim dozama, većina opioda ima slične učinke i nuspojave. (15)

Uobičajeni oralni opiodi: kodein, oksikodon, hidrokodon, morfij i tramadol

Kodein, oksikodon i hidrokodon su opiodi koji se često koriste za liječenje bola kod djece i odraslih, posebno manje jake boli i kada pacijenti prelaze iz parenteralnih u enteralne opioide (vidi tabelu 2). Morfij se obično koristi u liječenju hroničnog bola (npr. Karcinoma). Kodein, oksikodon i hidrokodon najčešće se primjenjuju u oralnom obliku, obično u kombinaciji s acetaminofenom ili aspirinom. Nažalost, vrlo je malo, ako ih uopšte ima, farmakokinetičkih ili dinamičkih studija provedeno na djeci, a većina smjernica za doziranje temelji se na kliničkim iskustvima. U ekvipotentnim dozama kodein, oksikodon, hidrokodon i morfij jednaki su i kao analgetici i kao depresivi za disanje. Uz to, ti lijekovi imaju zajedničke učinke na centralni nervni sistem, uključujući sedaciju, respiratornu depresiju i stimulaciju hemoreceptorske okidačke zone u moždanom stablu, što je posebno izraženo kod kodeina. Mučnina i povraćanje su manje zastupljeni kod oksikodona i hidrokodona. Nakon oralnog uzimanja Kodein, hidrokodon i oksikodon imaju bioraspodivnost od približno 60%. Analgetički učinci javljaju se već 20 minuta nakon uzimanja, a maksimum dosežu nakon 60–120 minuta. Poluvrijeme eliminacije u plazmi je 2,5–4 sata. Kodein prolazi gotovo potpuni metabolizam u jetri prije konačnog izlučivanja mokraćom. Otprilike 10% kodeina metabolizuje se u morfij (CYP2D6), a upravo je tih 10% odgovorno za analgetički učinak kodeina. Zanimljivo je da približno 10% populacije i novorođenčad ne može metabolizovati kodein u morfij, pa kod ovih pacijenata kodein izaziva veoma slabu analgeziju. Codeine treba posebno spomenuti, jer je njegova upotreba podvrgnuta pojačanom nadzoru. Zabilježeno je nekoliko slučajeva smrtnih ishoda i po život opasnih epizoda respiratorne depresije kod djece koja su citokrom P450 CYP2D6 "ultrabrzi metabolizatori" i kojima su davani kodein nakon tonzilektomije ili adenoidektomije u liječenju opstruktivne apneje u snu. Enzim CYP2D6 podložan je genetskom polimorfizmu. Imajući višestruke kopije gena, neki pacijenti brže metaboliziraju kodein (i stoga se nazivaju "ultrabrzi metabolizatori") i zbog toga imaju povećani rizik od pojave toksičnosti morfija, tj. respiratorne depresije. Prevalencija „ultrabrzih metabolizatora“ varira ovisno o etničkoj pripadnosti, od samo 0% –2% kod Azijata do čak 10% –16% kod Etiopljana i Arapa. Trenutni stav o upotrebi kodeina je sljedeći. Američka Federalna uprava za lijekove (FDA), Odbor za procjenu rizika od farmakovigilancije (PRAC) Europske agencije za lijekove (EMA) i Regulatorna agencija za lijekove i zdravstvene proizvode iz Velike Britanije (MHRA) preporučili su ograničenja upotrebe kodeina u djece. To uključuje sljedeće: • Ograničiti upotrebu kodeina na djecu stariju od 12 godina (EMA i MHRA) • Izbjegavati upotrebu kodeina u bolesnika mlađih od 18 godina koji se podvrgavaju tonzilektomiji ili adenoidektomiji, posebno za opstruktivnu apneju u snu (EMA i FDA) • U svim ostalim slučajevima koristiti kodein samo ako je potrebno. Treba ga propisivati samo prema potrebi, s dozom ograničenom na 0,5 mg / kg (maksimalno 30 mg) svakih 6 sati i ograničiti u trajanju liječenja. • Pacijenta koji prima kodein treba pažljivo nadzirati zbog respiratorne depresije. (16)

Tabela 2. Opioidni analgetici-inicijalna doza

| Lijek | Ekvival.doza- mg | Startna IV doza | Odos IV/PO | Startna PO doza |
|---------------|------------------------|---|------------|--|
| | IM,IV PO SC | <50kg <50kg | | <50kg >50kg |
| Codeine | 120 200 | Ne preporučuje | 2:1 | <50kg 0.5–1 ^a mg/kg na 4-6 sati >50kg 0.5–1 ^a mg/kg na 4-6 sati |
| Fentanyl | 0,1 | Bolus: 0.5–1 mcg/kg, 0.5–2 h (max 50 mcg) NCA/PCA (kocentracija lijeka:1 mcg/kg/mL, max 50 mcg/mL) NCA: Bolus: 0.5–1 mcg/kg, 30 min–1 h; infuzija: 0.5–1 mcg/kg/h PCA: Bolus: 0.5 mcg/kg, 10 min–1 h; infuzija: 0.5–1 mcg/kg/h | | |
| Hydrocodone | 10-20 | | | <50 kg 0.1 mg/kg na 3–4 sata >50 kg 5–10 mg na 3– 4 sata |
| Hydromorphone | 1.5–2 3–5 ^c | <50kg Bolus: 0.02 mg/kg, 0.5–2sata; infuzija:0.004 mg/kg >50kg Bolus: 1 mg, 0.5–2 sata; infuzija: 0.3 mg/h | 1:2 | <50kg 0.03–0.08 mg/kg na 4 sata >50kg 2–4 mg na 4 sata |
| Methadone | 10 10-20 | <50kg 0.1 mg/kg na 4–8 sati >50kg 5–10 mg na 4–8 sati | 1:2 | <50kg 0.2–0.3 mg/kg na 4–6 sati sporo: 0.4–0.5 mg/kg na 8– 12 sati >50kg 15mg/kg na 4–6sati sporo: |

| | | | | |
|-----------|----|-------|--|--|
| | | | | 30 mg na 8–12 sati |
| Morphine | 10 | 40-50 | Bolus: 0.03–0.1 mg/kg, 0.5–2 h (max 10 mg) SCA/PCA(konc.lijeka 20mcg/kg/mL, max 1mg/mL) ^d SCA: Bolus: 20 mcg/kg, 15 min–1 h; infuzija: 20 mcg/kg/h PCA: Bolus: 20 mcg/kg (max 1 mg), 5min; infuzija: 4 mcg/kg/h | 1:2-3 <50kg 0.2–0.3 mg/kg na 4–6 sati Sporo: 0.4–0.5 mg/kg na 8–12 sati >50kg 15 mg/kg na 4–6 sati, sporo: 30 mg na 8–12 sati |
| Oxycodone | | 10-20 | | <50kg 0.1 mg/kg na 3–4 sata >50kg 5–10 mg na 3–4 sata ^e |

*a*Zbog istaknutog problema s "ultrabrzim metabolizatorima", najbolje je započeti s dozom od 0,5 mg / kg. *b*Dostupni oralni transmukozni put: doza 10–15 mcg / kg. *c*Ekvivalentna oralna doza i omjer parenteralne / oralne doze nisu dobro utvrđeni. *d*Za novorođenčad i novorođenčad mlađu od 13 sedmica koncentraciju lijeka treba prepoloviti: bolus 5 mcg / kg, 1 h; infuzija 5–10 mcg / kg/h *e*Dostupna je priprema *eA* za produljeno oslobađanje.

Poput kodeina i oksikodona, *morfij* je vrlo djelotvoran kada se daje oralno, ali samo oko 40% oralne doze morfija dopiye u sistemsku cirkulaciju, pa je to u prošlosti mnoge navelo na pogrešan zaključak da je morfij nedjelotvoran kada se daje oralno; umjesto toga, nedostatak djelotvornosti je jednostavno rezultat neadekvatnog doziranja PO. Zbog toga, kada se pacijentu pretvara potrebna intravenska doza morfija u oralnu dozu održavanja, intravenska doza mora se pomnožiti s faktorom 2 do 3. Dok se oralni morfij propisuje sam, oralni kodein, hidrokodon, oksikodon i tramadol obično se propisuju u kombinaciji s acetaminofenom ili aspirinom. Acetaminofen pojačava analgeziju koju proizvode kodein (i drugi opioidi) i omogućuje upotrebu manje doze opioida sa zadovoljavajućom analgezijom. U svim "kombinovanim pripravcima", pripazite na nenamjerno davanje hepatotoksične doze acetaminofena pri povećanju doza opioida za nekontrolisanu, jaku bol. Zbog toga je poželjno opioid i acetaminofen (ili ibuprofen) propisivati odvojeno. Slično kodeinu, tramadol se koristi za liječenje umjerenog do jakog bola. Iako je tramadol često kategorizovan kao agonist μ -receptora, on ima više mehanizama djelovanja. Dovodi do oslobađanja serotonina, inhibitor je noradrenalina i antagonist NMDA receptora. Primjena tramadola je ispitivana kod djece starije od 1 godine. Tramadol se propisuje u dozi od 1-2 mg / kg svakih 6 sati do najviše 400 mg / dan (u 4 podijeljene doze za bolesnike iznad 50 kg).

Hidrokodon se propisuje u dozi od 0,05-0,1 mg / kg. Dostupan je eliksir u obliku 2,5 mg / 5 ml u kombinaciji s acetaminofenom 167 mg / 5 ml. Kao tableta, dostupan je u dozama hidrokodona između 2,5 mg i 10 mg, u kombinaciji s 500–650 mg acetaminofena. Oksikodon se propisuje u dozi od 0,05-0,1 mg / kg. Nažalost, eliksir nije dostupan u većini apoteka. U obliku tableta,

oksikodon je obično dostupan kao tableta od 5 mg ili kao Tylox (500 mg acetaminofen i 5 mg oksikodon) ili Percocet (325 mg acetaminofen i 5 mg oksikodon). Oksikodon je također dostupan bez acetaminophena u tableti s produženim oslobađanjem za upotrebu kod hronične boli. Kao i mnoge druge tablete s vremenskim oslobađanjem, ne smiju se drobiti i zbog toga se ne mogu primijeniti kroz želučanu sondu. Razbijanje tablete rezultira trenutnim oslobađanjem ogromne količine oksikodona. Poput morfija s produženim oslobađanjem, oksikodon s produženim oslobađanjem namijenjen je samo pacijentima s hroničnom boli koji podnose opioide, a ne za rutinsku postoperativnu bol. Također, treba imati na umu da se u bolesnika s brzim gastrointestinalnim prolazom lijekovi s produženim oslobađanjem uopšte neće apsorbirati (rastvor metadon može biti alternativa). Oralni morfij je dostupan u obliku rastvora sa različitim koncentracijama (čak 20 mg / ml), u tabletama od 15 i 30 mg, te u obliku produženog oslobađanja. Rastvori su posebno pogodni za primjenu kod djece u terminalnih bolesnika koji ne mogu gutati, tekući morfij pruža analgeziju i kada se pacijentu jednostavno ordinira u usta. (17)

PCA (Patient Control Analgesia) uređaji na mikriprocesorski pogon omogućuju pacijentima davanje malih količina analgetika kad god osjete potrebu ublažavanja bola. Opioid, obično morfij, hidromorfon ili fentanil, daje se intravenozno ili supkutano. Doziranje opioida (sa ili bez infuzije), broj bolusa na sat i vremenski interval između bolusa („razdoblje isključenja“) programira ljekar, kako bi se omogućila maksimalna fleksibilnost uz minimalan rizik od predoziranja. Tipično se propisuje morfij, 20 mcg / kg po bolusu (ili hidromorfon 3-4 mcg / kg / h ili fentanil 0,5 mcg / kg / h), s intervalom isključenja od 5 do 15 minuta između svakog bolusa. Varijacije uključuju veće ili manje boluse, kraće ili duže vremenske intervale i različitu infuziju. PCA računalo s pumpom memoriše broj bolusa koje je pacijent primio, kao i broj pokušaja pacijenta da primi boluse. To omogućuje ljekaru da provjeri kvalitet analgezije. Kontinuirane anestezije su ključne za uspješnu analgeziju, pa se u praksi gotovo uvijek koriste kontinuirane infuzije kada propisujemo PCA ili analgeziju pod nadzorom medicinske sestre (SCA). PCA zahtijeva pacijenta s dovoljno inteligencije, ručne spretnosti i snage za upravljanje pumpom. Zbog toga su ti uređaji u početku bili ograničeni na adolescente, ali donja dobna granica kod koje se može koristiti ovaj način liječenja i dalje pada (trenutno oko 5–6 godina). U pacijenata koji se smatraju ispod "kompetentne" dobi, novorođenčad, djeca dojenčadi i pacijenti sa složenim potrebama, praksa dopuštanja surogatima poput medicinskih sestara da započnu PCA bolus naziva se analgezijom kontroliranom od strane posebno obučene medicinske sestre (SCA). To je uobičajena praksa u nekim ustanovama. Pored medicinske sestre i, u rijetkim slučajevima, roditelji mogu biti ovlašteni inicirati PCA boluse i sigurno upotrebljavati ovu tehnologiju kod djece, čak i kod djece mlađe od 1 godine, pri čemu je učestalost uobičajenih nuspojava izazvanih opioidima slična onom uočenom u starijih bolesnika. SCA imaju nešto veću stopu infuzije i dulje razdoblje isključenja od PCA. Za novorođenčad i dojenčad stara 1–3 mjeseca koristi se SCA morfij: infuziju od 5, odnosno 10 mcg / kg / h, uz bolus od 5 mcg / kg i isključenje od 60 minuta. (18) Zanimljivo je da je respiratorna depresija vrlo rijetka, ali se događa, pojačavajući potrebu za budnim nadzorom i uspostavljenim sestrinskim protokolima.

Transmukozni, intranazalni i transdermalni fentanil

Budući da je fentanil izuzetno lipofilan, može se lako apsorbirati kroz bilo koju biološku membranu, uključujući kožu. Zbog toga se može bezbolno davati novim, neinvazivnim načinima, uključujući transmukozni (nos i usta) i transdermalni put. Transmukozni put primjene

fentanila izuzetno je djelotvoran za ublažavanje akutnog bola. Kada se daje intranazalno (2 mcg / kg), dovodi do brzu analgeziju koja je ekvivalentna intravenoznom davanju fentanila. (19) Na Zapadu se koristi fentanil u matrici slatkiša (Actiq) pričvršćenoj na plastični aplikator (izgleda poput lizalice) za transoralnu / transmukoznu apsorpciju. Kako dijete usisava slatkiš, fentanil se apsorbira preko bukalne sluznice i brzo (tokom 10–20 minuta) apsorbuje u sistemsku cirkulaciju. Ako se razvije prekomjerna sedacija, uklanja se fentanil iz usta djeteta. Ova je metoda djelotvornija od uobičajene oralno-želučane crijevne primjene, jer transmukozna apsorpcija zaobilazi metabolizam fentanila prvog prolaska koji se javlja nakon enteralne apsorpcije u portalnu cirkulaciju. FDA je odobrila Actiq za upotrebu kod djece za premedikaciju prije operacije i za bolove povezane s postupkom (npr. Lumbalna punkcija, aspiracija koštane srži). Također je koristan u liječenju kod malignih bolova i kao dodatak transdermalnom fentanilu. Kada se transmukozno primjenjuje, fentanil se daje u dozama od 10-15 mcg / kg, djelotvoran je u roku od 20 minuta i traje približno 2 sata. (20) Otprilike 25% - 33% date doze se apsorbuje. Dakle, kada se primjenjuje u dozama od 10-15 mcg / kg, postižu se razine u krvi ekvivalentne 3-5 mcg / kg IV fentanila. Glavna nuspojava, mučnina i povraćanje, javlja se u približno 20% -33% pacijenata. Transdermalni put se često koristi za primjenu fentanila. Mnogi faktori, (mjesto na tijelu, temperatura kože, oštećenje kože, etnička pripadnost i dob) utiču na apsorpciju transdermalno primijenjenih lijekova. Fentanil, smješten u selektivni polupropusni membranski flaster, spremnik lijeka osigurava polaganu, ustaljenu apsorpciju lijeka preko kože. Flaster je na kožu pričvršćen kontaktnim ljepilom, što često uzrokuje iritaciju kože. Korištenje transdermalnog fentanila uvelo je revoluciju u liječenju bola kod odraslih. Kako se fentanil bezbolno apsorbira preko kože, značajna količina pothranjuje se u gornjim slojevima kože, koji djeluje kao sekundarni rezervoar. (21) Prisutnost depozita fentanila u koži ima nekoliko implikacija: prigušuje fluktuacije dejstva fentanila i pridonosi produženoj koncentraciji rezidualnog fentanila u plazmi nakon uklanjanja flastera. Količina fentanila koja ostaje u skladištu kože nakon uklanjanja flastera je značajna, na kraju razdoblja od 24 sata, približno 30% ukupne isporučene doze iz flastera ostaje u skladištu kože. Zbog toga uklanjanje flastera ne zaustavlja daljnju apsorpciju fentanila u tijelo. Zbog dugog vremena početka dejstva, nemogućnosti brze primjene lijeka i dugog poluvijeka eliminacije, primjena transdermalnog fentanila za liječenje akutne boli je kontroverzna. Transdermalni fentanil je rezervisan za pacijente s hroničnom boli (npr. maligna) i one koji podnose opioide. "Flaster" s najmanjom dozom fentanila daje 25 mcg fentanila na sat; ostali isporučuju 50, 75 i 100 mcg fentanila na sat. Flasteri se ne mogu fizički rezati na manje komade da bi se dobilo manje fentanila. To često ograničava upotrebu kod pacijenata s nižom tjelesnom težinom, a kao i kod ostalih opioida, ovaj sistem nije niti testiran niti odobren za upotrebu u djece.

Komplikacije

Bez obzira na način primjene, svi opiodi dovode do uobičajenih neželjenih nuspojava, poput pruritusa, mučnine i povraćanja, zatvora, zadržavanja mokraće, kognitivnih oštećenja, tolerancije i ovisnosti. Zaista, mnogi pacijenti bespotrebno pate od jake boli, jer bi radije trpjeli bol nego osjetili nuspojave izazvane opioidima. Uz to, ljekari često nerado prepisuju opioide zbog ovih nuspojava i zbog straha od drugih rjeđih, ali ozbiljnijih nuspojava poput depresije disanja. Nekoliko kliničkih i laboratorijskih studija pokazalo je da infuzije naloksone u malim dozama (0,25–1 mcg / kg / h) mogu liječiti ili spriječiti opioidne nuspojave bez uticaja na kvalitet analgezije ili potrebe za opioidima. Neki opiodi, kada se daju istovremeno sa selektivnim inhibitorima ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI), inhibitorima monoamino oksidaze (MAOI) ili inhibitorima ponovnog unosa serotonina-norepinefrina

(SNRI), povezani su sa serotoniniskim sindromom; a to uključuje fentanil, oksikodon, hidrokodon i tramadol. (22)

Prelaz na oralne lijekove

Uspješan prelaz s intravenskih (ili epiduralnih) analgetika na oralne lijekove zavisi o sposobnosti kliničara da pruži alternativnu terapiju koja je prihvatljiva i nadasve jednako efikasna u liječenju bola. Mnogo je prednosti oralnog načina primjene analgetika. Enteralna terapija sastoji se od manje invazivnog puta primjene lijeka i omogućava djeci brži povratak u njihov uobičajeni život. Štoviše, oralni lijekovi su lakši za primjenu i jeftiniji od IV i epiduralnih lijekova. Neki su kriteriji ključni za uspješan prelaz na oralne lijekove. Prije pokušaja enteralne terapije mora biti prisutna normalna gastrointestinalna funkcija. Dakle, dijete mora biti sposobno piti i / ili jesti (ili imati funkcionalnu želučanu sondu). Dijete koje ima mučninu ili povrati nakon jela jednostavno neće tolerisati oralne analgetike. Drugo, jaku bol teško je, ako ne i nemoguće, kontrolirati samo oralnim analgeticima. Zbog toga, oralni analgetici trebaju biti rezervisani za liječenje blage do umjerene boli tokom poslednje faze procesa oporavka.. Treće, mora biti dostupna oralna formulacija koja je ukusna i prikladna. Napokon, trenutnu dozu parenteralnog opioida moramo pretvoriti u približno ekvivalentnu oralnu dozu. Ova konverzija prilično je jednostavna čak i kad pacijenti primaju više oblika i doza parenteralnih opioida. Kao prvi korak, pretvorite cjelokupnu dnevnu dozu primijenjenih opioida u ekvivalente morfijumu IV. Zatim pretvorite tu dozu morfija u ekvivalentnu dozu oralnog morfija (1: 2) ili drugog oralnog opioida. Ova formula zapravo podcjenjuje bioekvivalenciju lijekova, ali koristi se za smanjenje rizika od predoziranja tokom tranzicije. *Primjer: pacijent težak 20 kg, primao je morfin kontinuirano 2mg/h plus bolus 0,5 mg/h, tako da je njegova dnevna doza = $24 \times 2 \text{mg} (\text{kontinuirano}) + 24 \times 0,5 \text{mg} (\text{bolus}) = 60 \text{mg} / 24 \text{ sata}$. $60 \text{mg IV morfina} \times 2$ (faktor pretvorbe IV u peroralni) = $120 \text{mg-peroralna dnevna doza}$. Pacijentu će se ordinirati *oralno 20mg na 4 sata uz analgetik sa antipiretičkim dejstvom (Paracetamol, Ibuprofen)*. Prestati sa infuzijom opioida (PCA) odmah ili istodobno s oralnom dozom; povećati oralnu dozu za 20% -25% ako se javi jak bol. Ako je potreba za opioidima velika, PCA se može privremeno koristiti za ordiniranje samo bolusa kod proboja bola.*(23)

Adjuvanti u režimu multimodalne analgezije

Gabapentin

Gabapentin je dobro etabliran u liječenju hroničnog bola. Nekoliko studija je pokazalo da perioperativno gabapentin smanjuje akutnu postoperativnu potrebu za opioidima kod odraslih bolesnika, koji su podvrgnuti različitim operacijama, uključujući aorto-koronarni by-pass i artroplastiku koljena. U jednoj studiji kod djece koja su podvrgnuta operaciji stražnje spinalne fuzije pokazano je da gabapentin smanjuje perioperativnu upotrebu opioida, ali ne i nuspojave povezane s opioidima. Doziranje varira od jedne perioperativne doze do liječenja tokom 1-2 sedmice. Gabapentin se obično ordinira u dozi od 5–10 mg / kg svakih 8 sati tokom 5 dana. (24) U nekim slučajevima gabapentin može dovesti do sedacije ili pospanosti, pa je dozu neophodno smanjiti.

Ketamin

Ketamin je dobro poznati anestetik koji stvara disocijativnu anesteziju, ali također pruža vrlo kvalitetnu analgeziju u vrlo niskim dozama putem svoje aktivnosti antagonista NMDA receptora. Međutim, zdravstveni radnici su oprezni s ketaminom zbog njegove neugodne

nuspojave halucinacija i njegove nedavno dokazane neuroapoptoze mozga u razvoju. Ti su dokazi doveli do izbjegavanja upotrebe ketamina u bolesnika mlađih od 1 godine, a smanjile su i popularnost ketamina kao aditiva u kaudalnim i epiduralnim blokovima. Međutim, u starije djece i adolescenata ketamin se i dalje široko koristi s dobrim učinkom. Ketamin se također može dodati morfijumu PCA u omjeru 1: 1. Infuzija ketamina također se koristi kao analgetik u slučajevima akutnog ili kroničnog bola, kada drugi tretmani nisu uspjeli postići zadovoljavajuću analgeziju. Infuzijska doza ketamina je 0,05–0,2 mg/kg/h (koristeći koncentraciju lijeka od 0,1 mg/kg /ml, do najviše 250 mg u 50 ml). (25)

Magnezij

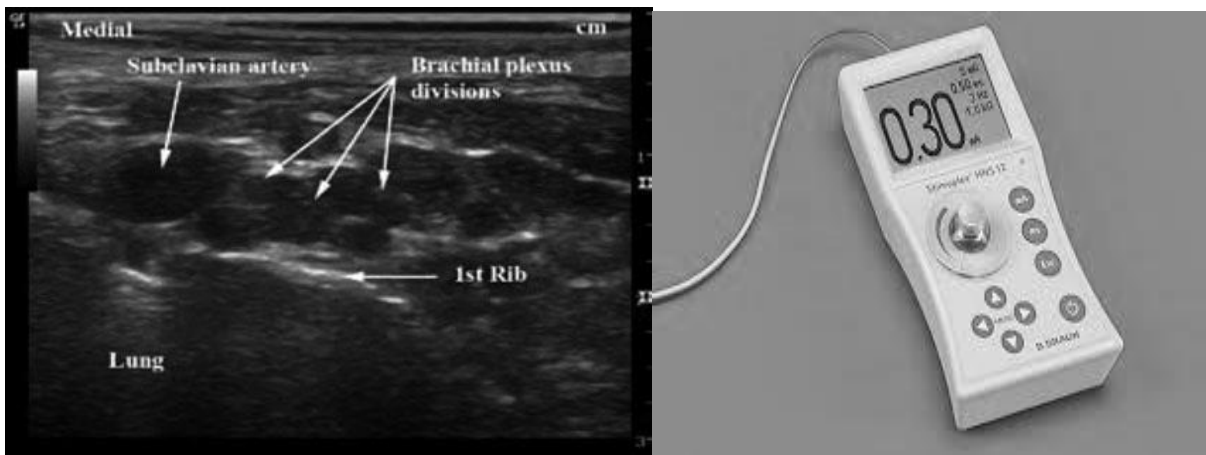
Magnezij se koristi u raznim hitnim medicinskim slučajevima i tretmanima. Dokazano je da intravenska upotreba magnezija poboljšava postoperativnu analgeziju. Iako mehanizam djelovanja još nije u potpunosti objašnjen, vjeruje se da su analgetička svojstva magnezija posljedica regulacije dotoka kalcija u ćeliju i aktivnosti antagonista NMDA receptora. Nedavna metaanaliza zaključila je da perioperativni intravenski magnezij smanjuje upotrebu opioida u prva 24 sata nakon operacije bez ikakvih prijavljenih ozbiljnih štetnih učinaka.(26) Magnezijum se ordinira u infuziji ili u bolusu u dozi od 30-50 mg /kg).

Lokalni anestezija i analgezija

Tokom posljednjih 25 godina, upotreba lokalnih anestetika i regionalnih anestezioloških tehnika u pedijatrijskoj praksi pretrpjela je dramatične promjene. Za razliku od većine lijekova koji se koriste u medicinskoj praksi, lokalni anestetici moraju se fizički dovesti direktno na mjesto djelovanja. Za to je neophodna saradnja pacijenta i upotreba specijalnih igala i opreme; zbog toga su djecu dugo smatrali lošim kandidatima za regionalne anesteziološke tehnike, primarno zbog njihovog velikog straha od igle i loše saradnje. Međutim, nakon što je prepoznato da se regionalna anestezija može koristiti kao dodatak, a ne kao zamjena za opštu anesteziju, njezina se upotreba eksponencijalno povećala. Regionalna anestezija nudi anesteziologu brojne pogodnosti. Modifikuje i ublažava reakciju na neuroendokrini stres, pruža dobru postoperativnu analgeziju, osigurava brži oporavak i skraćuje boravak u bolnici. Nadalje, budući da se kateteri smješteni u epiduralnom, gornjem ili donjem ekstremitetu ili lumbalnom pleksusu mogu se koristiti danima ili mjesecima, osim toga lokalni anestetici se sve više koriste ne samo za ublažavanje postoperativne boli, već i za neuropatsku bol i bol u terminalnim stanjima. Lokalna analgezija podrazumijeva veoma širok spektar mogućnosti od jednostavne infiltracije lokalnim anestetikom do neuraksijalnih blokova (npr. subarahnoidalne i epiduralne analgezije).

Prilikom izvođenja bloka, ukoliko se koristi periferni nervni stimulator neophodno je intenzitet struje inicijalno podesiti na 2mA, a frekvencu na 2Hz. Nakon dezinfekcije kože, iglom se napreduje prema nervu, prateći adekvatan odgovor inerviranog mišića, kada se dobije mišićni odgovor voltaža se smanjuje na 0,5mA (ako su kontrakcije jake i pri voltaži < 0,4 mA, iglu treba lagano povići unazad zbog mogućnosti da je vrh igle plasiran intraneuralno. Ukoliko je dijete uvedeno u opštu anesteziju, intraneuralno ordiniranje lokalnog anestetika se teško verifikuje (u ovom slučaju treba obratiti pažnju na neočekivano jak mišićni odgovor pri niskoj voltaži od 0,2mA i tahikardiju pri apliciranju anestetika. (27) Da bi se izbjegla bol pri

ubrizgavanju lokalni anestetik treba biti zagrijan na sobnu temperaturu, a da bi se izbjeglo intravaskularno ubrizgavanje neophodna je česta aspiracija. Ukoliko se pojavi otpor pri ubrizgavanju to ukazuje na neodgovarajuću poziciju igle. Ukoliko se smanji ili nestane mišićni odgovor to može biti posljedica pomjeranja nerva od vrha igle ili početka dejstva lokalnog anestetika. Ultrazvučna direktna vizualizacija plexusa ili nerva značajno je smanjila komplikacije i neuspješne periferne blokove. Pri primjeni ultrazvuka najčešće se koriste linearne 6-13 MHz visokofrekventne sonde (slika 2).



Slika 2. Periferni nervni stimulator i ultrazvučna slika plexusa brachialis (preuzeto ResearcGate)

Kontraindikacije regionalne analgezije su rijetke i uključuju: mijelodisplaziju, sakralnu diskineziju, infekciju na mjestu punkcije, kod djece u sepsi ne preporučuju se centralni neuroblokovi, dok periferni neuroblokovi nisu kontraindikovani. Kod djece sa trombocitopenijom i koagulopatijom treba izbjegavati centralne blokove, dok periferni nisu kontraindikovani. (28)

Izbor bloka i tehnika

Regionalna analgezija se može provoditi jednokratnim oriniranjem anestetika (single shot) ili putem katetera (mogu se davati bolusi u određenom vremenskom intervalu ili kontinuirano). *Kaudalni blok* je najčešće korištena metoda regionalne anestezije zbog lakog i brzog izvođenja, a obezbjeđuje analgeziju donjeg dijela abdomena i oba donja ekstremiteta. Fascia iliaca blok omogućuje anesteziju u inervacionom području n.femoralisa, n.opturatoriusa i n.femoralis cutaneus leteral. Analgeziju gornjeg ekstremiteta je moguće postići aksilarnim, intraskalenskim, supraklavikularnim i infraklavikularnim blokadama. Blok ilioingvinalnog i ileohipogastričnog nerva omogućava analgeziju za ingvinalnu kilu. Transversus abdominalis plane blok (TAP blok) obezbjeđuje analgeziju za laparatomiju i apendektomiju. Kateter tehnike podrazumijevaju plasiranje katetera u epiduralni prostor ili perineuralno, pri čemu se obezbjeđuje analgezija za duži vremenski period (duže od 7 dana).

Lumbalna epiduralna analgezija

Kontinuirani lumbalni epidurali mogu se uspješno izvoditi u male djece. Epiduralna blokada do T10 (torakalni dermatom koji odgovara pupku) pruža analgeziju za operaciju na donjim udovima, međici, urološkom i ingvinalnom području. Viša razina do T4 – T6 (torakalni

dermatom koji odgovara liniji bradavica) neophodna je za abdominalnu i donju torakalnu kirurgiju.

Torakalna epiduralna analgezija

Postavljanje torakalnih epiduralnih katetera u djece smiju obavljati samo anesteziolozi koji imaju značajno iskustvo u postavljanju lumbalnih epiduralnih katetera djeci, a očito ne i početnici. Spinozni procesi u prsnom području su duži, kosi prema dolje pod oštrijim uglom, a međuprostori su uži. Zbog toga igla treba biti više nagnuta pod uglom da bi se približila međuprostoru. Kontinuirane torakalne epiduralne infuzije postavljene preoperativno (razina T3 – T8) korištene su u djece koja se podvrgavaju korekciji pektusa za intra- i postoperativnu analgeziju s izvrsnim rezultatima.

Pacijentom kontrolirana epiduralna anestezija

Starija djeca i tinejdžeri koji mogu razumjeti kako se koriste PCA uređaji mogu dobiti autonomiju nad kontrolom bola dopuštajući im da samostalno daju boluse lokalnog anestetika, ako je potrebno za ublažavanje bola. Ova tehnika, koja je postala popularna kod odraslih, poznata je pod nazivom epiduralna anestezija koju kontrolira pacijent (PCEA) i može biti vrlo korisna u terapiji postoperativnih bolova kod starije djece i adolescenata. Uz bolus koji se daje sam, u PCEA se uvijek koristi kontinuirana infuzija. PCEA se obično koristi nakon opsežnih operacija na trbuhu, prsnom košu, opsežnih operacija donjih udova i kičme. (29) Programiranje PCEA treba sadržavati, osim koncentracije lijeka (lokalni anestetik i opioid, obično fentanil), količinu i bazalnu brzinu infuzije, bolusnu dozu, razdoblje isključenja i broj bolusa po satu. Budući da je vrijeme potrebno da bi bolusna doza izazvala promjenu, duže s epiduralnom u poređenju s IV primjenom lijeka, interval isključivanja je duži, obično 15 minuta u uporedbi s 5-8 minuta kod intravenskih. Dokazano je da je upotreba perkutano postavljenog, supkutano tuneliziranog epiduralnog katetera za produženu analgeziju kod djece sigurna i izuzetno djelotvorna metoda pružanja analgezije djeci koja su u terminalnoj fazi malignih oboljenja.

Toksičnost i konvulzije bupivakaina dogodile su se u djece koja su primala velike doze bupivakaina kontinuiranim kaudalnim ili epiduralnim infuzijama. Zbog toga je preporuka kada se planira inicirati epiduralni bupivakain, sugerira se da nakon pune doze od 2,0-2,5 mg / kg, brzina infuzije ne bi trebala prelaziti brzinu od 0,4-0,5 mg / kg / sat za stariju dojenčad, malu djecu i djecu, ili 0,2–0,25 mg / kg na sat za novorođenčad. Razrijeđena otopina bupivakaina (0,1%) u kombinaciji s fentanilom 1-2 µg / ml obično se koristi za efikasnu kontrolu bola. Ako je vrh katetera postavljen na lumbalnoj ili kaudalnoj razini za operaciju gornjeg dijela trbuha, treba koristiti hidrofilne opioide (npr. Morfij ili hidromorfon).(30) Bez obzira na kombinaciju lokalnih anestetika i opojnih droga, presudno je planirati odgovarajuće postoperativno praćenje svih bolesnika nakon pokretanja epiduralne infuzije.

Bupivakain

Bupivakain ima najgori profil toksičnosti među amidnim lokalnim anestheticima, a omjer kardiotoksične i konvulzivne doze za ovaj lijek je niži od onog za većinu ostalih lokalnih anestetika. Uprkos ovoj dobro poznatoj činjenici, bupivakain i dalje ostaje najčešće korišten lijek za regionalnu anesteziju u novorođenčadi i djece. Maksimalna preporučena pojedinačna bolus doza bupivakaina je 2,5–3,0 mg/kg. Maksimalna preporučena brzina infuzije bupivakaina je 0,4–0,5 mg/kg /sat (10–2 mg/kg/ dan) kod starije novorođenčadi i djece i 0,2–0,25mg/kg/ sat (5 do 6 mg/kg/ dan)) u novorođenčadi. Većina konvulzija povezanih sa infuzijama bupivakaina

dogodila se tokom infuzija koje prelaze preporučene doze. Kardijalna toksičnost bupivakaina, uključujući depresiju miokarda i poremećaje ritma, može biti prilično oportuna i teška za liječenje. Toksična koncentracija bupivakaina u plazmi je 4 µg / mL.

Glavni vezni protein za bupivakain je α 1-kiselog glikoprotein. U dojenčadi je prisutnost slobodnog i vezanog bupivakaina u plazmi od presudne važnosti u ispitivanju rizika od toksičnosti bupivakaina. (31) U odraslih se bupivakain približno 95% veže na proteine plazme; a samo 5% izmjerene koncentracije bupivakaina dostupno je za stvaranje toksičnih reakcija u miokardu i CNS. Razine α 1-kiselog glikoproteina, a time i frakcije bez bupivakaina, kod starije novorođenčadi i djece usporedive su s vrijednostima viđenim kod odraslih. Međutim, razina α 1-kiselog glikoproteina u novorođenčadi i novorođenčadi mlađe od 6 mjeseci može biti manja od 50% od one zabilježene u djece i odraslih, a koncentracija slobodnog bupivakaina može premašiti 20%. Razine α 1-kiselog glikoproteina mogu biti posebno niske u nedonoščadi, ali se povećavaju tokom ranog djetinjstva i približavaju se vrijednosti odraslih do 6. mjeseca starosti. (32)

Ropivakain i levobupivakain

Ropivakain i levobupivakain su enantiomerno čisti spojevi, a ne racemične smjese dvaju stereoisomera. Oboje imaju potenciju anestezije ekvivalentnu bupivakainu, a imaju nižu toksičnost i manje neželjenu motornu blokadu. Budući da pokazuju isti farmakokinetički profil kao racemični bupivakain s manjom srčanom toksičnošću, kontinuirana infuzija ovih lokalnih anestetika nudi najsigurniji terapijski indeks, posebno u novorođenčadi .

Ropivakain proizvodi manje motornih blokova od ekvivalentnih koncentracija bupivakaina. Uz to, ropivakain se sporije apsorbira iz kaudalnog epiduralnog prostora kod djece u uporedbi sa bupivakainom, što je vjerojatno posljedica njegovih vlastitih vazokonstriktornih svojstava. Ima anestetiku snagu ekvivalentnu bupivakainu i toksični prag mnogo viši od bupivakaina na životinjskim modelima. Još uvijek ima kontroverzi u vezi s navodnom nižom snagom ropivakaina kada se uspoređuju ropivakain i bupivakain u studijama za odrasle. Da bi se postigao ekvivalentni učinak, čini se da je potrebna veća koncentracija, čime se djelomično smanjuje prednost niže toksičnosti i dovodi do sličnog terapijskog omjera. Međutim, ovi se podaci razlikuju od pedijatrijskih iskustava gdje je pokazano da 0,2% ropivakaina ima ekvivalentni učinak s 0,25% bupivakaina što čini sigurnosni terapijski prozor širim. Koncentracije ropivakaina koje se koriste za kaudalnu i epiduralnu anesteziju u djece obično se kreću od 0,2% do 0,25% u volumenu od 1 ml/kg. Bolus doze 0,2% ropivakaina za epiduralnu anesteziju u novorođenčadi i djece kreću se u rasponu od 0,5-0,85 ml/kg. (33)

Levobupivakain, levorotirajući enantiomer racemičnog bupivakaina proučavan je na životinjskim modelima i pokazalo se da ima niži toksični potencijal u u poređenju sa deksbupivakainom. Toksičnost levobupivakaina može biti srednja u odnosu na toksičnost racemičnog bupivakaina i ropivakaina.

Pomoćna sredstva kod lokalnih anestezija

Usklađivanje djelotvornosti anestetičkog bloka sa sigurnošću pacijenta i dalje ostaje jedan od glavnih izazova u dječjoj regionalnoj anesteziji. Jedan od načina povećanja trajanja i djelotvornosti bloka je upotreba otopina lokalnih anestetika veće koncentracije i u većim volumenima, ali to rezultira neželjenom motornom blokadom. Da bi se izbjegli ovi problemi, korišteni su različiti aditivi kako bi se poboljšao kvalitet kaudalnih blokova bez povećanja

ukupne doze lokalnih anestetičkih lijekova. Dobro je poznata činjenica da aditivi mogu značajno produžiti trajanje analgezije.

Epinefrin

Učinak dodavanja epinefrina manje je izražen kod bupivakaina nego kod hidrofilnijih lijekova kao što je lidokain. Djeluje smanjenjem sistemskog unosa lokalnih anestetičkih lijekova i svojim alfa-2 adrenergičkim stimulirajućim svojstvima, poboljšava trajanje i kvalitet perifernih i neuraksijalnih blokova. Većina komercijalno miješanih otopina lokalnih anestetika koje sadrže epinefrin imaju niži pH od običnih otopina i taj niži pH može odgoditi unos lijeka kroz membranu nerva.

Natrijev bikarbonat

U prethodnim studijama je pokazano da povišenje pH lokalnih anestetika rezultira bržim početkom djelovanja, te poboljšanom kvalitetom i trajanjem anestetičkog bloka. Dodavanje 0,1 ml standardne 8,4% otopine natrijevog bikarbonata u 20 ml otopine 0,25% bupivakaina povisit će pH lokalnog anestetika s 5,49 na 7,04. (34) Ovaj jednostavan pristup posebno je koristan kada se koristi komercijalni bupivakain koji sadrži epinefrin s niskim pH ili za pojačavanje učinka vrlo razrijeđene otopine bupivakaina.

Neuraksijalni opioidi

Primjena opioida neuraksijalno rezultira izvrsnom i dugotrajnom analgezijom. Kad se daju na epiduralnom ili spinalnom mjestu, opioidi zaobilaze krvno-moždanu barijeru i zahtijevaju znatno manju (1/10–1/100.) dozu. Međutim, bez obzira primjenjuje li se opioid kaudalno, epiduralno ili subarahnoidalno, odgođena respiratorna depresija potencijalni je problem posebno u male dojenčadi, pogotovo ukoliko postoji istovremena sistemska primjena opioida. Hidrofilni opioidi (npr. Morfij ili hidromorfon) mogu se davati kroz lumbalni ili kaudalni kateter. Ovim opioidima može se pokriti širi spektar dermatoma nakon postavljanja kaudalnog ili lumbalnog katetera i potrebna su samo mala povećanja doze za hirurško mjesto udaljeno od vrha katetera. Nažalost, čini se da ta ista karakteristika povećava rizik od nuspojava, uključujući i respiratornu depresiju, kao rezultat rostralnog širenja morfija u cerebrospinalnoj tekućini u središnji respiratorni centar u moždanom stablu. Hidromorfon također može ponuditi neke prednosti, jer je manje rostralnog širenja ako se daje epiduralnim putem i nešto manje pruritusa nego kod morfija; iako pruža više rostralnog širenja nego s fentanilom. Treba imati na umu da je snaga hidromorfona u odnosu na morfij u epiduralnom prostoru manja nego kada se primjenjuje sistemski (epiduralno 2-3: nasuprot 5: 1 sistemsko). (35) Ostale nuspojave uključuju povraćanje, retenciju mokraće, postoperativni ileus i pruritus

Alfa-2-agonisti

Klonidin

Klonidin djeluje u mozgu i leđnoj moždini stimulirajući alfa-2 inhibicijske neurone u vazomotornom centru, a ti inhibira simpatikus u tkivima. Dokazano je da dodavanje alfa-2 agonista klonidina u otopine lokalnih anestetika poboljšava trajanje i kvalitet centralnih i perifernih nervnih blokova. Kada se aplicira u subarahnoidalni ili epiduralni prostor, klonidin djeluje presinaptički na C-vlakna i postsinaptično na leđne neurone kroz G-1 povezan K + kanal i dovodi do analgezije i smanjene središnje senzibilizacije. (36) Klinički je dokazano da dodatak klonidina (1-2 µg / kg) u jednokratni injekcijski bolus lokalnog anestetika značajno produžuje

trajanje kaudalne blokade. Dodatak klonidina u dozama od približno 0,1 µg/kg/sat značajno poboljšava analgetski kvalitet kontinuiranih epiduralnih infuzija. Glavna prednost klonidina (u poređenju sa opioidima) je zanemariv rizik od respiratorne depresije. (37) Uz to, veća učestalost blage do umjerene sedacije klonidinom zapravo je korisna nakon velikih operacija kod hospitalizirane djece, iako nije poželjna kod ambulantnih bolesnika.

Deksmedetomidin

Deksmedetomidin hidroklorid (Precedex®), spoj izveden iz imidazola, moćan je i visoko selektivan (8 puta veći od klonidin) alfa₂-adrenoreceptorskog agonista. Dodatak klonidina ili deksmedetomidina bupivakainu produžava kaudalnu analgeziju kod djece. Poznato je da dexmedetomidin ima sedativna, hipnotička i analgetička svojstva. Smanjuje potrebu za drugim anestheticima i simpatoliticima, a smanjuje oslobađanje kateholamina. Mjesto djelovanja sedativnog djelovanja ovog lijeka smatra se locus coeruleus. Kaudalno primijenjeni deksmedetomidin (1 µg/kg), u kombinaciji s bupivakainom, proučavan je u djece u dobi od 1 do 6 godina koja su podvrgnuta jednostranoj operaciji kile, a rezultati su pokazali produženo trajanje ublažavanja boli nakon operacije. (38) Čini se da kaudalni deksmedetomidin omogućava izvrsnu analgeziju bez nuspojava tokom 24 sata.

S-ketamin

Vjeruje se da je analgetički učinak kaudalno primijenjenog ketamina rezultat interakcije s NMDA ili opioidnim receptorima na razini kičmene moždine. Kao i kod klonidina, glavna prednost primjene epiduralnog ketamina je nedostatak respiratorne depresije. Korištenjem bolusne doze do 1 mg/kg kaudalnog ili epiduralnog konzervansa bez ketamina čini se da je rizik od psiholoških nuspojava nizak. Trideset djece (ASA I-II, 1 mjesec – 9 godina) zakazane za operaciju ingvinalne hernije ili operaciju penisa, nasumično je dodijeljeno prospektivno, dvostruko slijepim načinom, kako bi primili kaudalnu blokadu single shot bilo 0,125% bupivakaina 1 ml/kg ili smjesa bupivakaina 0,125% 1 ml/kg i s-ketamina bez konzervansa 0,5 mg/kg. Dodatak s-ketamina bez konzervansa kaudalnom bupivakainu značajno je produžio trajanje analgezije bez stvaranja negativnih nuspojava. (39)

Neostigmin

Proučavana je analgezija i nuspojave povezane s kaudalnim neostigminom, istovremeno sa bupivacainom i zaključili su da kaudalni neostigmin, kada se daje u dozi od 20-50 µg/kg, daje analgeziju koja zavisi o dozi. Međutim, doze veće od 30 µg/kg povezane su s većom učestalošću mučnine i povraćanja. (40)

Tramadol

Dodatak tramadola bupivakainu za kaudalni epiduralni blok u djece značajno produžuje trajanje postoperativne analgezije. Tramadol, sintetski analog kodeina, racemična je smjesa dva enantiomera; (+) tramadol i (-) tramadol i jedinstveni je analgetik s mu-1 agonističkim djelovanjem. (+) Enantiomer ima umjereni afinitet za opioidni µ-receptor i također inhibira unos serotonina, dok je (-) - enantiomer snažan inhibitor noradrenalina. Ova komplementarna svojstva rezultiraju opioidima s analgetičkom snagom približno jednakom jačini meperidina, ali bez ikakvog depresivnog efekta na disanje. (41) Kaudalni tramadol 2 mg/kg, u kombinaciji s bupivakainom (0,25% u 0,75ml/kg).

Midazolam

Prospektivna, randomizirana, dvostruko slijepa studija čiji je cilj utvrditi utječe li kaudalni midazolam u kombinaciji s ropivakainom na potrebe za anestetikom, profile oporavka i postoperativnu analgeziju, u poređenju sa samo ropivakainom, nedavno je provedeno sa 60 dječaka u dobi između 2 i 5 godina. Utvrđeno je da kaudalni midazolam (50 µg/kg) dodat 2% ropivakainu (na 1 ml/kg) sa epinefrinom 1: 200 000 pruža poboljšanu postoperativnu analgeziju u poređenju sa 2% ropivakaina sa epinefrinom 1: 200 000.

Od rastvora lokalnih analgetika u pedijatrijskoj analgeziji se najčešće koriste: bupivakain 0,125% do 0,25%, levobupivakain 0,125% do 0,25% i ropivakain 0,1 do 0,2%. Levobupivacain i ropivacain imaju dvije značajne prednosti nad bupivacainom, duže dejstvo i manja motorna blokada. Maksimalnu senzornu blokadu bez motorne blokade kod kaudalnog bloka izaziva 0,175% bupivacain (7ml 0,25% bupivacaina + 3ml fiziološkog rastvora). Ropivacain se često koristi kod novorođenčadi i uzrasta do 6 mjeseci, manje je kardiotsičan od bupivacaina. Postoje neka važne farmakološke specifičnosti lokalnih anestetika kod djece koje treba imati na umu prije davanja lokalnih anestetika. One uključuju sljedeće: (1) postoji opasnost od toksičnosti u novorođenčadi i male djece kod kontinuiranih infuzija lokalnih anestetika; (2) lokalni anestetici spuštaju prag napada; (3) smanjena razina albumina i alfa1-kiselog glikoproteina u serumu kod novorođenčeta može rezultirati manjim vezivanjem lokalnog anestetika i time većim koncentracijama slobodnog lijeka, što opet povećava potencijal za toksičnost. (42)

Tabela 3. Srednje doze lokalnih anesteika za single shot epiduralnu analgeziju

| Lokalni anestetik | Kaudalni blok | Lumbalni blok | Torakalni blok |
|--------------------------|---------------|---------------|----------------|
| Bupivacain 0,25% | 2,5 mg/kg | 2 mg/kg | 1,2-2 mg/kg |
| Levobupivacain 0,2-0,25% | 2-2,5 mg/kg | 1,4-2 mg/kg | 0,8-1,0 mg/kg |
| Ropivacain 0,2% | 2,0 mg/kg | 1,4 mg/kg | 0,8-1,0 mg/kg |

Lokalni anestetik se može ordinirati jednokratno (single shot- tabela 3) ili postavljanjem katetera- u bolusima ili kontinuirano. Ukoliko se lokalni anestetik ordinira jednokratno preporuka je da se ordinira na kraju operativnog zahvata. Za kontinuiranu infuziju se koriste 0,125 bupivacain, 0,125 levobupivacain i 0,2 ropivacain brzinom 0,1-0,2 ml/kg/sat. Da bi se produžilo dejstvo lokalnog anestetika, rastvoru se mogu dodati različiti adjuvanti. (Tabela 4)

Tabela 4. Adjuvantni lijekovi za epiduralnu upotrebu

| Lijek | Doza |
|------------|---|
| Morphine | 0,02- 0,05 mg/kg |
| Fentanyl | 1,2 mcg/kg single shot 0,5-1,0 mcg/kg/h- epiduralna infuzija |
| Sufentanyl | 0,2-0,3 mcg/kg |
| Clonidine | 1-2 mcg/kg- single shot 3 mcg/kg/h- epiduralna infuzija |
| Ketamine | 0,5 mg/kg |

Korištenjem ultrazvučnog navođenja, regionalna anestezija u dječjoj populaciji stekla je daljnju popularnost. Blokovi perifernih živaca također mogu pružiti značajno ublažavanje boli nakon

mnogih uobičajenih pedijatrijskih postupaka i potencijalno mogu zamijeniti ili pružiti alternativu epiduralnom liječenju ("zlatni standard"). To se posebno odnosi na neonatalnu populaciju gdje paravertebralni blok za torakotomiju ili blok poprečne abdominalne muskulature (TAP) za laparotomiju može zamijeniti epiduralnu analgeziju za uspješno ublažavanje bola i na taj način izbjeći rizike povezane s neuroaksijalnom blokadom.

Tabela 5. Maksimalne doze lokalnih anestetika

| Lijek | Doza bez epinefrinom mg | Doza sa epinefrina mg | Trajanje-sati | Kontraindikac. | Komentar |
|-----------------------------|-------------------------|-----------------------|---------------|-----------------------|------------------------------------|
| Bupivacaine ^a | 2,5 | 3 | 3-6 | | Smanjiti dozu 50% kod neonatusa |
| Chloroprocaine ^b | 8 | 10 | 1 | Deficit holinesteraza | |
| Lidocaine | 5 | 7 | 1 | | |
| Ropivacaine ^c | 3 | Ne miješati | 3-6 | | Manje kardiotoksičan od bupivacain |

*a*Kada se daje epiduralnom kontinuiranom infuzijom: 0,2-0,4 mg /kg /h.

*b*U kontinuiranoj epiduralnoj infuziji novorođenčadi: 10–15 mg /kg /h.

c Brzina infuzije je 0,5 mg /kg za pedijatrijske bolesnike starije od 4-6 mjeseci.

HRONIČNA BOL

Prelaz akutne na hroničnu bol

Akutna bol razvila se kao vitalni obrambeni mehanizam, upozoravajući organizam na povredu i tjelesno oštećenje. Hronična bol, međutim, ne služi zaštitnoj funkciji. Hroničnom bol je bol koja se proteže izvan očekivanog razdoblja zacjeljivanja. U literaturi za odrasle sve je više studija koje pokazuju razvoj postoperativne hronične boli, koja je tada povezana sa značajnim negativnim posljedicama za pojedinca, kako u pogledu tjelesnog i mentalnog zdravlja, tako i za šire društvo, u smislu ekonomskih opterećenja zdravstvenih resursa. Incidencija hronične postoperativne boli varira zavisno o vrsti operativnog zahvata između 5% i 50% u najčešćim hirurškim zahvatima (reparacija kile, endoproteza kuka i holecistektomija), a najveća je kod amputacija do 85% . (43) Podaci za razvoj hroničnog postoperativnog bola u pedijatrijskoj dobnoj skupini su insuficijentni, međutim u posljednje vrijeme sve veći broj studija pokazuje da se to događa, iako je incidenca niža nego kod odrasle populacije. Fortier je proučavao 113 djece starosti između 2 i 17 godina koja su bila podvrgnuta urološkoj ili ortopedskoj operaciji i otkrio da se kod 13,3% prijavio hroničnu bol zbog operativnog zahvata. Ortopedske operacije su najčešći uzrok hroničnog bola kod djece. (44) Kod ortopedskih operacija preko jedne četvrtine djece uz bol imalo je i smetnje sna. Jedna od posebnih operacija kod adolescenata povezanih s velikom učestalošću trajnih bolova je skolioza, gdje se navodi procjena od 50%. Studija Wonga pokazala je tendenciju da oni koji su imali jače postoperativne bolove imaju veću tendenciju ka razvoju hroničnog bola; samo 39% onih s blagim postoperativnim bolom razvilo je trajnu bol u poređenu sa 74% onih s jakim postoperativnom boli. Studije su pokazale da hronična bol može biti komplikacija čak 12 mjeseci nakon operacije; međutim, torakotomija u djetinjstvu bila je povezana s bolovima koji su trajali i u odrasloj dobi do 30 godina kasnije.

(45) Taj se rizik čini manji kada se operacija odvija u mlađoj dobi i povećava se s dobi u kojoj se operacija izvodi.

Iako su mehanizmi prelaza sa akutne na hroničnu bol složeni, neki faktori rizika identifikovani su u literaturi za odrasle (zbog nedostatka studija na djeci) također mogu biti relevantni za dječju populaciju. Oni uključuju prisustvo preoperativnog bola, ozbiljnost akutnog postoperativnog bola i otvorenu nasuprot laparoskopskoj operaciji. Dobar postoperativni multimodalni menadžment bola igra važnu ulogu u naporima da se spriječi kasniji razvoj hroničnog bola u djece.

Terapijski pristup pacijentima koji se podvrgavaju operativnom zahvatu, a imaju preoperativno hroničnom bol je poseban izazov, jer prisustvo hroničnog bola povećava percepciju bola postoperativno. Važna je dobra preoperativna priprema i planiranje, koja uključuje: psihološku pripremu (kognitivna biheviorna terapija) kao i uključivanje roditelja u plan analgezije. Osim toga pacijenti koji imaju hroničnu bol su već na terapiji analgeticima, od kojih neke ne treba naglo zaustaviti, poput antikonvulziva (npr. Gabapentina). Ostali lijekovi mogu imati značajne interakcije s često korištenim analgeticima; na primjer, kombinacija amitriptilina i tramadola rezultira serotoninским sindromom. Dugotrajna primjena opioida može se pojaviti kod djece u jedinicama za intenzivnu njegu, kod onih gdje postoje česte i ponovljene operacije (npr. Opekotine), kod onih sa čestim pogoršanjima bolesti (npr. Srpaste ćelije-nasljedne hronične hemoglobinopatije), kao i kod adolescenata koji ilegalno koriste opioide. Preporuke za liječenje takvih bolesnika prvenstveno su ekstrapolirane iz literature za odrasle zbog nedostatka dokaza u djece. Kod ovih pacijenata neophodno je edukovati i uključiti u plan analgezije, neophodno je nastaviti sa opioidima ili razmisliti o konverziji u parenteralne opioide, postoperativna doza često je za 30-100% veća nego kod drugih bolesnika, preporuka je da se koristi multimodalna terapija uz regionalnu anesteziju.

Adjuvantni lijekovi i terapijski pristupi u tretmanu hroničnog bola

Osim analgetika u terapiji hroničnog bola se koriste antikonvulzivi i antidepresivi. Najzastupljeniji su gabapentin i topiramat. Gabapentin blokira oslobađanje glutamata iz dorzalnih rogova kičmene moždine, a to dovodi do smanjene produkcije supstance P. Topiramat se koristi u terapiji migrene i neuropatskog bola. Od antidepresiva, ulogu u terapiji hroničnog bola kod dece imaju triciklični antidepresivi (amitriptilin, nortriptilin, dopeksin, imipiramin) i inhibitori preuzimanja serotonina (SNRI).

Tramadol se izdvaja kao analgetik koji je slab agonista mi opioidnih receptora, a blokira i monoamine u CNS (slično kao antidepresivi). U malom procentu se razvija tolerancija na tramadol, te može izazvati ovisnost. Koristi se u terapiji neuropatskog bola u dozi od 25-100 mg na 6 sati, sa maksimalnom dnevnom dozom od 400 mg (kod djece sa smanjenim renalnim klirensom doza se smanjuje na 200mg/24 sata, a kod disfunkcije jetre na 100 mg/24 sata. Neželjeni efekti su nauzeja i povraćanje, halucinacije i konvulzije, sinkopa, ortostatska hipotenzija i tahiaritmije.

Hronični „benigni bol“ kod djece školskog uzrasta se javlja kod 4-10% zdrave djece, a manifestuje se povremenim bolovima u glavi, stomaku, grudima ili ekstremitetima. Medikamentozna terapija obično nije potrebna, već je neophodna fizička aktivnost, promjena načina ishrane i regulacija sna. (46)

Hronični abdominalni bol izaziva stres i anksioznost kod djece, a predstavlja funkcionalni gastrointestinalni poremećaj (FGID), za koji se smatra da je nastao nenormalnom interreakcijom enteričkog plexusa i centralnog nervnog sistema. Postoje 4 subtipa: funkcionalna dispesija, sindrom iritabilnog crijeva, abdominalna migrena i funkcionalni abdominalni bol. Dijagnoza se postavlja na osnovu perzistiranja simptoma tokom dva mjeseca, pri čemu je neophodno isključiti: anatomske, metaboličke, inflamatorne, infektivne i neoplastične uzroke. (47) Terapija podrazumijeva upotrebu antidepresiva i antikonvulziva u manjim dozama, te antacida, laksativa i antidijaroika u zavisnosti od kliničke slike. Preporučuje se promjena načina ishrane kao i psihoterapija, koja daje dobre rezultate.

Migrene su najčešće glavobolje u pedijatrijskom uzrastu i u 70% slučajeva se javljaju kod djece sa pozitivnom porodičnom anamnezom na migrene. Terapija ima dva cilja: prekid akutnog napada i profilaksa kod djece koja imaju više od dva napada mjesečno, kao i kod djece koja imaju teške napade. (48) U terapiji se koriste: amitriptilin, topiramat i selektivni inhibitori preuzimanjaserotonina.

Srpasta anemija je jedna od bolesti dečijeg uzrasta praćena jakim bolovima. Bol se može javiti kao akutni (pain crisis) ili može biti hroničan sa egzacerbacijama. Terapijski pristup rešavanju ovog bolnog stanja podrazumeva saradnju hematologa, psihologa i specijaliste za terapiju bola. Većina bolnih kriza se rješava primjenom NSAID, a teški oblici zahtijevaju hospitalizaciju i intravensku primjenu opioida.

Kancerski bol kod djece nastaje kao posljedica tumorske progresije i veliki broj ove djece dobro reaguje na peroralne opioide, a ukoliko se opiodi ne mogu primijeniti peroralno koristi se intravensko ili transdermalno ordiniranje. Opioidnu terapiju se treba povećati kod djece sa diseminacijom tumora u kičmenu moždinu i CNS. U terapiji kancerskog bola kod djece mogu se primijeniti tehnike regionalne analgezije (napr. u slučaju abdominalnih bolova primjena epiduralne analgezije), a u slučaju da je očekivano preživljavanje duže od tri mjeseca preporučuje se ugradnja subkutane pumpe, koja ima značajne prednosti u odnosu na kateter.

Literatura:

1. O'Rourke D. The measurement of pain in infants, children and adolescents: from policy to practice. [Physical Therapy](#) 2004; 84: 560-570.
2. Harris J, Ramelet AS, Dijk Mv, et al. Clinical recommendations for pain, sedation, withdrawal and delirium assessment in critically ill infants and children. *Intensive Care Med* 2016; 42: 972-986.
3. Hospital TJH. Interdisciplinary clinical practice manual. Pain, Assesment and management 2001.
4. Gerik SM. Pain management in children: Developmental considerations and mind-body therapies. *South Med J* 2005; 98: 295-301.
5. General Palliative Care Guidelines for the Management of Pain at the End of Life in Adult Patients 2011.

6. Walters MA. Pediatric pain letter, pain assessment in Sub-Saharan Africa. *International Association for the Study of Pain* 2009; 11: 1.
7. Nair S. *Pediatrics pain: Physiology, assessment and pharmacology* England: Cardiff University Hospital 2013: 289.
8. *Assessment and management of children with chronic pain*. American Pain Society 2012.
9. Joseph FHJ, Coleman WL, Foy JM. The assessment and management of acute pain in infants, children and adolescents. *Pediatrics* 2001; 108: 1.
10. Verghese ST, Hannallah RS. Acute pain management in children. *J Pain Res* 2010; 3: 105–123.
11. Canbulat N, Kurt AS. *Pain management and nursing approaches in pediatric oncology*. 2012.
12. Chiaretti A, Pierri F, Valentini P. Current practice and recent advances in pediatric pain management. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17: 112-126.
13. *Guidance on competencies for paediatric pain medicine*. In: Ansthetistes, editor. Great Britain and Ireland 2010.
14. Zhu LM, Stinson J, Palozzi L, et al. Improvements in pain outcomes in a Canadian pediatric teaching hospital following implementation of a multifaceted, knowledge translation initiative. *Pain Res Manage* 2012; 17: 173-179.
15. Mcpherson ML, Canaday BrR, Heit HA, et al. A pharmacist's guide to the clinical assessment and management of pain. In: Science PPa, editor. University of Maryland, Baltimore: American Pharmacist Association. 2004.
16. *Pain Management Guidelines California: Medical Board of California*. 2014.
17. Cole BE. *PAIN management: Classifying, understanding and treating pain*. 2002: 23.
18. Kumar N. *WHO normative guidelines on pain management*. Geneva. 2007.
19. *Pain management across the life span: From pediatrics to geriatrics*. In: Center SM, editor. Sacramento. 2009.
20. Manchikanti L, Falco FJE, Singh V. An update of comprehensive evidence-based guidelines for interventional techniques in chronic spinal pain. Part I: Introduction and general considerations. *Pain Physician Journal* 2013; 16: 1533-3159.
21. *Infants and children: A guideline on management of acute and procedural pain in the emergency department space*. North Sydney W: NSW, Minister of Health 2016.

22. Dantas L, Dantas T, Santana-Filho V, et al. Pain assessment during blood collection from sedated and mechanically ventilated children. *Rev Bras Ter Intensiva* 2016; 28: 49-54.
23. Reid K, Lukenchuk L, Shannon, et al. Does a pain algorithm improve pain assessment and management? *Pain aligorism. Stollery Childrens Hospital.* 2012.
24. Wong C, Lau E, Palozzi L, et al. Pain management in children. *Pharm J* 2012; 145: 222-225.
25. Solodiuk J, Curley MAQ. Pain assessment in non-verbal children with severe cognitive impairments: The individualized numeric rating scale (INRS). *J Pediatr Nurs* 2003; 18.
26. Square G, Crescent SG. Management of chronic pain. Scotland: Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2013.
27. Pain management at CHW practice guideline. In: Department A, editor. *Children's hospital at West Mead: Staff Anaesthetist.* 2015.
28. Herr K, Coyne PJ, McCaffery M, et al. Pain assessment in the patient unable to self-report: Position statement with clinical practice recommendations. *Pain Manag Nurs* 2011; 12: 230-250.
29. Evans M. Pediatric pain management. In: Center PM, editor. *Chicago American Medical Association.* 2010.
30. Witt N, Coynor S, Edwards C, et al. A guide to pain assessment and management in the neonate. *Curr Emerg Hosp Med Rep* 2016; 4: 1-10.
31. Khurana S, Hall RW, Anand KJS. Treatment of pain and stress in the neonate. *Neurology* 2005; 6.
32. Linhares MBM, Oliveira NCAC, Doca FNP, et al. Assessment and management of pediatric pain based on the opinions of health professionals. [Psychology](#) and *Neuroscience* 2014; 1: 43 - 53.
33. Malviya S. Assessment of pain in children. In: Ann Arbor M, editor; *University of Michigan.* 2006.
34. Ramira ML, Instone S, Clark MJ. Pediatric pain management: An evidence-based approach. *Pediatr Nurs* 2016; 42: 39-46.
35. Mandee S, Suraseranivongse S, Teerachanant T, et al. Educational video to improve the knowledge of health care providers in pain assessment of preschool children. *Siriraj Med J* 2012; 64: 22-26.
36. The recognition and assessment of acute pain in children clinical practice guidelines. Update of full guideline. 20 Cavendish Square, London: Published by the Royal College of Nursing. 2009.

37. Atkinson P, Chesters A, Heinz P. Pain management and sedation for children in the emergency department. *Br Med J* 2009; 339.
38. MacLaren JE, Cohen LL. Teaching behavioral pain management to healthcare professionals: A systematic review of research in training programs. *J Pain* 2005; 6: 481-492.
39. Management of pain in children: Pain guidelines 2006.
40. Glowacki D. Effective pain management and improvements in patients' outcomes and satisfaction. *Crit Care Nurse* 2015; 35: 33-43.
41. Morash D, Fowler K. An evidence based approach to changing practice: Using sucrose for infant analgesia. *J Pediatr Nurs* 2004; 19: 366-370.
42. Pain assessment and management in children. 2009.
43. Das DA, Grimmer KA, Sparnon LA, et al. The efficacy of playing a virtual reality game in modulating pain for children with acute burn injuries: A randomized controlled trial. *BMC Pediatr* 2005; 5: 1471-2431.
44. Taddio A, Shah V, Leung E, et al. Knowledge translation of the HELPinKIDS clinical practice guideline for managing childhood vaccination pain: Usability and knowledge uptake of educational materials directed to new parents. *BMC Pediatr* 2013; 13.
45. WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses. Geneva, Switzerland. 2014.
46. Yung A, Thung A, Tobias JD. Acetaminophen for analgesia following pyloromyotomy: Does the route of administration make a difference? *J Pain Res* 2016; 9: 123-127.
47. Cardile S, Martinelli M, Barabino A, et al. Italian survey on non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastrointestinal bleeding in children. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 1877-1883.
48. Hauer J, Duncan J, Scullion BF. Pediatric pain and symptom management guidelines. In: Team PAC, editor. Boston Children's Hospital Dana farber [Cancer](#) Institute. 2014.

BOL U GRUDNOM KOŠU

D.Golić

Bol u grudnom košu je najčešći razlog dolaska pacijenata u ambulante. U tipičnoj populaciji pacijenata sa bolom u grudima oko 15% do 25% ima akutni infarkt miokarda ili nestabilnu anginu pectoris, a mali postotak (oko 2%) ima druga životno ugrožavajuća oboljenja (plućna embolija, akutna disekcija aorte). (1) Većina pacijenata ima nekardiološke uzroke bola koje uključuju: muskuloskeletne sindroma, oboljenja abdominalnih organa (gastroezofagealnu refluksnu bolest) ili psihološka oboljenja (tabela 1).

Tabela 1. Uzroci bola u grudima

| Sistem | Sindrom | Klinička slika | Ključno razlika |
|-------------------|---------------------|---|---|
| Srce | Angina | Retrosternalni pritisak u prsima, pečenje, težina i bol (širenje prema vratu, donjoj vilici, ramena, lijeva ruka) | Izazvano napornim radom, vježbanjem, hladnim vremenom ili emocionalnim stresom; trajanje 2-10 min |
| | Nestabilna angina | Izraženija nego kod angine | Tipično <20 min; niža tolerancija na napor; tip krešenda |
| | Akutni infarkt | Izraženije nego kod angine | Iznenadni početak, obično traje ≥ 30 min; često udružena sa otežanim disanjem, slabošću, mučninom, povraćanjem |
| | Perikarditis | Oštra, pleuritična bol pojačana promjenama u položaju; vrlo varijabilno trajanje | Trenje perikarda |
| Vaskularni uzroci | Disekcija aorte | Razdiruća bol naglog početka u prednjem dijelu prsnog koša, često zrači prema leđima | Neprestana, jaka bol, obično uz hipertenziju i oboljenje vezivnog tkiva-Marfanov sindrom |
| | Plućna embolija | Iznenadna pojava dispneje, bola i kašlja | Dispneja, tahipneja, tahikardija, znaci popuštanja desnog srca |
| | Plućna hipertenzija | Supsternalni pritisak, koji se pogoršava u naporu | Bol povezan sa dispnejom i znacima plućne hipertenzije |

| | | | |
|------------------------|--------------------------|--|--|
| Plućni uzroci | Pleuritis/pneumonia | Pleuralna bol, obično kratka, na zahvaćenom području | Pleuralna bol (lateralno do srednje linije) povezana s dispnejom |
| | Traheobronhitis | Goruća nelagoda u srednjoj liniji | Lokacija u srednjoj liniji, povezana sa kašljem |
| | Spontani pneumotiraks | Nagli početak sa unilateralnom pleuralnom boli i dispnejom | Naglipočetak dispneje i bola |
| Gastrointest. uzroci | Ezofagealni reflux | Goruća substernalna i epigastrična nelagoda, trajanja 10-60 minuta | Pogoršava se velikim obrokom i postprandijalnim ležanjem; olakšava se antacidima |
| | Peptički ulkus | Prolongirano žarenje substernalno ili epigastrično | Poboljšava se na antacid ili hranu |
| | Oboljenja žučne kese | Prolongiran epigastrični ili bol u gornjem desnom kvadrantu | Bol neprovociran ili nakon obroka |
| | Pankreatitis | Prolongiran jak, epigastrični ili substernalni bol | Provocirajući faktori:alkohol, hipertriglicerinemija ili lijekovi |
| Muskuloskeletni uzroci | Kostohondritis | Iznenadni nastup intenzivne prolazne boli | Može se izazvati pritiskom na zahvaćeni zglob; ponekad otok i upala kostohondralnog zgloba |
| | Bolest cervikalnog diska | Iznenadan početak prolaznog bola | Može biti izazvan pokretom u vratu |
| | Trauma, naprezanje | Konstantan bol | Izazvan pokretima ili palpacijom zida grudnog koša ili ruke |
| Infekcija | Herpes zoster | Dugotrajna žareća bol sa dermatomskom raspodjelom | Vezikularni osip, dermatomska raspodjela |
| Psihijatrijski uzroci | Panična oboljenja | Stezanje ili bol u prsima, često praćeno | Pacijenti imaju druga evidentna |

| | | | |
|--|--|--|-----------------------|
| | | dispnejom i traje 30 minuta ili više, nevezano za napor ili kretanje | emocionalna oboljenja |
|--|--|--|-----------------------|

Srčana bol

Srčana bol je visceralni ili parijetalni bol, koji se manifestuje kao projekovana bol u predjelu gornjeg dijela grudnog koša, bočne strane vrata, ramena i ruku, te interskapularno. Bol može imati različit karakter, oštar, dobro lokalizovan bol je karakteristika parijetalnog bola, dok je visceralni bol tup i slabo lokalizovan. Bolni nadražaji se iz kože grudnog koša prenose somatskim, a iz visceralnih organa visceralnim nervnim vlaknima, koja nakon zajedničkog ulaska u kičmenu moždinu konvergiraju na iste neurone dorzalnih rogova kičmene moždine. Ovo objašnjava postojanje somatske komponente pri visceralnom bolu. Bol se obično projektuje u dermatom u kome je bio smješten visceralni organ u embrionalnom razvoju. S obzirom da je srce u embrionalnom razvoju smješteno u područje vrata i gornjeg dijela grudnog koša, bol se projektuje u predio gornjeg dijela grudnog koša, vrat, ramena, ruku i interskapularni dio. Najčešći uzrok srčanog bola je ishemijska bolest srca, a akutni ishemijski događaj nastaje kada u aterosklerotski promijenjenom krvnom sudu nastane tromboza, a rjeđe okluzija koronarne arterije embolusom. Klinički se ishemijska bolest srca manifestuje kao stabilna ishemijska bolest srca i kao akutni koronarni sindrom (ACS). (2) Stabilna ishemijska bolest srca (stabilna angina pectoris) se karakteriše nesrazmjerom potreba miokarda za kiseonikom i snabdjevanja miokarda, a najčešće je izazvana fizičkim naporom, stresom, obilnim obrokom ili dužim boravkom na nižoj temperaturi. Kliničku sliku stabilne angine pectoris karakteriše: bol u grudima, stezanje, pritisak ili gušenje, dispneja, umor i slabost, traju oko 10 minuta i prolaze spontano nakon odmora ili primjenom sublingvalnog nitrata. Ako bol izazvan naporom ne prestaje odmaranjem i prolazi nakon primjene nitrata, treba razmišljati o mikrovaskularnoj angini. Bol kod koronarnog vazospazma postepeno počinje, pojačava i zadržava na maksimalnom nivou oko 15 minuta, a potom postepeno pada.

Akutni koronarni sindrom

Termin akutni koronarni sindrom (AKS) se odnosi na skup kliničkih simptoma koji koreliraju sa ishemijskom miokarda i uključuje nestabilnu anginu, infarkt miokarda bez ST elevacije (NSTEMI) i infarkt miokarda sa ST elevacijom (STEMI). Različite prezentacije akutnog koronarnog sindroma (AKS) dijele isti patofiziološki supstrat. Glavni simptom koji inicira dijagnozu je bol u grudima, ali se klasifikacija bolesnika bazira na elektrokardiogramu (EKG). U skladu sa tim, postoje dve kategorije bolesnika: Bolesnici sa tipičnim akutnim bolom u grudima i perzistentnom (>20 minuta) elevacijom ST segmenta. Ovo se naziva AKS sa ST elevacijom. Većina ovih bolesnika će na kraju da razvije infarkt miokarda sa ST elevacijom. Drugu kategoriju čine bolesnici sa akutnim bolom u grudima ali bez perzistentne elevacije ST segmenta. Oni imaju depresiju ST segmenta ili inverziju T talasa, aplatirane T talase, ili nemaju EKG promene pri prvoj prezentaciji. AKS je manifestacija ateroskleroze kojoj obično prethodi akutna tromboza, izazvana rupturom ili erozijom aterosklerotskog plaka, sa pratećom vazokonstrikcijom ili bez nje, uzrokujući iznenadno i kritično smanjenje u krvnom protoku. U STEMI tromb je bogat fibrinom i najčešće potpuno okluzivan (što uzrokuje transmuralnu ishemijsku), dok je u NSTEMI uglavnom trombocitni i delimično ili intermitentno okluzivan. Kako tromb raste, delovi tromba se otkidaju i može doći do embolizacije koronarne

mikrocirkulacije. Tako mogu nastati male zone miokardne nekroze, što može imati za posledicu porast kardijalnih troponina. Dijagnoza NSTEMI se postavlja onda kada je ishemija miokarda opsežna da izazove nekrozu miokarda, što rezultira oslobađanjem biomarkera miokardne nekroze u cirkulaciju (troponin T ili I, i CK-MB). Nasuprot tome, dijagnoza nestabilne angine se postavlja onda kada se biomarkeri nekroze miokarda ne otkriju u cirkulaciji. Nestabilna angina pektoris se karakteriše anginoznim bolom koji po karakteru i lokalizaciji odgovara stabilnoj angini pektoris, ali se od nje razlikuje po trajanju i odsustvu provocirajućih faktora. Nestabilna angina se može pojaviti u nekoliko oblika: anginozni bol u miru (traje duže od 20 minuta), angina de novo (unazad 2 mjeseca, minimalno 3 napada jakih bolova dnevno), crescendo angina (bolovi se pojačavaju po učestalosti, trajanju i jačini), postinfarktna angina i Prinzmetalova angina (prolongirani napadi izazvani spazmom koronarnih krvnih sudova). (3)EKG pokazuje prolaznu ishemiju miokarda za vrijeme napada, depresija ST segmenta i/ili inverzija T talasa.

AKUTNI KORONARNI SINDROM
Ishemijski simptomi u mirovanju-
Bol u grudima i/ili dispneja

| Stabilna angina | Nestabilna angina | NSTEMI | STEMI |
|---------------------------|--------------------------|----------------------------|----------------------|
| -kratkotrajni bol(<10min) | -anginozni bol u miru | - akutni inf.miokarda | -akutni inf.miokarda |
| tokom napora ili stresa | -koreliše sa postojanjem | - >70% stenoza ili potpuna | -potpuna okluzija |
| -koreliše sa značajnom | tromba koji ne okludira | okluzija krvnog suda | krvnog suda tromb. |
| stenozom koronarne | krvi sud u potpunosti | trombom | sa razvoje mnekroze |
| arterije | | | |

Slika 1. Prezentacije ishemijske bolesti srca

Akutni infarkt miokarda

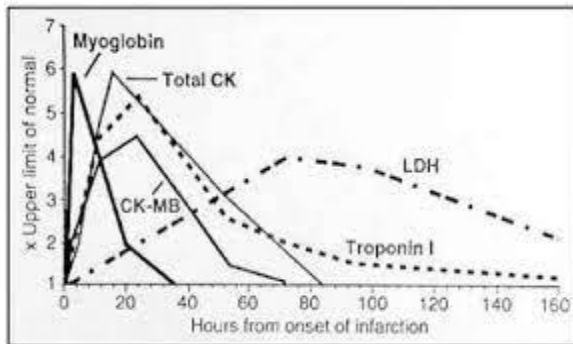
Termin akutni infarkt miokarda (AIM) treba koristiti kada postoji dokaz oštećenja miokarda (definisan kao porast vrijednosti troponina za najmanje jednu jedinicu iznad 99-og percentile gornje referentne granice) sa nekrozom u kliničkoj situaciji koja ukazuje na ishemiju miokarda. U cilju neposrednog sprovođenja terapijskih strategija kao što je reperfuziona terapija, uobičajeno je kod pacijenata sa perzistentnom nelagodnom u prsima ili drugim simptomima sugestivnim na ishemiju i elevacijom ST segmenta u barem dva susjedna odvoda postaviti dijagnozu STEMI. Mnogobrojne epidemiološke studije potvrdile su da je koronarna ateroskleroza multifaktorijskog nastanka, te je od velike važnosti poznavanje svih faktora koji su udruženi s povećanom verovatnošću za njenu pojavu. Opisan je veliki broj faktora rizika, neki su vezani za način života (pušenje, ishrana bogata mastima, holesterolom i kalorijama, fizička neaktivnost, veliko konzumiranje alkohola), drugi predstavljaju biohemijske ili fiziološke karakteristike (promenljivi faktori rizika: povišen LDL holesterol, snižen HDL, povišeni trigliceridi, arterijaska hipertenzija, hipertrofija miokarda lijeve komore, hiperglikemija/dijabetes, gojaznost, trombogeni faktori), a treći su lične karakteristike

pojedince (nepromenljivi faktori rizika: starost, pol, rana porodična pojava koronarne bolesti- muškarci < 55 godine, žene < 65 godina). Kod razmatranja uticaja faktora rizika na pojavu ishemijske bolesti srca treba imati u vidu tzv. fenomen multiplog rizika. Naime, pokazano je da je rizik za nastanak ishemijske bolesti srca značajno veći ako postoji veći broj faktora (npr. hipertenzija plus dijabetes plus hiperholesterolemija plus pušenje duvana itd.). Njihov međusobni uticaj se multiplicira. Takođe, od značaja su intenzitet faktora rizika (visina krvnog pritiska, glikemije, broj popušanih cigareta i dr.) i dužina izloženosti pojedinim činiocima rizika (trajanje hipertenzije, dijabetesa, pušački staž i dr.).(4) AKS je posledica subakutne ili akutne redukcije snabdevanja miokarda kiseonikom usled kidanja (ruptura ili erozija) aterosklerotskog plaka koronarne arterije sa sledstvenom trombozom, inflamacijom, vazokonstrikcijom i mikroembolizacijom. Ruptura aterosklerotskog plaka može biti aktivna- uzrokovana sekrecijom proteolitičkih enzima od strane makrofaga koji na taj način slabe fibroznu kapu ili pasivna- usled fizičke sile koja na najslabijem mestu fibrozne kape (spoj plaka sa normalnim zidom arterije) uzrokuje kidanje fibrozne kape. Na vulnerabilnost plaka utiču: stres zida krvnog suda, lokalizacija i veličina plaka, sastav plaka, kao i uticaj protoka na luminalnu površinu plaka. Erozija aterosklerotskog plaka - češća je kod stenoza većeg stepena, žena, dijabetičara, hipertenzivnih bolesnika i na desnoj koronarnoj arteriji. Fibrozna kapa plaka obično sadrži visoku koncentraciju tip I kolagena i suprotstavlja se stresu naprezanja bez kidanja. Postoji ekvilibrijum između sinteze kolagena (regulisana faktorom rasta) i degradacije metaloproteinazama aktiviranih makrofaga. Prisustvo makrofaga ukazuje na inflamatorni proces, koji se karakteriše prisustvom T limfocita na mestu plaka. T limfociti mogu osloboditi različite citokine koji aktiviraju makrofage i promovišu proliferaciju glatkih mišićnih ćelija. Trombotički proces na mestu rupture ili erozije plaka uzrokuje subtotalnu ili totalnu okluziju koronarne arterije. Hiperholesterolemija, fibrinogen, smanjena fibrinolitička aktivnost i infekcija mogu značajno pospešiti trombotički proces. Spontane trombolize mogu objasniti tranzitorne epizode subokluzije i okluzije koronarne arterije sa tranzitornim simptomima i elektrokardiogramskim promjenama. Trombi na mestu disrupcije plaka, mogu se fragmentirati i krvnom strujom nositi i okludirati arteriole i kapilare. Ti trombocitni mikroembolusi uzrokuju sitne nekroze miokarda (mali infarkti, minimalna miokardna oštećenja). Trombocitni tromb oslobađa vazokonstriktorne supstance (serotonin, tromboksan A2 i dr.) (5) i tako nastaje vazokonstrikcija na mestu ruptore plaka ili u mikrocirkulaciji, što dodatno smanjuje snabdevanje miokarda kiseonikom. Koji tip AKS će se razviti zavisi od stepena okluzije koronarne arterije, prisustva kolateralnog krvotoka, prethodnog stanja miokarda (prekondicija) i urgentnosti terapije. Ako je okluzija koronarne arterije potpuna, a bez prisutnih kolatarala najčešće se razvija akutni infarkt miokarda sa perzistentnom ST elevacijom. Prvi korak u dijagnostici akutnog infarkta miokarda je snimanje 12-odvodnog EKG-a unutar 10 minuta, od prvog kontakta sa pacijentom. Kod NSTEMI se registruje ST depresija (ponekad sa prolaznom ST elevacijom, što predstavlja loš prognostički znak). Kod akutnog infarkta miokarda sa ST elevacijom u EKG-u se registruje elevacija ST segmenta u najmanje dva povezana odvoda, a broj i lokalizacija odvoda ukazuje na to koja je koronarna arterija zahvaćena. Atipične EKG prezentacije transmuralnog infarkta se sreću kod pacijenata sa blokom leve grane, sa prethodnim ventrikularnim ritmom usled prisustva pejsmejkera ili sa izolovanom ST elevacijom u aVR-u i inferolateralnom ST depresijom (kod opstrukcije glavnog stabla ili višesudovne koronarne bolesti). Takođe, nekada se kod transmuralne ishemijske ne registruje ST elevacija, što se sreće u ranoj fazi infarkta (kada u EKG-u treba tražiti hiperakutne T talase) ili kod bolesnika sa izolovanim posteriornim infarktom (kada treba koristiti odvode V7-V9. Kod svih pacijenata sa suspektim akutnim infarktom miokarda neophodno je uraditi kardijalne

biomarkere

nekroze.

Kardiospecifični troponini T i I su zamijenili CK-MB kao zlatni standard u dijagnostici nekroze miokarda. Međutim, nivoi troponina obično rastu tek nakon 6 h od početka simptoma, zbog čega je u slučaju negativnih nalaza, neophodno nalaze ponoviti za 8-12 sati. Vrijednosti troponina ostaju povišene 5-14 dana, te je njihova primjena u dijagnostici reinfarkta ograničena. Zbog kratkog poluživota CK-MB je indikovano u dijagnostici proširenja infarkta i periproceduralnog infarkta i reinfarkta. (slika 2)



Slika 2 Dinamika biomarkera Infarkta miokarda

Terapija akutnog koronarnog sindroma bez ST elevacije obuhvata medikamentozni i rani invazivni pristup. Medikamentozni pristup podrazumijeva upotrebu *antiishemijske terapije* (sublingvalni, bukalni ili intravenski nitroglicerini, beta blokere, blokere kalcijumovih kanala, ACE inhibitori i morfin), *antitrombocitnu terapiju* (aspirin, klopidožel, prasugrel ili ticagrelor oralno, a ukoliko je kontraindikovano oralno načino intravenska infuzija trombocitnih Gp IIa/IIIb inhibitora), *antikoagulantna terapija* (nefrakcionisani heparin, enoksaparin, fondaparinuks ili bivalirudin), *kiseonik* (ukoliko je saturacija <90%) i *statini*. (6) U naredna 24 sata je indikovana koronarografija.

Terapija akutnog infarkta miokarda sa ST elevacijom podrazumijeva reperfuziju unutar 12 sati od početka simptoma uz istovremenu primjenu intravenske i peroralne terapije. Ukoliko je nemoguće uraditi invazivnu reperfuziju indikovana je fibrinoliza (ukoliko je fibrinoliza uspješna pacijenta bi trebalo u toku 24 sata uraditi ranu koronarografiju, a ako nije pacijenta treba uputiti na koronarografiju). Ukoliko je nemoguće izvesti perkutanu koronarnu intervenciju, treba razmotriti hiruršku revaskularizaciju miokarda. Uporedo sa revaskularizacijom provodi se medikamentozna terapija: *simptomatska terapija* (opioidi, kiseonik- ukoliko je saturacija <90% ili PaO₂<60), *antitrombocitna terapija* (aspirin uz tikagrelor, prasugrel ili klopidožel u udarnoj dozi, a potom nastavak terapije do 12 mjeseci u standardnoj dozi), *antikoagulantna terapija* (niskomolekularni heparin), *ostali lijekovi* (beta blokera, ACE inhibitori, visoke doze statina) (7)

Pri planiranju i sprovođenju revaskularizacije kod bolesnika sa STEMI postoji nekoliko ciljeva: 1. Da se kod bolesnika sa STEMI odmah razmišlja o mehaničkoj reperfuziji, a u slučaju njene nemogućnosti o prehospitalnoj trombolizi (u odsustvu kontraindikacija) (klasa preporuke I, nivo dokaza A). 2. Ordiniranje antitrombocitnih lekova u prehospitalnim uslovima odmah po postavljanju dijagnoze (ASA, i lekovi iz grupe tienopiridina: klopidožel, tiklopidin, kao i prasugrela ili tikagrelora (ASA – klasa preporuke I, nivo dokaza B; klopidožel – klasa preporuke I, nivo dokaza C; prasugrel – klasa preporuke I, nivo dokaza B; tikagrelor – klasa

preporuke I, nivo dokaza B). (8) 3. Da se bolesnik transportuje do sale za kateterizaciju, jer ukupno ishemijsko vrijeme ima veliki prognostički značaj. Kod bolesnika sa STEMI je veoma važna reperfuzija, i ako se uradi unutar prvog sata od nastanka simptoma EKG promjene nestaju kod 25% pacijenata, pa se zbog toga ne čekaju nalazi biohumoralnih markera nekroze miokarda. Ukoliko je iz reperfuzija kontraindikovana, neophodno je započeti trombolizu unutar 30 minuta od postavljanja dijagnoze. Apsolutne kontraindikacije za trombolizu su: prethodna intrakranijalna hemoragija ili ishemični moždani udar u poslednjih 6 mjeseci, intrakranijalni maligni tumori (primarni ili metastaze), sumnja na disekciju aorte, aktivno krvarenje i sklonost ka krvarenju, krvarenje iz probavnog trakta u poslednje 4 sedmice, te značajna povreda i operacija glave unutar 3 sedmice. Relativne kontraindikacije su: TIA u prethodnih 6 mjeseci, izražena hipertenzija (sistolni > 180 mmHg ili dijastoli > 110 mmHg), demencija, uznapredovale bolesti jetre, produžena kardiopulmonalna reanimacija(>10 minuta), unutrašnje krvarenje unutar 2-4 sedmice, infektivni endokarditis, te trudnoća i porođaj unutar jedne nedelje. (9)

Perikardna bol

Perikarditis predstavlja inflamatorni proces perikarda, sa ili bez perikardnog izljeva, koji može biti uzrokovan sledećim etiološkim faktorima: infektivni, neinfektivni, autoimuni i hipersenzitivni. Prema toku bolesti razlikujemo: akutni (traje manje od 6 sedmica), kontinuirani (traje do 3 meseca, bez remisije), rekurentni (ponova pojava nakon remisije duže od 4 sedmice) i hronični (traje duže od 3 meseca). Akutni perikarditis je najčešći oblik, koji se često sreće sa miokarditisom. Poseban oblik je Dresslerov sindrom, koji se javlja 1-6 sedmica nakon infarkta miokarda, a nastaje zbog stvaranja antitijela na antigene srčanog mišića. Dijagnoza se postavlja na osnovu bola u grudima, perikardnog trenja („gaženje po suvom snijegu“ čuje se najbolje u ekspirijumu uz donju lijevu ivicu sternuma), promjena u EKG i ultrazvuka srca. EKG pokazuje difuznu konkavnu elevaciju ST segmenta ili depresiju PR segmenta. Perikardni izljev se javlja kod 2/3 pacijenata, koji je značajan ukoliko nastane u kratkom vremenskom periodu (u ovom slučaju količina od 200 ml može izazvati tamponadu). Tamponadu prati Bekov trijas: hipotenzija, nabrekle vene vrata i mukli srčani tonovi, a može se pojaviti i pad sistolnog pritiska za više od 10mmHg u inspirijumu. (10) Terapija podrazumijeva liječenje osnovnog oboljenja, uz primjenu antiinflamatornih lijekova (aspirin, ibuprofen, kolhicin), u slučaju tamponade indikovana je perikardiocenteza, supksifoidnom punkcijom uz UZV i EKG monitoring. Visceralna površina perikarda nije osjetljiva na bol, kao ni većina parijetalne površine. Zbog toga neinfektivni uzroci perikarditisa (uremija) obično su bez bola ili veoma slabog bola. Kod infektivnog perikarditisa zahvaćena je i pleura, pa se javlja pleuralna bol povezana sa disanjem, kašljem i promjenom položaja, a može se javiti i kod gutanja zbog blizine jednjaka stražnjem srcu. Bol se često osjeća u ramenima i vratu, jer je centralni dio dijafragme inervisan senzornim granama n. frenikusa koji potiče od trećeg do petog segmenta kičmene moždine. Ukoliko se infekcija proširi na lateralni dio dijafragme, bol se može osjećati u gornjem dijelu trbuha i leđima. Perikarditis povremeno uzrokuje postojanu, prigušujuću retrosternalnu bol koja liči na bol kod akutnog infarkta miokarda, a razlikuje se od anginozne boli što se smanjuje ili prolazi pri naginjanju naprijed ili ustajanjem iz sjedećeg položaja.

Vaskularna oboljenja

Akutna disekcija aorte nastaje kao posledica ruptуре vasa vasorum i krvarenjem unutar zida aorte ili ruptуре intime sa prodiranjem krvi iz lumena u prostor između intime i medije Akutni

aortni sindrom čine akutna aortne disekcija, intramuralni hematomi i penetrirajući ulkus aorte. Disekcije aorte su rijetke (procijenjena godišnja incidenca od 3/100.000, a obično se javljaju u prisustvu faktora rizika: Marfanov sindrom (nasljedno oboljenje, nasleđuje se autozomno-dominantno, mutacijom gena za fibrilin-1, što dovodi do nedostatka mikrofibrila u elastičnim vezivnim vlaknima, koja nemaju čvrstine. (11) Klinička slika: visoki, mršavi, neproporcionalno dugih ekstremiteta sa deformacijama- skolioza, lordoza, enoftalmija, proširena aorta, prolaps mitralne valvule, dilatacija plućne arterije) i Ehlers-Danlosov sindrom (nasljedni sindrom poremećaja sinteze kolagena koji daje čvrstinu koži i ligamentima, pa su koža i zglobovi pretjerano rastegljivi), bikuspidalni aortni zalistak, trudnoća-za proksimalne disekcije i hipertenzija- za distalne disekcije). U praksi se koriste dvije klasifikacije aortne disekcije: Stanfordska i po DeBakey-ju. Po Stanfordskoj klasifikaciji tip A obuhvata disekciju ascendentne aorte, koja se može širiti i na descendentnu aortu, a tip B podrazumijeva disekciju aorte distalno od lijeve arterije subklavije. Po DeBakey-ju se disekcija aorte dijeli u 3 tipa. Tip I obuhvata ascendentnu aortu, luk i distalno od luka, tip II obuhvata disekciju ascendentne aorte, a tip III se dijeli na dva podtipa; tip III A obuhvata disekciju descendentne torakalne aorte, a tip III B obuhvata disekciju torakalne i abdominalne aorte. (12) Disekcija obično uzrokuje iznenadni početak mučnog, parajućeg bola, čija lokalizacija odražava mjesto i napredovanje disekcije. Disekcije ascendentne aorte manifestuju se bolovima u srednjoj liniji prednjeg dijela grudnog koša, a disekcije descendentne aorte se manifestuju bolovima u leđnom dijelu grudnog koša. Kliničkim pregledom se verifikuje asimetrija ili odsustvo perifernog pulsa na rukama, te razlika u pritiscima, kod tipa B abdomen tvrd i bolan na palpaciju, kod rupture supraaortnih krvnih sudova se javljaju poremećaji svijesti i motorike- ishemijski moždani udar. Dijagnoza se postavlja vizuelizacijom transezofagealnim ultrazvukom srca i kontrastnom kompjuterizovanom tomografijom. Osnovni cilj terapije u neposrednom periodu nakon disekcije je kontrola srčane frekvence < 60 minuti, arterijskog pritiska < 120 mmHg i kontrola bola. Hirurški tretman je metoda izbora, kod tipa A aortne disekcije hirurško liječenje podrazumijeva interpoziciju graftom, a kod tipa B endovaskularnu implantaciju grafta.

Plućna embolija

Plućna embolija (PE) je okluzija jedne ili više grana plućne arterije trombima koji se stvaraju bilo gdje u tijelu, u pravilu u velikim venama donjih udova ili zdjelice. Faktori rizika su stanja koja otežavaju povratak venske krvi, dovode do oštećenje endotela krvne žile ili njegove disfunkcije, posebno u pacijenata sa hiperkoagulabilnim stanjem krvi. Plućna embolija (PE) prema procjenama pogađa 650.000 ljudi, od čega umire do 200.000 godišnje, što čini 15% svih bolničkih smrti godišnje. Incidencija PE u djece je oko 5/10.000 hospitalizovanih. Tromboembolusi također mogu poticati iz vena gornjih ekstremiteta ili šupljina desnog srca. Faktori rizika za duboku vensku trombozu (DVT) i PE su slični u djece i odraslih a uključuju stanja koja dovode do zastoja krvi, oštećenja ili disfunkcije endotela krvnih žila, naročito u pacijenata sa hiperkoagulabilnim stanjem krvi. Ležanje (imobilizacija) i ograničeno kretanje, čak i samo nekoliko sati, su česti precipitirajući faktori. Stvoreni trombi u veni se otkine i kroz venski sistem i desno srce dospijeva do plućnih arterija, gdje djelomično ili u potpunosti začepi jednu ili više grana. Posljedice okluzije zavise o veličini i broju tromba, reakciji pluća i sposobnosti unutarnjeg trombolitičkog sistema organizma da tromb razgradi. Treba naglasiti da je plućni krvotok funkcionalni (a ne nutritivni), pa zato prekid krvotoka ne dovodi do infarkta, osim u određenim okolnostima. Mali embolusi ne izazivaju nikakve fiziološke učinke. Mnogi se embolusi odmah razgrade i otklone za nekoliko sati ili dana. Veći embolusi mogu refleksnim putem pojačati ventilaciju (tahipneja); izazvati hipoksemiju zbog poremećenog odnosa ventilacije i perfuzije (V/Q) i šantovanja; dovesti do atelektaze zbog alveolarne hipokapnije i

prestanka stvaranja surfaktanta u regiji prekinutog krvotoka (dotadašnji surfaktant se razgradi za 12 do 14 h); i povećanja plućne vaskularne rezistencije nastale zbog mehaničke opstrukcije i vazokonstrikcije. (13) Endogenim litičkim procesom odstranjuje se većina embolusa, čak i onih umjerene veličine, bez liječenja, a fiziološka oštećenja se smanjuju poslije nekoliko sati ili dana. Neki embolusi rezistentni na lizu, ostaju organizovani. Ponekad, kronična rezidualna opstrukcija dovodi do plućne hipertenzije (hronična tromboembolijska plućna hipertenzija) koja se razvija godinama dovodeći do zatajenja desnog srca. Kada veliki embolusi začepi glavne arterije ili kada više sitnih embolusa začepi >50% distalnog arterijskog sistema, povećava se pritisak u desnoj komori dovodeći do akutne insuficijencije desne komore i stanja šoka (masivna PE) ili nagle smrti u teškim slučajevima masivne plućne embolije. Rizik od smrti zavisi o stepenu i brzini porasta pritiska u desnom srcu i postojećem kardiopulmonalnom statusu. Visoki pritisci su češći u pacijenata koji inače već imaju kardiopulmonalnu bolest. Zdravi pacijenti mogu preživjeti PE koja okludira >50% plućne vaskularne mreže. Plućni infarkt nastaje u <10% pacijenata s dijagnosticiranom PE. Ovako nizak postotak treba pripisati dvostrukom plućnom krvotoku (tj. bronhalnom i pulmonalnom). Infarkt nastaje usljed okluzije manje periferne grane plućne arterije kad izostane kolateralni bronhalni krvotok. Tipični simptomi i znakovi se javljaju obično 3 do 7 dana nakon okluzije krvne žile: pleuralna bol, vrućica, rjeđe hemoptize i plućni infiltrat na radiogramu. Plućna embolija koja nastaje iz različitih netrombotičnih izvora uzrokuje kliničke sindrome koji se razlikuju od trombotične PE. Vazдушna embolija se javlja poslije ulaska velike količine vazduha u sistemske vene ili desno srce, odakle se zatim prenosi u plućni arterijski sustav. Uzroci su: hirurške intervencije glave i vrata, tupa ili barotrauma (npr. kod mehaničke ventilacije), otvorene povrede vena glave i vrata, neispravni ili nepokriveni vrhovi venskih katetera kao i nagla dekompresija nakon ronjenja. Zračni mjehurići u plućnom krvotoku mogu oštetiti endotel, izazvati hipoksemiju i stvoriti difuzne infiltrate. Kod opsežnih zračnih embolija može doći do opstrukcije izlazne vaskularne mreže, što brzo može završiti fatalno. Masna embolija pluća se razvija zbog prodora čestica masti ili koštane moždine u sistemska venska cirkulaciju a zatim u plućne arterije. Uzroci su: prijelomi dugih kostiju, ortopedske operacije, mikrovaskularna okluzija ili nekroza koštane moždine kod drepanocitne krize (hronična hemoliza koja nastaje kao posljedica homozigotno naslijeđenog Hemoglobina S, što dovodi do stvaranja srpastih eritrocita koji začepuju kapilare i dovode do ishemije), te rijetko, u slučaju toksične modifikacije prirodnih ili parenteralnih serumskih lipida. Masna embolija uzrokuje plućni sindrom sličan ARDS-u, s izrazitom hipoksemijom koja se brzo razvija često uz neurološke ispade i petehijalni osip. Embolija amnionskom tečnosti je rijedak sindrom koji nastaje prodorom amnionske tečnosti u venski sistem majke, a zatim u arterijski krvotok pluća, obično je vezana za porod. Ovaj se sindrom ponekad može razviti prilikom manipulacija na uterusu prije poroda. U pacijentica može nastati srčani ili respiratorni distres zbog anafilaksije, vazokonstrikcije koja uzrokuje tešku akutnu plućnu hipertenziju, te direktna toksičnosti za plućnu mikrovaskulaturu. Septična embolija nastaje prodorom infektivnog materijala u arterijski krvotok pluća. Uzroci su: neki lijekovi, desnostrani infektivni endokarditis i septični tromboflebitis. Septična embolija ima simptome i znakove pneumonije ili sepse i u početku daje nodularne sjene na RTG-u pluća koje se mogu povećati do perifernih infiltrata s tendencijom apscediranja. Embolija stranim tijelom nastaje ulaskom djelića neke tvari u arterijski sistem pluća, obično preko IV injekcije anorganskih tvari kao što su talk pomiješan s heroinom kod narkomana ili živa kod psihijatrijskih bolesnika. Tumorska embolija je rijetka komplikacija maligne bolesti (obično adenokarcinoma) koja nastaje prodorom malignih ćelija iz oboljelog organa u sistemska venska i plućna arterijska cirkulaciju u kojoj se usidri, proliferira i opstruiše protok. Simptomi su u pravilu dispneja i pleuralna bol te znakovi subakutnog plućnog srca koje se razvija sedmicama i mjesecima. Dijagnozu, na koju upućuju mikronodularne sjene ili difuzni infiltrati po plućima, treba potvrditi biopsijom, nekad citološkom aspiracijom ili histološkom analizom uzorka

plućne kapilarne krvi. Sistemska zračna embolija je rijedak sindrom koji se viđa kada barotrauma tokom mehaničke ventilacije s visokim pritiskom u dišnim putovima dovede do prodora zraka kroz plućni parenhim u plućnu vensku, a potom u sistemsku arterijsku cirkulaciju. Zračni embolusi uzrokuju promjene u CNS-u (uključujući moždani udar), oštećenje srca i pojavu livedo reticularis (funkcionalna angiopatija koja se javlja u obliku mrežolikih ili prstenstih pjega različite veličine, unutar kojih se vide lividna i blijeda područja kože) u predjelu ramena i na koži prednjeg zida prsnog koša. Dijagnoza se postavlja isključivanjem drugih vaskularnih procesa u situaciji kad je barotrauma prepoznata. Većina PE su male, fiziološki beznačajne i često asimptomatske. Kada su simptomi i izraženi, nespecifični su i promjenljive učestalosti i jačine, ovisno o stupnju proširenosti plućne vaskularne okluzije i ranijoj kardiopulmonalnoj funkciji. Veći embolusi uzrokuju akutnu dispneju i tahipneju, pleuralnu bol u prsima, rjeđe kašalj i/ili hemoptize. Masivna PE nastupa naglo s hipotenzijom, tahikardijom, sinkopom ili zastojem srca. Najčešći znakovi PE su tahikardija i tahipneja. Rjeđe pacijenti imaju hipotenziju, naglašen 2. srčani ton (S_2) zbog naglašenog tona nad ušćem plućne arterije (P_2) i/ili krepitacije (pukote) ili zviždanje (piskanje) u prsima. U slučaju kongestivne insuficijencije desne komore, mogu se uočiti proširene obje jugularne vene i podizanje zida desne komore, a može se čuti galopni ritam desne komore (3. i 4. srčani tonovi [S_3 i S_4]), sa ili bez trikuspidalne regurgitacije. (14) Moguća je vrućica; DVT i PE se obično previde kao uzroci vrućice. Hronična tromboembolijska plućna hipertenzija daje simptome i znakove popuštanja desnog srca, uključujući dispneju pri naporu, brzo zamaranje i periferne edeme koji se razvijaju mjesecima i godinama. Dijagnoza predstavlja izazov jer su simptomi i znakovi PE nespecifični, a dijagnostički testovi nesavršeni ili invazivni. Dijagnoza započinje uključivanjem PE u diferencijalnu dijagnozu brojnih bolesti sa sličnim simptomima u koje spadaju: ishemija srca, popuštanje srca, egzacerbacija HOBPa, pneumotoraks, pneumonija, sepsa, akutni plućni sindrom (pacijenti s drepanocitozom) i akutna uznemirenost sa hiperventilacijom. Obrada započinje pulsnom oksimetrijom, EKG-om i RTG-om pluća. RTG pluća je obično normalan mada može pokazati atelektazu, fokalne infiltrate, elevaciju hemidijafragme i/ili pleuralni izljev. Klasični nalazi fokalnog gubitka vaskularnih sjena (Westermarkov znak), periferne klinaste sjene nad dijafragmom (Hamptonova grba), zdepaste sjene hilusa ili proširene desne donje grane plućne arterije (Pallasov znak) su sugestivni, ali neuvjerljivi znakovi. Pulsna oksimetrija omogućava brzu procjenu oksigenacije, a hipoksemija je jedan od znakova PE. EKG najčešće pokazuje sinusnu tahikardiju, depresiju ST segmenta ili negativan T val u desnim prekordijalnim odvodima, koje nisu specifične za PE. Zubac S_1 i Q_3 , dubok S_6 zubac, negativan T_3 val, P-pulmonale, kompletan ili nekompletan blok desne grane Hisovog snopa, P-pulmonale i skretanje ose srca udesno ($R > S$ u V_1), ukazuju na učinak naglog porasta pritiska u desnoj komori. Navedeni EKG znakovi iako specifični (znakovi akutnog plućnog srca) nisu dovoljno senzitivni, jer se nalaze samo u oko 5% slučajeva. Pacijenti s malom kliničkom vjerojatnošću za PE se dalje ne obrađuju ili je obrada minimalna. Pacijenti s umjerenom (srednjom) kliničkom vjerojatnošću za PE, podvrgavaju se dodatnim pretragama, dok su oni s velikom vjerojatnošću kandidati za neposredno liječenje dok se PE ne potvrdi/isključ i dodatnim dijagnostičkim pretragama. Neinvazivne pretrage se moraju obaviti brzo, jer bolesnika manje ugrožavaju. Veliku dijagnostičku vrijednost imaju: određivanje D-dimera u plazmi i trombin-antitrombin kompleksa ELISA-tehnikom, V/Q scintigrafija pluća, duplex (Doppler) ultrasonografija, spiralni CT i ehokardiografija. Ne postoji ni jedan univerzalno prihvaćen algoritam za najbolji izbor i redosljed pretraga, ali se preporučuje započeti određivanjem D-dimera, nastaviti Doppler ultrasonografijom dubokih vena donjih ekstremiteta ukoliko su D-dimeri povišeni, zatim uraditi CT ili V/Q scintigrafiju pluća ukoliko je duplex sonografija negativna. Pacijenti s umjerenom do velikom vjerojatnošću za PE koja počiva na kliničkim kriterijima, koji imaju nisku ili umjerenu vjerojatnost nalaza V/Q scintigrafije, obično odlaze na plućnu angiografiju ili spiralni CT, kako bi se potvrdila ili isključila dijagnoza.

Pozitivan nalaz doppler ultrasonografije dubokih vena donjih ekstremiteta zahtijeva primjenu antikoagulantne terapije i daljnje dijagnostičke pretrage. Negativan ultrazvučni nalaz ne negira dodatne pretrage. D-Dimeri, EKG, ABS, RTG pluća i ehokardiografija su dodatne pretrage koje nisu u dovoljnoj mjeri specifične da bi same bile od dijagnostičke vrijednosti. D-Dimer je razgradni proizvod unutarnje fibrinolize pa njegova povišena razina ukazuje na svježi tromb. Test ima visoku senzitivnost, jer >90% bolesnika sa DVT/PE ima povišene vrijednosti. Međutim, pozitivan rezultat nije specifičan za vensku trombozu, jer mnogi bolesnici bez DVT/PE također imaju povišene vrijednosti. Suprotno tome, niski D-dimeri imaju negativnu prediktivnu vrijednost >90%, pa služe za isključivanje DVT/PE, posebno kada su početne procjene o vjerojatnosti bolesti bile <50%. V/Q scintigrafija otkriva područja pluća koja su ventilirana ali su bez perfuzije, što se događa kod PE. Rezultati se prikazuju kao niska, srednja ili visoka vjerojatnost za PE a počivaju na nalazu perfuzijskih ispada u V/Q scintigramima. (15) Potpuno normalan scintigram isključuje PE sa gotovo 100% tačnošću. Scintigram male vjerojatnosti nosi 15% vjerojatnosti za PE. Ispadi perfuzije se mogu naći kod brojnih bolesti pluća, uključujući pleuralni izljev, tumore, plućnu hipertenziju, pneumoniju i KOPB. Dupleks ultrasonografija je sigurna, neinvazivna, portabilna dijagnostička pretraga za otkrivanje tromba u venama donjih ekstremiteta (primarno femoralnim venama). Tromb se može otkriti na 3 načina: vizualizacijom unutarnjeg zida vene, prikazom nekompresibilnosti vene i prikazom smanjenog protoka, sve to koristeći Doppler tehniku. Nalaz ima senzitivnost >90%, a specifičnost >95% za trombe. Ova pretraga ne može pouzdano otkriti ugrušak u venama potkoljenice ili ilijačnim venama. Odsustvo tromba u femoralnim venama ne isključuje mogućnost tromba na drugim mjestima. Međutim, bolesnici u kojih je tromb isključen dupleks ultrazvukom u >95% slučajeva prežive, izlječe se i nemaju recidiv, jer su trombi iz drugih izvora daleko rjeđi. Ultrazvučni (UZ) pregled je sastavni dio mnogih dijagnostičkih algoritama, jer pozitivan UZ nalaz za trombozu u femoralnim venama nalaže antikoagulantnu terapiju, što znači da su daljnje pretrage za dokazivanje PE i drugih tromba nepotrebne. Spiralni CT s kontrastom je zamjena za V/Q scintigrafiju i plućnu arteriografiju u mnogim situacijama jer je CT brza, lako dostupna i neinvazivna pretraga koja uz to daje više informacija o drugim patološkim procesima u plućima. Međutim, bolesnik mora biti u stanju zadržati dah (prestati disati) nekoliko sekundi. Senzitivnost CT-a je najviša za PE u lobarnim i segmentalnim arterijama, a najniža za prikaz embolusa u mali subsegmentalnim granama (oko 30% od svih PE) pa je prema tome manje senzitivna od perfuzijske scintigrafije (60% vs >99%). Isto tako, CT je i manje specifičan nego plućna angiografija (90% vs 95%) zbog vizualnih artefakata koji su posljedica nepotpunog miješanja radiokontrasta i krvi. Pozitivni CT nalaz može biti dijagnostičan za PE, ali negativan nalaz ne isključuje neminovno subsegmentalnu PE, premda klinički značaj embolizacije malih subsegmentalnih arterija tek treba odrediti. Ehokardiografija kao dijagnostička metoda za PE je sporna. Njena senzitivnost je >80% u otkrivanju disfunkcije desne komore (npr. dilatacija i hipokineza su izražene kad je plućni arterijski pritisak >5,3 kPa [40 mmHg]). Ovo je koristan pokazatelj težine hemodinamskog poremećaja u PE, premda je disfunkcija desne komore izražena kod brojnih bolesti, uključujući HOBP, srčanu dekompenzaciju i apneju u snu, pa je zato dobiveni nalaz nespecifičan. Procjena sistolnog pritiska u plućnoj arteriji pomoću signala doplerskog protoka daje dodatne informacije o težini akutne PE. Izostanak disfunkcije desne komore ili plućne hipertenzije ne ukazuje na masivnu PE, ali ne isključuje dijagnozu PE. Srčani markeri su postali važan dio dijagnostičke obrade koji omogućava utvrditi rizik od mortaliteta u bolesnika s akutnom PE. Povišena razina troponina može značiti opterećenje desne komore. Povišene vrijednosti moždanog natriuretskog peptida (BNP) ili pro-BNP ne koriste u dijagnostici, dok niske vrijednosti izgleda ukazuju na dobru prognozu. Klinički značaj ovih dijagnostičkih testova tek treba odrediti, jer se nisu pokazali specifičnim niti za opterećenje desne komore niti za PE. Analiza gasova u arterijskoj krvi (ABS) i analiza PCO₂ u izdahu služe za procjenu fiziološkog mrtvog prostora

(tj. dio pluća koji je ventiliran ali u kojem nema perfuzije). Kada je mrtvi prostor <15%, a D-dimeri niski, negativna prediktivna vrijednost za akutnu PE je 98%. Plućna angiografija je indikovana kada je vjerojatnost prije testa za PE umjerena ili velika, a neinvazivne pretrage nisu uvjerljive (dijagnostične), odnosno kad hitno treba postaviti ili isključiti dijagnozu PE, npr. u slučaju akutnog stanja koje ugrožava bolesnika ili kad je antikoagulantna terapija kontraindikovana. Plućna angiografija je još uvijek najtačnija (najsPECIFIČNIJA) dijagnostička metoda za PE, iako se daleko manje traži zbog primjene senzitivnijih, a neinvazivnih metoda kao što su ultrasonografija i spiralni CT (sada MSCT i CT angiografija). Angiografija je važna zbog potvrde konačne dijagnoze i utvrđivanja lokalizacije i obima opstrukcije plućne arterije. Intraluminalni defekt kontrastnog punjenja ili nagli prekid distalnog protoka je pozitivan nalaz. Sugestivni, ali ne dijagnostični nalazi za PE su parcijalna okluzija grana plućne arterije s proširenim proksimalnim i suženim distalnim promjerom krvne žile, oligemični dijelovi pluća i zadržavanje radiokontrasta u proksimalnom dijelu arterije u kasnoj (venskoj) fazi arteriograma. U plućnim segmentima s okludiranim arterijama, kontrast prodire u vene sporo ili nikako.

Inicijalna terapija PE je O₂ zbog hipoksemije, 0,9% fiziološka otopina i vazokonstriktori IV zbog hipotenzije. Sve pacijente sa izrazitom sumnjom ili dokazanom PE treba hospitalizovati i, što bi bilo idealno, stalno nadzirati zbog po život opasnih kardiovaskularnih komplikacija u prvih 24 do 48 h. Sljedeći terapijski postupak je antikoagulantna terapija, a ponekad uklanjanje tromba. Razgradnja tromba ili njegovo uklanjanje je indikovano u hipotenzivnih bolesnika. Također može biti indikovano u bolesnika s kliničkim, EKG i/ili ehokardiografskim nalazom preopterećenosti desne komore ili popuštanja njene funkcije, iako podaci koji podržavaju ovu indikaciju nisu definitivni. Razgradnja tromba se postiže embolektomijom ili IV primjenom trombolitika. Embolektomija je rezervisana za bolesnike sa PE koji su na granici srčanog ili plućnog aresta (sistolni pritisak stalno ≤90 mmHg nakon infuzije 0.9% NaCl i O₂, ili ako su potrebni vazokonstriktori: dopamin, noradrenalin, dobutamin; ako je diureza <20 ml/h, hipoksemija <8 kPa) poslije 2 sata liječenja. Sukcija ili fragmentacija embolusa koja se izvodi kroz kateter uveden u plućnu arteriju, smanjuje morbiditet od kirurške embolektomije, iako bez dokumentirane bolje djelotvornosti. Hirurška embolektomija po svojoj prilici povećava preživljavanje bolesnika s masivnom PE, ali nije široko dostupna, a uz to je i povezana s velikim mortalitetom. Trombolitička terapija sa tkivnim aktivatorom plazminogena (tPA), streptokinazom ili urokinazom, pruža neinvazivni put za brzo uspostavljanje krvnog protoka kroz pluća, iako je ovaj vid liječenja sporan, jer dugotrajna korist ne može biti važnija od rizika krvarenja kao jedine ozbiljne komplikacije ove terapije. Trombolitici ubrzavaju povlačenje radioloških promjena na plućima i hemodinamskih poremećaja (pulsu i funkcije desne komore) i sprečavaju kardiopulmonalno popuštanje u bolesnika sa submasivnom PE, ali nije dokazano da povećavaju stopu preživljavanja. Trombolitici se preporučuju normotenzivnim bolesnicima sa PE u kojih je ehokardiografski dokazana masivna embolija u proksimalnom dijelu plućne arterije, odnosno onima sa disfunkcijom desne komore zbog PE ili već postojeće bolesti. Drugi ljekari primjenjuju trombolitičku terapiju u bolesnika s masivnom PE (sistemska hipotenzija, hipoksemija ili opstrukcija 2 ili više lobarnih arterija). Apsolutne kontraindikacije za primjenu trombolitika su: raniji hemoragični moždani udar, aktivno krvarenje na bilo kojem mjestu, intrakranijalna trauma ili operacija u zadnja 2 mjeseca, nedavna punkcija femoralne ili neke druge veće arterije, krvarenje iz GI trakta, uključujući i pozitivan nalaz na krv u stolici (<6 mjeseci) i KPR. Relativne kontraindikacije su: nedavna operacija (≤10 dana), hemoragična dijateza (insuficijencija jetre), trudnoća i teška hipertenzija (sistolni pritisak >180 ili dijastolni >110 mmHg). Trombolitici koji se primjenjuju su: streptokinaza, urokinaza i alteplaza (rekombinantni tPA). Ni za jednog od njih nije dokazano da je superioran. Standardni režim za streptokinazu je 250.000 i.j. IV kroz 30 min, a zatim u kontinuiranoj infuziji 100.000 i.j./h kroz 24 h (kod opsežne PE i do 72 h); za urokinazu 4.400 i.j./kg kroz 10 min, a zatim 4.400 i.j./kg/h

kroz 12–24 h; te za alteplazu 100 mg IV kroz 2 h u kontinuiranoj infuziji. Alteplaza se može nastaviti sa dodatnih 40 mg kroz 4 h (10 mg/h) ukoliko kliničko stanje i ponovljena plućna angiografija ukazuju na nepotpunu lizu ugruška i ako početna doza nije prouzrokovala krvarenje. Streptokinaza se rijetko primjenjuje jer često izaziva alergijske i pirogene reakcije, te zahtjeva konstantnu infuziju. U slučaju alergijske reakcije na streptokinazu, ili u cilju njene supresije, prije primjene streptokinaze se može preventivno dati 25–50 mg prednizona ili 100 mg hidrokortizona. Također, zbog antigenih svojstava streptokinaze, ponovo se može dati tek nakon 3 do 6 mjeseci. (17)

Heparin, bilo nefrakcionirani ili niske molekularne težine, predstavlja glavni lijek za akutnu DVT i PE a treba ga primijeniti čim se postavi dijagnoza ili ranije ako postoji jaka klinička sumnja. Neadekvatna antikoagulantna terapija u prva 24 h je povezana s povećanim rizikom od recidiva PE unutar 3 mjeseca. Heparin ubrzava djelovanje antitrombina III, čime inhibira faktore koagulacije (IIa, IXa, Xa i XIIa). Nefrakcionirani heparin se daje odjednom (u bolusu) ili u kontinuiranoj infuziji prema terapijskom protokolu dok aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV) ne bude 1,5 do 2 puta veće od normale. Niskomolekularni heparin (engl. LMWH) dat supkutano jednako je učinkovit kao nefrakcionirani heparin, s tim što rjeđe izaziva trombocitopeniju. Zbog svog dugog polživota, koristan je za ambulantno liječenje DVT, a uz to omogućava ranije otpuštanje onih pacijenata iz bolnice koji nisu liječeni varfarinom. Svi heparinski preparati mogu izazvati krvarenje, trombocitopeniju, urtikariju, a rijetko trombozu ili anafilaksiju. Dugotrajna primjena heparina može dovesti do hipokalijemije (moguća i hiperkalijemija ali samo u bubrežnih bolesnika), porasta jetrenih enzima (transaminaza), osteoporoze i patoloških fraktura kostiju. Bolesnike pod heparinskom terapijom treba redovno kontrolisati zbog mogućeg krvarenja—KKS i pregled stolice na okultno krvarenje. Krvarenje zbog predoziranja heparina treba zaustaviti davanjem najviše 50 mg protamin–sulfata na 5000 jed. nefrakcioniranog heparina (ili 1 mg u 20 ml 0,9% NaCl u infuziji kroz 10–20 min za NMH, mada precizna doza nije određena jer protamin–sulfat samo djelomično neutrališe NMH inaktivacijom faktora Xa). Liječenje heparinom ili NMH se nastavlja dok se ne postigne potpuni antikoagulantni terapijski učinak oralnog varfarina. Primjena NMH kao dugotrajne antikoagulantne terapije nakon akutne PE nije dovoljno proučena i vjerojatno će biti ograničena u odnosu na varfarin koji je jeftiniji i jednostavnije se primjenjuje.

Tabela 2. Doziranje heparina kod verifikovane plućne embolije

1. Heparin u bolusu 80 jed./kg, zatim
2. Heparin u infuziji 18 jed./kg/h*
3. Provjerite aPTV 6 h nakon bolusa
4. Podesite heparin po potrebi:

| aPTV (sek) | Brzina infuzije (ml/h)* |
|-------------------|--|
| <35 | Ponoviti 80 j./kg u bolusu, povećati brzinu za 4 j./kg/h |
| 35–45 | Ponoviti 80 j./kg u bolusu, povećati brzinu za 2 j./kg/h |
| 46–70 | Ne mijenjati |
| 71–90 | Smanjiti brzinu za 2 j./kg/h |
| >90 | Prekinuti infuziju 1 h, zatim smanjiti brzinu za 3 j./kg/h |

5. Provjeriti aPTV 6 h nakon promjene doze;

kada je 2 puta uzastopno aPTV unutar terapijske vrijednosti, provjeriti svaka 24 h.

*Koncentracija heparina = 40 j./ml, obično kao 20.000 j./500 ml.

Istovremeno treba dati udarnu dozu heparina, ali bi trebalo dozvoliti da aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV) padne na vrijednost koja je 1,5 do 2,5 puta manja od bazalne vrijednosti prije započinjanja kontinuirane infuzije. Ako je aPTV povišen, heparin se obustavlja, a aPTV ponavlja svaka 4 h dok se ne postigne sigurna razina za njegovo davanje. Katkad se trombolitik daje direktno u ugrušak kroz kateter postavljen u plućnu arteriju bolesnicima s masivnom PE ili onima s relativnim kontraindikacijama za sistemske trombolitike. Međutim, ovakav pristup ne sprječava sistemsku trombolizu. Ako tokom terapije dođe do krvarenja, trombolitici se odmah ukidaju te se daje krioprecipitat (preparat bogat faktorom VIII) ili svježe smrznuta plazma a komprimira se i ubodno mjesto na krvnom sudu. Ako nije moguće primijeniti navedenu terapiju, može se dati transfuzija pune krvi ili fibrinogen. Kako venske tromboze rijetko emboliziraju u potpunosti, antikoagulantna sredstva sprječavaju povećanje i embolizaciju rezidualnih tromba. Bolesnici u kojih je antikoagulantna terapija kontraindikovana, kao i oni koji uprkos antikoagulantnoj terapiji imaju i nadalje tromboembolije, kandidati su za perkutano postavljanje filtra u donju šuplju venu.

Oralni antikoagulansi, kojima pripada i varfarin, su sintetski lijekovi, derivati 4–hidroksi–kumadina. Antagonisti su vitamina K, koji je neophodan za sintezu faktora koagulacije II, VII, IX i X. Dok se primjenjuju potrebno je kontrolisati PV, tj. INR (bolji pokazatelj hipokoagulabilnosti krvi nego PV). Oralne antikoagulanse treba početi davati još dok se daje heparin kako bi postigli INR 2–3 prije ukidanja heparina. Heparin treba prekinuti trećeg dana po postizanju terapijskog INR–a varfarinom (zbog dugog polživota faktora II). Varfarin je oralni lijek izbora za dugotrajnu antikoagulantnu terapiju u svih bolesnika osim trudnica i pacijenata u kojih je došlo do nove ili pogoršanja postojeće venske tromboembolije a primali su varfarin. U početku se daje PO 5 do 10 mg 1×/dan, obično unutar 48 h od započete efikasne heparinizacije ili, u rijetkih pacijenata s manjkom C–proteina, kad ga treba dati tek poslije postignute terapijske antikoagulancije. Terapijski cilj je postignut kad je INR 2–3. Ljekari koji propisuju varfarin moraju biti oprezni zbog brojnih interakcija s drugim lijekovima, uključujući i interakcije s ljekovitim travama koje pacijenti svojevrijedno uzimaju. Pacijenti s prolaznim faktorima rizika za DVT i PE (npr. fraktura ili operacija) mogu prekinuti terapiju nakon 3–6 mjeseci. Pacijenti s neprolaznim (trajnim) faktorima rizika (npr. hiperkoagulabilnost), nepoznatim faktorima rizika ili ponajmanje DVT i PE, trebaju uzimati varfarin najmanje 6 mjeseci, a moguće i čitav život sve dok se ne pojave komplikacije zbog njegove primjene. U niskorizičnih pacijenata, varfarin manje jačine (za održavanje INR na 1,5 do 2,0) siguran je i djelotvoran barem 2 do 4 godine. Krvarenje je najčešća komplikacija liječenja varfarinom. Pacijenti >65 godina i oni sa pratećim bolestima (posebno dijabetes, svježi infarkt miokarda, s Hct <30%, kreatininom >1,5 mg/dl) kao i podacima o moždanom udaru ili krvarenju iz GI trakta, pripadaju visokorizičnoj skupini. U slučaju opsežnog krvarenja opasnog za život hitno treba primijeniti krioprecipitat ili svježe smrznutu plazmu (obično 2 jedinice) do normalizacije INR–a. Manja krvarenja može zaustaviti vitamin K (2,5 do 10 mg SC ili IM, rjeđe PO) jer uklanja hipokoagulabilnost za 6–12 h. (*Napomena:* Vitamin K stvara refraktornost na oralne antikoagulanse sljedeće 2 sedmice; zato se blaga krvarenja rješavaju samo ukidanjem varfarina do vraćanja INR–a u terapijske granice, a visoke vrijednosti INR–a bez krvarenja rješavaju se također privremenim ukidanjem varfarina uz praćenje INR–a.) Vitamin K može izazvati crvenilo kože, lokalnu bol i rijetko anafilaktični šok.

Postavljanje filtera u donju šuplju venu (IVCF) rezervirano je za pacijente u kojih je farmakoterapija (antikoagulansi i trombolitici) kontraindikovana, u onih s recidivirajućim

embolizacijama uprkos antikoagulantnoj terapiji te za bolesnike nakon plućne embolektomije. Na raspolaganju je nekoliko vrsta filtera, različitih veličina i mogućnosti zamjene. Filter se postavlja kateterizacijom unutarnje jugularne ili femoralne vene, najbolje ispod ušća renalnih vena. Filtri smanjuju akutne i subakutne trombotske embolizacije u plućima (prije svega masivne embolije, a rjeđe manje embolije) što znači da je neophodno, ako je moguće, nastaviti antikoagulantnu terapiju. S druge strane, ugradnja filtra je praćena dugotrajnim komplikacijama, npr. razvoj venskih kolateralala oko filtra preko kojih se otplavljaju trombotski embolusi u pluća, zatim stvaranje tromba iza filtera kao i migracija filtera. Moguć je i otok noge (u 20–40% bolesnika) gdje se kroz femoralnu venu transkutano postavlja filter. Ugradnja filtera nije apsolutna zaštita od plućne embolije, ali štiti od masivne embolije i iznenadne smrti, dok se kontraindikacije za primjenu antikoagulantnih sredstava ne smanje ili ne otklone. Uprkos širokoj primjeni filtera, njihova učinkovitost u sprečavanju PE nije još dovoljno provjerena. Prevencija DVT je u suštini prevencija PE. Neophodnost prevencije zavisi o pacijentovim faktorima rizika. Rizični pacijenti su oni vezani za postelju i hirurški bolesnici, posebno ortopedski, od kojih većina prije hospitalizacije nije imala trombu. Preventivno se daju niske doze nefracioniranog heparina (NDNH) preoperativno i postoperativno, niskomolekularni heparin (NMH) koji je djelotvorniji od prethodnog, varfarin, noviji antikoagulansi, kompresivne–elastične čarape i druga sredstva za sprečavanje venske staze ili za stimulaciju krvnog protoka u nogama (npr. čizme sa intermitentnom pneumatskom kompresijom). Izbor lijeka ili pomagala zavisi o trajanju liječenja, kontraindikacijama za njihovu primjenu, relativnoj cijeni i jednostavnosti upotrebe. NDNH se daje u dozi od 5000 jedinica SC 2 h prije operacije i svakih 8 do 12 h poslije operacije idućih 7 do 10 dana ili dok bolesnik u potpunosti ne postane pokretan. Nepokretni bolesnici se ne podvrgavaju kirurškom zahvatu dok ne prime 5000 jedinica NDNH SC svakih 12 h doživotno ili dok postojeći rizik ne prođe. Doziranje NMH zavisi o lijeku: enoksaparin 30 mg SC svakih 12 h, dalteparin 2500 jedinica 1×/dan a tinzaparin 3500 jedinica 1×/dan.

Plućna embolija dovodi do iznenadne dispneje i pleuralnog bol, iako može biti asimptomatske. Godišnja incidencija je približno 1 na 1000, iako je ovaj broj vjerojatno podcijenjen. Masivna plućna embolija uzrokuje jake i stalne substernalne bolove (pojačavaju se udahom), koji nastaju zbog rastezanja plućne arterije. Manji embolusi, koji dovode do plućnog infarkta, mogu uzrokovati bočnu pleuralnu bol u prsima. Hemodinamički značajni plućni embolusi uzrokuju hipotenziju, sinkopu i znakove insuficijencije desnog srca. Plućna hipertenzija može da uzrokuje bolove u prsima slične onima kod angine pectoris, vjerojatno zbog hipertrofije i ishemije desnog srca.

Pulmonalna oboljenja

Plućna oboljenja koja uzrokuju bolove u prsima obično dovode do dispneje i pleuralnih simptoma–čija lokalizacija odražava mjesto plućnog oboljenja. Traheobronhitis obično prati žareća bol u srednjoj liniji, dok upala pluća može izazvati bol u području upale. Bol kod pneumotoraksa je iznenađan i obično je praćena dispnejom. Primarni pneumotoraks obično se javlja u visokih, mršavih mladića; sekundarni pneumotoraks javlja se kod postojećih plućnih bolesti (hronična opstruktivna bolest pluća, astma ili cistična fibroza). Pogoršanja astme može pratiti nelagoda u prsima.

Pneumothorax

Pneumotoraks se definiše kao nakupina vazduha izvan pluća, ali unutar pleuralne šupljine. Pojavljuje se kada se vazduh nakuplja između parijetalne i visceralne pleure unutar grudnog koša. Akumulacija zraka može vršiti pritisak na pluća i učiniti ga kolabiranim. Step en kolapsa

određen je veličinom pneumotoraksa. Vazduh može ući u pleuralni prostor pomoću dva mehanizma, bilo traumom koja uzrokuje komunikaciju kroz zid prsnog koša ili iz pluća rupturom visceralne pleure. Postoje dvije vrste pneumotoraksa: traumatski i atraumatski. Dvije podvrste atraumatskog pneumotoraksa su primarni i sekundarni. Primarni spontani pneumotoraks (PSP) javlja se bez poznatog izazivačkog događaja, dok se sekundarni spontani pneumotoraks (SSP) javlja nakon neke plućne bolesti. Traumatski pneumotoraks može biti rezultat tupe ili prodorne traume. Pneumotoraks možemo još dalje klasifikovati kao jednostavne, tenzione ili otvorene. Jednostavni pneumotoraks ne pomiče medijastinalne strukture, kao ni tenzijski pneumotoraks. Otvoreni pneumotoraks je otvorena rana na stijenci grudnog koša kroz koju se vazduh kreće unutra i van.

Tabela 3. Uzroci pneumotoraksa i pneumomedijastinuma

| | |
|--|---|
| Faktori rizika za primarni pneumotoraks | -Pušenje, trudnoća, Marfanov sindrom -Zdrave, visoke osobe sa tankim habitusom -Porodična sklonost pneumotoraksu |
| Oboljenja povezana sa sekund. pneumotor. | -HOBP, Asthma, Nekrotizirajuća pneumon. -HIV sa pneumocystis pneumoniae -TBC, Sarkoidoza, Cistična fibroza, ARDS -Bronhogeni karcinom, plućna fibroza -Inhalacija kokaina i marihuane -Torakalna endometrijoza |
| Uzroci jatrogenog pneumotoraksa | -Biopsija pleure, tranbronhalna biopsija pluća, transtorakalna biopsija nodusa -Traheotmija, postavljanje centralnog venskog katetera -Interkostalni nervni blok, -Mehanička ventilacija pozitiv. pritiskom |
| Uzroci traumatskog pneumotoraksa | -Penetrirajuća ili tupa povreda -Prelom rebara -Ronjenje ili letenje |
| Uzroci tenzionog pneumotoraksa | -Penetrirajuća ili tupa povreda -Barotrauma kod ventilacije pozit.pritiskom -Perkutana traheostomija -Konverzija spontanog u tenzioni pneumot. -Konverzija spontanog u tenzioni -Otvoreni pneumotoraks kad okluzivni zavoj djeluje kao jednosmjerni ventil |
| Uzroci pneumomedijastinuma | -Astma -Porod -Povraćanje, jak kašalj -Traumatska disrupcija ezofagusa |

Primarni spontani pneumotoraks uglavnom se javlja u dobi od 20-30 godina. Incidencija PSP-a iznosi 7 na 100 000 muškaraca i 1 na 100 000 žena godišnje. Većina recidiva dogodi se u prvoj godini, a incidencija se kreće u rasponu od 25% do 50%. Stopa recidiva najviša je tokom prvih 30 dana. Sekundarni spontani pneumotoraks vidljiviji je u starijih bolesnika 60-65 godina. Incidencija SSP-a iznosi 6,3, odnosno 2 slučaja za muškarce i žene na 100 000 pacijenata. Odnos muškarci i žene je 3: 1. KOPB ima učestalost 26 pneumotorasa na 100 000 pacijenata.

(18) Rizik od spontanog pneumotoraksa u žestokih pušača 102 je puta veći od nepušača. Glavni uzrok jatrogenog pneumotoraksa je transtorakalna aspiracija iglom (obično za biopsije), a drugi uzrok je kateterizacija centralne vene. Javljaju se češće od spontanog pneumotoraksa, a njihov se broj povećava kako modaliteti intenzivne terapije napreduju. Incidencija jatrogenog pneumotoraksa je 5 na 10 000 prijema u bolnicu. Pneumomediastinum ima incidenciju 1 slučaj na 10 000 prijema u bolnici. *Patofiziologija* Gradijent pritiska unutar prsnog koša mijenja se s pneumotoraksom. Obično je pritisak u pleuralnom prostoru negativan u poređenju sa atmosferskim pritiskom. Kada se zid grudnog koša proširi prema van (inspirij), pluća se također šire prema van zbog površinske napetosti između parijetalne i visceralne pleure. Pluća imaju tendenciju kolabiranja zbog elastičnosti. Kada postoji komunikacija između alveola i pleuralnog prostora, zrak ispunjava taj prostor mijenjajući gradijent pritiska, kada se pritisci izjednače dolazi do kolapsa pluća ali i zatvaranja mjesta rupture. Napredovanjem procesa pneumotoraks se povećava, a pluća se smanjuju, a to dovodi do smanjenja vitalnog kapaciteta, i parcijalnog pritiska kiseonika. Klinička slika pneumotoraksa može varirati od asimptomatskih do onih sa jakim bolovima u grudnom košu i otežanog disanja. Tenzijski pneumotoraks može uzrokovati ozbiljnu hipotenziju (opstruktivni šok), pa čak i smrt. Povećanje centralnog venskog pritiska može rezultira rastezanjem vratnih vena, hipotenzijom. Pacijenti mogu imati tahipneju, dispneju, tahikardiju i hipoksiju. Spontani pneumotoraks u većine bolesnika nastaje uslijed puknuća bula ili mjehura. Primarni, spontani pneumotoraks najčešće nastaje zbog prsnuća bule. Primarni spontani pneumotoraks javlja se u visokih i mršavih mladih ljudi zbog povećanih sila usled naprezanja što dovodi do negativnijeg pritiska na vrhu pluća. Upala pluća i oksidativni stres esencijalni su za patogenezu primarnog spontanog pneumotoraksa. Pušenje dovodi do povećanja upalnih ćelija u malim dišnim putovima i zbog toga imaju povećani rizik od pneumotoraksa. Sekundarni spontani pneumotoraks javlja se u prisutnosti osnovne bolesti pluća, prvenstveno kronične opstruktivne plućne bolesti, tuberkuloze, sarkoidoze, cistične fibroze, malignosti, idiopatske plućne fibroze i pneumocystis jiroveci upalu pluća. Jatrogeni pneumotoraks nastaje uslijed komplikacija medicinskog ili kirurškog postupka. Traumatski pneumotoraks nastaje zbog tupe ili penetrantne traume grudnog koša, često dovode do stvaranja jednosmjernog ventila u pleuralnom prostoru (puštajući protok vazduha unutra, ali ne i izlaženje van). *Klinička slika* U primarnom spontanom pneumotoraksu, pacijent ima minimalne simptome, najčešći simptomi su bol u grudnom košu i otežano disanje. Bolovi u grudnom košu su pleuritični, oštri, jaki i zrače u ipsilateralno rame. Kod SSP-a dispneja je teža zbog već smanjene plućne rezerve. Tokom pregleda zapažuju se sljedeći nalazi: nelagodnost u disanju, povećana brzina disanja, a simetrično širenje lijeve i desne strane grudnog koša (strana sa pneumotoraksom je ispupčena), hipersonoran perkusioni zvuk, auskultatorno smanjen ili odsutan disajni šum. Kod tenzionog pneumotoraksa vide se sljedeći dodatni nalazi: tahikardija više od 130 otkucaja u minuti, hipotenzija, nabrekle vene vrata, cijanoza, pogoršanje opšteg stanja sa svakim udahom, potom bradikardija, prestanak disanja i srčani zastoj. Neke traumatske pneumotorakse karakteriše potkožni emfizem. Za *dijagnozu* se koriste radiografija grudnog koša, ultrasonografija ili CT. Radiografski nalazi pokazuju vazdušni prostor: prostor od 2,5 cm ekvivalentan je 30% pneumotoraksu. Okultne pneumotorakse mogu dijagnostifikovati CT-om, ali su oni obično klinički beznačajni. Prošireni fokusirani ultrazvučni pregled trbuha (E-FAST) noviji je dijagnostički metod za pneumotoraks. Dijagnoza ultrazvukom obično se postavlja indirektno zbog odsustva pomjeranja pluća. Ako je pacijent hemodinamski nestabilan, sa sumnjom na tenzioni pneumotoraks, neophodna je hitna intervencija dekompresije iglom, a tek nakon stabilizacije opšteg stanja radiološka dijagnostika. *Liječenje* zavisi o kliničkoj slici. Za pacijente koji imaju pridružene simptome, tešku kliničku

sliku i pokazuju znakove izrazite kardiorespiratorne nestabilnosti, dekompresija iglom je metoda izbora za liječenje pneumotoraksa. To se obično izvodi s angiokateterom od 14 do 16 Gejdža i dužinom od 4,5 cm, gornjom ivicom rebra u drugom međurebrnom prostoru u srednjoj klavikularnoj liniji. Nakon dekompresije igle ili kod stabilnog pneumotoraksa, liječenje podrazumijeva postavljanje torakalnog drena. To se obično izvodi postavljanjem drena iznad rebra u petom međurebrnom prostoru ispred srednje aksilarne linije. Otvoreni "usisavajući" pneumotoraks se pretvara u zatvoreni trostranim okluzivnim zavojem. Daljnje liječenje može zahtijevati postavljanje torakalnog drena i / ili rekonstrukciju oštećenja stijenke prsnog koša. Asimptomatski mali primarni spontani pneumotoraks (veličina manja od 2 cm) obično se ambulantno prati tokom 2-4 sedmice. Ako je pacijent simptomatičan ili je veličina veća od 2 cm, vrši se aspiracija iglom, ako se nakon aspiracije pacijent poboljša i preostali pneumotoraks je manja od 2 cm, pacijent se otpušta, ako nema poboljšanja i smanjenja veličine pneumotoraksa indikovano je postavljanje torakalnog drena. U sekundarnom spontanom pneumotoraksu, ako je veličina pneumotoraksa manja od 1 cm i nema dispneje, tada se pacijentu daje kisik s velikim protokom i promatra se 24 sata. Ako je veličina između 1-2 cm, vrši se aspiracija iglom, nakon čega se prati rezidualna veličina pneumotoraksa. Dalji postupak je isti kao kod primarnog spontanog pneumotoraksa. Vazduh se reapsorbira iz pleuralnog prostora brzinom 1,5% dnevno, a korištenje dodatnog kisika nazalno povećava brzinu apsorpcije. Povećanjem koncentracije kiseonika u udahnutom vazduhu, azot iz atmosferskog vazduha se istiskuje u interpleuralni prostor, mijenjajući gradijent pritiska vazduha u pleuralnom prostoru i kapilarima. Indikacije za hiruršku intervenciju (VATS vs. torakotomija) su: neprekidno curenje zraka duže od sedam dana, bilateralni pneumotoraks, prva epizoda kod visoko rizičnog pacijenta, tj. ronioaca, pilota, ponavljajući ipsilateralni pneumotoraks, kontralateralni pneumotoraks, pacijenti koji imaju AIDS. Da bi se začepio pleuralni prostor pacijentima podvrgnutim torakalnoj hirurgiji uz pomoć videa (VATS) se načini pleurodeza. Mehanička pleurodeza sa bulektomijom smanjuje stopu recidiva pneumotoraksa na <5%. Opcije za mehaničku pleurodezu uključuju skidanje parijetalne pleure ili primjenu abrazivne "ogrebotine" ili suhe gaze. Kemijska pleurodeza indikovana je kod pacijenata koji možda ne podnose mehaničku pleurodezu, pri čemu se upotrebljavaju: talk, tetraciklin, doksiciklin ili minociklin (svi nadražuju pleuralnu sluznicu). *Diferencijalna dijagnoza* pneumotoraksa: aspiracija, bakterijska ili virusna upala pluća, akutna disekcija aorte, Infarkt miokarda, plućna embolija, akutni perikarditis, spazam jednjaka, ruptura jednjaka, prelom rebara, povreda dijafragme. *Prognoza* PSP je obično benigni i uglavnom se rješava samostalno bez većih intervencija. Ponavljanje se može dogoditi do tri godine. Stopa ponavljanja u sljedećih pet godina iznosi 30% za PSP i 43% za SSP. Rizik od recidiva raste sa svakim sljedećim pneumotoraksom; to je 30% s prvim, 40% nakon slanja i više od 50% nakon trećeg ponavljanja. Pacijenti s HOPB-om i HIV-om imaju visoku smrtnost nakon pneumotoraksa. Smrtnost SSP-a iznosi 10%. Smrtnost je najveća kod tenzionog pneumotoraksa, posebno ukoliko se brzo ne prepozna. (19)

Gastrointestinalna oboljenja sa bolom u grudnom košu

Iritacija jednjaka refluksum želučane kiseline može stvoriti gorući bol koji pogoršavaju alkohol, aspirin i neka hrana. Simptomi se pogoršavaju u ležećem položaju, a olakšavaju sjedećim položajem i antacidima. Spazam jednjaka može stvoriti stezajući bol u prsima sličan onom kod angine. Ulkusnu bolest karakteriše bol u epigastriju 60-90 minuta nakon obroka i može iradirati u grudni koš, i ramena. Holecistitis proizvodi širok spektar sindroma bola, obično uzrokuje bolove u trbuhu u gornjem kvadrantu, ali se ponekad može javiti bol u prsima i leđima,

često opisan kao kolika. Pankreatitis tipično uzrokuje intenzivnu, epigastričnu bol koja može zračiti u leđa.

Mišićno-koštani i drugi uzroci bola

Bolovi u prsima mogu nastati zbog poremećaja mišićno-koštanog sistema uključujući zid prsnog koša (kostohondritis), oboljenja i povrede nerava (herpes zoster), oboljenja vratne kičme, a mogu sejaviti nakon napornog rada ili vježbanja. Bol mišićno-koštanog porijekla se potvrđuje pritiskom na bolno mjesto ili pokretom vrata pacijenta. Sama bol može biti prolazna ili može biti tupa bol koja traje satima. Panični sindrom glavni je uzrok nelagode u prsima kod psihijatrijskih pacijenata. Simptomi obično uključuju stezanje u prsima, često popraćeno kratkoćom daha i osjećajem tjeskobe, najčešće traju 30 minuta ili više.

Klinička procjena pacijenta sa bolom u grudnom košu

U kliničkoj procjeni pacijenta sa bolom u grudima neophodno je držati se nekoliko postulata. Prvi postulat je kliničko stanje, odnosno klinička procjena stabilnosti pacijenta, tj. treba li pacijentu hitno liječenje za stvarni ili nadolazeći cirkulatorni kolaps ili respiratornu insuficijenciju. Ako je pacijent trenutno klinički stabilan, to ne znači da se kod pacijenta ne razvija oboljenje koje mu ugrožava život (ACS, plućna embolija ili disekcija aorte).

Početna procjena

Procjena bolesnika sa akutnim bolom u prsima može započeti na terenu, putem telefona, ali se prema preporukama definitivna odluka donosi nakon pregleda pacijenta i napravljenog 12-kanalnog EKG. Trijažne sestre bi na dalju evaluaciju trebale uputiti pacijente koji se žale na: pritisak, stezanje, težinu u grudnom košu i bol koji se širi u vrat, vilicu, ramena, leđa, jednu ili obe ruke, zatim pacijente koji imaju probavne simptome mučninu i povraćanje povezane sa bolom u prsima, pacijente sa trajno otežanim disanjem, i pacijente koji imaju opštu slabost, vrtoglavicu i gubitak svijesti. Za takve pacijente početna procjena uključuje: uzimanje anamneze, obavljanje fizikalnog pregleda, EKG, radiografiju prsnog koša i određivanje biomarkera nekroze miokarda.

Anamneza. Ukoliko pacijentu nije potrebna hitna terapija zbog prijetećeg ili trenutnog šoka ili respiratorne insuficijencije, procjena bi trebala započeti sa anamnezom o karakteristikama pacijentova bola, uključujući: kvalitet, mjesto i zračenje, vrijeme i tempo početka (naglo ili postepeno), trajanje simptoma, provocirajuće i smirujuće faktor, povezani simptomi (posebno oni plućnog ili gastrointestinalnog porijekla). ACS se obično opisuje kao difuzni substernalni bol, koji započinje postepeno, širi se u vilicu ili ruke, a pogoršava se pri naporu i olakšava mirovanjem ili nitroglicerinom. Studije sugerišu da odgovor na nitroglicerin nije pouzdan za razlikovanje kardijalnog od nekardijalnog bola. Pored karakteristika akutne epizode, prisutnost faktora rizika za aterosklerozu (npr. starija dob, muški pol, dijabetes) povećava vjerojatnoću da su bolovi u prsima uzrokovani ishemijom miokarda.

Fizikalni pregled

Početni pregled bolesnika s akutnim bolom u grudima treba usmjeriti na identifikovanje potencijalnih precipitirajućih uzroka ishemije miokarda (npr. nekontrolirana hipertenzija), potom na važne komorbiditete (npr. kronična opstruktivna bolest pluća), dokaze o hemodinamskim komplikacijama (npr. kongestivno zatajenje srca, nova mitralna regurgitacija, hipotenzija). Uz vitalne znake, treba obaviti i pregled perifernih krvnih sudova, uključujući

procjenu prisutnosti ili odsutnosti pulsa (odsustvo perifernog pulsa bez znakova šoka upućuje na ekstrakardijalnu vaskularnu bolest). Za pacijente čija klinička slika ne ukazuje na miokardijalnu ishemija, u potrazi za nekoronarnim uzrocima bolova u grudima prvo se trebaju isključiti oboljenja potencijalno opasna po život (npr. disekcija aorte, plućna embolija), a zatim se razmatraju mogućnosti drugih kardijalnih dijagnoza (npr. perikarditis) i nekardijalnih dijagnoza. Na disekciju aorte ukazuje arterijski pritisak ili pulsna razlika ili novi šum aortne regurgitacije praćen bolovima u prednjem, medijskom dijelu grudnog koša i leđa. Asimetrija u pokretu lijeve i desne strane grudnog koša, auskultatorno odsustvo disanja, dispneja i pleuralna bol ukazuju na mogućnost pneumotoraksa. Tahikardija, tahipneja uz naglašenu plućnu komponentu drugog srčanog zvuka mogu biti glavne manifestacije plućne embolije.

Elektrokardiogram

EKG pruža značajne informacije i za dijagnozu i za prognozu akutnog koronarnog sindroma (ACS). Nove (trajne ili prolazne) abnormalnosti segmenta ST ($\geq 0,05$ mV) koji nastaju tokom pojave simptoma u mirovanju i nestaju kada simptomi nestaju ukazuju na akutnu ishemiju i ozbiljnu koronarnu bolest. Nespecifične abnormalnosti ST segmenta i T vala obično se definišu kao manja odstupanja ST-segmenta ili inverzija T talasa su od manje prognostičke važnosti. Potpuno normalan EKG ne isključuje mogućnost ACS; rizik od akutnog MI iznosi oko 4% među pacijentima s anamnezom bolesti koronarnih arterija i 2% među bolesnicima bez takve anamneze. (20) Međutim, bolesnici s normalnim ili gotovo normalnim EKG-om imaju bolju prognozu od bolesnika s očito abnormalnim EKG. Difuzno povišenje ST segmenta i depresija u PR segmentu, uz mikrovoltazu upućuje na perikarditis. Odstupanje desne osovine, blok desne grane snopa, inverzije T vala u vodovima V1 do V4 i S talas u I odvodu, te Q val i inverzija T vala u III odvodu ukazuju na plućnu emboliju.

Radiografija grudnog koša

Radiografija grudnog koša je indikovana kod svih pacijenata sa bolom u grudnom košu nejasne etiologije. Nema dijagnostički značaj kod ACS, ali može pokazati plućni edem, koji nastaje kao posledica sistolne ili dijasolne disfunkcije izazvane ishemijom. Kod disekcije aorte može se primijetiti proširenje medijastinuma ili naglašeno aortno dugme. Radiografija grudnog koša je obično normalna kod plućne embolije, ali može pokazati ateletazu, podignutu dijafragmu, pleuralni izljev, Hamptonovu grbu (periferna klinasta sjena nad dijafragmom), Westermarkov znak (fokalni gubitak vaskularne sjene i Pallasov znak (zdepaste sjene hilusa ili proširenje desne donje grane plućne arterije). Radiografija pluća dijagnostikuje upalu pluća i pneumotoraks. (21)

Biomarkeri

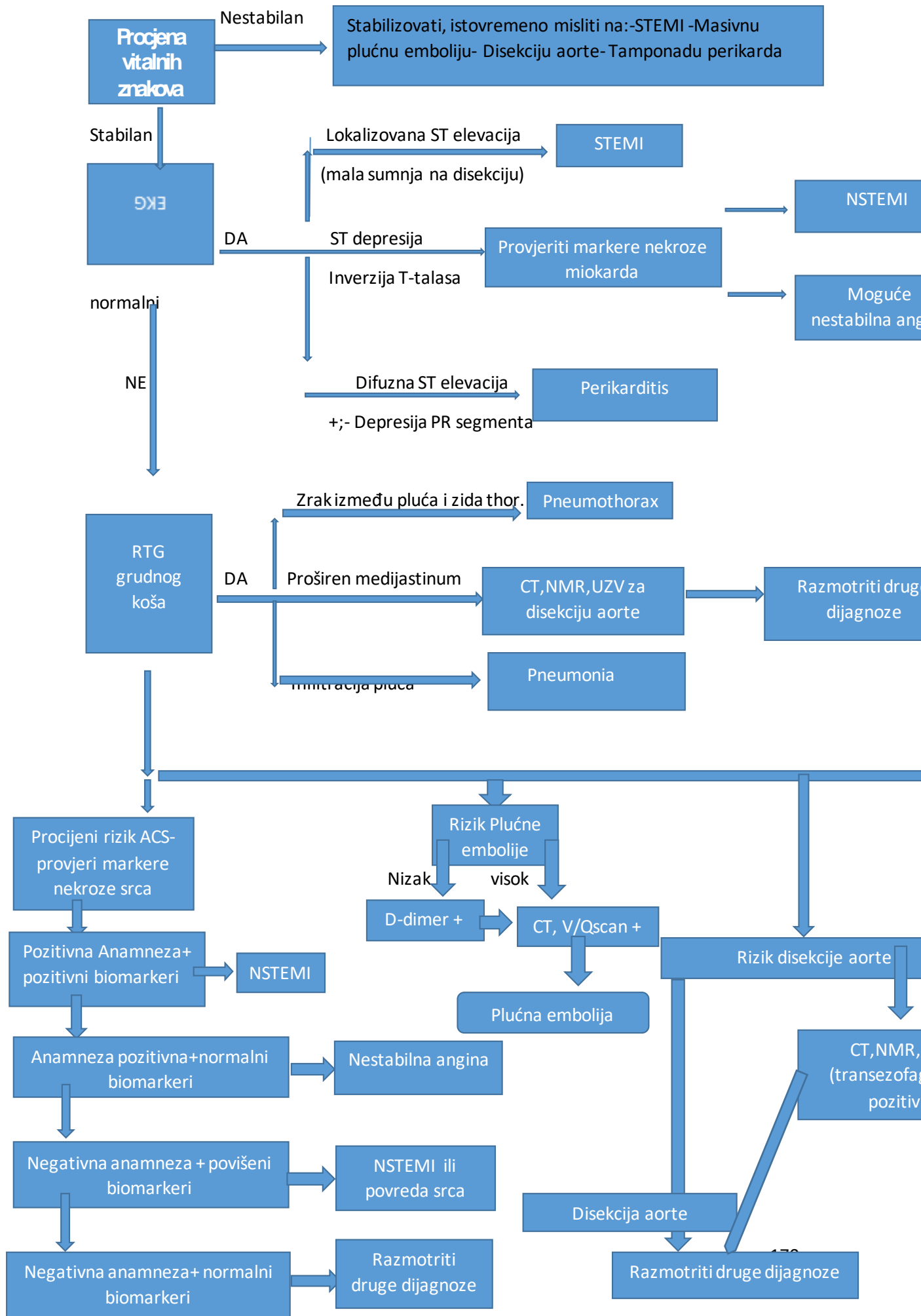
Kod pacijenata sa sumnjom na ACS neophodno je odrediti biomarkere nekroze miokarda. Preporuka je da se određuje troponin (T ili I; cTnT ili cTnI); kreatin kinaza MB izoenzim (CK-MB) je manje senzitivan. Studije dijagnostičkih performansi cTnI, cTnT ili CK-MB pokazuju da kada je bilo koji od ovih nalaza abnormalan, pacijent ima veliku vjerojatnoću da je doživio ACS. *Troponin* Tropomiozin je dugi, isprepleteni protein koji obuhvata većinu aktinskih niti i važan je regulator mišićne kontrakcije, sprečavajući adheziju miozina. Unutar svakog tropomiozinskog proteina nalaze se kompleksi heterotrimernog troponina, koji sadrže podjedinice troponina: troponin T (TnT), troponin I (TnI) i troponin C (TnC). Glatki mišići ne sadrže troponin. TnI i TnT postoje u specifičnim izooblicama kodiranim od tri različita gena: spori skeletni, brzi skeletni i srčano mišićni. Prisustvo različitih srčanih izoformi omogućile

su dijagnostiku nekroze ćelija miokarda. Klinička procjena, elektrokardiografija s 12 odvoda i srčani cTnI ili cTnT čine kamen temeljac dijagnoze ACS. Kod bolesnika sa ACS, povećanje koncentracije troponina u perifernoj krvi javlja se nakon 3-4 sata. Vrijednosti troponina mogu ostati povišene nakon 2 sedmice. Kod NSTEMI-a manja povišenja troponina mogu se javiti tek nakon 48-72 sata. Treba napomenuti da troponin može biti povišen u brojnim drugim stanjima koja nisu dio akutnih koronarnih sindroma. (tabela 4)

Tabela 4. Značaj znakova i simptoma za dijagnozu ACS

| Osobina | <i>Velika vjerovatnoća</i> Bilo šta od sledećeg | <i>Srednja vjerovatnoća</i> Nešto od sledećeg | <i>Mala vjerovatnoća</i> Imaju sledeće |
|----------------|--|---|--|
| Anamneza | • Bolovi u prsima ili lijevoj ruci ili nelagoda kao glavni simptom, prethodna angina •Poznata istorija bolesti koronarnih arterija, uključujući Infarkt miokarda | Glavni simptom bol ili nelagoda u prsima ili lijevoj ruci; dob>70 godina; muški pol;Dihabetes mell. | Vjerovatno ishem. simptomi Skora upotreba kokaina |
| Status | Prolazni šum mitralne regurgitacije,hipotenzija,znojenje, plućni edem | Vansrčano vaskularno oboljenje | Nelagoda u grudima |
| EKG | Nova, ili vjerovatno nova, prolazna odstupanja ST segmenta ($\geq 0,1$ mV) ili inverzija T vala($\geq 0,2$ mV) u više prekordijalnih odvoda | -Fiksiran Q talas -Depresija ST segm. (0,05-0,1mV) -InverzijaT-talasa ($>0,1$ mV) | Poravnanje ili inverzija T-vala Normalan EKG |
| Srčani markeri | Povišeni TnI, TnT ili CK-MB | Normalni | Normalni |

Algoritam boli u grudima predstavljen je na sledećoj strani.



ISHEMIJSKA BOL

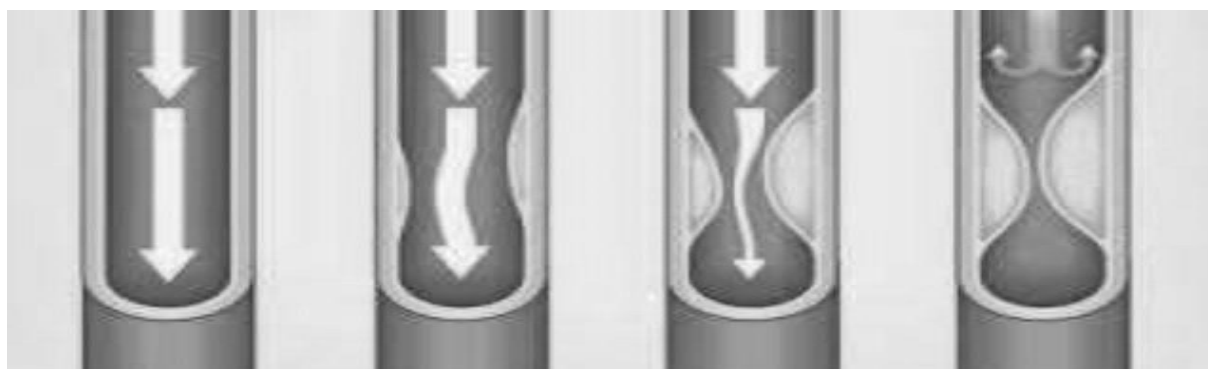
D.Golić

Ishemijska bol se javlja kod oboljenja arterija (periferna arterijska bolest, karotidna bolest, bubrežna arterijska bolest, bolest visceralnih arterija), Birgerove bolesti i Renoovog sindroma. Bol je ključna karakteristika ishemijske bolesti, a mehanizmi uključeni u nastanak bola su višestruki i još uvijek nedovoljno ispitani. U nastanku bola kod ishemije uključeno je nekoliko mehanizama: nocicepcija, inflamacija i neuropatija. Poznavanje ključnog mehanizma je od primarnog značaja pri izboru terapije u liječenju bola. Nociceptivni bol nastaje hemijskom stimulacijom perifernih nociceptora (lokalna acidoza), koji uključuju jonske kanale osjetljive na acidne transmitere. Ovi acidosenzitivni jonski kanali osim što su značajni u početnom odgovoru na bol, ključni su u konverziji akutnog u hronični bol. Nociceptivna bol je ključna kod klaudikacija, aneurizme aorte i oboljenja vena. Inflamatorna bol nastaje kao posledica inflamacije, odnosno povećanog prisustva inflamatornih citokina (tumor nekroza faktor, bradikinini, prostaglandini, interleukini), koji senzibilisu lokalne nociceptore i na taj način snižavaju prag bola (periferna senzitivizacija). Nastanak inflamatornog bola je brz i ključni je kod venskog bola i regionalnih bolnih sindroma. Neuropatska bol, nastala kao posledica oboljenja somatosenzornog nervnog sistema, javlja se kod teške ishemije udova, fantomskog bola, te thoracic outlet sindroma.

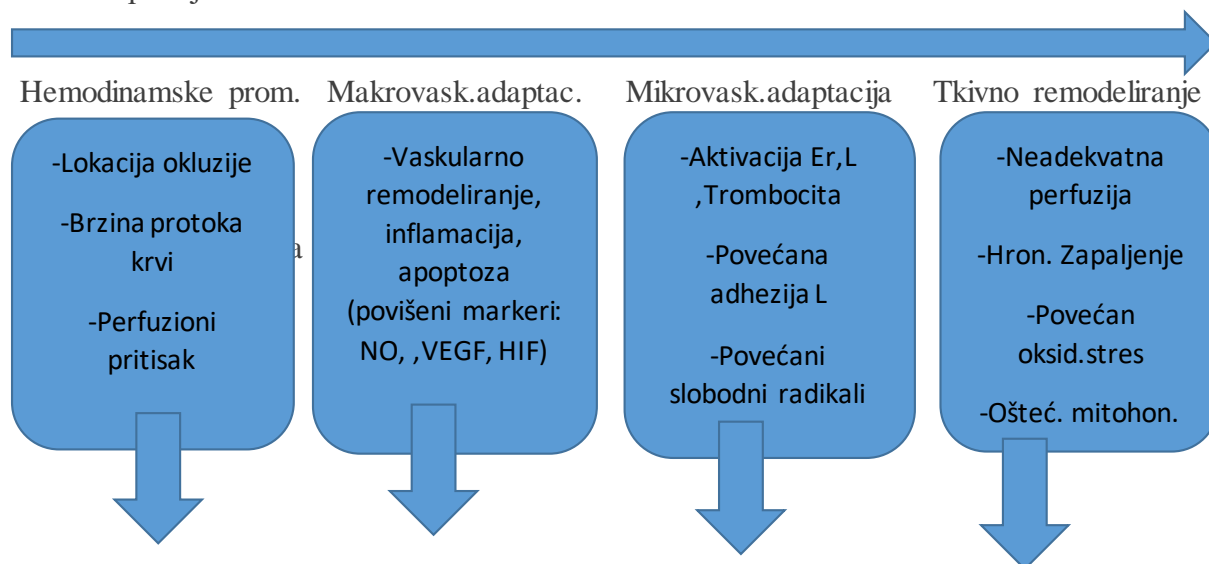
Hronična ishemija ekstremiteta

Periferna okuzivan arterijska bolest (POAB) je uzrok hronične ishemije ekstremiteta, a karakteriše je progresivna okluzija lumena krvnog suda, koja terminalno dovodi do potpune opstrukcije krvnog suda. (22) Rana dijagnoza važna je za poboljšanje kvalitete života pacijenta i za smanjenje rizika od ozbiljnih sekundarnih vaskularnih komplikacija akutnog infarkta miokarda (AMI) ili moždanog udara. Glavni faktori rizika za POAB utvrđeni su iz velikih epidemioloških studija i podudarni su s faktorima rizika za cerebrovaskularnu bolest i ishemijsku bolest srca. Studije su potvrdile da su najvažniji faktori rizika (dijabetes, hipertenzija, pušenje i hiperlipidemija) uključeni u 80% -90% kardiovaskularnih bolesti.(23) POAB uglavnom uzrokuje ateroskleroza i pridružena tromboza unutar arterija donjih ekstremiteta što dovodi do ishemije krajnjih organa. Ostali uzroci uključuju vaskulitis i in situ trombozu povezanu s hiperkoagulabilnim stanjima. Patofiziologija POAB-a uzrokovana atero-trombozom složena je i uključuje velik broj ćelija, proteina i putova. Važne ćelije koje pridonose ili kontrolišu razvoj atero-tromboze uključuju vaskularne endotelne ćelije (EC), vaskularne ćelije glatkih mišića (SMC), fibroblaste, trombocite, rezidencijalne matične ćelije, pericite i upalne ćelije. U zdravim uslovima odgovor na postupno progresivnu ishemiju ekstremiteta uključuje promicanje angiogeneze i arteriogeneze u pokušaju povećanja

snabdjevanja krvlju zahvaćenog ekstremiteta. Preoblikovanje krvnih sudova, upala i apoptotički putevi su uključeni u ishemijski odgovor i oni dijelom mogu pridonijeti oštećenju tkiva. Kao rezultat toga, razvija se neodgovarajuća perfuzija tkiva, poremećaj funkcije endotela, hronična upala i visok nivo oksidativnog stresa. Sve ove promjene dovode do oštećenja mitohondrija, stvaranja slobodnih radikala, oštećenja mišićnih vlakana, degeneracije miofibrila i fibroze te oštećenja tkiva, koje se mogu pojaviti kao gangrena. Arteriogeneza je proces povećanja postojećih kolateralnih arterija kako bi se pridonijelo perfuziji tkiva. Primarna pokretačka sila je povećani laminarni protok krvi ili postistmični stres povezan s preraspodjelom protoka kao rezultat smanjenja intraluminalnog pritiska nizvodno od mjesta stenozе. Angiogeneza se opisuje kao razvoj novih kapilarnih mreža. Važna pokretačka snaga za angiogenezu je ishemija tkiva. Kao odgovor na lokalnu hipoksiju u ishemijskom ekstremitetu, iz već postojećeg kapilarnog korita dolazi do nicanja malih endotelnih cijevi iz kojih nastaje kapilarna mreža. Brojni faktori rasta indukovani hipoksijom igraju ulogu u ovom procesu, poput faktora vaskularnog endotelijskog rasta (VEGF-Vascular Endothelial Growth Factor)) i faktora indukovanoг hipoksijom (HIF–Hypoxia Inducible Factor) -1 α i NO. (24)



Težina hipoksije



| | | | |
|---------------------|---|----------------------|--------------------|
| Pad krvnog pritiska | Angiogeneza | Disfunkcija endotela | Oštećenje mišićnih |
| Ispod suženja | Arteriogeneza | | vlakana |
| Težina POAB | Kompenzacija – Bol u miru – hronični ulkus – Gangrena- Amputacija | | |



Slika 4. Promjene kod POAB

Najkarakterističniji simptom POAB-a je klaudikacija, bol u mišićima donjih ekstremiteta izazvana hodanjem i ublažen odmorom. Iako se klaudikacija tradicionalno opisuje kao grčevita bol, neki pacijenti opisuju umor, slabost, pritisak. Simptomi tokom hodanja javljaju se u mišićnoj skupini na nivou koji je distalno od suženja arterije. Pacijenti s okluzivnom bolesti aortoilijačne arterije, imaju simptome u bedrima i stražnjici, dok bolesnici s femoropoplitea ln im POAB-om imaju simptome u listovima potkoljenica. Distanca hoda na kojoj se javljaju bolovi zavisi o više faktora: veličina okluzije, tempo hodanja, teren i nagib. Pacijenti s teškim POAB-om mogu imati ishemijsku bol u mirovanju i erektilnu disfunkciju. Za klasifikaciju ishemije ekstremiteta najčešće se koristi Fontenova skala (stadijum I- asimptomatski, nespecifični simptomi, stadijum II-intermitentne klaudikacije (IIA- >200 m hoda, II B < 200 m hoda, stadijum III- bol u miru, stadijum IV- ishemijski ulkus ili gangrena. (25) Bol u miru karakteriše stalan bol u distalnim dijelovima ekstremiteta, koji se pojačavaju podizanjem noge iznad tijela, a smanjuje pri spuštanju ekstremiteta. U anamnezi obratiti pažnju na veličinu distance hoda bez bola. Fizikalni pregled može otkriti sljedeće: slab ili odsutan puls, bol pri palpaciji u mišićima, bljedilo, atrofiju mišića i gubitak dlakavosti te hladnu i cijanotičnu kožu. Odsustvo pulsa na pedalnim arterijama potvrđuje se ABI indeksom (ankle-brachial index), objektivnom mjerom arterijske perfuzije donjih ekstremiteta. Kao što mu samo ime govori, ABI uspoređuje sistolni krvni pritisak u gležnju sa sistolnim pritiskom u ruci. Manuelna manšeta za krvni pritisak trebala bi biti postavljena odmah iznad gležnja dok se ručna doppler-sonda locira na stražnju tibijalnu arteriju ili arteriju dorsalis pedis. Dok slušate Doppler signal, manžetna za pritisak se duva sve dok ne izbriše Doppler signal. Dok se manžeta polako ispušta, pritisak pri kojem se vraća Dopplerov signal bilježi se kao sistolni pritisak u gležnju. Isti je postupak za drugu nogu. Na isti se način brahijalni pritisak može izmjeriti manžetnom za krvni pritisak na nadlaktici i Doppler sondom postavljenom preko radijalne ili ulnarne arterije na zapešću. ABI je najviši sistolni tlak izmjeren u svakom gležnju podijeljen s višim od dva sistolna brahijalna pritiska. Normalni ABI kreće se od 0,9 do 1,3. PAOB se definiše kao ABI manji od 0,9, a većina bolesnika s klaudikacijom ima ABI između 0,5 i 0,9. (26,27) Pacijenti s izuzetno niskim ABI

(manje od 0,5) obično imaju ishemijsku bol u mirovanju ili gubitak tkiva. ABI veći od 1,3 ukazuje na ukrućenje stijenki arterija koje se može javiti u bolesnika s dijabetesom ili zatajenjem bubrega. Doppler studije se rade kako bi se utvrdilo mjesto začepljenja krvnog suda i brzine protoka. Uz to, CT angiografija i MRA mogu pomoći u određivanju mjesta začepljenja i procjeni je li pacijent kandidat za angioplastiku ili bypass operaciju. Strategije terapij POAB-om pokušavaju postići dva različita cilja: niži kardiovaskularni rizik i poboljšanje sposobnost hodanja. Svi bolesnici s POAB-om, bez obzira na prisutnost ili odsutnost simptoma, imaju povećani rizik od moždanog udara, infarkta miokarda i tromboze u usporedbi s bolesnicima bez arterijske bolesti. Ovi kardiovaskularni događaji vjerojatno objašnjavaju kraći životni vijek pacijenata s POAB-om. Stoga bi svi pacijenti kojima je dijagnosticiran POAB trebali poduzeti promjene u načinu života usmjerene na smanjenje njihovog profila kardiovaskularnog rizika. Ključni ciljevi za promjene načina života uključuju prestanak pušenja, snižavanje holesterola i kontrolu hipertenzije i dijabetesa. Opcije liječenja za poboljšanje sposobnosti hodanja razlikuju se zavisno o simptomima pacijenta i težini bolesti. Terapija vježbanjem uključuje hodanje dok se ne postigne tolerancija na bol, zaustavljanje na kratak odmor i ponovno hodanje čim bol prestane. Ovakve sesije hodanja trebale trajati 30 do 45 minuta, 3 do 4 puta sedmično tokom najmanje 12 sedmica. (28) Farmakoterapija za klaudikaciju uključuje upotrebu cilostazola, lijeka koji potiče vazodilataciju i suzbija proliferaciju vaskularnih glatkih mišićnih stanica. Pacijenti koji reagiraju na cilostazol obično primijete pozitivan učinak u roku od 12 sedmica. Budući da je cilostazol inhibitor fosfodiesteraze tipa-3, kontraindovana je kod kongestivnog zatajenja srca. Pentoksifilin, lijek koji poboljšava isporuku kisika svojim reolitičkim učinkom, odobren je za liječenje klaudikacije. Međutim, on ima neusklađene rezultate u usporedbi s placebo u studijama pješачke udaljenosti. Balonska angioplastika ili postavljanje stenta pruža minimalno invazivnu, perkutanu mogućnost liječenja za pacijente sa simptomima POAB, koji ne reagiraju na vježbu ili medicinsku terapiju. Ovi endovaskularni tretmani postižu najbolje rezultate kada se primjenjuju na žarišne okluzivne lezije u ilijačnoj i površinskoj femoralnoj arteriji. Tehnički uspjeh i trajnost endovaskularne terapije smanjuju se u bolesnika s ukupnim okluzijama dugog segmenta i infrapoplitealnom arterijskom okluzivnom bolešću. Operacija je indikovana za pacijente koji imaju značajne simptome uprkos liječenju neinvazivnom i endovaskularnom terapijom. Hirurške mogućnosti za POAB uključuju preosnice za preusmjeravanje protoka oko blokade ili endarterektomiju radi segmentalnog uklanjanja plaka. U diferencijalnoj dijagnozi treba isključiti: duboku vensku trombozu, površinski tromboflebitis, išijas, Raynaudov fenomen i obliterirajući tromboangiitis.

Akutna ishemija ekstremiteta

Akutna ishemija ekstremiteta nastaje zbog traume ili tromboembolije na bazi aterosklerotski promijenjenih arterija ili usled hiperkoagulabilnosti krvi. Kliničku sliku karakterišu: bol, bledilo, hladnoća, parestezije, paraliza i odsustvo pulsa. Usled prekida perfuzije distalno, razvija se perfuzioni i nutritivni disbalans, koji dovodi do edema, autofagije, apoptoze i nekroze tkiva sa oslobađanjem raspadnih produkata metabolizma u sistemsku cirkulaciju. Dolazi do razvoja acidoze, hiperkalijemije i mioglobinemije, koji djeluju toksično na organe, primarno srce i bubrege. Zbog brzog napredovanja procesa neophodno je brzo postaviti dijagnozu, jer je ishemija reverzibilna u prvih 4-6 sati, a nakon toga perioda postaje ireverzibilna i vodi u nekrozu tkiva i sistemsku intoksikaciju. (29)

Venska bol

1. Hronična venska bolest (HVB) nastaje kao posljedica nekompetentnih venskih zalizaka u dubokim, površinskim i perforantnim venama, što dovodi do povećanja venskog pritiska i nastanka proširenih vena i značajno utiče na kvalitet života. Klinička slika HVB zavisi od stadijuma bolesti. Bolesnici se žale na oticanje nogu, iritaciju kože, grčeve u nogama, dok bol najviše remeti kvalitet života. Venski bol karakteriše pojačavanje bolova pri sjedenju ili stajanju, lokalizovan u potkoljenicama, a ako je bol izvan ove regije treba pomisliti na prisustvo refluksa u veni safeni, što ukazuje na progresiju bolesti. Teže kliničke oblike karakteriše periferna neuropatija, kao posljedica povećanom endoneuralnog pritiska i ishemije zbog venske mikroangiopatije. Primarni tretman obuhvata kompresivnu terapiju i venoaktivne agense da bi se smanjila bol i spriječila progresija bolesti. Invazivni pristup podrazumijeva endovensku lasersku ablaciju, skleroterapiju i otvorenu hirurgiju. No kako za kliničara, tako i za istraživača, bol u venskim bolestima teško je procijeniti, kako zbog svoje višestране prirode, tako i zbog nepostojanja bliske veze između bola kao simptoma i težine venske bolesti. Trenutne hipoteze o mehanizmima bola kod bolesti vena ističu lokalno upalno porijeklo. Međutim, premda su se indikatori koji sugerišu upalnu reakciju kod varikoznih vena dramatično nakupili tokom posljednjih pet godina, precizni mehanizmi koji upravljaju interakcijom između medijatora upale i venskih nociceptora, koji mogu objasniti varijabilnost boli u venskim bolestima, i dalje je teško objasniti, klinički i eksperimentalno. Podaci dobiveni elektronskom mikroskopijom pokazuju da su vene inervišu senzornim nervnim vlaknima čije se ćelijsko tijelo nalazi u dorzalnim ganglijima kičmene moždine. Ta su senzorne vlakna smještena uzduž venskog zida i podijeljena su u kolaterale koji imaju dva moguća odredišta. Neke kolaterale prolaze kroz adventiciju i završavaju u venskom zidu između endotelnih ćelija i ćelija glatkih mišića tunike. Ostali kolaterali dopijevaju u vezivno tkivo perivenskog prostora, gdje se granaju u nemijelinizovane slobodne nervne završetke, u bliskom kontaktu s mikrocirkulacijom. Ti subendotelni i perivaskularni završeci nerava su nociceptori: oni su jedini izvor za prijenos nociceptivnih aferentnih signala koji nastaju kako u samoj venskoj stijenci, tako i u perivenskom vezivnom tkivu. Kliničko iskustvo pokazalo je da bol venskog porijekla mogu izazvati mehanički podražaji poput venske punkcije ili postojanje stalnog katetera, kao i nefiziološki kemijski podražaji poput injekcije hiperosmolarne fiziološke otopine ili otopine glukoze, ubrizgavanje kiselog rastvora (pH <4) ili alkalnog (pH > 11) ili ubrizgavanje hladnog izotoničnog fiziološkog rastvora (<20 ° C). Eksperimentalno su osobine venskih nociceptora proučavani na ljudima primjenom različitih

vrsta nadražaja (mehaničkih, toplotni, hemijskih) u izoliranom venskom segmentu i ispitivanjem ispitanika da kvalifikuje i ocijeni intenzitet osjeta bola izazvanog tim podražajima. Model ljudske venske boli omogućio je dokazivanje da različite vrste nefizioloških endovenskih nadražaja, kao što su širenja vene balonom, primjena hladnoće ili vrućine, električnog podražaja i infuzije hiperosmolarnog fiziološkog rastvora, izazivaju bolne osjećaje, čiji se intenzitet eksponencijalno povećava s intenzitetom podražaja, a koji potpuno nestaje nakon ubrizgavanja lokalnog anestetika u izolovani venski segment. Ovi rezultati sugerišu da različiti korišteni podražaji aktiviraju iste venske nociceptore, što znači da je velika većina nociceptora smještenih u venskom zidu polimodalni nociceptori. Ovi eksperimenti pokazuju da se mehanička dilatacija venskog balona počinje doživljavati bolno tek od trenutka kada promjer vene dosegne vrijednost tri puta veću od normalne. Trenutne hipoteze o mehanizmima bola kod bolesti vena usredotočene su na lokalno upalno porijeklo, povezano s venskim zastojem. Polazište za ove mehanizme vjerovatno je lokalna hipoksija povezana s kapilarnim zastojem. Značajan pad parcijalnog kiseonika nakon 30 minuta utiče na aktiviranje endotelnih ćelija. Takva aktivacija izaziva povišenje koncentracije kalcija u citoplazmi endotelnih ćelija, a to uzrokuje povećanje aktivnosti fosfolipaze A2. Aktivacija fosfolipaze A2, dovodi do sinteze i lokalnog oslobađanja proinflammatoryh medijatora kao što su bradikinin, prostaglandini E2 i D2, faktor aktivacije trombocita (PAF) i leukotrien B4. Čini se da PAF igra ključnu ulogu: prvo, pojačava lokalno oslobađanje serotonina i histamina, a drugo, izaziva abnormalno prianjanje neutrofila na endotel vena i stimulise sintezu leukotriena B4. (30) Neki antiinflammatory medijatori koji se lokalno oslobađaju kao rezultat hipoksije mogu aktivirati nociceptore smještene u venskom zidu (između endotelnih ćelija i ćelija glatkih mišića medije) i u vezivnom tkivu koje čini perivenski prostor, u bliskom kontaktu s mikrocirkulacijom.

Literatura:

1. Ranasinghe AM, Strong D, Boland B, Bonser RS. Acute aortic dissection. *BMJ*. 2011; 343 (jul29 2): p.d4487-d4487.
2. Sherwood MW, Kristin Newby L. High-Sensitivity Troponin Assays: Evidence, Indications, and Reasonable Use. *Journal of the American Heart Association*. 2014; 3 (1)
3. Cayley WE Jr. Diagnosing the cause of chest pain.. *Am Fam Physician*. 2005; 72 (10): p.2012-21.
4. Mavroudis CD, Kucharczuk JC. Acute Management of Esophageal Perforation. *Current Surgery Reports*. 2013; 2 (1). doi: [10.1007/s40137-013-0034-x](https://doi.org/10.1007/s40137-013-0034-x) . | [Open in Read by QxMD](#)
5. Kaman L. Management of Esophageal Perforation in Adults. *Gastroenterology Research*. 2011
6. Søreide J, Viste A. Esophageal perforation: diagnostic work-up and clinical decision-making in the first 24 hours. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*. 2011; 19 (1): p.66.
7. Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. 2008; 135 (4):1391.e5Gyawali CP, Fass R. Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. 2018; 154 (2): p.302-318.
8. Kavitt RT, Lipowska AM, Anyane-Yeboah A, Gralnek IM. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer Disease. *Am J Med*. 2019; 132 (4): p.447-456.
9. Satoh K, Yoshino J, Akamatsu T, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for peptic ulcer disease 2015. *J Gastroenterol*. 2016; 51 (3): p.177-194.

10. Fashner J, Gitu AC. Diagnosis and Treatment of Peptic Ulcer Disease and H. pylori Infection. *Am Fam Physician.* 2015; 91 (4): p.236-242.
11. Crockett et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology.* 2018; 154 (4): p.1096-1101.
12. D Jeffrey. Acute Pancreatitis. *AAFP.* 2014 .
13. Vege SS, DiMagno MJ, Forsmark CE, Martel M, Barkun AN. Initial Medical Treatment of Acute Pancreatitis: American Gastroenterological Association Institute Technical Review. *Gastroenterology.* 2018; 154 (4): p.1103-1139. doi: [10.1053/j.gastro.2018.01.031](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.01.031) . | [Open in Read by QxMD](#)
14. Diffuse Esophageal Spasm. <https://www.merckmanuals.com/professional/gastrointestinal-disorders/esophageal-and-swallowing-disorders/diffuse-esophageal-spasm>. Updated: July 1, 2019. Accessed: November 15, 2019.
15. Esophageal Motility Disorders. <https://www.merckmanuals.com/professional/gastrointestinal-disorders/esophageal-and-swallowing-disorders/esophageal-motility-disorders#:~:targetText=Symptoms%20of%20esophageal%20motility%20disorders,pain%2C%20and%20for%20heartburn.> Updated: July 1, 2019. Accessed: November 15, 2019.
16. Khalaf M, Chowdhary S, Elias PS, Castell D. Distal Esophageal Spasm: A Review. *Am J Med.* 2018; 131 (9): p.1034-1040. Roman S, Kahrilas PJ. Management of Spastic Disorders of the Esophagus. *Gastroenterol Clin North Am.* 2013; 42 (1): p.27-43. doi: [10.1016/j.gtc.2012.11.002](https://doi.org/10.1016/j.gtc.2012.11.002) . | [Open in Read by QxMD](#)
17. Kim H-S. Endoscopic Management of Mallory-Weiss Tearing. *Clin Endosc.* 2015; 48 (2): p.102.
18. Mallory Weiss Syndrome. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538190/>. Updated: November 24, 2019. Accessed: January 6, 2020.
19. Achem SR, Gerson LB. Distal Esophageal Spasm: An Update. *Curr Gastroenterol Rep.* 2013; 15 (9).
20. Achalasia. <https://www.merckmanuals.com/professional/gastrointestinal-disorders/esophageal-and-swallowing-disorders/achalasia>. Updated: July 1, 2019. Accessed: November 15, 2019.
21. O’Gara PT, Kushner FG, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation.* 2013; 127
22. E. A. Amsterdam, N. K. Wenger, R. G. Brindis, D. E. Casey Jr., T. G. Ganiats, D. R. Holmes Jr., A. S. Jaffe, H. Jneid, R. F. Kelly, M. C. Kontos, G. N. Levine, P. R. Liebson, D. Mukherjee, E. D. Peterson, M. S. Sabatine, R. W. Smalling, S. J. Zieman. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. *Journal of the American College of Cardiology.* 2014 .
23. Tsai TT, Nienaber CA, Eagle KA. Acute aortic syndromes.. *Circulation.* 2005; 112 (24): p.3802-13. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.105.534198](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.534198) .
24. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients With Thoracic Aortic Disease. *Circulation.* 2010; 121 (13): p.e266-369.
25. Marik PE, Rivera R. Hypertensive emergencies. *Curr Opin Crit Care.* 2011; 17 (6): p.569-580.
26. Spodick DH. Acute Cardiac Tamponade. *N Engl J Med.* 2003; 349 (7): p.684-690.
27. Snyder MJ, Bepko J, White M. Acute pericarditis: diagnosis and management.. *Am Fam Physician.* 2014; 89 (7): p.553-60.
28. Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. *Eur Heart J.* 2015; 36 (42): p.2921-2964.

29. Long B, Koyfman A, Gottlieb M. Management of Heart Failure in the Emergency Department Setting: An Evidence-Based Review of the Literature. *J Emerg Med.* 2018; (5): p.635-646
30. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation.* 2017; 136 (6

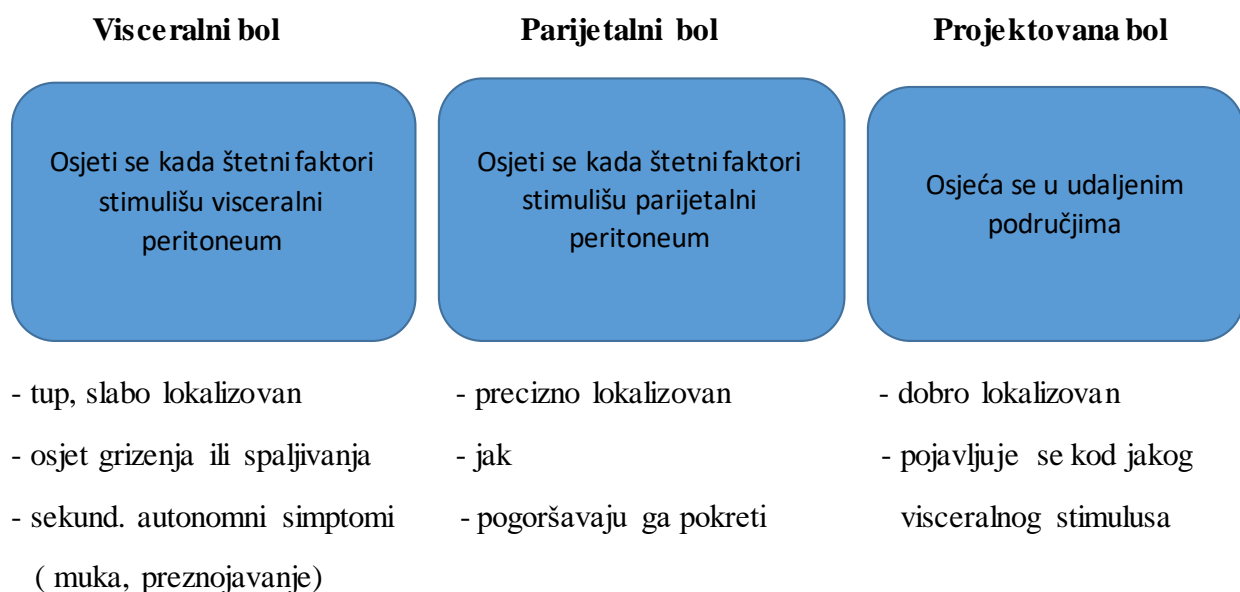
Bol u abdomenu

D.Golić

Bol u abdomenu jedan je od najvažniji simptoma akutnog abdominalnog patološkog procesa, a veoma često je prisutan i kod hroničnih abdominalnih oboljenja. Dobar kliničar iz anamneze može prepoznati izvor bola u abdomenu u 80 do 90% slučajeva. Da bi se postigao taj cilj neophodno je temeljno razumijevanje patogeneze mnogih trbušnih bolesti koje dovode do bola i puteva preko kojih se bol prenosi. Sa patofiziološkog aspekta bol u abdomenu može biti visceralnog porijekla (epigastrij, mezogastrij i hipogastrij), somatskog porijekla (u predjelu jednog od kvadranta abdomena) i projektovana bol (supraklavikularno, velike usne, testisi, unutrašnja strana butina). *Somatski bol* odnosi se na bol koji potiče iz kože i muskuloskeletnog sistema (mišići, fascija, ligamenti, tetive, zglobovi). Somatski bol je podgrupa nociceptivnog bola, koji predstavlja normalni odgovor tkiva na djelovanje štetnog stimulansa. Brojni su etiološki faktori somatskog abdominalnog bola. Oni obuhvataju: povrede muskuloskeletnog sistema abdomena i karlice (istegnuća ili uganuća mišića, prelome karlice, sakroilijakalnu disfunkciju, disfunkciju i dijastazu pubisa), te bolove nastale usljed operacije ili povrede kičme (Th9-L1), degenerativnih oboljenja sakroilijalnog zgloba. Hronični postoperativni bol nastaje nakon gastrointestinalne hirurgije, histerektomije i operacija hermija. Neki postoperativni bolovi (posebno nakon operacija donjeg dijela abdomena) nastaju zbog zarastanja kožnih nerava u ožiljak. Do somatskog bola mogu dovesti i infekcije donjeg i gornjeg urinarnog trakta, koji se šire sa iritacijom uretre i periuretralne kože. Mase koje uzrokuju somatsku bol u trbuhu i zdjelici obično uključuju apscese, hematome i tumore iliopsoasa, kostiju karlice i drugih organa. Do bola može dovesti iritacija i oštećenje nerva tokom hirurške procedure. Bol torakoabdominalnih mišića i anterolateralnog zida mogu izazvati operacije na nivou Th7-T11, bol kože desnog i lijevog hipohondrija nivo Th7-Th9, nivo Th12 (subkostalni) bol u području mišića i kože anterolateralnog zida abdomena, nivo L1 daje mišićni bol unutrašnjeg kosog i poprečnog abdominalnog mišića te kože ingvinalne regije, pubisa, skrotuma i velikih usana. Nervi u karlici su osjetljivi na ozljede tokom porođaja ili operacije: sakralni pleksus može biti pritisnut glavom fetusa, lezija obturatornog nerva najčešće nastaje tokom vađenja limfnih čvorova. Provođenje bola iz abdomena se vrši preko splanhičnih i cerebrospinalnih puteva. Splanhične aferentne nervne receptore u zidu unutrašnjih organa čine Pačinijeva tjelešca i slobodni nervni završeci, koji su osjetljivi samo na istezanje i grčenje.(1) Receptori cerebrospinalnih živaca osjetljivi su na pritisak, trenje, rezanje, termokoagulaciju. U dorzalnim ganglijima kičmene moždine tijela splanhičnih i cerebrospinalnih ćelija nalaze se jedna uz drugu. Njihova proksimalna vlakna također završavaju u neposrednoj blizini kičmene moždine. Bliska povezanost ovih anatomskih puteva objašnjava činjenicu da se jaka visceralna bol može "preliti" u somatske segmente (viscerosenzorni i visceromotorni refleksi) u odsustvu iritacije somatskog nerva. Razumijevanje "prelijevanja" boli neophodno je za preciznu dijagnozu bola u trbuhu. Budući da u embrionalnom razvoju crijeva nastaju u središnjoj liniji, njihova splanhička inervacija je obostrana, pa se zbog toga visceralna bol osjeća u srednjoj liniji. Cerebrospinalni nervi do parijetalnog peritoneuma (T6 do T12) imaju isti segmentni raspored kao donji torakalni dermatomi. U visceralnom peritoneumu nema živčanih vlakana. *Visceralna bol* važan je dio normalnog senzornog odgovora svih ljudi, istaknuti simptom mnogih kliničkih stanja i jedan od najčešćih razloga za dolazak ljekaru. Tradicionalni pogled na visceralnu bol smatra da je to jednostavno varijanta somatske boli. Međutim, što više znamo o mehanizmima

somatskog i visceralnog osjeta, to više shvatamo da ova dva procesa imaju važne razlike. Postoje dva zajednička principa koja se primjenjuju na sve oblike visceralnog bola. Prvo, psihofiziologija visceralnog bola razlikuje se od somatskog bola. Drugo, neurološki mehanizmi somatskog bola ne mogu se bez kvalifikacije ekstrapolirati na visceralnu bol. Visceralna bol ima kliničke karakteristike zbog kojih je jedinstvena i razlikuje se od somatske boli. To su: visceralna bol ne nastaje iz svih unutrašnjih organa, nije povezana s visceralnom povredom, upućuje na druga, često udaljena mjesta, difuzna je i slabo lokalizovana i praćena je pretjeranim motornim i autonomnim refleksima. Mehanizmi odgovorni za ove kliničke raznolikosti visceralnog bola također su jedinstveni. Slaba lokalizacija i iradijacija bola, te pretjerani autonomni i motorni refleksi se objašnjavaju centralnom organizacijom visceralnih nociceptivnih mehanizama, posebno nedostatkom odvojenog visceralnog senzornog puta u kičmenoj moždini i mozgu, te vrlo malim udjelom visceralnih aferentnih vlakana u poređenju sa onima somatskog porijekla. Neurobiološki mehanizmi odgovorni za somatsku i visceralnu hiperalgeziju dijele neke zajedničke karakteristike, ali imaju i važne razlike.(2) Tradicionalno se razmatraju dva oblika hiperalgezije, primarni i sekundarni. Primarna hiperalgezija javlja se na mjestu povrede i posljedica je povećane stimulacije nociceptora povredom. Ovi senzibilizirani nociceptori šalju pojačani aferentni impuls u CNS, izazivajući tako povećanu bol iz primarnog hiperalgezijskog područja i pridonoseći promjenama u obradi u centralnom nervnom sistemu koje su, pak, odgovorne za sekundarnu hiperalgeziju. Sekundarna hiperalgezija obično se definiše kao povećana osjetljivost na bol koja se javlja u područjima koja su susjedna ili čak udaljena od mjesta povrede. Znamo da je sekundarna hiperalgezija rezultat promjena u centralnoj obradi impulsa koji potiču od mehanoreceptora niskog praga, koji postaju sposobni aktivirati nociceptivne neurone, te na taj način izazivaju bol. Osnovni model visceralne hiperalgezije uključuje periferno porijeklo primarne hiperalgezije usljed senzibilizacije nociceptora i promjene u centralnoj obradi aferentnih impulsa od niskopražnih mehanoreceptora što dovodi do sekundarne hiperalgezije. Ta je promjena u početku pokrenuta, a kasnije održavana pojačanim odašiljanjem impulsa iz primarnog hiperalgezijskog područja. U slučaju spomenute visceralne hiperalgezije, primarni fokus je smješten u unutaršnjem organu, gdje nociceptori senzibiliziraju izvorni podražaj i šalju pojačana odašiljanja u centralni nervi sistem (CNS). Tamo ovi impulsi pokreću i održavaju sekundarno hiperalgezijsko područje koje je, u ovom slučaju, upućeno na površinu tijela. Temeljni neurobiološki mehanizam je zbog toga sličan u somatskoj i visceralnoj hiperalgeziji i u oba slučaja uključuje perifernu komponentu pojačane aktivnosti nociceptora i centralnu komponentu promjene u centralnoj obradi ulaznih impulsa niskog praga. Ozljeda tkiva indukuje proces periferne senzibilizacije pri čemu se povećava ekscitabilnost nociceptora i spušta njihov prag. Senzibilizacija je važan neuronski mehanizam u osnovi primarne hiperalgezije na mjestu ozljede ili upale. Bol je jedina senzacija koja se može izazvati iz većine unutarnjih organa, a čak i bezazleni osjećaji punoće rektuma ili mjehura mogu se brzo razviti u nelagodu i bol, ako se održavaju. Aferentna inervacija unutrašnjih organa sastoji se uglavnom od nemijeliniziranih vlakana bez specijaliziranih završetaka receptora. Složene motorne i sekretorne funkcije unutrašnjih organa, a posebno crijeva, igraju odlučujuću ulogu u aktivaciji visceralnih nociceptora i u njihovoj sposobnosti da pojačaju svoju reakciju u hiperalgezijskim stanjima. Moguće je da mala promjena mikrookoline senzornog receptora indukuje preosjetljivost nociceptora koja pokreće hiperalgezijsko stanje. Postoje dokazi da se takvi procesi mogu dogoditi u crijevima, gdje su visceralni nociceptori smješteni u neposrednoj blizini epitelnih i glatkih mišićnih ćelija koje mogu promijeniti njihove funkcije u hroničnim upalnim stanjima. Jedno od mjesta na kojem je ovaj efekat mikrookoline na osjetljivost visceralnih receptora najbolje poznat je u mokraćnom mjehuru, gdje je utvrđena

jasna uloga urotelijuma u senzornoj transdukciji. Mjehur i mokraćovodi, poput crijeva, šuplji su organi iz kojih se mogu izazvati intenzivni osjećaji bola. U slučaju rastezanja mokraćnog mjehura urinom javlja se početni osjećaj napunjenosti, koji se brzo razvija do nelagode i bola, ako je mjehur prenapuhan ili ako postane hiperaktivan. Urotelijum, poput epitela koji pokriva crijeva, može djelovati kao barijera, ali također ima dinamičke osobine, uključujući neke povezane sa signaliziranjem osjetnih događaja. Na primjer, poznato je da ove epitelne ćelije oslobađaju ATP nakon stimulacije organa, a oslobađanje ATP doprinosi aktivaciji senzornih receptora djelujući na P2X3 receptore smještene u nemijeliniranim primarnim nociceptorima. To daje epitelnom pokrivaču crijeva ili mokraćnog mjehura gotovo neuronsku ulogu u senzornoj aktivaciji. Također je poznato da urotelijalne ćelije eksprimiraju TRPV1 receptore, endogene receptor za bol. TRPV1 receptori su veoma prisutni u sluznici i mišićnim slojevima donjeg urinarnog trakta i lokalizovani su na nemijeliniziranim aferentnim vlaknima.(3) Za razliku od somatske boli, visceralna bol može se izraziti povećanom boli i nelagodom u dijelovima tijela udaljenim, i obično površnim, od oboljelog mjesta, procesom poznatim pod nazivom hiperalgezija. U određenim patološkim stanjima, navedena hiperalgezija može biti jedini izraz osnovne visceralne bolesti. Najpopularnije tumačenje mehanizama spomenute hiperalgezije temelji se na ideji centralne senzibilizacije pri kojoj neuroni CNS-a postaju senzibilizirani pojačanim aferentnim dolaskom impulsa iz primarnog fokusa. Posljedice ove hiperekscitabilnosti bile bi povećanje motornih i autonomnih reakcija, te pojava područja hiperalgezije u somatskim područjima čija aferentna inervacija konvergira u kičmenoj moždini s onom oštećenog viskusa. Središnja senzibilizacija rezultat je sinaptičke plastičnosti i trag je pamćenja prethodnih bolnih podražaja. Upalna bolest crijeva (IBD) i sindrom iritabilnog crijeva (IBS) dovode do razvoja dvije različite vrste visceralnog bola: organski i funkcionalni. Organski bol kod IBD je posljedica upalne lezije crijeva koja direktno aktivira receptore za bol. S druge strane, funkcionalna bol IBS-a pojavljuje se u nedostatku vidljivih oboljenja crijeva ili njihovih povezanih nerava. Ova vrsta bola obično se tumači kao posljedica preosjetljivosti visceralnih nociceptivnih puteva, perifernih senzornih receptora ili senzornih receptora centralnih neurona.(5)



Slika 1. Karakteristike bola u abdomenu

Prilikom uzimanja *anamneze* bola u abdomenu neophodno je obratiti pažnju na sledećih 6 karakteristika: početak, napredovanje, širenje, karakter, intenzitet i lokalizacija. Bolovi u trbuhu mogu biti iznenadni, brzi ili postupni. Bol naglog početka javlja se u sekundi, pacijent će odrediti tačno vrijeme početka, obično navodeći koja se aktivnost odvijala u trenutku kada je bol započela. Iznenadni nastup bola obično je povezana s perforacijom zbog ulkusa na želucu ili dvanaestopalačnom crijevu, divertikuluma debelog crijeva ili stranom tijelu. Ostali česti uzroci uključuju rupturu ektopične trudnoće, infarkt mezenterijuma, rupturu aneurizme aorte i emboliju abdominalnih krvnih sudova. Bolovi koji se brzo javljaju povezani su s holecistitisom, pankreatitisom, crijevnom opstrukcijom, divertikulitisom, upalom slijepog crijeva, ureterolitijazom, penetrantnim ulkusom želuca ili dvanaestopalačnog crijeva. Bol koja se postupno javlja i polako nakon nekoliko sati ili dana postaje sve jača, najčešće je povezana sa tumorima, hroničnim upalnim procesima i opstrukcijom debelog crijeva. Veoma je značajno utvrditi napredovanje bola, da li se bol pojačava ili popušta, da li postoje intervali bez bola. Povremeni napadi bolova u abdomenu koji prelaze u postojanu, stalnu bol, sugerišu opstrukciju tankog crijeva sa kompromitovanom vaskularizacijom koja će dovesti do teške komplikacije sa ishemijom i nekrozom zahvaćenog crijeva. Bol koja se "prebacuje" s izvornog mjesta na drugo mjesto u trbuhu najčešće je povezana s akutnom upalom slijepog crijeva, gdje se periumbilikalna ili epigastrična bol (visceralna) koja je prisutna u ranoj fazi bolesti kasnije lokalizuje u desnom donjem kvadrantom (somatski), kada se u upalni proces uključi parijetalni peritoneum. Bol nastala iritacijom parijetalnog peritoneuma duodenalnim sadržajem koji curi iz perforiranog ulkusa može započeti u epigastriumu i može migrirati u donji kvadrant trbuha ili zdjelice, zavisno o putu kojim materijal koji curi prolazi kroz trbušnu duplju. Utvrđivanje karaktera (kakvu bol pacijent osjeća) od presudne je važnosti u otkrivanju patološkog procesa. Budući da pacijentov opis bola mora biti isključivo subjektivan, neophodno je da kliničar i pacijent jasno komuniciraju kako bi se mogao prepoznati precizan karakter bola. Posebno je važno utvrditi prisustvo ili odsustvo komponente grčeva. Bolovi u trbuhu mogu se okarakterizirati kao grčevi, tupi ili bolni i kao stalni ili povremeni. Grčevite bolove u trbuhu karakterišu bolovi koji se u kratkim valovima pojačavaju na intenzitetu do maksimuma, a zatim naglo prestaju u razdoblje. Ponavljanje bola događa se u intervalima. Ova vrsta bola je patognomična za mehaničku opstrukciju tankog crijeva. Stalne tupe ili bolne bolove u trbuhu obično uzrokuju rastezanje ili edem zida šupljeg organa. Bol od istezanja kapsule jetre i slezene također se može shvatiti kao tupa bol. Kada se šuplji organ, poput žučnog mjehura, raširi, najčešće zbog začepljenja cističnog kanala, osjeća se stalna, tupa bol. Kad se žučni mjehur kontrahira protiv prepreke, rastezanje stijenke žučnog mjehura naglo se pojačava, proizvodeći krešendo bol uz stalno prisutnu tupu bol. Svaki pojedinac različito percipira intenzitet bola. Intenzitet bola kod pojedinog pacijenta često se može procijeniti prema načinu na koji pacijent fizički reaguje na njega. Pacijenti s peritonitisom (somatska bol) uvijek leže mirno, možda na jednoj ili drugoj strani savijenih koljena i bokova, dok pacijenti s bolovima koji nastaju iz šupljih ili čvrstih unutrašnjih organa (visceralna bol) ne leže mirno, već stalno mijenjaju položaj ili se kreću okolo. Visceralna bol koja je posljedica istezanja glatkih mišića lokalizovana je u jednoj od tri zone trbuha u srednjim crtama: epigastričnoj, srednjoj i trbušnoj. Ova bol u srednjoj liniji, slabo je lokalizovana, pokriva nekoliko segmenata tijela i, zavisno o uzroku, varira od tupe, bolne, stalne boli do grčevite boli. Mučnina, povraćanje, bljedilo i znojenje često su povezani s visceralnom boli. Somatska bol je dobro lokalizirana. Smješteno je asimetrično i pojačava se trzajem, dubokom inspiracijom ili pritiskom na trbušni zid. Tri nerva, frenikus, obturatorius i genitofemoralis su od posebne važnosti za iradijaciju bola. Iritacija, istezanje ili ozljeda leđnog ili trbušnog dijela kupole dijafragme stvara bol u supraklavikularnoj jami

(Kehrov znak) koja odgovara osjetnim granama nervusa frenikusa (C3 do C5). Iritacija genitofemoralnog živca od retroperitonealnih upalnih procesa kao što su retrocekalni upala slijepog crijeva ili retroperitonealna perforacija dvanaestopalačnog crijeva uzrokuje bolove u labijama, testisu ili osovini penisa na zahvaćenoj strani. Iritacija obturatornog nerva u obturatorno fosi, (obično zatvorene obturatorne hernije), daje bol duž medijalnog aspekta bedra do koljena (Howship – Rombergov znak). Jasno je da su simptomi koji prate bolove u trbuhu važni za postavljanje tačne dijagnoze. Među najvažnijima su mučnina, povraćanje, natezanje trbuha, proljev, zatvor, opstipacija, obstipacija, hladnoća, vrućica, učestalo mokrenje, hematurija i žutica. Iz svega navedenog mogu se izvesti osnovne karakteristike bola u abdomenu: 1. Sama visceralna bol je simetrična bol smještena u srednjoj liniji sprijeda, sa ili bez povezanih vazomotornih pojava. 2. Ponekad, kad se visceralna bol brzo pojavi i vrlo je jaka, pri vrhuncu intenziteta boli može se "preliti" na razini kičmene moždine, što dovodi do somatskog bola, 3. Kako bolest napreduje visceralna i somatska bol se kombinuju 4. Somatska bol može biti toliko jaka da zasjenjuje visceralnu bol, što otežava tačnu dijagnozu. 5. Iradirajuća bol zbog iritacije freničnog, opturatornog i genitofemoralnog nerva je od velike dijagnostičke važnosti. (6)



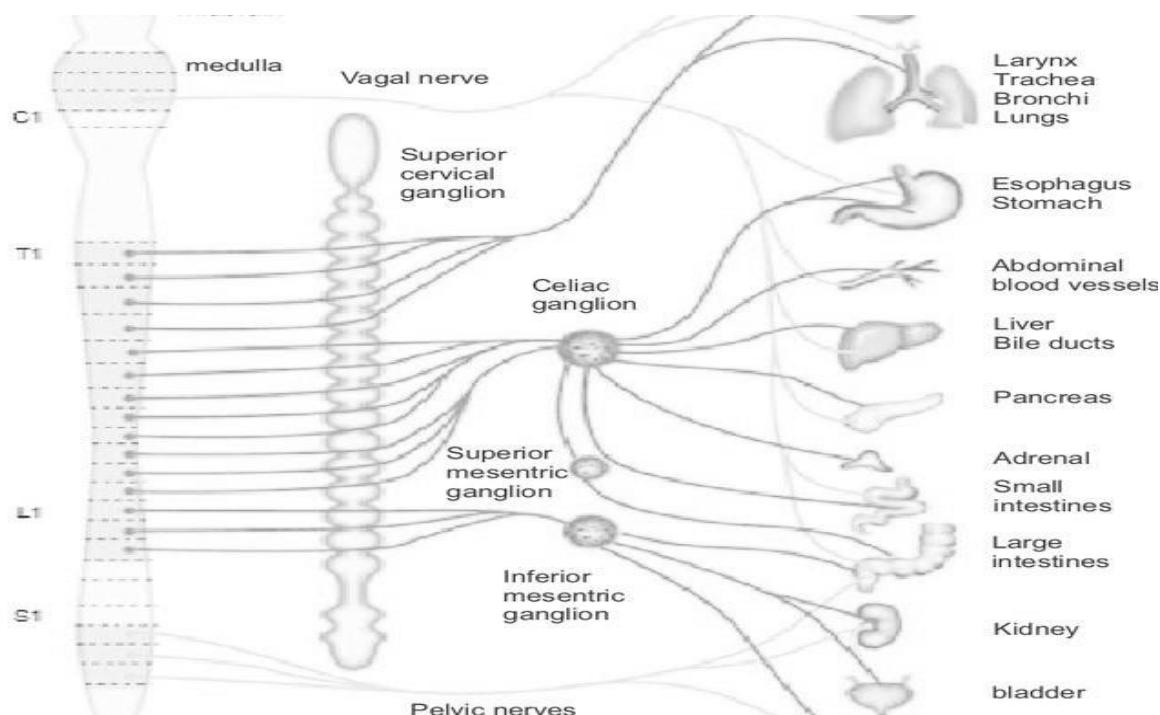
Slika 2. Lokalizacija bola kod abdominalnih oboljenja

Lezije gastroezofagealnog spoja, fundusa i male krivine želuca, bilijarnog trakta i proksimalnih dijelova duodenuma često dovode do bola u interskapularnoj zoni koja odgovara šestom torakalnom segmentu, jer inervacija malog omentuma potiče od šestog torakalnog nerva. Pankreatični bol se često projektuje u istom području, ali jedan segment niže. Površine želuca su u dodiru s dijafragmom, gastrohepatičkim ligamentom, gušteračom, parijetalnim peritoneumom, hilusom slezine, gastrokoličnim ligamentom, poprečnim mezokolonom i poprečnim debelim crijevom. Upalne ili neoplastične lezije želuca koje zahvataju bilo koju od ovih površina mogu iritirati somatske nerve iz nekoliko različitih segmenata kičme. Zbog toga, bol može biti lokalizovan u supraklavikularnoj jami zbog podražaja nervusa frenikusa, u interskapularnom području zbog iritacije T6 do T8 ili čak u lumbalnom području zbog iritacije segmenata kičmene moždine T12 do L1.

Slično želucu, i dvanaestopalačno crijevo je u anatomskom odnosu s nizom somatskih cerebrospinalnih korijena nerava. Kao rezultat toga, perforacija ulkusa može izazvati bol u interskapularnoj zoni, desnom subkostalnom području i desnom donjem kvadrantu, zavisno o tome koji su somatski živci uključeni u patološki proces. Retroperitonealna perforacija dvanaestopalačnog crijeva zbog tupe traume trbuha može uzrokovati iritaciju genitofemoralnog živca zbog curenja sadržaja dvanaesnika dovodeći do bola u desnom testisu. Bolovi u žučnoj kesi i bilijarnom traktu mogu imati bilateralnu lokalizaciju, jer imaju obostranu splahnhičku inervaciju. Ako je u upalni proces akutnog supurativnog holecistitisa uključen parijetalni peritoneum bol se javlja u desnom gornjem kvadrantu, a može biti prisutna somatska bol na vrhu lopatice (T8). Patološka stanja gušterače odgovorna su za širok spektar sindroma koji stvaraju bol. Pankreatitis izaziva ekstravazaciju enzima koji se šire intraabdominalno, što dovodi do iritacije od nervusa frenikusa do lumbosakralnog pleksusa. (7)

Kao odgovor na istežanje ili rastežanje tanko crijevo uzrokuje visceralnu bol u gornjoj srednjoj liniji i peribibikalno.

Koža, potkožno tkivo, fascija, mišići i parijetalni peritoneum trbušnog zida su bogato prožeti somatskim nervima od T6 do T12. Bol u trbušnom zidu može nastati zbog neuroma u ožiljcima od prethodnih laparotomija, akutne porfirije ili herpes zoster. Ova stanja kao i bol od traume trbušnog zida moraju se pažljivo dijagnostifikovati, kako bi se isključila bol u abdomenu koja potiče od intraperitonealne povrede.



Slika 3. Visceralna inervacija abdomena (preuzeto iz Research.gate)

Akutni abdomen

Akutni abdomen je sindrom koji karakteriše akutno nastajanje patološkog procesa u intraabdominalnim organima uzrokovano oboljenjima ili traumom. Dijagnostički pristup akutnom abdomenu je olakšan podjelom abdomena na 4 kvadranta i centralni dio, što omogućava diferencijalnu dijagnozu po kvadrantima. Bol u *donjem desnom kvadrantu* je najčešće uzrokovana akutnim apendicitisom, a praćen je mučninom i povraćanjem, bol počinje periumbilikalno, a potom se spušta se u donji desni kvadrant, koji je na pregledu osjetljiv na palpaciju. U krvnoj slici razvija se leukocitoza, sa neutrofilijom i povećanim vrijednostima upalnih parametara (CRP). U diferencijalnoj dijagnozi neophodno je isključiti oboljenja genitalnih organa-adneksa, mezenterijalni limfadenitis, infektivni distalni ileocectitis, Chron-ovu bolest i renalnu ili ureteričnu koliku. Mezenterični limfadenitis se javlja u sklopu epidemijske virusne infekcije gornih respiratornih puteva, što se u krvnoj slici manifestuje normalnim ili nižim brojem leukocita uz limfocitozu. Infektivni distalni ileocectitis ima izraženije opšte simptome, često nastaje nakon konzumiranja kontaminirane vode (jezero, rijeka). Pacijenti sa Chronovom bolesti daju amanestički podatak o neurednom, bolnom pražnjenju stolice sa nadimanjem i gubitkom tjelesne težine. Kod žena, neophodno je isključiti adneksitis i tubarnu trudnoću, a ginekološkim pregledom se verifikuje bolna osjetljivost u području adneksa obostrano ili unilateralno. Renalnu koliku karakteriše bol koja počinje lumbalno i širi se prema mošnicama/velikim usnama, bol se javlja u talasima i ne popušta u potpunosti do sledeće kolike a praćen je preznojavanjem i mučninom. U sedimentu urina je prisutna hematurija, nativni Rtg može pokazati kalkulus, diferencijalno dijagnostički treba razmišljati o retrocekalnoj poziciji apendiksa. U *gornjem desnom kvadrantu* javlja se bol kod akutnog holecistitisa i bilijarne kolike. Kod bilijarne kolike bol počinje ispod desnog rebarnog luka i širi se prema desnoj lopatici, a ponekad u obliku referalne boli širi se u desno rame i pojačava se dubokim inspirijumom. Bol kod akutnog holecistitisa je stalan. U laboratorijskim

nalazima postoji leukocitoza uz povišene vrijednosti jetrenih proba. Ultrazvučni pregled je metoda izbora u dijagnostici. Diferencijalno dijagnostički treba isključiti perforaciju ulkusa duodenuma i akutnu kongestiju jetre. Perforaciju duodenalnog ulkusa karakteriše jaka, iznenadna bol u epigastriju, koja se sa razvojem hemijskog peritonitisa spušta prema dole. Na pregledu se konstatuje defans muskulature, a nativni snimak abdomena pokazuje srpolike nakupine vazduha ispod dijafragme. Bol kod akutne kongestije jetre nastaje zbog rastezanja kapsule, virusne upale, srčane insuficijencije ili obstrukcije hepatičnih vena (Budd-Chiari sindrom). U svim ovim slučajevima laboratorijski nalazi pokazuju povišene vrijednosti transaminaza i bilirubina. Bol u *centralnom abdomenu* uzrokuju kolike tankog crijeva, akutni pankreatitis i abdominalna angina. Kolika tankog crijeva je najčešće uzrokovana akutnim gastroenteritisom, prati je mučnina, povraćanje, grčeviti bolovi koji se smanjuju nakon proljevastih stolica. Koliku tankog crijeva može izazvati i opstrukcija, sa šarolikom kliničkom slikom, mučnina, povraćanje (miserere) obstipacija, proljevi. Nativni Rtg abdomena pokazuje aerolikvidne nivoe u vijugama tankog crijeva. Akutni pankreatitis za supstrat ima retroperitonealnu upalu nastalu aktivacijom enzima i lizom tkiva pankreasa sa pomjeranjem veće količine u retroperitoneum, što uzrokuje najjaču bol u abdomenu. Bol je praćen mučninom, povraćanjem i parezom crijevne peristaltike. Etiologija akutnog pankreatitisa uključuje: bilijarni kalkulus zaglavljen prepapilarno, zloupotrebu alkohola, upotrebu nekih lijekova, hiperlipidemiju, traumu pankreasa. Bol je lokalizovan u centralnom abdomenu sa pojasastim širenjem u leđa, pacijenti često zauzimaju prinudni položaj sa skupljenim koljenima prema abdomenu. U laboratorijskim nalazima povišene su vrijednosti amilaza i lipaza u krvi, te tripsinogena-2 u urinu. U dijagnostici se koristi ultrazvuk, a CT abdomena je od presudnog značaja. Ishemija intestinuma uzrokuje abdominalnu anginu, čija je dijagnostika ograničena na angiografiju. Bol u *gornjem lijevom kvadrantu* izazivaju oboljenja i povrede slezine i lijenalne fleksure kolona. Bol od slezine može biti izazvan infarktom, akutnim serozitisom i u sklopu porodične Mediteranske groznice. Nelagoda u ovom kvadrantu nastaje kod uvećanja slezine, koja može biti različite etiologije. Akutna dilatacija kolona kod ulceroznog kolitisa dovodi do naglo nastalog bola u gornjem lijevom kvadrantu, a slična bol se može javiti kod starijih osoba sa ishemičnim kolitisom i strikturama kolona. Bol u *donjem lijevom kvadrantu* je najčešće uzrokovana akutnim divertikulitisom i nespecifičnim ulceroznim kolitisom. Kod akutnog divertikulitisa pored bola, javlja se groznica uz krvave stolice ili opstipaciju, a palpacijom se može napipati bolni inflamatorni konglomerat. Najčešća lokalizacija bola kod ulceroznog kolitisa je donji lijevi kvadrant, definitivna dijagnoza se postavlja endoskopijom.

Peritonitis

Peritonitis se definiše kao upala serozne membrane koja oblaže trbušnu šupljinu i njene organe. Peritoneum, koji je inače sterilan, reaguje na različite patološke podražaje prilično ujednačenim upalnim odgovorom. Peritonitis je najčešće uzrokovan unošenjem infekcije u inače sterilno peritonealno okruženje perforacijom organa, ali može nastati i zbog drugih nadražujućih sastojaka, poput stranih tijela, žuči iz perforiranog žučnog mjehura, krvi iz rupturirane jetre ili slezine i želudčane kiseline iz perforiranog ulkusa. Žene također mogu imati lokalizovani peritonitis zbog infekcije jajovoda ili jajnika, te rupture ciste na jajniku. Prve efektorne ćelije u peritonitisu su lokalne ćelije peritoneuma koje čine mezotelne ćelije, mastociti, makrofagi i limfociti. Izlučivanje hemokina dovodi do dolaska prvo neutrofila, a zatim monocita na mjesto infekcije. Monociti se mogu diferencirati u upalne makrofage. Kad citokini, bakterije i mikrobnii proizvodi uđu u cirkulaciju, dolazi do sistemske reakcije u smislu "sindroma sistemskog upalnog odgovora" (SIRS) ili sepse. To se može shvatiti kao paralelno iskakanje iz

tračnica inflamatornih i antiinflamatornih procesa što dovodi do obimne apoptoze limfocita. Ova apoptoza ćelija dovodi do jake imunosupresije. Bolni impulsi potiču od nervnih završetaka, koji su preko preperitonealnog masnog tkiva u kontaktu sa oslobođenim sadržajem iz lumena perforiranog organa ili prisustva strane materije.(9) Bol peritoneuma može nastati i usljed direktnog kontakta sa inflamiranim organom, gdje se inflamirani organ naslanja na peritoneum (napr. akutni appendicitis). Bol je u početku lokalizovan u regiji zapaljenja ili perforacije, a kasnije postaje difuzan. Pacijent zauzima prinudni položaj mirovanja, trbušna muskulatura ne učestvuje u disanju, pri pregledu trbuh je tvrd kao daska. Crijevo je paralizovano inflamacijom, zaustavljena je peristaltika i nastaje paralitički ileus. Mnoga druga sistemska oboljenja mogu dati kliničku sliku akutnog abdomena. To su: AIDS, neutropenijska enteropatija, poliartritis nodosa, polyangiitis i kolagena vaskulopatija, Familijarna mediteranska groznica, Tabes dorsalis, Diabetes mellitus, Akutna intermitentna porfirija, anemija srpastih ćelija i apstinencijalna kriza.

Hronična bol u abdomenu

Hronična bol u abdomenu se definiše kao kontinuirana ili povremena nelagoda ili bol koja traje najmanje 6 mjeseci. Bol može nastati iz bilo kojeg sistema, uključujući genitourinarni, gastrointestinalni i ginekološki sistem. Prema etiologiji hronične bolove u abdomenu dijeli mo na *organske i funkcionalne. Organski bol ima jasan anatomski, fiziološki ili metabolički uzrok.* Hronična bol u trbuhu bez jasnog izvora, uprkos temeljnoj dijagnostičkoj procjeni, obično se naziva funkcionalnim poremećajem. Smatra se da funkcionalna bol u abdomenu proizlazi iz multifaktorijalne visceralne preosjetljivosti i promijenjene funkcije na relaciji mozak-crijeva.

Hronična bol zida abdomena

Bol u trbušnom zidu može nastati usljed priklještenja ili rastezanja prednjih kutanih grana torakoabdominalnih nerava ili kao posljedica miofascijalnog bola. Kod miofascijalnog bola u mišićima se stvaraju diskretni uski čvorovi, koji se nazivaju mio-fascijalne okidačke tačke. Okidačke tačke su hiperrabilna mjesta u pokrivajućem (fascijskom) mišiću koja mogu biti vrlo bolna. Kada se dodirne tačka okidača u trbušnom zidu, to uzrokuje ekstremne bolove u i oko te regije.

Organski razlozi hroničnog abdominalnog bola

Gastroezofagealni reflux karakteriše žareća bol iza grudne kosti ili u epigastriju. Dijagnoza se postavlja na osnovu kontrastne gastroduodenografije, gastroskopije i serološkim ispitivanjem na *Helicobacter pylori*. Terapija inhibitorima protonske pumpe i eradikacija *H.pylori* dovodi do poboljšanja.

Ulkus želudca

Ulkusnu bolest karakteriše prekid kontinuiteta sluznice gastrointestinalnog trakta zbog lučenja želudačane kiseline ili pepsina. Obično se javlja u želucu i proksimalnom dvanaestopalačnom crijevu, ali može zahvatiti donji dio jednjaka, distalni dio dvanaestopalačnog crijeva ili jejunum. Epigastrična bol obično se javlja u 15-30 minuta nakon obroka u bolesnika sa ulkusom na želudcu; s druge strane, bol kod čira na dvanaestopalačnom crijevu se obično javlja 2-3 sata nakon obroka. Danas se testiranje na *Helicobacter pylori* preporučuje svim bolesnicima s peptičnom ulkusnom bolešću, jer je dokazano da je prisustvo *H.pylori* važan faktor ulkusa, kao i u patogenezi karcinoma želudca.

Maligna neoplazija želudca

Malignu neoplaziju želudca karakteriše atipičan, konstantan bol, koji nije povezan sa unosom hrane i prate ga anoreksija i konstantni gubitak tjelesne težine. Ukoliko je lokalizovan u fundusu prate ga difagija i regurgitacija, dok karcinom lokalizovan prepilorično zbog opstrukcije dovodi do povraćanja.

Ulcus duodenuma

Bol kod ulkusa duodenuma lokalizovan je u epigastriju blago desno od srednje linije abdomena, subksifoidno, sa ili bez propagacije u leđa. Bol nastaje na prazan stomak i često budi pacijenta u jutarnjim satima, a nakon obroka i primjene antacida bol se smanjuje. Pacijenti ne gube na tjelesnoj težini, a često i dobijaju na tjelesnoj težini, jer češće jedu manje obroke, kako bi smanjili bol. Terapija je usmjerena na smanjenje lučenja kiseline i eradikaciju H.pylori, ukoliko je prisutan.

Hronična intestinalna pseudoopstrukcija

Hronična intestinalna opstrukcija je autoimuno oboljenje sa stvaranjem antitijela na enterične neurone, što dovodi do poremećaja mijenteričkog plexusa i glatke muskulature, a to izaziva gubitak peristaltičke kontrole i distenzije intestinuma. Kliničku sliku karakteriše opstrukcija sa nadimanjem i bolovima, može se javiti povraćanje, ali i ne mora, dijareja i malapsorpcija. Za postavljanje dijagnoze ključne je biopsija pune debljine zida crijeva.(10)

Hronični pankreatitis i karcinom pankreasa

Hronični pankreatitis (CP) karakteriše upalni proces gušterače, koji dovodi do fibroze i progresivnog uništavanja tkiva.. U većine bolesnika ranom fazom često dominiraju bol uz ponavljajuće epizode pankreatitisa, dok su u uznapredovaloj fazi bolesti prisutni simptomi povezani s egzokrinom i / ili endokrinom insuficijencijom. Zbog toga su osim lokalnih komplikacija, tri glavne klinička znaka CP bol, nepravilna probava i dijabetes. Bol se može smatrati najtežom komplikacijom CP, pogotovo jer je teška za liječenje. Bol u gušterači opisuje se kao stalna, jaka, tupa epigastrična bol koja često zrači u leđa i obično se pogoršava nakon jela. Međutim, opisano je mnogo različitih obrazaca bola. Nekada se smatralo da se bol s vremenom smanjuje (takozvana hipoteza o "izgaranju"). Danas se hipoteza o "izgaranju" smatra zastarjelom i većina pacijenata ima hronični obrazac bola. Iako bol mogu uzrokovati različiti faktori, smatra se da je zapreka protoka iz acinarnih ćelija i uništavanje nerava od velike važnosti. To je dovelo do spora između istraživača koji vjeruju u takozvane hipoteze "vodovod" i "neurolyze". Oni koji se zalažu za vodovodnu hipotezu temeljili su svoja otkrića na pretpostavci da bol nastaje povećanim pritiskom u kanalu gušterače ili u parenhimu gušterače. Ovo mehaničko razumijevanje boli je najprihvaćenija teorija i teorijska je podloga za većinu intervencija, uključujući kirurške i endoskopske postupke drenaže. Nedavna ispitivanja koja se temelje na endoskopskoj manometriji, međutim, nisu dokumentirala duktalnu hipertenziju u CP, niti razlike u razinama pritiska u bolesnika s prisutnim ili odsutnim bolom. Ostali potencijalni mehanizmi koji rezultiraju bolom su mikrostrukturne promjene uzrokovane histopatološkim promjenama tokom evolucije bolesti. Sve više dokaza ukazuje na to da su zvjezdaste ćelije gušterače glavni posrednici fibroze, što rezultira stvaranjem vanćelijskog matriksa u intersticijskom prostoru, to dovodi do progresivnog gubitka lobularne morfologije i strukture gušterače, ali dolazi i do uništavanja nerava, pa su vjerojatno prisutne i neuropatske karakteristike bola. Osjećaj bola u CP uključuje složenu interakciju između perifernog i

centralnog nervnog sistema. Poznato je da oba dijela nervnog sistema prolaze kroz „neuroplastične“ promjene tokom hronične upale gušterače, a čini se da ta neuroplastičnost znatno pridonosi hroničnom i intenzivnom karakteru sindroma neuropatskog bola u CP. Iako je opštepoznato da hronična neuropatska bol uključuje nezavisnost centralnih nociceptivnih krugova, postoje dokazi za ublažavanje neuropatskog bola nakon uklanjanja bolnog izvora sa periferije. Vodeći primjer vezan uz CP je značajno smanjenje ili čak nestanak bola nakon resekcije gušterače. Periferni mehanizmi bola u CP dijele se na morfološke i funkcionalne promjene. Osnovne karakteristike neuropatije gušterače kod CP su: povećana gustoća nerava, neuronska hipertrofija i neuritis. Povećana gustoća i hipertrofija nerava opisani su kao "neuroplastičnost i "hiperinervacija" gušterače. Analizom ljudskih CP tkiva otkriveno je da su intrapankreatični nervi uvećani u upalnoj masi, bez obzira na etiologiju CP. Čini se da ove neuroplastične promjene tokom neuropatije gušterače utiču na klinički tok bolesti, jer je obim neuroplastičnosti usko povezan s jačinom bola. S druge strane, neuritis karakteriše neuropatski sindroma bola, a karakteriše se peri- ili endoneuralnim infiltracijama imunim ćelijama. Ove infiltracije imunih ćelija se uglavnom sastoje od makrofaga, citotoksičnih T limfocita i mastocita. Mastociti su tipično lokalizovani u blizini peptidergičnih nervnih vlakana koja sadrže supstancu P (SP), peptid povezan s kalcitonin-geom (CGRP) i mogu izlučivati brojne neuro-ekscitatorne supstance, uključujući histamin, serotonin, NGF i proteaze. Te se supstance vezuju za odgovarajuće receptore na neuronima (H1-4, 5HT-3, receptor za tirozin-kinazu A / TrkA, receptor-1-aktivirani proteazom-1 / PAR-1) i tako pokreću impuls bola i prekomjernu aktivaciju neurona.(11) Ovi dokazi sugerišu da bolesnici s CP imaju preosjetljivost izazvanu mastocitima, poput bolesnika sa sindromom iritabilnog crijeva (IBS), ulceroznim kolitisom, migrenom ili intersticijalnim cistitisom. Prema tome, periferne neuropatsko-neuroplastične promjene, zajedno s obiljem nociceptivnih supstanci u tkivu gušterače tokom CP sugerišu da se bol tokom CP može indukovati i održavati interakcijom i neuropatskog i nociceptivnog mehanizma. Zbog toga, bol kod CP-a je bol mješovitog tipa. Centralni mehanizmi bola u hroničnom pankreatitisu obuhvataju centralnu senzitivaciju, kortikalnu reorganizaciju i hiperekscitabilnost i oštećenje modulacije bola. Povećani ulaz perifernih signala bola u kičmenu moždinu može dovesti do povećane reakcije centralnih neurona. Ova je pojava poznata kao centralna senzitivacija i odnosi se na povećanu sinaptičku djelotvornost u senzitivnim neuronima u stražnjem rogu kičmene moždine nakon intenzivne periferne stimulacije, ozljede tkiva ili oštećenja nerava. To dovodi do stanja u kojem centralna obrada bola više nije povezana s prisustvom, intenzitetom ili trajanjem perifernih bolnih podražaja. Razni mehanizmi povezani su sa centralnom senzitivacijom, koja obuhvata dvije vremenske faze: 1) ranu fazu zavisnu o fosforilaciji i koja je rezultat uglavnom brzih promjena osobina receptora glutamata i ionskih kanala, 2) kasniju, dugotrajniju, fazu transkripciju - koja pokreće sintezu novih proteina odgovornih za dugotrajniji oblik centralne senzitivacije. Centralna senzitivacija manifestuje se kao hiperalgezija (ekstremna osjetljivost i dugotrajne posljedice na bolne podražaje), alodinija (bol kao odgovor na bezazlen podražaj) i sekundarna hiperalgezija (proširivanje receptivnog polja koje omogućuje unos impulsa iz neozlijeđenog tkiva da stvori bol). Nekoliko eksperimentalnih i kliničkih studija ukazalo je da su deaferencijacija, hronična bol i hiperalgezija, kao što se vidi kod bolesnika s CP, povezani s funkcionalnom reorganizacijom moždane kore. Pacijenti s CP pokazuju reorganizaciju područja mozga koja su uključena u obradu visceralnog bola, uključujući insulu, sekundarni somatosenzorni korteks i cingularni korteks. Uz reorganizaciju područja mozga koja su uključena u obradu visceralnog bola, ekscitabilnost ovih neuronskih mreža je veoma izražena (senzitivacija korteksa). Sistem bola ima nekoliko mehanizama pomoću kojih se moduliraju dolazni signali bola. Među mnogim

mehanizmima, silazni modulacijski putevi iz moždanog stabla i viših kortikalnih struktura igraju ključnu ulogu u endogenoj modulaciji bola i kontrolišu aferentni unos signala bola na nivou kičme. Ovaj proces može dovesti ili do povećanja kičmenog prenosa impulsa bola (olakšavanje) ili do smanjenja prenosa (inhibicija), a ravnoteža između tih stanja određuje kvalitet i snagu signala bola koje mozak percipira.

Sindrom iritabilnog kolona (Irritable bowel syndrome - IBS)

Hronična bol u IBS-u može se osjetiti bilo gdje u abdomenu, iako se najčešće javlja u donjem dijelu abdomena. Bol se pogoršava ubrzo nakon jela, a smanjuje, ali ponekad i povremeno pogoršava nakon stolice. Bol se često javlja nakon stresa ili nakon gastroenteritisa. Pacijenti s IBS-om koriste različite opise bola kao što su: osjećaj grčenja, ubadanja, oštrog ili pulsirajućeg bola. Bol u IBS-u predstavlja hroničnu visceralnu bol, koja nije povezana sa strukturalnim oštećenjem crijeva, pa su rezultati hematoloških analiza, endoskopije i radiološke dijagnostike normalni. Novija istraživanja su pokazala da je narušena osovina mozak-crijevo.

Pretpostavka je da informacije iz crijeva kao što su promijena crijevnih bakterija, promjene u reakciji crijeva na pojedinu hranu ili promjena aktiviranja imunološkog sistema crijeva mogu povećati nervne signale ka mozgu i podsticati odgovore koji povećavaju percepciju boli. To se naziva visceralna preosjetljivost. Emocionalni ili psihološki distres i negativna iskustva mogu povećati signale bola, narušavajući uobičajenu sposobnost mozga da reguliše dolazne signale. Hronična ili dugotrajna bol u IBS-u povezana je sa centralnom senzibilizacijom. Hronična bol počinje se razvijati iz ponavljajućih epizoda akutnog bola, jer se impuls bola koji ide u mozak stalno povećava.

Cjelokupno liječenje IBS-a započinje edukacijom kako bi se razumjela priroda bolesti, uz iscrpno objašnjenje zašto i kako nastaju simptomi. IBS je primarno poremećaj mozga i crijeva. Za ljude s IBS-om čija je klinička slika blaga, liječenje je usmjereno na crijeva. Ali, kada je prisutan hronični bol, liječenje treba usmjeriti na razinu mozga. Dijeta podrazumijeva ishranu bogatu vlaknastim materijama, a iz ishrane se isključuje intolerantna hrana. Kod opstipacija se primjenjuju sredstva za omekšavanje stolice. Kod pacijenata sa nadimanjem i bolnim grčevima ordiniraju se spazmolitici u kombinaciji sa sedativima. Kod pacijenata sa hroničnim bolom mogu se uključiti triciklični antidepresivi i blokatori preuzimanja serotonina zbog neuromodulatornog i analgetičkog dejstva. Serotonin igra važnu ulogu u modulaciji funkcije mozak-gastrointestinalni trakt, tako da ordiniranje inhibitora receptora 5-HT₃ (alosetron) dovodi do smanjenja dijareje, usporavanja prolaska crijevnog sadržaja kroz lijevi kolon, povećanja tolerancije na bol usljed djelovanja na ekstrinzične aferentne neurone digestivnog trakta, ali se kod terapije javlja kao nuspojava opstipacija i ishemijski kolitis.

Akutni bol u karlici kod žena

Akutni bol u karlici kod žene se definiše kao bol u donjem abdomenu ili karlici koji traje kraće od 3 mjeseca, pri čemu su nalazi fizikalnog pregleda nespecifični, a kliničke slike svakog oboljenja mogu varirati. Diferencijalna dijagnoza je u zavisnosti od godina i postojanja trudnoće (tabela 1).

| | |
|-----------------------------------|---|
| Žene u reproduktivnoj dobi | - Gastrointestinalna oboljenja (apendicitis, opstrukcija crijeva, divertikuitis, gastritis, ingvinalna hernija, sindrom |
|-----------------------------------|---|

| | |
|-----------------------------|--|
| | iritabilnih crijeva, mezenterijalna venska tromboza, perirektalni apsces) - Ginekološka oboljenja (adenomioza, degenerativni fibroid uterusa, ektopična trudnoća, endometriozna, torzija ovarijuma, inflamatorna bolest karlice, ruptura ovarijalne ciste, tuboovarijalni apsces) - Urološka oboljenja (cistitis, pijelonefritis, ureterolitijaza) - Druga oboljenja (disekcija aortne aneurizme, porfirija, kriza srpastih ćelija, trovanje olovom) |
| Trudnice | - hematoma žutog tijela, ektopična trudnoća, endometriis (nakon poroda), torzija ovarijuma, tromboza ovarijalne vene (postpartalno), abrupcija placete, impakcija uterusa) |
| Adolescenti | - Slične kao kod žena reproduktivne dobi, neperforirani himen, transversalni septum vagine |
| Žene u postmenopauzi | - Slične kao kod žena reproduktivne dobi, minus ektopična trudnoća i torzija ovarijuma |

Tabela 1. Diferencijalna dijagnoza akutnog bola u karlici kod žena

Prvi korak u diferencijalnoj dijagnozi je isključivanje akutnih, urgentnih stanja: ektopična trudnoća, ruptura ovarijalne ciste, torzija ovarija, apendicitis i inflamatorna bolest karlice. Inflamatorna bolest male karlice je upala gornjeg reproduktivnog trakta žene (materice, jajovoda i jajnika, kao i okolnih organa). Do upale organa male karlice dolazi kada se infekcija širi ascendentnim putem tj od vagine, grlića materice do materice, jajovoda i jajnika. Najčešći uzrok je Chlamydia Trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, Gardnerella vaginalis, Haemophilus influenzae, i anaerobi kao Peptococcus i Bacteroides. Klinička slika zavisi od stepena infekcije, i kreće se od lakih bolova u malom trbuhu do ozbiljnog oboljenja koje je praćeno povišenom temperaturom, jakim bolovima u malom trbuhu i pojačanim vaginalnim sekretom. Jaka upala adnexa (jajovod i jajnik) može dovesti do komplikacija kao što je formiranje tubo-ovarijalnog abscesa, peritonitisa i do Fitz-Hugh-Curtis sindroma, gde dolazi do upale okoline jetre sa stvaranjem brojnih priraslica. Nastanak upale organa male karlice odvija se u dve faze. U prvoj fazi upala je lokalizovana u vagini i grliću materice i može biti bez simptoma, naročito ako je uzročnik Chlamydia trachomatis. Cervikani sekret je prirodna barijera za širenje infekcije prema maternici. Ova prirodna odbrana može biti smanjena u vrijeme ovulacije i menstruacije, te pada imuniteta zbog drugih bolesti, kada dolazi do poremećaja normalne vaginalne flore, pa patogeni mikroorganizmi zahvataju matericu. Bez adekvatnog liječenja infekcija se širi ascendentno i zahvata matericu jajovode i jajnike. Kad dođe do šupljine materice infekcija zahvata sluzokožu materice i dolazi do akutnog endometritisa. Zapaljenje jajovoda prvo zahvata sluzokožu jajovoda, ali se brzo širi na mišićni sloj, okolne strukture i jajnik. Upala se može proširiti na susjedne organe, mokraćnu bešiku i crijeva. U jajovodu zbog jake upale može nastati gnoj koji se izliva iz jajovoda i formira tuboovarijalni absces. Putem limfnih čvorova infekcija se može širiti van male karlice, na peritoneum i izazvati akutni peritonitis, koji je veoma ozbiljno oboljenje i gde je ugrožen život žene.

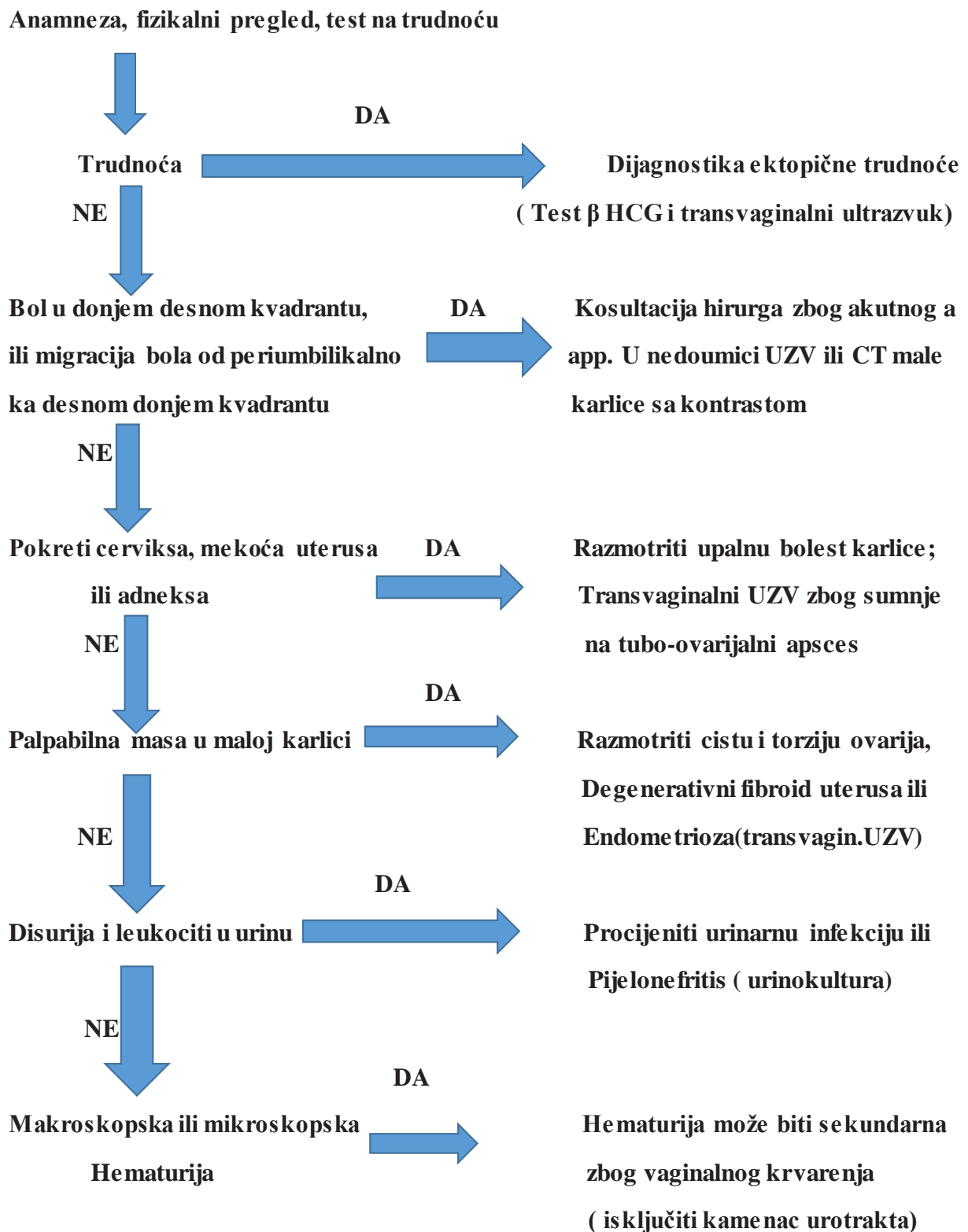
Hronični bol u karlici kod žena

Hronična bol u karlici kod žena se definiše kao trajna, neciklična bol u trajanju od šest mjeseci, koja je povezana sa organima karlice. Obično nije moguće identifikovati samo jedan etiološki faktor, već u polovini slučajeva postoje povezani entiteti, kao što su: sindrom iritabilnog crijeva, intersticijalni cistitis/sindrom bolnog mjehura, endometriota ili adhezije u karlici. Uz nepostojanje jasne etiologije eksperti sugerišu da se hronična bol u karlici konceptuira kao

složeni neuromuskularno-psihosocijalni poremećaj, tj. hronični regionalni bolni sindrom. Psihosocijalni kontekst pacijenta je izuzetno važan, jer gotovo polovina žena daje anamnestičke podatke o fizičkoj, seksualnoj ili emocionalnoj traumi. Iz anamneze treba saznati precipitirajuće i olakšavajuće faktore bola, povezanost bola i menstruacije, seksualnu aktivnost, stanje mokrenja i stolice, prehodne hirurške intervencije u abdomenu i karlici, lokalizaciju i širenje bola, kao i simptome urogenitalnih, gastrointestinalnih i muskuloskeletnih oboljenja, te psihoneuroloških poremećaja. Anamnestički podaci o karakteru bola mogu kliničara uputiti na dijagnozu. Bol u obliku grča javlja se kod inflamatorne i iritabilne bolesti crijeva, žareća bol ili bol kao strujni udar javlja se kod uklještenja nerva, bol povezana sa menstrualnim ciklusom javlja se kod adenomioze i endometrioze. Bol koja nije povezana sa menstrualnim ciklusom javlja se kod priraslica, intersticijalnog cistitisa, sindroma iritabilnih crijeva i muskuloskeletnih oboljenja. Postkoitalno krvarenje je nakčešće povezano sa karcinomom cerviksa, a postmenopauzalno sa karcinomom endometrija. Kada se isključe svi organski uzroci hroničnog bola, bol se posmatra kao neuropatski i u terapiju se mogu uključiti triciklični antidepresivi, inhibitori preuzimanja serotonina i antikonvulzanti.(12)

Tabela 1. Lijekovi za nespecifičnu hroničnu bol karlice

| Lijek | Tip bola | Komentar |
|--|--------------------|---|
| Acetaminofen | Somatski | Evidence based artritična bol |
| NSAID | Inflamatorni | Dobri dokazi-dismenoreja; |
| Gabapentin | Neuropatski | Dobri dokazi-Neuropatski bol |
| Gabapentin plus Amitriptil | Neuropatski | Dobri dokazi- kombinacija bolja nego sam Amitriptilin |
| Opioidi | Hronični nemaligni | Kontroverzna dugotrajna upotreba |
| Oralni kontraceptivi | Ciklični | Dobri dokazi- endometrioza |
| Selektivni inhibitori preuzimanja serotonina | Bol sa depresijom | Dobri dokazi zadesesiju; insuficijentni za bol |
| Triciklični antidepresivi i inhibitori preuzimanja serotonina | Neuropatski | Najviše dokaza- neuropatski bol; nedovoljno studija za hroničnu bol u karlici |



Slika Algoritam dijagnostike akutne boli u zdjelici kod žena

Literatura:

1. Cervero F, Laird JM. Visceral pain. *Lancet*. 1999;353(9170):2145-8.
2. Caterina MJ. Vanilloid receptors take a TRP beyond the sensory afferent. *Pain*. 2003;105(1-2):5-9.
3. Ferguson DR, Kennedy I, Burton TJ. ATP is released from rabbit urinary bladder epithelial cells by hydrostatic pressure changes--a possible sensory mechanism? *J Physiol*. 1997;505(Pt 2):503-11.
4. Cockayne DA, Hamilton SG, Zhu QM, Dunn PM, Zhong Y, Novakovic S, et al. Urinary bladder hyporeflexia and reduced pain-related behaviour in P2X₃-deficient mice. *Nature*. 2000;407(6807):1011-5.
5. Caterina MJ, Julius D. The vanilloid receptor: a molecular gateway to the pain pathway. *Ann Rev Neurosci*. 2001;24:487-517.
6. Avelino A, Cruz C, Nagy I, Cruz F. Vanilloid receptor 1 expression in the rat urinary tract. *Neuroscience*. 2002;109(4):787-98.
7. Birder LA, Kanai AJ, de Groat WC, Kiss S, Nealen ML, Burke NE, et al. Vanilloid receptor expression suggests a sensory role for urinary bladder epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(23):13396-401.
8. Birder LA, Nakamura Y, Kiss S, Nealen ML, Barrick S, Kanai AJ, et al. Altered urinary bladder function in mice lacking the vanilloid receptor TRPV1. *Nat Neurosci*. 2002;5(9):856-60.
9. Sandkuhler J. Learning and memory in pain pathways. *Pain*. 2000;88(2):113-8.
10. Ji RR, Kohno T, Moore KA, Woolf CJ. Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? *Trends Neurosci*. 2003;26(12):696-705.
11. Ikeda H, Heinke B, Ruscheweyh R, Sandkühler J. Synaptic plasticity in spinal lamina I projection neurons that mediate hyperalgesia. *Science*. 2003;299(5610):1237-40.
12. Sandkühler J, Liu X. Induction of long-term potentiation at spinal synapses by noxious stimulation or nerve injury. *Eur J Neurosci*. 1998;10(7):2476-80

GLAVOBOLJE

Z.Vukojević

Glavobolja je najčešća forma doživljavanja bola kod čovjeka uopšte, jedna je od najčešćih tegoba zbog koje se bolesnici obraćaju ljekarima porodične medicine, i najčešći je razlog dolaska na neurološki pregled. Za postavljanje dijagnoze primjenjuju se kriterijumi dati u Međunarodnoj klasifikaciji glavobolja iz 2018. godine - MKG-3 (1). U navedenoj klasifikaciji glavobolje su podijeljene u tri grupe: primarne glavobolje, sekundarne glavobolje, i bolne kranijalne neuropatije i ostali bolovi lica.

Primarne glavobolje predstavljaju bolest samu za sebe, nisu uzrokovane organskom bolešću, kriterijumi za njihovu dijagnozu su kliničko-deskriptivni, a ne etiološki. Detaljna anamneza i klinički pregled često mogu biti dovoljni za postavljanje dijagnoze. U ove glavobolje spadaju migrena, glavobolja tenzionog tipa, trigeminoautonomne glavobolje i ostale primarne glavobolje.

Sekundarne glavobolje su simptom drugih bolesti gdje je patološki proces lokalizovan kranijalno ili sistemski. Mogu biti uzrokovane različitim somatskim, neurološkim i psihijatrijskim bolestima, kao i povredama i usljed dejstva raznih noksia. Poseban značaj imaju glavobolje koje su životno ugrožavajuće, naročito ukoliko mogu da se liječe i za koje je bitno da se postavi pravovremena dijagnoza. Među najrizičnije bolesti praćene glavoboljom spadaju subarahnoidalna hemoragija (SAH), akutni bakterijski meningitis, encefalitis, epiduralno ili subduralno krvarenje.

U kliničkoj praksi u najvažnije akutne glavobolje spadaju migrena (zbog visoke prevalencije), klaster glavobolja (daje bol koji je jedan od najsnažnijih bolova koje čovjek može da doživi) i SAH (zbog visoke smrtnosti i invalidnosti koju ostavlja). U ostale značajnije uzroke akutnih glavobolja spadaju glavobolja kod infektivnih oboljenja centralnog nervnog sistema (meningitis, encefalitis), nakon traume glave i kod napada glaukoma. Osim navedenih akutnih oblika glavobolje, najvažnija je glavobolja tenzionog tipa jer je to najčešća forma glavobolje uopšte, javlja se kod 30-70% ljudi, a zbog koje se oboljeli najčešće ne javlja ljekaru jer je doživljavaju kao „običnu“ glavobolju koja se javlja jednom mjesečno ili rjeđe.

NETRAUMATSKA SUBARAHNOIDALNA HEMORAGIJA

Netraumatska subarahnoidalna hemoragija (SAH) predstavlja krvarenje u subarahnoidalni prostor koje je u više od 80% bolesnika uzrokovano rupturom aneurizme na intrakranijalnom krvnom sudu. Incidencija SAH iznosi 2-22/100000 stanovnika, raste sa starenjem, češće se javlja kod žena (1,6 žena:1 muškarac), a najčešće se manifestuje u šestoj deceniji života (2). Smrtnost iznosi oko 35%, od čega 10-25% bolesnika umire prije dolaska u bolnicu, a najveći dio preostalih u prve dvije nedelje bolesti (3). Svega jedna trećina preživjelih se dobro oporavi i vrati uobičajenim aktivnostima (2). Skoro polovina preživjelih ima izražen kognitivni deficit koji značajno ograničava samostalno funkcionisanje i umanjuje kvalitet života. Krajnji ishod bolesti zavisi od jačine krvarenja, ponavljanja krvarenja, stanja bolesnika prije nastanka bolesti, razvoja vazospazma, kardioloških i pulmoloških komplikacija (4).

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

Faktori rizika za nastanak subarahnoidalne hemoragije

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

Klinička slika subarahnoidalne hemoragije

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

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

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

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

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

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

Dijagnostički postupak kod subarahnoidalne hemoragije

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

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

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

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

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

Komplikacije subarahnoidalne hemoragije

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

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

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

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

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

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

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

Liječenje subarahnoidalne hemoragije

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

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

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

MIGRENA

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

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

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

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

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

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

Napad se najčešće javlja ujutro, ali može početi u bilo koje doba dana ili noći. Bol je u početku napada kod većine bolesnika jednostran sa maksimalnim bolom supraorbitalno, ali može od početka ili tokom napada da zahvati celu glavu (često kod djece). Vrlo rijetko bol tokom napada prelazi sa jedne na drugu stranu glave. Napad migrene obično traje od 4 do 72 sata. Napadi koji traju duže od tri dana ili serija napada između kojih se registruje samo blago poboljšanje nazivaju se status migrenosus i zahtijevaju bolničko liječenje.

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

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

Dijagnostički kriterijumi za migrenu bez aure (1)

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

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

C. Glavobolja ima bar dvije od navedene četiri karakteristike:

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

D. Tokom glavobolje bar jedno od navedenog:

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

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

Migrena sa aurom

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

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

Liječenje migrene

Prvi korak je objašnjenje bolesniku o kakvom se poremećaju radi i da izbjegava provokativne faktore u koje spadaju i lijekovi koji mogu da doprinesu pojavi glavobolje (nitrati i drugi vazodilatatori, derivati teofilina, rezerpin, nifedipin, indometacin, cimetidin, oralna kontraceptivna sredstva i dr.). Zbog patofizioloških događaja tokom napada migrene, simptomatsku terapiju je potrebno početi što ranije, dok intenzitet bola još nije visok. Ukoliko glavobolja brzo dostigne vrhunac, i ukoliko je povezana sa ranim povraćanjem, neophodno je primijeniti parenteralnu terapiju.

Liječenje akutnog napada migrene

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

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

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

Profilaksa migrene

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

KLASTER GLAVOBOLJA

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

Patofiziološke promjene koje dovode do ove glavobolje nisu dobro poznate. Relapsno-remitentna, sezonska pojava bola ukazuje na uključenost biološkog sata, odnosno hipotalamusa.

Nastanku bola doprinosi i patološka hipersenzitivnost prevashodno trigemino-talamičkih projekcionih puteva.

Osnovna karakteristika ove glavobolje je njen vremenski obrazac ispoljavanja (dnevna i godišnja periodičnost napada). Napadi su najčešći spontani, ali ih mogu provocirati alkohol i vazoaaktivne supstance (nitrati, histamin). Bol se javlja u napadima koji su snažni, jednostrani, uvijek na istoj strani, orbitalno, retroorbitalno, supraorbitalno, infraorbitalno i temporalno ili u više pomenutih regija, a traju od 15-180 minuta. Javljaju se jednom do osam puta dnevno. Bol je "neizdrživ", bolesnici ga opisuju kao "oštar", "ubod nožem", "burgijanje", "vreo žarač zaboden u oko", i brzo dostiže vrhunac (5-15 minuta). Za vrijeme napada bola bolesnik se ponaša potpuno drugačije od bolesnika sa migrenom - stalno je u pokretu, drži se za glavu ili je trlja, a u težim slučajevima udara glavom o zid ili okolne predmete (16). U toj fazi mogu da se jave i suicidalne ideje, pa i pokušaji samoubistva. Nakon napada bolesnik je potpuno iscrpljen.

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

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

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

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

MKB-3 kriterijumi za dijagnozu klaster glavobolje (1)

- A. Najmanje 5 napada koji ispunjavaju kriterijume B–D
- B. Jak ili veoma jak jednostrani orbitalni, supraorbitalni i/ili temporalni bol koji, kad nije liječen, traje 15–180 minuta
- C. Prisutan jedan ili oba znaka od sledećih:
 - 1. prisutan najmanje jedan od sledećih znakova na strani bola:
 - a. hiperemija konjunktive i/ili pojačano suzenje
 - b. nazalna kongestija i/ili rinoreja
 - c. edem kapka
 - d. preznojavanje poglavine i lica
 - e. mioza i/ili ptoza
 - 2. osjećaj motornog nemira ili agitacije
- D. Učestalost napada od 1 na drugi dan do 8 dnevno
- E. Tegobe nisu posljedica druge bolesti

Liječenje klaster glavobolje

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

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

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

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

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

Profilaktička terapija:

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

Verapamil - uz kontrolu EKG-a, 240-960 mg na dan, podijeljeno u tri doze. Većina bolesnika ga dobro toleriše i lijek je izbora za profilaksu hronične klaster glavobolje.

Kortikosteroidi (prednizolon 1 mg/kg tjelesne težine tokom 5-10 dana), uz postepeno smanjenje doze do isključenja.

Mogu se kombinovati verapamil i kortikosteroidi u kom slučaju se doza verapamila može smanjiti u odnosu na uobičajenu dozu.

Osim navedenog, mogu da se koriste topiramati, valproati, litijum karbo i dr.

Ne farmakološko liječenje:

Bolesnicima se savjetuje da izbjegavaju nitrate, alkohol, visoku nadmorsku visinu, popodnevno spavanje, narkotike, udisanje rastvarača, kao i da smanje prekomjernu fizičku aktivnost, stres i

napetost. U cjelini, efekat navedenih mjera nije veliki.

Liječenje klaster glavobolje u trudnoći i za vrijeme dojenja: kisik, sumatriptan s.c. ili nazalno (što manje doze). Verapamil ili prednison za profilaksu (18).

GLAVOBOLJA TENZIOGENOG TIPRA

Glavobolja tenzionog tipa (GTT) spada u primarne glavobolje, najčešća je forma glavobolje koja se javlja kod 30-70% ljudi, a zbog nje se oboljeli vrlo često i ne javlja lekaru jer je doživljava kao „običnu“ glavobolju koja se javlja jednom mjesečno ili rjeđe.

Epizodična GTT obično počinje od 25.-30. godine života (kasniji početak od migrene), javlja se podjednako kod oba pola, a kod starijih osoba je često jedan od simptoma depresije. Nema aure i pratećih simptoma, neurološki nalaz je uredan tako da se ovaj oblik glavobolje smatra najmanje specifičnim od svih oblika primarnih glavobolja. Bolovi se najčešće javljaju u napadima, obično traju nekoliko sati (od pola sata do 7 dana). Bolovi su blago do umjereno izraženi, najčešće obostrani, stalni, nemaju pulsirajući karakter, sa čestim pogoršanjem u poslijepodnevnom i večernjim satima, i bez pogoršanja na uobičajenu fizičku aktivnost. Bolesnici se često više žale na osjećaj „pritiska i stezanja u glavi“, prisustvo „obruča oko glave“ ili „kape ili šljema na glavi“, nego što se žale na sam osjećaj bola. Vrlo rijetko je bol praćen mučninom, fono i fotofobijom.

Hronična GTT se javlja kod 2-3% odraslih osoba koje imaju svakodnevne ili skoro svakodnevne glavobolje koje ih često i značajno ometaju u uobičajenim dnevnim aktivnostima.

GTT je često povezana sa depresijom, anksioznošću, psihosocijalnim stresovima, svakodnevnim frustracijama, anatomskim ili funkcionalnim promjenama vratne kičme, nefiziološkim položajima tijela tokom rada, oromandibularnim poremećajima.

U liječenju GTT primjenjuju se nefarmakološke metode (tople ili hladne obloge, korekcija nepovljinog položaja tijela, relaksacione tehnike, razni programi vježbi, apstinencija od pušenja i alkohola, izbjegavanje kafe i gaziranih napitaka itd.) i farmakološke mjere (analgetici, antidepressivi).

OSTALI ZNAČAJNI UZROCI SEKUNDARNE GLAVOBOLJE

Različiti sistemski i metabolički poremećaji (bilo koje febrilno stanje, povišen krvni pritisak, anemija, hipoglikemija, hronična hiperkapnija, hipotireoidizam, hiperkalcemija i dr.

Tumori mozga kod polovine bolesnika daju glavobolju koja je kod trećine bolesnika prvi simptom bolesti. Tumori prednje lobanjske jame daju bol čeonu ili sljepoočne lokalizacije, a zadnje lobanje jame daju potiljačnu glavobolju.

Mnogobrojni zapaljenski uzroci mogu dovesti do glavobolje kao što su fokalne infekcije sinusa glave, mastoiditis, intrakranijalni abscesi, osteomijelitis kostiju lobanje, oboljenja zuba

i desni. Gnojna infekcija maksilarnih sinusa daje bol u jagodicama i obrazu, čeonih sinusa bol u čeonom dijelu glave, a etmoidalnih sinusa bol između i iza očiju. Kod sinuzitisa bol je obično jači u ležećem nego u stojećem položaju, pojačava se na perkusiju koštanih struktura iznad zahvaćenih sinusa. Treba imati u vidu i da se migrena može ispoljiti sa bolovima u području lica („facijalna migrena“) što se u kliničkoj praksi često zamijeni sa sinuzitisom.

Akutni napad glaukoma daje izrazito jak bol u oku i oko njega, hiperemične sklere, fiksirane zjenice i izuzetno tvrdu očnu jabučicu.

Učenici sa refrakternim anomalijama, naročito sa hipermetropijom, imaju uporne čeone i orbitalne glavobolje koje su posljedica njihovog napora da akomodiraju tokom školskih aktivnosti.

LITERATURA:

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018, Vol. 38(1) 1–211.
2. Kundra S, Mahendru V, Gupta V, Choudhary AK. Principles of neuroanesthesia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2014;30:328–337.
3. van Gijn J, Kerr RS, Rinkeahal GJ. Subarachnoid haemorrhage *Lancet* 2007;369:306–318.
4. D'Souza S. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2015;27:222–240.
5. [Petridis](#) AK, [Kamp](#) MA, [Cornelius](#) JF, [Beez](#) T, [Beseoglu](#) K, [Turowski](#) B. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Diagnosis and Treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2017 Mar; 114(13): 226–236.
6. Feigin VL, Rinkel GJ, Lawes CM, Algra A, Bennett DA, van Gijn J, Anderson CS. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke.* 2005 Dec;36(12):2773-80. Epub 2005 Nov 10.
7. Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJ. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2011 Jul;10(7):626-36.

8. Martin SC, Teo MK, Young AM, et al. Defending a traditional practice in the modern era: the use of lumbar puncture in the investigation of subarachnoid haemorrhage. *Br J Neurosurg.* 2015;29:799–803.
9. Molyneux AJ, Birks J, Clarke A, Sneade M, Kerr RS. The durability of endovascular coiling versus neurosurgical clipping of ruptured cerebral aneurysms: 18 year follow-up of the UK cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) *Lancet.* 2015;385:691–697.
10. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet (Lond, Engl)* 2015;386:743–800.
11. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of migraine—a disorder of sensory processing. *Physiol Rev.* 2017;97(2):553–622
12. Puledda F, Messina R, Goadsby PJ. An update on migraine: current understanding and future directions. *J Neurol.* 2017 Sep; 264(9):2031-2039. E pub 2017 Mar 20.
13. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology.* 2007;68:343–349.
14. Manzoni GC, Stovner LJ. Epidemiology of headache. *Handb Clin Neurol* 2010; 97: 3 – 22.
15. Sjaastad O, Bakkevig LS. Cluster headache prevalence. Vågå study of headache epidemiology. *Cephalalgia* 2003; 23: 528 – 33.
16. May A. Trigeminal Autonomic Cephalalgias: Diagnosis and Management. PCU April 2012 (Volume 20, Issue 3).
17. May A, Leone M, Afra J, Linde M, Sandor PS, Evers S, Goadsby PJ. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias. *Eur J Neurol* 2006;13:1066–77.
18. Jürgens TP, Schaefer C, May A. Treatment of cluster headache in pregnancy and lactation. *Cephalalgia.* 2009; 29(4):391-400

TRIGEMINALNA NEURALGIJA

Z. Vukojević

Trigeminalna neuralgija (TN) je najčešća bolest kranijalnih nerava i najčešći uzrok bola lica kod odraslih osoba. Liječenjem bolesnika sa ovom vrlo neugodnom neuralgijom bave se ljekari porodične medicine, neurolozi, anesteziolozi, stomatolozi, neurohirurzi, specijalisti za bol i ljekari u visoko specijalizovanim ambulantama i centrima za liječenje bola. Incidencija bolesti je 4,3 bolesnika na 100000 stanovnika u opštoj populaciji, ali je ona vjerovatno dosta veća zbog velikog broja pogrešno dijagnostikovanih bolesnika koji se liječe na neodgovarajući način (1,2).

Patofiziološke promjene kod trigeminalne neuralgije

Kod većine bolesnika sa TN se NMR pregledom mozga (klasična NMR mozga i NMR angiografija krvnih sudova mozga) detektuje kompresija korijena trigeminalnog nerva na njegovom izlazu iz ponsa tortuoznim ili aberantnim krvnim sudom, najčešće gornjom ili prednje donjom cerebelarnom arterijom. Kompresija nerva krvnim sudom dovodi do demijelinizacije nervnih vlakana što za posljedicu ima lokalno prenošenje akcionih potencijala sa jednog na drugo "ogoljelo" nervno vlakno (efaptička transmisija) i pojavu bola u odgovarajućoj zoni nerva. Najefikasniji lijekovi u liječenju TN su iz grupe antiepileptika jer oni sprečavaju navedeno lokalno prenošenje impulsa i nastanak bola.

Klinička slika trigeminalne neuralgije

Bolest se najčešće javlja kod osoba starijeg i srednjeg životnog doba, najčešće između 45 i 60 godina života, dvostruko češće kod žena. Prema vodiču Evropske akademije neurologa iz 2019. godine (*the European Academy of Neurology*) sa etiološkog aspekta ova neuralgija može da se podijeli u tri grupe (3)

- 1. Idiopatska TN** bez neurovaskularnog kontakta (NVC) između krvnog suda i izlazišta nervus trigeminus iz moždanog stabla, ili NVC postoji bez morfoloških promjena korijena trigeminalnog nerva što je relativno česta anatomska varijacija kod zdravih osoba
- 2. Klasična TN** (postoji NVC sa morfološkim promjenama trigeminalnog nerva).
- 3. Sekundarna TN** koja najčešće nastaje zbog multiple skleroze (MS) i tumora pontocerebelarnog ugla (PCU).

Bol je tipično iznenadan, jak, oštar, poput "uboda noža" ili "električnog udara", može da izazove karakterističan "bolni grč" mišića lica. "Užasno jak bol" bol najčešće traje kratko (nekoliko sekundi, maksimalno do dva minuta), ali se u težim slučajevima ponavlja svakih nekoliko minuta tako da bolesnik može imati stotine napada dnevno, koji gotovo da se međusobno slivaju.

Atak bola se javlja spontano ili provocirano (govor, žvakanje, umivanje, brijanje, pranje zuba, izlazak na hladan vazduh, jednostavan dodir pojedinih tačaka lica - tzv. *trigger tačke*, kao što je npr. gornja usna)... Međutim, senzitivni stimulusi izvan trigeminalne zone, na primer dodir ruke ili drugi senzorni stimulusi kao što su jako svetlo ili buka mogu da isprovociraju atak bola. Bolesnici doživljavaju od nekoliko do više stotina ataka bola tokom 24 sata koji su, karakteristično, odsutni u snu. Između učestalih ataka postoji kratak refrakterni period tokom kojeg se bol ne može isprovocirati i koji bolesnici koriste da nešto popiju, pojeduju ili obave osnovnu ličnu higijenu. Ataci se, barem na početku bolesti javljaju u periodima koji traju nedeljama i mjesecima, i koji se smjenjuju sa periodima remisije. Kako bolest odmiče bolni periodi postaju sve duži, a periodi remisije sve kraći (4).

Bol se javlja jednostrano, u napadima, najčešće u maksilarnoj ili mandibularnoj distribuciji trigeminalnog nerva, a kod svega 5% bolesnika u oftalmičkoj grani nerva. Rjeđe, bol može da se javi u dvije susjedne grane, oftalmičkoj i maksilarnoj ili maksilarnoj i mandibularnoj grani, a vrlo rijetko da se javi u sve tri grane istovremeno (5). Bol nikada ne prelazi na suprotnu stranu, a ukoliko prijeđe na drugu stranu ili se istovremeno javi na obje strane lica, lezija je u moždanom stablu, najčešće plak multiple skleroze. Iz nepoznatog razloga, bol se češće javlja na desnoj polovini lica što je suprotno od mnogih drugih bolnih poremećaja (6).

Između ataka bolesnik je najčešće bez simptoma, međutim veliki broj oboljelih je anksiozan, iscrpljen, očekuje pojavu novih napada, što kod velikog broja oboljelih dovodi do gubitka u tjelesnoj težini, razvoja depresije, smanjenja radne sposobnosti, smanjenja kvaliteta života, pa i do suicidalnih ideja (7).

Na početku ispoljavanja TN bolesnik nema bolove između napada, ali se vremenom kod jednog broja bolesnika u zahvaćenom regionu lica može javiti i zadržati stalni, tupi bol na koji se nadovezuju klasični lancinirajući napadi bola, čije trajanje postaje sve duže. Moguća je neobjašnjiva pojava remisija (periodi u kojima bol nestaje) koje traju mjesecima, pa i godinama.

Simptomatska TN može da se javi i kod mlađih bolesnika (< 40 godina), najčešće u sklopu MS i tumora PCU. Simptomi neuralgije mogu biti prva ili među prvim manifestacijama navedenih oboljenja, a mogu da se jave i tokom trajanja navedenih oboljenja. U zavisnosti od vremena javljanja

simptomatske TN, kod navedenih bolesnika mogu postojati drugi simptomi i znaci navedenih oboljenja, kao i promjene u neurološkom nalazu. Bolovi se češće ispoljavaju obostrano, ne postoje periodi bez bola, bol je atipičan i može da počne u oftalmičkoj grani.

Simptomatska TN je naročito česta kod MS, bolovi su često obostrani i tvrdokorni na liječenje pri čemu je neophodno liječiti i osnovnu bolest. Osim MS, simptomatska TN može da se javi i kod tumorskih lezija u blizini trigeminalnog nerva kao što su npr. tumori pontocerebelarnog ugla i u tom slučaju bolovi su jednostrani.

Od ostalih uzroka, TN može da se javi kod herpetične i postherpetične neuralgije, i povreda glave. Kod infekcije trigeminalnog nerva *herpes zosterom* (HZ) gotovo po pravilu zahvaćena je oftalmička grana. Kod 15% bolesnika sa HZ se javlja *postherpetička neuralgija*. Radi se o dugotrajnom, izuzetno neprijatnom bolu karaktera žarenja i pečenja na koji se nadovezuju lancinirajući udari bola. Rijetko se dešava, ali u praksi se obično ne dijagnostikuje pojava infekcije HZ bez pojave ospe (*zoster sine herpate*).

Dijagnoza trigeminalne neuralgije

Kod idiopatske i klasične TN anamneza je dosta tipična, a od dijagnostičkih metoda obavezna je NMR mozga da bi se isključili simptomatski uzroci (MS, tumori pontocerebelarnog ugla, tumori ponsa...).

Da bi se postavila dijagnoza idiopatske i simptomatske TN, prema Međunarodnoj klasifikaciji glavobolja (MKB) moraju biti ispunjeni sljedeći kriterijumi (8):

A: Najmanje 3 ataka jednostranog bola lica koji ispunjava kriterijume B i C.

B: Javlja se u distribuciji jedne ili više grana trigeminalnog nerva, bez širenja izvan područja trigeminalne inervacije

C: Bol ima najmanje 3 od 4 navedene osobine:

1. javlja se u paroksizmima koji traju od djelića sekunde do 2 minuta
2. jakog intenziteta
3. kvaliteta sličnom udaru električne struje, žiganju, probadanju, ubodu
4. provociran bezazlenim stimulusima na zahvaćenoj strani lica

D: Nema klinički evidentnog neurološkog deficita

E Ne mogu se bolje objasniti drugom dijagnozom prema MKG.

I pored tipične anamneze, kod čak 15% bolesnika sa idiopatskom i klasičnom TN se NMR pregledom mozga otkrivaju patološki procesi, najčešće plakovi MS i tumori PCU (9).

Klasična NMR mozga često ne može da potvrdi ili isključi NVC pa je neophodno uraditi NMR angiografiju krvnih sudova mozga da bi se bolje vidjelo da li postoji kontakt nerva sa krvnim sudom i da li postoje morfološke promjene na nervu. Samo prisustvo ili odustvo NVC ne može da postavi ili odbaci dijagnozu TN, ali ukoliko je prisutan, pomaže u odluci da kod neuspjeha konzervativnog liječenja bolesnika pregleda neurohirurg da bi se razmotrila mogućnost hirurškog liječenja. Idiopatska TN je povezana sa NVC (umjereni dokazi), klasična TN je povezana sa NVC (jaki dokazi), ali izgleda da kod nastanku bolesti igraju ulogu i drugi nepoznati faktori, naročito kod idiopatskog oblika TN. Ukoliko ne može da se uradi NMR, neophodno je uraditi CT mozga sa kontrastom, blink refleks (češće je pozitivan kod sekundarnog oblika TN) i evocirane potencijale.

Kod idiopatske i klasične TN neurološki nalaz je uredan. Hipestezija i hipalgezija u zahvaćenom trigeminalnom regionu uvijek ukazuju na oštećenje aksona, odnosno trigeminalnu neuropatiju i zahtijevaju dopunska ispitivanja da bi se isključili simptomatski slučajevi. Suprotno od navedenog, hiperalgezija u bolnom regionu, najčešće nije znak alarma, već samo odraz bolesnikove povećane pažnje prema bolnoj strani lica.

Diferencijalna dijagnoza trigeminalne neuralgije

Ispravna dijagnoza je neophodan uslov za uspješno liječenje, a prvi korak je razlikovanje idiopatske i klasične TN, od sekundarne TN. Oko 7% bolesnika sa MS ima TN koja se uglavnom javlja tokom trajanja bolesti, a rijetko može da se javi kao prvi simptom bolesti. Ovdje su bolovi češći obostrano nego jednostrano, ne postoje periodi bez bola, bol je atipičan i može da počne u oftalmičkoj grani. Osim liječenja bola, neophodno je liječenje osnovne bolesti, ali su u cjelini rezultati u liječenju bola slabiji u odnosu na idiopatski i klasični oblik TN (10).

Najvažnije bolesti koje mogu da liče na idiopatsku i klasičnu TN su glavobolje iz grupe trigeminoautonomnih glavobolja (TAG), oboljenja temporomandibularnog zgloba, perzistentni idiopatski bol lica i sindrom pečenja usta. Od ostalih oboljenja, u diferencijalnoj dijagnozi se javljaju bol kod herpes zostera (HZ) prije izbijanja ospe, a naročito ukoliko ospa izostane, i neuralgije drugih kranijalnih nerava.

TAG spadaju u grupu primarnih glavobolja koje daju jake i oštre bolove oftalmičke distribucije, ali su ovdje prisutni i istostrani autonomni fenomeni kao što su crvenilo oka, suzenje oka, curenje iz nosa, a nekada i semiptoza kapka, mioza, znojenje, crvenilo čela ili lica, osjećaj punoće u uhu (11).

Drugi bolni poremećaji lica, kao što su temporomandibularna disfunkcija (TMD), perzistentni idiopatski bol lica i sindrom pečenja usta daju stalni bol manjeg intenziteta i drugačijeg kvaliteta. Kod TMD patološki proces zahvata temporomandibularni zglob (TM), mišiće za žvakanje ili okolne strukture, a bol se javlja u sljepoočnici, preaurikularno ili u predjelu mastikatornih mišića, istostrano ili obostrano, i izaziva se ili pogoršava pokretima vilice prilikom žvakanja ili govora, kao i pritiskom spolja na sam TM zglob (11).

Perzistentni idiopatski bol lica (stari naziv atipični bol lica) je loše lokalizovan, ne prati distribuciju perifernog živca, a bol je tup, dosadan, "gnjaveći" sa mogućim povremenim pojavama oštrog bola. Kasnije, može da se širi na druge dijelove glave i vrata. Prije pojave ovih bolova jedan broj bolesnika često navodi blagu povredu lica, gornje vilice, zuba ili desni, kao i stomatološku intervenciju (11).

Sindrom pečenja usta se odlikuje osjećajem žarenja ili pečenja dijela ili čitave usne duplje, a najčešće vrha jezika. Bol je tipično obostran i tokom dana varira u intenzitetu (11).

TN koja se javlja tokom akutne infekcije HZ se često manifestuje bolom koji prethodi izbijanju karakteristične ospe u periodu do 7 dana što otežava postavljanje dijagnoze TN. HZ zahvata trigeminalni ganglion u 10–15% slučajeva infekcije, i to, najčešće oftalmičku granu. Treba imati u vidu da je moguća pojava herpes zostera bez pojave ospe (*zoster sine herpate*) što otežava dijagnozu koja se u tim slučajevima dokazuje PCR detekcijom varicela virusne DNK u krvi i/ili likvoru. Bol je obično tipa žarenja, probadanja, pečenja, i udružen je sa kutanom alodinijom (pojavom bola na stimulus koji inače nije bolan). HZ je čest kod imunokompromitovanih bolesnika, a naročito često se javlja kod limfoma. Postherpetična trigeminalna neuronopatija je češća kod starijih i, slično akutnoj, najčešće zahvata oftalmičku granu. Bol je tipično tipa žarenja ili svraba, može biti veoma intenzivan uz senzitivne poremećaje i alodiniju u zahvaćenoj teritoriji. Dijagnozu olakšavaju blijedi ili ružičasti ožiljci zaostali nakon herpetične ospe (12).

Liječenje TN

Lijekovi prvog izbora su antiepileptici okskarbazepin (600-1800 mg dnevno) i karbamazepin (200-1200 mg dnevno). Naročito je pogodan okskarbazepin zbog jednostavnijeg doziranja i bolje podnošljivosti. Od ostalih lijekova primjenjuju se kao monoterapija ili dodatna lamotrigin, baklofen, gabapentin, pregabalin i rijetko fenitoin. Posljednjih nekoliko godina primjenjuju se i injekcije botulinskog toksina tip A (Botox) (13,14). U cjelini, oko trećina bolesnika je refrakterna na farmakoterapiju i kandidati su za neurohiruško liječenje. U liječenju simptomatske TN se uz liječenje osnovne bolesti, primjenjuju isti lijekovi kao i u liječenju

idiopatske i klasične TN. Najvažniji lijekovi za liječenje TN i njihovo doziranje prikazani su u tabeli broj 1.

Tabela br. 1 Početna, maksimalna i doza održavanja lijekova koji se koriste u terapiji TN

| Lijek | Početna doza (mg) | Maksimalna doza (mg/dan) | Doza održavanja (mg) |
|---------------|-------------------|--------------------------|----------------------|
| Okskarbazepin | 2x150-300 | 2400 | 2-3x200-600 |
| Karbamazepin | 2 x 100-200 | 2400 | 2-3x100-200 |
| Lamotrigin | 25 | 500 | 2x100-200 |
| Baklofen | 2x5 | 100 | 3-4x10-20 |
| Gabapentin | 300 | 3600 | 2-3x300-900 |
| Pregabalin | 2x75 | 600 | 2-3x75-200 |

Hirurško liječenje se primjenjuje kod bolesnika koji imaju izražene smetnje, slab efekat na konzervativno liječenje ili neprihvatljive neželjene efekte lijekova. Od neurohirurških metoda, najbolje rezultate daje mikrovaskularna dekompresija (MVD) koja kod velikog broja bolesnika dovodi do smanjenja tegoba, naročito u prvim godinama nakon urađenog zahvata. Od ostalih neurohirurških metoda primjenjuju se različite leziona procedure na trigeminalnom ganglionu (termokoagulacija Gasserovog gangliona...) (9).

Od svih neurohirurških metoda najčešće se primjenjuje MVD, čak i kod bolesnika sa idiopatskom TN bez jasnog NVC (izgleda da kod svih bolesnika to i nije baš "idiopatska" TN). Ova procedura daje dobre rezultate neposredno poslije operacije kod 90% oboljelih, poslije prve godine kod 80%, a poslije pet godina kod 73% oboljelih. Operativni postupak obuhvata retromastoidnu kraniotomiju, a zatim dekompresiju živca od krvnih sudova teflonskim implantom. Perioperativni mortalitet je 0,2-0,5%, a od komplikacija mogu se vidjeti intrakranijalni hematomi, infarkti mozga i likvoreja kod 4% operisanih, aseptični meningitis kod 11%, gubitak sluha kod 10%, hipestezija ili dizestezija kod 7% operisanih (9). Neuspjeh operacije može da se javi usljed nedovoljno dobre operativne tehnike, dislokacije teflonskog implanta, plasiranja suvišnih količina teflona i razvoja teflonskog granuloma koji se javlja kod 2-7% operisanih (15). Za bolesnike kod kojih ne može da se uradi MVD, sprovode se leziona procedure na trigeminalnom ganglionu glicerolom, termokoagulacijom ili balon-kompresijom. U poređenju sa MVD, ove procedure su manje efikasne. Prednost lezionih procedura je u tome što mogu da se ponove kod operativnog neuspeha ili relapsa TN (9). U novije vrijeme

primenjuje se i stereotaksična destrukcija trigeminalnog gangliona (*gamma-knife*) što je efikasnija metoda u odnosu na druge lezione procedure, međutim, navedena procedura se izvodi samo u specijalizovanim centrima. Kod bolesnika koji nemaju jasan NVC, stereotaksična destrukcija trigeminalnog gangliona (*gamma-knife*) ima prednost u odnosu na MVD.

Skraćenice:

| | |
|-----|---------------------------------|
| TN | trigeminalna neuralgija |
| MS | multipla skleroza |
| NVC | neurovaskularni kontakt |
| MVD | mikrovaskularna dekompresija |
| HZ | herpes hoster |
| TMD | temporomandibularna disfunkcija |
| TM | temporomandibularni |

LITERATURA:

1. Katusic S, Beard CM, Bergstralh E, Kurland LT. Incidence and clinical features of trigeminal neuralgia, Rochester, Minnesota, 1945-1984. *Ann Neurol* 1990;27:89-95.
2. Hall GC, Carroll D, Parry D, McQuay HJ. Epidemiology and treatment of neuropathic pain: the UK primary care perspective. *Pain* 2006;122:156-162.
3. Bendtsen L, Zakrzewska JM, Abbott J, Braschinsky M, Di Stefanof G, Donnet A et al. European Academy of Neurology guideline on trigeminal neuralgia *Eur J Neurol* 2019;26:831–849.
4. Zakrzewska JM. Differential diagnosis of facial pain and guidelines for management. *Br J Anaesth* 2013;111:95-104.
5. Barker FG 2nd, Jannetta PJ, Bissonette DJ, Larkins MV, Jho HD. The long-term outcome of microvascular decompression for trigeminal neuralgia. *N Engl J Med* 1996;334:1077-1083.
6. Bangash TH. Trigeminal neuralgia: frequency of occurrence in different nerve branches. *Anesth Pain*. 2011;1:70-72.
7. Zakrzewska JM, McMillan R. Trigeminal neuralgia: the diagnosis and management of this excruciating and poorly understood facial pain. *Postgrad Med J* 2011;87:410-416.

8. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018, Vol. 38(1) 1–211.
9. Gronseth G, Cruccu G, Alksne J, Argoff C, Brainin M, Burchiel K. et al. Practice parameter: the diagnostic evaluation and treatment of trigeminal neuralgia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the European Federation of Neurological Societies. *Neurology* 2008;71:1183-1190.
10. Cruccu G, Biasiotta A, Di RS, et al. Trigeminal neuralgia and pain related to multiple sclerosis. *Pain* 2009;143:186-191.
11. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders: 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013;33:629–808.
12. Alvarez FK, de Siqueira SR, Okada M, et al. Evaluation of the sensation in patients with trigeminal post-herpetic neuralgia. *J Oral Pathol Med* 2007;36:347-50.
13. Obermann M. Treatment options in trigeminal neuralgia. *Ther Adv Neurol Disord* 2010;3:107-115.
14. Bendtsen L, Birk S, Kasch H, Aegidius K, Sørensen PS, Thomsen LL, Poulsen L, Rasmussen MJ, Kruuse C, Jensen R; Danish Headache Society. Reference programme: diagnosis and treatment of headache disorders and facial pain. Danish Headache Society, 2nd Edition, 2012. *J Headache Pain* 2012;13 (Suppl 1):S1-29.
15. Zakrzewska JM, Akram H. Neurosurgical interventions for the treatment of classical trigeminal neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;9:CD007312.

BOL U RAMENU

T. Bućma

Bol u ramenu je treće najčešće muskuloskeletno oboljenje, koje zahvata oko 16% opšte populacije, sa godišnjom incidencom 15 novih epizoda na 1000 stanovnika u primarnoj medicini (1), odnosno 19 do 29,3 slučajeva na 1000 stanovnika godišnje (2),(3). Incidenca raste sa godinama života, najveću vrijednost doseže u period 45 do 65 godine, takođe veću vrijednost postiže kod žena (3). Prevalenca je 4,7-46,7% na godinu, odnosno 6,7 do 66,7% tokom života (4).

Vjeruje se da je multifaktoralne etiologije sa više faktora rizika koji utiču na njegov razvoj. Zglob ramena je najmobilniji zglob, koja je posljedica male kongruentnosti zglobnih površina, te se ovaj zglobni kompleks oslanja na pridodate ligamente i mišiće koji daju stabilnost. Iz tog razloga, ova struktura je osjetljiva na povrede i degenerativne procese (5).

Mišići od kojih zavisi stabilnost zgloba ramena čine rotatornu manžetnu i nju čine *m. supraspinatus*, *m. infraspinatus*, *m. teres minor* i *m. subscapularis*.

Bolovi u ramenu mogu biti posljedica burzitisa, tendinitisa, oboljenja rotatorne manžetne, adhezivnog kapsulitisa, impigement sy, avaskularne nekroze zgloba, osateoartritisa zgloba ramena i drugih degenerativnih oboljenja, kao što su artritis akromioklavikularnog zgloba. Zatim tu su traumatske povrede kao poseban entitet (fraktura proksimalnog dijela ramenice, suluksacije zgloba ramena) ili u kombinaciji sa drugim oboljenjima i povredama. Bol je porijeklom iz struktura koje čine zglob ramena, treba je razlikovati od bola u ramenu čiji uzrok su radikulopatije vratnog segmenta, oštećenje ramenog živčanog spleta, povreda *n. suprascapularis*-a, *n. toracicus longus*-a, zatim sy gornjeg torakalnog otvora, oštećenja *n. axillaris*-a. Bol može nastati i kao posljedica slabosti mišića stabilizatora zgloba, kod neuroloških i reumatoloških oboljenja, ali može biti i prenesena čiji izvor su oboljenja pluća, kardiološka oboljenja ili oboljenja gastrinitestinalnog trakta. Oboljenje rotatorne manžetne, adhezivni kapsulitis i osteoarthritis ramenog zgloba su najčešće uzroci bola u ramenu, procjena je da čine 10%, 6% i 2-5% od svih bolova u ramenu (6).

Ukoliko je bol prisutna duže od šest mjeseci definisana je kao hronična bez obzira da li je pacijent ranije tražio liječenje. Može biti podijeljena u šest dijagnostičkih grupa: oboljenja rotatorne manžetne, uključujući tendinitis sa djelimičnim ili punim prekidom kontinuiteta ili kalcificirajući tendinitis; adhezivni kapsulitis; osteoarthritis ramenog zgloba; nestabilnost

zgloba ramena; oboljenja akromioklavikularnog zgloba; hronični bolovi ramena uključujući i manje poznata oboljenja ramena ili drugih tkiva (7).

Veći broj studija je potvrdio značaj starosne dobi kao rizika u razvitku bolova u ramenu (8). Veća vjerovatnoća je da kod osoba mlađih od četrdeset godina se radi o nestabilnosti zgloba ili blagom oštećenje rotatorne manžetne (impingement sy ili tendinopatija), dok kod osoba starijih od četrdeset godina povećan je rizik od razvitka hroničnog oblika oštećenja rotatorne manžetne (parcijalnog ili potpunog prekida kontinuiteta tetive), adhezivnog kapsulitisa ili osteoartritisisa ramenog zgloba (7).

Osim godina života i neki drugi znaci ili neka već postojeća oboljenja mogu upućivati sa neki od oblika oboljenja ramena. Ukoliko postoji ograničenje pokretljivosti, moguć dijabetes ili oboljenja štitne žlijezde, noćna bol, koja je difuzna u deltoidnom region i životna dob iznad četrdeset godina sumnja se na adhezivni kapsulitis. Ako u anamnezi postoji podatak o povredi i životna dob ispod četrdeset godina sumnja je na subluksaciju, dok ukoliko je osoba iznad četrdeset godina starosti sumnja je na rupturu elemenata rotatorne manžetne. Kod osteoartritisisa zgloba ramena postoji ograničenje obima pokreta, slabost i difuzna bol u deltoidnom region, te starija životna dob. Kod oboljenja rotatorne manžetne naćićemo slabost muskulature, noćnu bol, koja može biti difuzna u deltoidnom region i koja se pojaćava sa aktivnošću. Ukoliko se bol propagira u prednje-gornjem dijelu ramenog regiona i ako postoji i u nekoj aktivnost koja zahtijeva dizanje terete sumnja je na promjene u akromioklavikularnom zglobu (7).

OBOLJENJE ROTATORNE MANŽETNE

Tendinopatija rotatorne manžetne se odnosi na postojanje bola i slabosti, koje se najćešće javljaju pri pokretima spoljašnje rotacije i elevacije ramena, kao posljedica prekomjernog opterećenja tkiva manžetne. Pri tom prekomjerno opterećenje je relativan pojam i varira unutar i između pojedinaca kao posljedica promjena u nivou aktivnosti (9). Oboljenja rotatorne manžetne je najćešća grupa patoloških stanja ramena, kojoj pripada 50%-85% stanja ramena koja su tretirana od strane medicinskih profesionalaca (10). U ovu grupu oboljenja spadaju tendinopatije mišića koji ćine rotatornu mažetnu, parcijalna ili potpuna rupture jedne ili više tetiva rotatorne manžetne (11). Odnosno tendinopatije rotatorne manžetne je termin koji u svoje okrilje uključuje različita oboljenja koje obuhvataju subakromijalni prostor, kao što su tendinitisi rotatorne manžetne, subakromijalni bursitis i impingement sy ramena (12). Ova oboljenja ramena, koja nose bol možemo objediniti pod nazivom subakromijalni bolni sindrom (SAPS). To objedinjuje bursitis, tendinopatiju supraspinatusa, kalcificirajući tendinitis,

parcijanu rupturu tetiva rotatorne manžetne, tendinitis bicepsa ili degeneraciju tetiva rotatorne manžetne (13).

U opštoj populaciji prevalencija oboljenja rotatorne manžetne se povećava sa godinama života, od 31% u odraslih životne dobi od 60 do 69 godina do 65% kod onih preko 80 godina života (14), odnosno postoje dokazi (15) da je životna dob preko 50 godine i dijabetes predstavljaju riziko faktore za simptomatsku tendinopatiju rotatorne manžetne. Osim toga tu su još brojni faktori koji utiču na nastanak ovog patološkog stanja, genetika, stil života, pušenje, konzumacija alkohola, komorbiditet- metabolički sindromi, nivo obrazovanja, zatim tu su još i proces periferne i centralne senzitivizacije, promjene u senzomotornom korteksu, te psihosocijalni faktori (16).

Mogući mehanizmi nastanka tendinopatije rotatorne manžetne uključuju vanjske, unutrašnje ili kombinovane mehanizme (17). Spoljašnji mehanizmu uključuju oštećenje tetiva zbog odnosa sa okolnim koštanim strukturama, kao što su glava ramenice ili korakoakromijalni luk (acromion, korakoidni nastavak lopatice i između njih razapet korakoakromijalni ligament-krov zgloba ramena). Smatra se da je vjerovatno uzrok neadekvatna funkcija mišića u kontroli glave ramenice zbog slabosti istih, umora, bola ili strukturne nesposobnosti (18). Približno 45% ljudi sa ovom tendinopatijom ima redukcija subakromijalnog prostora tokom podizanja ruke (19). Unutrašnji mehanizmi se odnose na faktore koji direktno utiču na stanje tetiva i njihov kvalitet. Obuhvataju godine, genetiku, vaskularne promjene i izmjenjena nosivost (18). Prekomjerno opterećenje tetiva je ipak najznačajniji faktor, što su potvrdila istraživanja (20), koja su dokazala da se češće dešavaju na dominantnoj ruci, kao i u profesionalnim aktivnostima i sportovima koji zahtijevaju ovakav vid opterećenja (21). I podopterećenje može dovesti do promjena homeostaze tetive koja vodi prijevremenom oštećenju ukoliko je ona subjekt opterećenja. Tu su u faktori kao što je gojaznost, metabolički sindrom i pušenje, koji mogu povećati rizik za oboljenje i loš oporavak tetiva (22),(23).

Međudejstvom spoljašnjih i unutrašnjih faktora takođe može objasniti razlog trpljenja tetiva rotatorne manžetne. Mišićna slabost može dovesti do smanjenja akromioklavikularne distance i otoka tetive *m.supraspinatus*-a. Ovakva tetiva popunjava subakromijalni prostor, povećava mogućnost kompresije i vjerovatno razvoj sekundarnih akromijalnih osteofita. Ovaj otok sa gubitkom kontrole glave ramenice može voditi kliničkim simptomima udruženim sa subakromijalnim impingement sy (24).

Impingement sy je klinički sindrom kod kojeg meka tkiva postaju zarobljena u području ramenog zgloba. Pacijenti prijavljuju bol prilikom podizanja ruke ili ležanja na zahvaćenoj strani. Smatra se da je u 48% do 65% uzrok bola u ramenu u odnosu na sve bolove u ovoj

strukturi (7). Ovaj sindrom je podijeljen u četiri tipa zavisno od mjesta gdje je meko tkivo zarobljeno. To su : subakromijalni impingement sy (spoljašnji impingement), koji je najčešći, subkorakoidni impingement, posterosuperiorni unutrašnji impingement i anterosuperiorni unutrašnji impingement (25).

Subakromijalni prostor je ograničen kaudalno glavom ramenice i rotatornom manžetnom i kranijalno osteofibroznim krovom zgloba ramena (acromion, korakoidni nastavak i korakoakromialni ligament). Sam subakromijalni prostor sadrži subakromijalnu burzu i rotatornu manžetnu. U ovom impingement sindromu elevacijom ruke dolazi do kontakta rotatorne manžetne i krova zgloba ramena što dovodi do pojave bola. Subakromijalni impingement sy može biti primaran i sekundaran. Uzrok primarnog oblika je promjena mehaničkih struktura koje sužavaju subakromijalni prostor, kao što su prelomi koštanih struktura, subakromijalni burzitis, kalcificirajući tendinitis. Sekundarni oblik je posljedica funkcionalnog poremećaja centriranja glave ramenice i disbalans mišića (25). Razvijeni impingement sy je povezan sa defektom rotatorne manžetne po nekim autorima se svrstava u sy rotatorne manžetne (12), pri čemu je odnos između ova dva entiteta kontroverzan (26). Vanjski mehanizmi oštećenja rotatorne manžetne podrazumijevaju oštećenje zbog kontakta krova zgloba ramena i tetive *m. supraspinatus*-a. Oštećenje rotatorne manžetne dovodi do sekundarnog subakromijalnog impingement sy (27).

Niz vodiča preporučuje nekoliko esencijalnih aktivnosti neophodnih prije postavljanja dijagnoze i liječenja ovog oboljenja. To su anamneza, fizički pregled, identifikacija žute i crvene zastavice, mjerenje obim pokreta u ramenu, mjerenje snage mišića, te korištenje validnih upitnika za procjenu stanja pacijenta (28).

Preporuke (13) su u uvođenje rane intervencije, koja treba da modifikuje ponavljene pokrete ramena ili šake tokom posla, posao koji zahtijeva prolongiranu snagu nadlaktice, izloženost visokoj i produženoj vibraciji tokom rada, rad u neergonomskoj poziciji ramena, sve u cilju bržeg oporavka i povrata na posao.

Pri pregledu kliničar mora da posmatra rameni pojas u cjelini, njegovu simetriju, držanje ramena, trofiku mišićnog sistema. Zatim izmjeriti obim aktivnih i pasivnih pokreta, zatim mišićnu snagu mišića, prvenstveno onih koji čine rotatornu manžetnu, ali i mišića ramenog pojasa u cjelini upotrebom niza specifičnih testova. To su za *m. supraspinatus* Jobe's test, Drop arm test; za *m. infraspinatus* test snage, znak zaostajanja spoljašnje rotacije; *m. tetes minor* test snage, Hornblower's znak; *m. subscapularis* znak zaostajanja unutrašnje rotacije, Lift off test, Belly press (12).

Za dijagnostičke svrhe preporučuje se radiografija, kao incijalna metoda ili tokom praćenja pacijenta, dijagnostički ultrazvuk, MRI i MR artrografija, odnosno CT. Radiografija se preporučuje kod pacijenata ukoliko postoji trauma ili ako nakon kliničkog pregled postoji sumnja na dijagnozu koja nije oštećenje rotatorne manžetne.

Osim pobrojanog za dijagnostiku stanje se koristi mjerenje obim pokreta, zatim instrumenti kao što su DASH (Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand), DOSS (English Oxford Shoulder Score), DSST (Dutch Simple Shoulder Test), SDQ-NL (Shoulder Disability Questionnaire).

Značajan procenat pacijenata ima morfološke promjene koje se mogu detektovati radiološkim pretragama, pri čemu nema simptome oboljenja. Tako je prikazano (29) da 86% bejzbol igrača ima asimptomatske pronađene promjene rotatorne manžetne identifikovane MR.

Konzervativnim i hirurškim liječenjem mogu biti postignuti dobri i vrlo dobri rezultati u oko 80% slučajeva (30). Ukoliko nema velikih strukturalnih promjena u prva 3-6 mjeseci preporučuje se multimodalna konzervativna th. U akutnoj fazi preporučuje se poštediti od teže opterećenja i podizanje ruke iznad glave. U prvih par nedelja preporučuje se NSAID (31),(13). Zatim fizikalne procedure, terapijski ultrazvuk, elektroprocedure, krioterapija, ciljana kineziterapija, koja uključuje vježbe, koje bi trebale da budu niskog intenziteta i visoke frekvencije (13), te manuelne tehnike. Obuka stabilizacije skapule i opuštanje uz pravilno držanje tijela trebalo bi da bude dio režima.

Nivo I dokaza podržava injekciju kortikosteroide lokalno za smanjenje bola u akutnoj fazi, prvih osam nedelja, čime se poboljšava i pokretljivost ramena (31),(13). Minimalan razmak između dvije aplikacije je 3-4 nedelje i ne više od 2-3 puta. Terapija SWT se koristi ukoliko postoji kalcificirajući tendinitis i ne u akutnoj fazi (32).

Nedavne studije su pokazale niske ili limitirane dokaze efikasnosti pasivnih terapijskih metoda kao što je terapijski ultrazvuk, SWT, laser, TENS, pulsno elektromagnetno polje, kao i intraartikularna primjena plazme bogate trombocitima i kortikosteroidna za tendinopatije rotatorne manžetne (15). Terapija primjenom vježbi se pokazala efikasnom u redukciji bola i poboljšanju funkcionalnosti ovog oboljenja (33). Međutim skoro polovina pacijenta nema poboljšanje na konzervativni tretman i trpi rekurentan ili perzistentan bol kroz duže vrijeme. U tom slučaju kao rješenje je operativno liječenje.

Iako ni jedna intervencija ne može da garantuje ishod treba da postoji povjerenje da pristup zasnovan na kineziterapijskom program daje ekvivalentne ishode kada se poredi sa hirurijom za one pacijente koji imaju dijagnozu subakromijalnog impingement sy/ tendinopatijama rotatorne manžetne i onima sa atraumatskim parcijalnim ili potpunim rupturama tetiva (18).

Kada se govori o (SAPS) prognostički se smatra da psihosocijalni faktori, nivo dokaza II, imaju veću povezanost sa tokom i prognozom hroničnog bola u ramenu, ukoliko traje duže od 3 mjeseca, u odnosu na kratkotrajnu bol, kraće od 6 nedelja (13).

Subakromijalni bursitis je inflamatorno stanje koje je čest uzrok bola u ramenu. Subakromijalna burza graniči naviše sa akromionom, korakoidnim nastavkom, te korakoakromijalnim lukom i proksimalnije vlaknima deltastog mišića, naniže vlaknima supraspinatnog mišića, pri čemu je visina ovog prostora 1 do 1,5 cm (34). Najčešći uzroci su subakromijalni impingement sindrom, ponavljana prekomjerna aktivnost, trauma, taloženje depozita kristala, subakromijalna hemoragija, infekcija i autoimmune bolesti, kao što je reumatoidni artritis (35).

Približno 0,4% primarnih posjeta ljekaru pripada ovom patološkom stanju. Nema razlike u pripadnosti polu, kod starijih ljudi se može susretati češće zbog dugogodišnjih tegoba subakromijalnog impingement sindroma (36).

Subakromijalni bursitis se manifestuje najčešće bolom u anterolateralnom aspektu ramena, lokalizovana je i nema tipičnu propagaciju u okolne strukture. Pojačava se prilikom abdukcije ruke iznad 80 stepeni jer tada burza biva potisnuta uz donju površinu akromiona. Koža može biti topla, moguće je postojanje i otoka. Može biti akutni, hronični i rekurentni. Akutni je obično posljedica prekomjerne aktivnosti, koja je dovela do trenja burze od okolne koštene i mekotkivne strukture. Hronični je posljedica hroničnog inflamatornog procesa, pri čemu može biti uzrok i slabosti i oštećenju okolnih ligamentarnih i mišićnih struktura. Rekurentni nastaje kod pacijenata izloženih ponavljanim traumama i prekomjernom opterećenju.

Radiografija mogu biti korisni samo da bi se isključila druga oboljenja ramena ili uočile varijante akromiona, pri čemu neki od oblika istog mogu biti predispozicija za nastanak burzitisa. Mogu se koristiti UZV dijagnostika i NMR.

Liječenje burzitisa je konzervativno. Neophodna je počta ekstremiteta, pozicioniranje, primjena NSAID, lokalna aplikacija kortikosteroida i fizikalna terapija. Operativnom tretmanu se pristupa samo u slučaju kada nema odgovora na konzervativnu terapiju (36).

ADHEZIVNI KAPSULITIS

Adhezivni kapsulitis znan kao "smrznuto rame", je oboljenje ramena kod kojeg je glavna karakteristika kontraktura kapsule ramenog zgloba. Glavni simptomi su bol, ukčćenosti i posljedična disfunkcija zgloba ramena.

Prevalenca se procjenjuje na 2-5% opšte populacije, češće kod žena između 40 i 60 godina starosti (37).

Postoje dokazi o vezi adhezivnog kapsulitisa i *diabetes mellitus*-a, kao i oboljenjima štitne žlijezde, prvenstveno hipertireoidizmom i prisustvom benignih čvorova u štitnoj žlijezdi (38). Adhezivni kapsulitis zgloba ramena se javlja češće kod pacijenata sa *diabetes mellitus*-om i do 30%, sa izraženijim simptomima otpornim na tretman (39) i većom mogućnošću komplikacija nakon operativnog liječenja ovog oboljenja.

Smatra se da nađena promjena na zglobnoj kapsuli je proliferativna fibroza nastala iz hronične upale. Dolazi do zadebljanja i kongestije zglobne kapsule naročito oko rotatorne manžetne, korakohumeralnog i srednjeg glenohumeralnog ligamenta. Nađen sinovitis je povezan sa povećanjem fibrotičnog faktora rasta, upalnih citokina i interleukina. (40). Kod *diabetes mellitus*-a povećana koncentracija glukoze vodi pojačanoj glikozilaciji i povećanju stope adhezivnog kapsulitisa. Povišene vrijednosti HbA1c su povezane sa razvojem ovog oboljenja kod pacijenata sa dijabetesom (41),(42).

Autori (43) na osnovu artroskopskog izgleda zglobne kapsule i histološkog nalaza klasifikuju adhezivni kapsulitis u četiri faze prateći progresiju od kapsularne inflamacije do kapsularne fibroze. Prva faza ili preadhezivna faza je karakteristična sa proliferacijom fibroblasta bez adhezija, kada pacijenti nemaju ograničenje obima pokreta, ali postoji bol, često noću. U fazi dva ili akutnom adhezivnom sinovitisu postoji hipertrofija sinovije i formiranje adhezija, često u donjem kapsularnom naboru. Postoji blago ograničenje pokreta praćeno bolom. Faza tri ili faza sazrijevanja je obilježena sa prelazom sinovitisa u fibrozu. Aksilarni nabor je često u adheziji sa zglobnom kapsulom. Pokreti su značajno ograničeni u svom obimu, dok je bol često manji u odnosu na prethodne faze. Faza četiri ili hronična faza je karakteristična po značajno ograničenju obim pokreta i gustim fibrotičnim adhezijama. Sada pacijent može imati minimalan bol. Drugi autori (44) tok bolesti opisuju kroz tri faze: faza bola, faza ukočenosti i faza oporavka. Prva faza uključuje samo inflamaciju, postojanje bola sa održanjem obima pokreta u funkcionalnom obimu. Faza dva je uključuje inflamaciju i ožiljno tkivne formacije. Postoji bol i ograničenje obima pokreta. Faza tri se odlikuje rezolucijom upale, značajnim gubitko obima pokreta, ali sa minimalnim bolom ili bez njega (45).

Glavna klinička karakteristika je ograničenje pokreta, prvenstveno unutrašnje i spoljašnje rotacije, abdukcije i antefleksije. Bol opisuje kao slabo lokalizovana, tupa, sa mogućim širenjem u tetive bicepsa. Zbog ograničenje pokretljivosti i postojanje bola tokom kliničkog pregled pronalazi se i hipertrofija i slabosti mišića pokretača zgloba ramena. Stepem ukočenosti kapsule

nije u korelaciji sa bolom, dok je stepen smanjenja obima pokreta u korelaciji sa ukočenosti kapsule i ograničenjem spoljašnje rotacije i abdukcija (46).

Laboratorijske analize nisu indikovane, osim eventualne procjene rizika za ovo oboljenja kod pacijenata sa dijabetesom ili oboljenjima štitne žlijezde. Radiografija se može koristiti samo u cilju isključenja drugih oboljenja. Dijagnoza adhezivnog kapsulitisa je prvenstveno klinička i upotreba NMR se ostavlja samo u slučaju procjene druge patologije zgloba ramena .

Diferencijalno dijagnostički dolazi u obzir bolest akromioklavikularnog zgloba, autoimune bolsti, kao što je reumatoidni artritis i sistemski lupus eritematosus, tendinopatiju bicepsa, degenerativne bolesti vratnog međupršlenskog diska, glenohumeralni osteoarthritis, neoplazme, burzitis, te bolest rotatorne manžetna (44).

Uočeno je da dužina oporavka zavisi od dužine trajanja bolnog perioda, najčešće jedne do četiri godine, mada nije univerzalno pravilo da se kod svih očekuje potpuno ozdravljenje (47).

Liječenje miže biti konzervativno i hirurško. Konzervativni tretman obuhvata fizikalnu terapiju, oralni ili intraartikularnu primjenu kortikosteroida, akupunkturu i hidrodilataciju. Ukoliko ne dođe do pozitivnog odgovora na ovaj vid liječenja pristupa se artroskopskom oslobađanju kapsule i manipulacijom pod anestezijom.

Vrlo su slabi dokazi o efikasnosti NSAIL kod adhezivnog kapsulitisa (44). Studije (48) su pokazale da oralna primjena kortikosteroida može imati benefit kratkotrajno u smislu smanjenja bola i poboljšanja obima pokreta, ali se nije pokazala efikasna dugotrajno. Zbog rizika dugotrajne primjene oralni kortikosteroidi se ne preporučuju za rutinski tretman adhezivnog kapsulitisa.

Intraartikularna primjena kortikosteroida ima efekat u ranoj fazi u smislu smanjenja bola. Kroz studije je pokazano da je efikasnija u poređenju sa placebo u oslobađanju od bola kratkotrajno, dok rezultati kroz duže vrijeme variraju (49),(50).

Ekstrakorporalna terapija udarnim talasima (ECSWT) se pokazala kao uspješna terapija kod pacijenata sa adhezivnim kapsulitisom. Studije su dokazale da dolazi do povećanja obima pokreta, kao i poboljšanih rezultatna na funkcionalnim testovima, bez neželjnih efekata. Smatra se i kao alternative kortikosteroidnoj terapiji kod pacijenata sa dijabetesom (46).

Kalcitonin, polipeptidski hormone izlučen iz parafolikularnih ćelija štitne žlijezde se pokazao kao uspješan modalitet u tretmanu ovog oboljenja. U studijama je poređen njegov efekat nakon intranazalne aplikacije spreja u odnosu na efekat NSAIL i fizikalne terapije nakon šest nedelja, gdje je uočeno u grupi koja je koristila kalcitonin značajno poboljšanje u obimu pokreta, smanjenju bola i pobolješanju u funkcionalnim testovima u odnosu na ostale grupe (51). Smatra se da kalcitonin smanjuje sistemsku inflamaciju i stimuliše oslobađanje endorfina.

Izvanredne rezultate u potpunoj rezoluciji adhezivnog kapsulitisa pokazala je i kombinacije injekcije hijaluronske kiseline, kortikosteroida i fizikalne terapije (52). Fizikalna terapija se pokazala efikasnom naročito u cilju povećanja obima pokreta, a tim i boljom funkcionalnošću. U kombinaciji sa intraartikularnom aplikacijom kortikostroida ili medikamentoznom terapijom NSAID dala je bolje rezultate u poređenju sa primjenom medikamenata bez fizikalne terapije. Takođe manuelne mobilizacione tehnike u kombinaciji sa kineziterapijskim programom su se pokazale efikasne.

Randomizirane studije (53) su polazale da kombinacijom akupunkture i fizioterapije dovodi do skraćanja vremena u povlačenju bola u odnosu na primjenu samo fizikalne terapije.

Takođe se primjenjuje i hidrodilatacija, koja predstavlja tretman koji uključuje lokalnu aplikaciju anestetika, kortikosteroida i fiziološke u zglobovnu kapsulu sa visokim pritiskom u cilju distenzije i istezanja zglobovne kapsule (44), koja se pokazala efikasnom u tretmanu adhezivnog kapsulitisa.

HEMIPLEGIČNO BOLNO RAME

Bolno rame kod hemiplegije je jedno od četiri najčešće komplikacije nakon moždanog udara (54) sa incidencijom od 30 do 65 % procijenjeno zavisno od studija i metoda procjene. Studije su pokazale da trećina pacijenata nakon moždanog udara unutar šest mjeseci razvije bolno rame i 65% od njih ima kontinuirano problem više mjeseci nakon primarnog incidenta (55), pri čemu može preći i u hronično stanje. Ovakvo stanje dovodi do dodatnog funkcionanog oštećenje ekstremiteta, ometa proces rehabilitacije, narušava dodatno kvalitet života ovih pacijenata.

Hemiplegično bolno rame predstavlja kompleksan problem, nejasnog uzroka. Sama hemiplegija utiče na normalnu mehaniku kroz tri mehanizma uključujući gubitak motorne kontrole i razvoja abnormalnih motornih obrazaca te sekundarnih promjena na okolnim mekim tkivima i subluksacija zgloba ramena (56). Sve ovo utiče na stabilnost zgloba i predstavlja rizik za razvitak bolnog ramena.

Autori (56) su podijelili potencijalne uzroke bola u ramenu, muskuloskeletnu, simpatičku i disfunkciju centralnog nervnog sistema.

Moguća u dva mehanizma nastanka, smrznuto rame i subluksacija zgloba ramena. Kod smrznutog ramena, radi se o kapsulitisu, a veoma ukočenim zglobovima ramena koje dovodi do ograničenja obima pokreta, dok subluksacija nastaje zbog slabosti mišića stabilizatora zgloba ramena (57).

Podloga nastanka obuhvata nociceptivne i neuropatske mehanizme u perifernom i centralnom nervnom sistemu. Smatra se da postoji veza između centralne boli nakon moždanog udara i

postinfarktним болним раменом, када у појединим случајевима може бити тешко диференцирати их. Централна сензитизације повећава одговор ноцицептивних неурона у CNS-у на нормалне улазе који могу имати улогу у развоју болног хемиплегичног рамена (58).

Фактори ризика могу бити невролошки, парализа, спастичитет, neuropatska bola ili promjena senzibiliteta, ili mehaničke, ako što su subluksacija ramena, oštećenje mekih periartikularnih tkiva-tetive bicepsa, rotatorne manžetne, dizbalans mišića, slabosti i dislokacija lopatice (59).

Bol u ramenu kod pacijenata nakon moždanog udara ima različite karakteristike. Kod nekih pacijenata bol se smanjuje kroz vrijeme, dok kod drugih se kroz vrijeme povećava. Kod nekih je izraženiji tokom dnevnih sati, dok kod drugih traje tokom noći. Kod nekih pacijenata bol se širi u nadlaktak ili u šaku, pr čemu autori napominju da je pažljivi pregledom važno diferencirati da li se radi o noцицептивном боли, centralnoj сензитизацији или је у питању neuropatska bol (60).

Autori (56) su identifikovali četiri kategorije bola u ramenu kod hemiplegije: bol u zgloбу, koja ima karakter “ubadanja” i oštre boli (posljedica promjene glenohumeralnog ritma), mišićna bol koja se opisuje kao osjećaj u mišiću, koji se rasteže (posljedica skraćivanja mišića ili spasticiteta), bol zbog izmjenjenog senzibiliteta, oštra i difuzna (posljedica promjena u centralnom nervnom sistemu), te sy rame-šaka, gdje bol zahvata cijeli ekstremitet, difuzan je uz agresivne simptome kao što su otok, značajno ograničenje pokreta sa kontrakturama po segmentima ekstremiteta, te trofičke promjene (znak kao kompleksni regionalni bolni sindrom I).

U ciju prevencije važno je dobro pozicioniranje, te dobra podrška kada postoji slabost mišića da bi se spriječila subluksacija. Operacione studije su ukazale da ortoza može smanjiti vertikalnu subluksaciju, kao i smanjiti bol, te da se dobro podnose tokom duže upotrebe (61). Važno je u toku njege i rehabilitacije pacijenta voditi računa da prilikom manipulacije ne dođe do istezanja mišića stabilizatora zgloба ramena, koji su već zahvaćeni slabošću kao posljedicom centralnog oštećenja.

Koriste se različiti terapijski modaliteti sa više ili manje uspješnosti. Analgetici i NSAIL, te terapija spasticiteta može dati rezultate, kao i primjena transkutane električne stimulacije (62). Takođe primjena funkcionalne električne stimulacije (FES) se pokazala efikasnom u ranim postinfarktним fazama (63). Postoji dokaz da je FES superiornija u odnosu na TENS u održavanju dugotrajne analgezije, međutim nije bilo prednosti u odnosu na poboljšanje funkcije ramenog zgloба, stepena spasticiteta i uticaja na kvalitet života kod ovih pacijenata (64).

Postoje dokazi o uspješnosti primjene akupunkture u tretmanu bola kod pacijenata sa болним раменом nakon infarkta mozga (65).

Tu su i fizioterapija, masaža, podrška u cilju prečavanja subluksacije glenohumeralnog zgloba, kao što su mitela, taping trake, zatim lokalne intervenice kao što je nervni blok ili aplikacija botulinum toksina A inramuskularno, te kortikosteroidne injekcije.

Primjena kineziotaping-a kod ovih pacijenata se pokazala uspješnom u smislu redukcije bola i povećanja fleksije, spoljašnje i unutrašnje rotacija u ramenu (66).

LITERATURA

1. Van der Windt DA, Koes BW, de Jong BA, Bouter LM. Shoulder disorders in general practice: incidence, patient characteristics, and management. *Ann Rheum Dis*. 1995;54(12):959-964.
2. Bot SD, van der Waal JM, Terwee CB, et al. Incidence and prevalence of complaints of the neck and upper extremity in general practice. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:118-23.
3. Greving K, Dorrestijn O, Winters JC, Groenhof E, van der Meer K, Stevens M, Diercks RL. Incidence, prevalence, and consultation rates of shoulder complaints in general practice. *Scand J Rheumatol*. 2012 Mar;41(2):150-5.
4. Luime JJ, BW Koes, Hendriksen IJM, Burdorf A, Verhagen AP, Miedema HS, Verhaar JAN. Prevalence and incidence of shoulder pain in the general population; a systematic review. *Scand J Rheumatol*. 2004;33(2):73-81.
5. Halder AM, Itoi E, An KN. Anatomy and biomechanics of the shoulder. *Orthop Clin North Am*. 2000 Apr;31(2):159-76.
6. Meislin RJ, Sperling JW, Stitik TP. Persistent shoulder pain: epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2005 Dec;34(12 Suppl):5-9.
7. Burbank KM, Stevenson JH, Czarniecki GR, Dorfman J. Chronic shoulder pain: part I. Evaluation and diagnosis. *Am Fam Physician*. 2008 Feb 15;77(4):453-60.
8. Khosravi F, Amiri Z, Masouleh NA, Kashfi P, Panjizadeh F, Hajilo Z, Shanayii S, Khodakarim S, Rahnema L. Shoulder pain prevalence and risk factors in middle-aged women: A cross-sectional study. *Journal of Bodywork & Movement Therapies*. 2019; 23: 752e757.
9. Lewis J, Mccreesh K, Joy JS, Ginn K. Rotator Cuff Tendinopathy: Navigating the Diagnosis Management Conundrum. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2015 Nov;45(11):923-37.
10. Tekavec E, Jožud A, Rittner R, et al. Population-based consultation patterns in patients with shoulder pain diagnoses. *BMC Musculoskelet Disord* 2012; 13:238.
11. Nho SJ, Yadav H, Shindle MK, MacGillivray JD. Rotator cuff degeneration: etiology and pathogenesis. *Am J Sports Med* 2008;36: 987-93.
12. Varacallo M, El Bitar Y, Mair SD. Rotator Cuff Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. 2021 May 5.
13. Diercks R, Bron C, Dorrestijn O, Meskers C, Naber R, de Ruiter T, Willems J, Winters J, van der Woude HJ. Guideline for diagnosis and treatment of subacromial pain syndrome A multidisciplinary review by the Dutch Orthopaedic Association. *Acta Orthopaedica* 2014; 85 (3): 314-322.
14. Teunis T, Lubberts B, Reilly BT, Ring D. A systematic review and pooled analysis of the prevalence of rotator cuff disease with increasing age. *J Shoulder Elbow Surg* 2014;23:1913-21.
15. Leong HT, Fu SC, He X, Oh JH, Yamamoto N, Patrick SH yung. Risk factors for rotator cuff tendinopathy: a systematic review and meta-analysis. *J rehabil me y*. 2019 oct 4;51(9):627-637.
16. Lewis J. Rotator cuff related shoulder pain: Assessment, management and uncertainties. *Man Ther*. 2016 Jun;23:57-68.
17. Seitz AL, McClure PW, Finucane S, Boardman ND, 3rd, Michener LA. Mechanisms of rotator cuff tendinopathy: intrinsic, extrinsic, or both? *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2011;26:1-12.
18. Lewis J, Mccreesh K, Joy JS, Ginn K. Rotator Cuff Tendinopathy: Navigating the Diagnosis Management Conundrum. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2015 Nov;45(11):923-37.
19. Savoie A, Mercier C, Desmeules F, Frémont P, Roy JS. Effects of a movement training oriented rehabilitation program on symptoms, functional limitations and acromiohumeral distance in individuals with subacromial pain syndrome. *Man Ther*. 2015;20:703-708.
20. Yamamoto A, Takagishi K, Osawa T, et al. Prevalence and risk factors of a rotator cuff tear in the general population. *J Shoulder Elbow Surg*. 2010;19:116-120.

21. Melchior M, Roquelaure Y, Evanoff B, et al. Why are manual workers at high risk of upper limb disorders? The role of physical work factors in a random sample of workers in France (the Pays de la Loire study). *Occup Environ Med*. 2006;63:754-761.
22. Baumgarten KM, Gerlach D, Galatz LM, et al. Cigarette smoking increases the risk for rotator cuff tears. *Clin Orthop Relat Res*. 2010;468:1534-1541.
23. Rechartd M, Shiri R, Karppinen J, Jula A, Heliövaara M, Viikari-Juntura E. Lifestyle and metabolic factors in relation to shoulder pain and rotator cuff tendinitis: a population-based study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010;11:165.
24. McCreesh K, Donnelly A, Lewis J. Immediate response of the supraspinatus tendon to loading in roator [sic] cuff tendinopathy [abstract]. *Br J Sports Med*. 2014;48 suppl 2:A42-A43.
25. Garving C, Jakob S, Bauer I, Nadjar R, Brunner UH: Impingement syndrome of the shoulder. *Dtsch Arztebl Int*. 2017; 114: 765–76.
26. Harrison AK, Flatow EL: Subacromial impingement syndrome. *J Am Acad Orthop Surg*. 2011; 19: 701–8.
27. Bigliani LU, Levine WN: Subacromial impingement syndrome. *J Bone Joint Surg Am* 1997; 79: 1854–68.
28. Doiron-Cadrin P, Lafrance S, Saulnier M, Courmoyer E, Roy JS, Dyer JO, Frémont P, Dionne C, MacDermid JC, Tousignant M, Rochette A, Lowry V, Bureau NJ, Lamontagne M, Coutu MF, Lavigne P, Desmeules F. Shoulder Rotator Cuff Disorders: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines and Semantic Analyses of Recommendations. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2020;101:1233-42.
29. Miniaci A, Mascia AT, Salonen DC, Becker EJ. Magnetic resonance imaging of the shoulder in asymptomatic professional baseball pitchers. *Am J Sport Med* 2002; 30: 66–73.
30. Wurnig C: Impingement. *Der Orthopäde* 2000; 29: 868–80.
31. Gaujoux-Viala C, Dougados M, Gossec L: Efficacy and safety of steroid injections for shoulder and elbow tendonitis: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1843–9.
32. Huisstede BM, Gebremariam L, van der Sande R, Hay EM, Koes BW: Evidence for effectiveness of Extracorporeal Shock-Wave Therapy (ESWT) to treat calcific and non-calcific rotator cuff tendinosis—a systematic review. *Man Ther* 2011; 16: 419–33.
33. Desmeules F, Boudreau J, Dionne CE, Fremont P, Lowry V, MacDermid JC, et al. Efficacy of exercise therapy in workers with rotator cuff tendinopathy: a systematic review. *J Occup Health*. 2016; 58: 389–403.
34. Umer M, Qadir I, Azam M. Subacromial impingement syndrome. *Orthop Rev (Pavia)*. 2012 May 09;4(2):e18.
35. Draghi F, Scudeller L, Draghi AG, Bortolotto C. Prevalence of subacromial-subdeltoid bursitis in shoulder pain: an ultrasonographic study. *J Ultrasound*. 2015; 18:151–158.
36. Faruqi T, Rizvi TJ. Subacromial Bursitis. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. 2020 Jun 29.
37. D’Orsi GM, Via AG, Frizziero A, Oliva F. Treatment of adhesive capsulitis: a review. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2012;2(2):70-78.
38. Cohen C, Tortato S, Silva OBS, Leal MF, Ejnisman B, Faloppa F. Association between Frozen Shoulder and Thyroid Diseases: Strengthening the Evidences. *Rev Bras Ortop*. 2020;55(4):483–489.
39. Zreik NH, Malik RA, Charalambous CP. Adhesive capsulitis of the shoulder and diabetes: a meta-analysis of prevalence. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2016; 6(1):26–34.
40. Kabbabe B, Ramkumar S, Richardson M. Cytogenetic analysis of the pathology of frozen shoulder. *Int J Shoulder Surg*. 2010; 4(3):75–78.
41. Bunker TD, Anthony Pp. The pathology of frozen shoulder: a Dupuytren-like disease. *J Bone Joint Surg Br*. 1995; 77-B:677–683.
42. Chan JH, Ho BS, Alvi HM et al. The relationship between the incidence of adhesive capsulitis and hemoglobin A1c. *J Shoulder Elb Surg*. 2017; 26(10):1834–1837
43. Neviasser AS, Neviasser RJ: Adhesive capsulitis of the shoulder. *J Am Acad Orthop Surg*. 2011;19:536-542.
44. Ramirez J. Adhesive Capsulitis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2019; 99(5):297-300.
45. Neviasser AS, Hannafin JA. Adhesive capsulitis. *Am J Sports Med*. 2010;38: 2346-2356.
46. Lauren H. Redler, MD Elizabeth R. Dennis. Treatment of Adhesive Capsulitis of the Shoulder. *J Am Acad Orthop Surg* 2019;27: e544-e554.
47. Yip M, Francis AM, Roberts T, Rokito A, Zuckerman JD, Virk MS. Treatment of Adhesive Capsulitis of the Shoulder: A Critical Analysis Review *JBJS Rev*. 2018 Jun;6(6):e5.

48. Buchbinder R, Green S, Youd JM, Johnston RV. Oral steroids for adhesive capsulitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(4):CD006189.
49. Ewald A. Adhesive capsulitis: a review. *Am Fam Physician.* 2011;83(4):417-422.
50. Uppal HS, Evans JP, Smith C. Frozen shoulder: a systematic review of therapeutic options. *World J Orthop.* 2015;6(2):263-268.
51. Rouhani A, Mardani-Kivi M, Bazavar M, et al: Calcitonin effects on shoulder adhesive capsulitis. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2016;26:575-580.
52. Lee LC, Lieu FK, Lee HL, Tung TH: Effectiveness of hyaluronic acid administration in treating adhesive capsulitis of the shoulder: A systematic review of randomized controlled trials. *Biomed Res Int.* 2015;2015:1-8.
53. Schröder S, Meyer-Hamme G, Friedmann T, et al. Immediate pain relief in adhesive capsulitis by acupuncture: a randomized controlled double-blinded study. *Pain Med.* 2017;18(11):2235-2247.
54. McLean DE. Medical complications experienced by a cohort of stroke survivors during inpatient, tertiary-level stroke rehabilitation. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2004; 85: 466–469.
55. Adey-Wakeling Z, Arima H, Crotty M. Incidence and associations of hemiplegic shoulder pain poststroke: prospective population-based study. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2015; 96: 241–247.
56. Ryerson S, Levit K. The shoulder in hemiplegia. In: R Donatelli (ed.) *Physical therapy of the shoulder*, third edition. New York: Churchill Livingstone Inc., 1997; 205 ± 227.
57. Razaq S, Rathore FA. An overview of pathophysiology, assessment and management strategies of post-stroke shoulder subluxation. *Pak J of Neurol Sci* 2016; 11(3):41–8.
58. Kilt H, Finnerup NB, Jensen TS. Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management. *Lancet Neurology* 2009; 8:857–868.
59. Vasudevan JM, Brownie BJ. Hemiplegic shoulder pain: an approach to diagnosis and management. *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* 2014; 25: 411–437.
60. Lindgren I, Gard G, Brogårdh C. Shoulder pain after stroke – experiences, consequences in daily life and effects of interventions: a qualitative study. *Disability and rehabilitation.* 2018; 40(10):1176–1182.
61. Nadler M, Pauls MMH. Shoulder orthoses for the prevention and reduction of hemiplegic shoulder pain and subluxation: Systematic review. *Clin Rehabil* 2017 Apr;31(4):444-453.
62. Harrison RA, Field TS. Post stroke pain: identification, assessment, and therapy. *Cerebrovasc Dis* 2015;39:190–201.
63. Price CI, Pandyan, AD. Electrical stimulation for preventing and treating post-stroke shoulder pain: A systematic Cochrane review. *Clinical Rehabilitation.* 2001; 15: 5Y19.
64. Zhou M, Li F, Lu W, Wu J, Pei S. Efficiency of Neuromuscular Electrical Stimulation and Transcutaneous Nerve Stimulation on Hemiplegic Shoulder Pain: A Prospective Randomized Controlled Trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2018 Sep;99(9):1730-1739.
65. Zheng Li, Sheila A. Alexander. Current Evidence in the Management of Poststroke Hemiplegic Shoulder Pain: A Review. *J Neurosci Nurs.* 2015 Feb;47(1):10-9.
66. Huang YC, Chang KH, Liou TH, Cheng CW, Lin LF, Huang SW. Effects of kinesio taping for stroke patients with hemiplegic shoulder pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Rehabil Med* 2017; 49: 208–215.

FIBROMIALGIJA

T. Bućma

Fibromialgija (FM) je bolest, koju karakteriše hronična, široko rasprostranjena muskuloskeletna bol. Slabosti, kognitivni poremećaji, psihički i višestruki somatski simptomi su često udruženi poremećaji (1).

Fibromialgija je češća kod žena, sa prevalencom od 0,4 do 11% (2), odnosno od 2-3% i povećava se sa godinama (3),(4). Između 20 i 55 godine života, kod većine žena uzrok je generalizovane, muskuloskeletne boli. U mnogim studijama je potvrđeno da je prevalenca u adolescenata slična kao u odraslih (5). Rizik za razvitak fibromialgije je veći kod osoba koje boluju od neke reumatske bolesti (1). Oko 35% osoba sa dijagnostifikovanom fibromialgijom prijavljuje teškoće u obavljanju aktivnosti u svakodnevnom životu (6). Potencijalni promjenljivi faktori rizika su i poremećaji sna, fizička neaktivnosti i debljina. Nemogućnost sna povećeva prosječno dva puta rizika za razvitak fibromialgije, dok je kod gojaznih žena 60-70% veća vjerovatnoća za razvitak ovog oboljenja (7).

Kod fibromialgije postoji problem u procesuiranju bola u mozgu. Pacijenti postaju hipersenzibilni na percepciju bola.

Abnormalnosti koje su zabilježene u ovoj bolesti su: povećan nivou ekscitatornih neurotransmitera, kao što su glutamat i supstanca P, smanjen je nivou serotonina i neorepinerina u descendnom antinociceptivnom sistemu u kičmenoj moždini, produžen osjećaj bola nakon nadražaja, disregulacija dopamina, promjena aktivnosti endogenih opioda u mozgu (1).

PATOFIZIOLOGIJA

Neki faktori su identifikovani kod fibromialgije: genetski, imunološki, okruženje, neuralni i hormonalni, kao i određene infekcije kao što su Epstein-Barr virus, parvovirus, bruceleza i Lyme's bolest, Međutim u većine pacijenata nije identifikovan ni jedan specifičan uzrok (8).

Patofiziološki mehanizmi su interakcija između hiperreaktivnosti centralnog nervnog sistema, autonomne disfunkcije i mišićnog ili perifernog bola (9).

Centralna senzitivizacija može biti predložena kao jedan o patofizioloških mehanizama fibromialgije.

Aktivacijom nociceptora zbog mišićne patologije, regionalne ishemije zbog autonomne disfunkcije i neuropatije tankih vlakana nastaje generisanje bola i njegovog održavanja u

mišićima. Genetički i epigenetička modifikacija obezbeđuju pozadinu perifernim faktorima i centralnoj senzitivizaciji. Stres, infekcije i faktori okruženja mogu biti u odnosu sa centralnim perifernim i autonomnim promjenama u fibromialgiji (10).

Kod ovih pacijenata je uočena abnormalnost u obradi bola, sa viškom ekscitatornih neurotransmitera, kao što su supstanca P (nivo može biti 2 do 3 puta veći u likvoru) (11) i glutamata, sa niskim nivoom inhibitornih neurotransmitera, kao što su serotonin i norepinefrin u descendnim spinalnim antinociceptivnim putevima, s promjenom u endogenim opioidima u nekim regionima mozga koji učestvuju u modulaciji bola i dopaminska disregulacija (12),(13),(14),(15). U rostralnom antriornom cingularnom korteksu, arei uključenoj u descendne inhibitorne puteve bola, kod pacijenata sa fibromialgijom opioidni mi receptori pokazuju smanjenje potencijala za vezivanja a opioidima (16). Sve ovo ukazuje na neefikasnost opioida kod ovog oboljenja.

Karakteristika fibromialgije je i postojanje disfunkcije hipotalamusno-hipofizno-suprarenalne osovine. Ovo utiče na adaptivni odgovor, sa promjenom u nivoima kortikotropin oslobađajućih hormona, prekomjerna proizvodnja adenokortikotropnog hormona (ACTH) i pad nivoa kortizola (17). Sekrecija melatonina je smanjena tokom noći i može doprinosti lošem kvalitetu sna, dnevnoj slabosti i povećanoj percepciji bola (18).

Neuropatija tankih vlakana može biti udružena sa bolom u fibromialgiji sa izolovanim malim uticajem na disfunkciju descendnog sistema modulacije bola (19), mada histopatološki nalazi u ovim vlaknima ne mogu biti detektovani kod svih pacijenata koji ispunjavaju kriterijume za fibromialgiju (20). Prevalenca ovog entiteta u fibromialgiji je 49% (21).

Nekoliko studija fibromialgije su pokazale visok nivo markera oksidativnog stresa, akumulacija oštećene mitohondrijske DNA u ćelijama vodi do inflamatornog odgovora. Oksidativni stres takođe može biti dio etiologije ovog oboljenja (22).

Istraživanja su pokazala da promjene u ekscitabilnosti motornog korteksa kod pacijenata sa fibromialgijom, prilikom odmora i tokom sporog i brzog tapkanja prstima, koristeći infracrveni spektroskop, koji detektuje promjene u cerebralnom korteksno metabolizmu u stvarnom vremenu. Uočena je niska koncentracija oksihemoglobina kod pacijenata sa fibromialgijom tokom brzih pokreta, što ukazuje da je aktivacija motornog korteksa disfunkcionalna kod ovih pacijenata (23).

Proinflamatorna i antiinflamatorna neravnoteža je pronađena kod pacijenata sa fibromialgijom, sa više proinflamatornih citokina (TNF; IL-1, IL-6 i IL-8) i potencijalnom centralnom neuroinflamacijom. Ovo poslednje se pokreće povećanjem nivoa citokina i neurotrofnih faktora

primjećenih u likvoru, među kojima se izdvaja supstanca P zajedno sa glutamatom i NGF-om (24),(25).

Pretpostavka je da i deficit tiamina (vit B1) se može vezati sa hroničnom široko rasprostranjenom boli i fibromialgijom. Male studije (26) su pokazale da pacijenti tretirani sa visokim dozama tiamina nakon dvadeset dana su imali signifikantno poboljšanje simptoma. Iako su na početku ispitivanja imali normalne vrijednosti tiamina u krvi, autori su zaključili da uprkos normalnim vrijednostima ovi pacijenti imaju manifestne simptome zbog disfunkcije intracelularnog transporta tiamina, iako nisu spekulisali o samom mehanizmu.

Intestinalna disbioza je opisana kao rezultat prije nego uzrok fibromialgije. Postoji prekomjeran rast bakterija u tankom crijevu i kliničko poboljšanje nakon tretmana. Promjena u crijevnoj mikrobioti utiče na crijevnu permeabilnost i vodi promjeni bakterija u fibromialgiji (27).

Studije na blizancima pokazale su da genetski faktori doprinose skoro 50% rizika razvitku fibromialgije (28). Prvi srodnici imaju osam puta veći rizik od nastanka fibromialgije, takođe i veći rizik od funkcionalnog poremećaja (29).

KLINIČKA SLIKA

Simptomi oboljenja su:

- Glavni simptom je širokorasprostranjena muskuloskeletna bol koja je bilateralna, uključuje i gornje i donje dijelove tijela. Može početno biti lokalizovana u vratu i ramenima. Predominantna je mišićna bol, ali se pacijenti žale i na bol zglobovima (30),(1).
- Drugi kardinalni simptom je slabost posebno ujutro nakon spavanja, ali može takođe i u središnjim satima dana. I minorne aktivnosti mogu pojačati bol i slabost, dok i inaktivnost kroz duži period takođe može pojačati simptome. Postoji i osjećaj ukočenosti u jutarnjim satima. Pacijenti se žale i na poremećaje sna sa čestim buđenjem u ranim jutarnjim satima, kada se osjećaju umornim i nakon sna od više od osam sati (31),(1). Preko 90% pacijenata ima poremećaj sna (32) čija restrikcija može dovesti do razvoja somatskih simptoma, te je fizička aktivnost ekstremno važna za nastanak pozitivnog osjećaja (33).
- Kognitivni poremećaji, gdje se javljaj poremećaj pažnje i obavljanje zadataka koji zahtevaju brze promjene u mišljenju (1).

- Pored pobrojanog 30-50% pacijenata pate od anksioznosti ili depresije u trenutnu postavljaju dijagnozu (34). Postoje razlozi za verovanje da je maskirana depresija od izuzetne važnosti za fibromialgiju, i da se prevalenca kreće od 40% -80% (20). Više od 50% pacijenata ima glavobolje, uključujući migrene i tenziona glavobolje (35). Često se žale na parezeze, posebno u gornjim i donjim ekstremitetima. Postoje i simptomi od strane gastrointestinalnog trakta, među kojima je sindromi iritabilnih crijeva i gastroezofagealni refluks (36). Konačno se tuže i na suvoću u očima, dispneju, disfagiju i palpitacije (1).

DIJAGNOSTIKA

U rutinskim laboratorijskim testovima i radiološkoj dijagnostici nisu uočene abnormalnosti kod pacijenata sa fibromialgijom.

ACR (American College of Rheumatology) 1990 je ostavio dijagnostičke kriterijuma za fibromialgiju. Uključivali su:

- simptome široko rasprostranjenog bola, prisutnog na obe strane tijela i iznad i ispod struka
- fizičkim pregledom nalaz minimum 11 od 18 definisanih osjetljivih tačaka. Pacijentu je diagnostifikovana fibromialgija ukoliko su bila ispunjena oba kriterijuma. Ograničenja ovih kriterijuma je bilo odsustvo uključenja nebolnih simptoma i specifičnih pitanja, te zahtjev za praktičnim nalazom osjetljivih tačaka.

Zbog brojnih limitacija ovih dijagnostičkih kriterijuma 2011. godine došlo je do modifikacije preliminarnih kriterijuma ACR za 2010. (2011 modifikovani kriterijumi), gdje se gubi zahtjev za nalaskom osjetljivih tačaka, dodaju pitanja o somatskim simptomima i uvode dvije skale za procjenu: Indeks rasprostranjenosti bola (WPI-Widespread pain index), koji procjenjuje broj bolnih lokacija na listi od 19. i Skala ozbiljnosti simptoma (SS-Symptom severity) koja procjenjuje slabost, poremećaje sna, kognitivne simptome I brojne somatske simptome. Nakon ovoga slijedi nova modifikacija iz 2016. godine.

Pacijent ispunjava dijagnostičke kriterijume ukoliko su ispunjena sledeća tri uslova:

1. WPI (Widespread pain index) je 7 i SS (Symptom severity) skor skale je 5, ili WPI je 3 do 6 i SS skor je 9.
2. Simptomatologija je prisutna na sličnim nivoima najmanje 3 mjeseca
3. Kod pacijenta ne postoji neko drugo oboljenje kojim bi se objasnilo postojanje bola (1).

Wolfé F1, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, Russell AS, Russell IJ, Winfield JB, Yunus MB. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010May;62(5):600-10.

Widespread Pain Index
(1 point per check box; score range: 0-19 points)

① Please indicate if you have had pain or tenderness during the past 7 days in the areas shown below. Check the boxes in the diagram for each area in which you have had pain or tenderness.

Symptom Severity
(score range: 0-12 points)

② For each symptom listed below, use the following scale to indicate the severity of the symptom during the past 7 days.

- **No problem**
- **Slight or mild problem:** generally mild or intermittent
- **Moderate problem:** considerable problems; often present and/or at a moderate level
- **Severe problem:** continuous, life-disturbing problems

| | No problem | Slight or mild problem | Moderate problem | Severe problem |
|------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Points | 0 | 1 | 2 | 3 |
| A. Fatigue | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| B. Trouble thinking or remembering | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| C. Waking up tired (unrefreshed) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

③ During the past 6 months have you had any of the following symptoms?

| | 0 | 1 |
|------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| A. Pain or cramps in lower abdomen | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> Yes |
| B. Depression | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> Yes |
| C. Headache | <input type="checkbox"/> No | <input type="checkbox"/> Yes |

Additional criteria (no score)

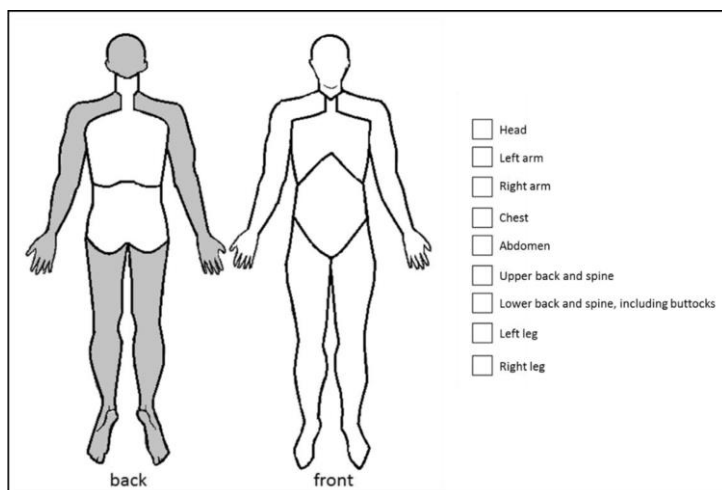
④ Have the symptoms in questions 2 and 3 and widespread pain been present at a similar level for at least 3 months?

No Yes

⑤ Do you have a disorder that would otherwise explain the pain?

No Yes

ACTTION (Analgesic, Anesthetic, and Addiction Clinical Trial Translations Innovations Opportunities and Networks)–American Pain Society Pain Taxonomy (AAPT) 2018. godine daju inicijativu i sugerišu nove kriterijume za dijagnostiku fibromijalgije (37). Radna grupa je definisakala kao osnovne karakteristike fibromijalige multilokalizovanu bol (na najmanje 6 mjesta od ukupno 9), umor i problem sa spavanjem. Navedeno bi moralo biti prisutno najmanje tri mjeseca. Druge karakteristike kao opšta osjetljivost mekih tkiva, kognitivni simptomi, ukočenost, senzitivnost na okruženje su se smatrali kao podrškom ali ne i neophodnim za postavljanje dijagnoze.



Broj bolnih mjesta

Pacijent treba da obilježi područja u kojima osjeti bol na prikazanim šemama ili mogu koristiti kontrolnu listu tjelesnih mjesta.

Preuzeto iz Arnold LM, Bennett RM, Crofford LJ, Dean LE, Clauw DJ, Goldenberg DL, Fitzcharles M, Paiva ES, - Staud R, Sarzi-Puttini P, Buskila D, MacFarlane GJ. Critical Reviews. AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia J Pain, Vol 20, No 6 (June), 2019: pp 611-628

Fibromialgija može imitirati druga stanja zbog svojih višestrukih nespecifičnih simptoma. Diferencijalno dijagnostički bolesti se mogu podijeliti u: reumatološke (poliartralgiu reumatiku, spondiloarthritis, sistemski lupus eritematosus, inflamatorne miopatije, sistemske inflamatorne artropatije), neurološke (periferne neuropatije, glavobolje, miofascijalni bolni sindrom), endokrinološke (hipotireoidizam, zatim hiperparatireoidizam, Kušingov sindrom, Adisonovu bolest) i infektivne (lajmsku bolest, hepatitis) (1),(37),(38).

Faktori koji doprinose lošoj prognozi oboljenja su: dugo trajanje oboljenja, visok nivo stresa, prisustvo depresije i anksioznosi koji nisu bili adekvatno tretirani, ovisnost od alkoholu i lijekovima, dugogodišnje izbjegavanje lijekova, umjereno do teško funkcionaln pogoršanje (1).

LIJEČENJE

U tretmanu pacijenata sa fibromialgijom prvi korak je edukacije pacijenata, koja obuhvata informacija u pogledu bolesti i terapijskih pristupa. Važno je da pacijent razumije svoju bolest prije propisivanja nekog od medikamenata (39),(40),(41), da prihvati da je fibromialgija stvarna bolest i da stres i poremećaj raspoloženja imaju važnu ulogu. Treba da znaju da postoji visokog procenata depresije i anksioznosti i da san ima esencijalnu ulogu u uspjehnosti liječenja. Uzimajući u obzir sva nabrojano pacijenta treba ohrabriti da prihvati liječenje navedenih poremećaja, te koristi različite relaksacione metode.

Za pomoć u smanjenju bola i poboljšanju sna preporučuje se kardiovaskularni trening (42),(43), kao i vježbe u vodi i joga (1).

Redovna fizička aktivnost umjerenog intenziteta pokazuje pozitivan dugotrajan efekat na funkcionalni kapacitet, bol i kvalitet života pacijentica sa fibromialgijom, stoga fizička aktivnost može imati važnu ulogu u kliničkoj evoluciji bolesti (44). Pri tom program mora biti individualan, prilagođen pacijentovim mogućnostima i sklonostima. Kao moguć izbor dolazi u obzir i akupunktura (45).

Kod jednog broja pacijenata postoji dobar odgovor već na nemedikamentoznu terapiju, međutim kada se uključi i medikamentozna terapije preporuka je da se nastavi sa nemedikamentoznom terapijom.

Kao lijekovi koji su pokazali efekat su triciklični antidepresivi, inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i norepinefrina, te antikonvulzivi. Ciklobenzapirin, kao triciklični antidepresiv se pokazao efikasan kod ovih pacijenata, iz grupe antikonvulziva, gabapentin i pregabalin, dok se iz grupe inhibitora preuzimanja serotonina i norepinefrina efikasni pokazali duloksetin i milnacipran. Preporuke FDA (US Food and Drug Administration) je da se za liječenje ove bolesti koriste tri lijeka pregabalin, duloxetine, and milnacipran. Liječenje se može započeti sa tricikličnim antidepresivima, a potom kod neadekvatnog odgovora navedena tri lijeka. Ukoliko postoji ozbiljna slabost, ozbiljan poremećaj spavanja ili depresija neophodna je odmah primjena inhibitora ponovnog preuzimanja norepinefrina ili antikonvulziva (1). Kada ne postoji odgovor na monoterapiju preporuka je korištenje kombinovane medikamentozne terapije.

Acetaminofen i NSAID se nisu pokazali efikasni kod fibromialgije. Mada pripada grupi opioida, koji nisu pokazali efikasnost kod ovog oboljenja, tramadol se može primjeniti kod pacijenata sa intenzivnom boli, zbog njegovog efekta inhibicije ponovnog preuzimanja serotonina i norepinefrina (46). Smatra se da kapsaicin gel može biti jedna od opcija u tretmanu (7).

Nešto uspjeha u tretmanu kliničkih simptoma je pokazala terapija CoQ10 (47), što se objašnjava sniženim nivoom CoQ10 kod ovih pacijenata (48). Takođe se razmatra i pozitivan efekat nutritivnih faktora, odnosno efekti različitih dijeta, ali se još uvijek radi o malim studijama.

Primjena bihevioralne terapije se pokazala korisnom kada pacijenti ne daju odgovor na inicijalnu terapiju, odnosno psihološke intervencije mogu biti efikasne u poboljšanju funkcionalnog stanja, smanjenju bola o poboljšanju raspoloženja, mada se radilo o niskom kvalitetu dokaza (49)

Ono što je važno je da liječenje treba da bude multidisciplinarno i individualizovano sa pažnjom na simptome pacijenta (50)

LITERATURA

1. Bhargava J, Hurley JA. Fibromyalgia. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. 2021 Jul 25.
2. Wolfe F, Walitt B, Perrot S, Rasker JJ, Häuser W. Fibromyalgia diagnosis and biased assessment: Sex, prevalence and bias. *PLoS One*. 2018;13:1–14.
3. Vincent A, Lahr BD, Wolfe F, Clauw DJ, Whipple MO, Oh TH, Barton DL, St Sauver J. Prevalence of fibromyalgia: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, utilizing the Rochester Epidemiology Project. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 May; 65(5):786–92.
4. Jones GT, Atzeni F, Beasley M, Flüß E, Sarzi-Puttini P, Macfarlane GJ. The prevalence of fibromyalgia in the general population: a comparison of the American College of Rheumatology 1990, 2010, and modified 2010 classification criteria. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Feb;67(2):568–75.
5. Brill S, Ablin JN, Goor-Aryeh I, Hyat K, Slefer A, Buskila D. Tel Aviv-Sourasky Medical Center. Prevalence of fibromyalgia syndrome in patients referred to a tertiary pain clinic. *J Investig Med*. 2012 Apr; 60(4):685–8.
6. Smith HS, Harris RE, Clauw DJ. Fibromyalgia. In: Benzon HT, Raja SN, Molly RE, Liu SS, Fishman SM, editors. *Essentials of pain medicine*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 345–50.
7. Matthew J. Bair, Erin E. Krebs. Fibromyalgia. *Ann Intern Med* 2020 Mar 3;172(5): 33–48.
8. Häuser W, Ablin J, Fitzcharles M-A, Littlejohn G, Luciano JV, Usui C, et al. Fibromyalgia. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15022.
9. Staud R, Rodriguez ME. Mechanisms of Disease: pain in fibromyalgia syndrome. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol*. 2006; 2: 90–98.
10. Hazra S, Venkataraman S, Handa G, Yadav SL, Wadhwa S, Singh U, Sarkar K. A Cross-Sectional Study on Central Sensitization and Autonomic Changes in Fibromyalgia. *Front Neurosci* 2020 Aug 4;14:788.
11. Russell IJ, Orr MD, Littman B, Vipraio GA, Alboukrek D, Michalek JE, et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance p in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*. 1994; 37:1593–1601.
12. Clauw DJ. Fibromyalgia: Update on mechanisms and management. *J Clin Rheumatol*. 2007:102–9.
13. Staud R, Spaeth M. Psychophysical and neurochemical abnormalities of pain processing in fibromyalgia. *CNS Spectr*. 2008; 3 Suppl 5:12–7.
14. Wood PB, Schweinhardt P, Jaeger E, Dagher A, Hakyemez H, Rabiner EA, et al. Fibromyalgia patients show an abnormal dopamine response to pain. *Eur J Neurosci*. 2007;25:3576–82.
15. Sarchielli P, Di Filippo M, Nardi K, Calabresi P. Sensitization, glutamate, and the link between migraine and fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep*. 2007:343–51.
16. Harris RE, Clauw DJ, Scott DJ, McLean SA, Gracely RH, Zubieta JK. Decreased central mu-opioid receptor availability in fibromyalgia. *J Neurosci*. 2007;27:10000–6.
17. Griep EN, Boersma JW, de Kloet ER. Altered reactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*. 1993:469–474.
18. Wikner J, Hirsch U, Wetterberg L, Röjdmark S. Fibromyalgia - A syndrome associated with decreased nocturnal melatonin secretion. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;49:179–83.
19. Brietzke AP, Antunes LC, Carvalho F, Elkifury J, Gasparin A, Sanches PR, et al. Potency of descending pain modulatory system is linked with peripheral sensory dysfunction in fibromyalgia: An exploratory study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98:e13477.
20. Häuser W, Fitzcharles MA. Facts and myths pertaining to fibromyalgia. *Dialogues Clin Neurosci*. 2018;20:53–62.
21. Grayston R, Czanner G, Elhadd K, Goebel A, Frank B, Üc, Eylar N, et al. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of small fiber pathology in fibromyalgia: Implications for a new paradigm in fibromyalgia etiopathogenesis. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;48:933–40.
22. Tuzcu A, Baykara RA, Alis, ik M, Omma A, Acet GK, Dogan E, et al. Alteration of thiol-disulfide homeostasis in fibromyalgia syndrome. *Acta Medica (Hradec Kral)*. 2019;62:12–8.
23. Gentile E, Ricci K, Delussi M, Brighina F, De Tommaso M. Motor cortex function in fibromyalgia: A study by functional near-infrared spectroscopy. *Pain Res Treat*. 2019 Jan 16; 2019: 2623161.

24. Mendieta D, de la Cruz-Aguilera DL, Barrera-Villalpando MI, Becerril Villanueva E, Arreola R, Hernández-Ferreira E, et al. IL-8 and IL-6 primarily mediate the inflammatory response in fibromyalgia patients. *J Neuroimmunol.* 2016;290:22–5.
25. Malhotra D, Saxena AK, Dar SA, Kumar V, Nasare N, Tripathi AK, et al. Evaluation of cytokine levels in fibromyalgia syndrome patients and its relationship to the severity of chronic pain. *J Musculoskelet Pain.* 2012;20:164–9.
26. Costantini A, Pala MI, Tundo S, Matteucci P. High-dose thiamine improves the symptoms of fibromyalgia. *BMJ Case Rep.* 2013.
27. Wallace DJ, Hallegua DS. Fibromyalgia: The gastrointestinal link. *Curr Pain Headache Rep.* 2004;8:364–8.
28. Markkula R, Järvinen P, Leino-Arjas P, Koskenvuo M, Kalso E, Kaprio J. Clustering of symptoms associated with fibromyalgia in a Finnish twin cohort. *Eur J Pain.* 2009;13:744–50.
29. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, Ware AE, Fritz DA, Auchenbach MB, et al. Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2004;50:944–52.
30. Björkegren K, Wallander MA, Johansson S, Svärdsudd K. General symptom reporting in female fibromyalgia patients and referents: a population-based case-referent study. *BMC Public Health.* 2009 Oct 31;9:402.
31. Aggarwal VR, McBeth J, Zakrzewska JM, Lunt M, Macfarlane GJ. The epidemiology of chronic syndromes that are frequently unexplained: do they have common associated factors? *Int J Epidemiol.* 2006 Apr;35(2):468-76.
32. Moldofsky H. The significance of the sleeping-waking brain for the understanding of widespread musculoskeletal pain and fatigue in fibromyalgia syndrome and allied syndromes. *Jt Bone Spine.* 2008;75:397–402.
33. Ablin JN, Clauw DJ, Lyden AK, Ambrose K, Williams DA, Gracely RH, et al. Effects of sleep restriction and exercise deprivation on somatic symptoms and mood in healthy adults. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(79):53–9.
34. Fuller-Thomson E, Nimigon-Young J, Brennenstuhl S. Individuals with fibromyalgia and depression: findings from a nationally representative Canadian survey. *Rheumatol Int.* 2012 Apr; 32(4):853-62.
35. de Tommaso M, Federici A, Serpino C, Vecchio E, Franco G, Sardaro M, Delussi M, Livrea P. Clinical features of headache patients with fibromyalgia comorbidity. *J Headache Pain.* 2011 Dec;12(6):629-38.
36. Wang JC, Sung FC, Men M, Wang KA, Lin CL, Kao CH. Bidirectional association between fibromyalgia and gastroesophageal reflux disease: two population-based retrospective cohort analysis. *Pain.* 2017 Oct;158(10):1971-1978.
37. Arnold LM, Bennett RM, Crofford LJ, Dean LE, Clauw DJ, Goldenberg DL, Fitzcharles MA, Paiva ES, Staud R, Sarzi-Puttini P, Buskila D, Macfarlane GJ. AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *The Journal of Pain* 2019; 6(20): 611-628.
38. Chinn S, Caldwell W, Gritsenko K. Fibromyalgia Pathogenesis and Treatment Options Update. *Curr Pain Headache Rep.* 2016 Apr;20(4):25.
39. Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA.* 2014 Apr 16;311(15):1547-55.
40. Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA.* 2004 Nov 17;292(19):2388-95.
41. Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Goldenberg DL, Pereira JX, Abbey S, Choinière M, Ko G, Moulin DE, Panopalis P, Proulx J, Shir Y. Canadian Pain Society and Canadian Rheumatology Association recommendations for rational care of persons with fibromyalgia: a summary report. *J Rheumatol.* 2013 Aug;40(8):1388-93.
42. Busch AJ, Webber SC, Richards RS, Bidonde J, Schachter CL, Schafer LA, Danyliw A, Sawant A, Dal Bello-Haas V, Rader T, Overend TJ. Resistance exercise training for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Dec 20;(12):CD010884.
43. Bidonde J, Busch AJ, Webber SC, Schachter CL, Danyliw A, Overend TJ, Richards RS, Rader T. Aquatic exercise training for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Oct 28;(10):CD011336.
44. Santos E Campos M, Párraga-Montilla J, Aragón-Vela J, Latorre-Román P. Effects of a functional training programme in patients with Fibromyalgia: A 9-years prospective longitudinal cohort study. *Scand J Med Sci Sports.* 2020 May;30(5):904-913.
45. Zhang XC, Chen H, Xu WT, et al. Acupuncture therapy for fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pain Res.* 2019;12:527- 42.
46. Goldenberg DL, Clauw DJ, Palmer RE, et al. Opioid use in fibromyalgia: a cautionary tale. *Mayo Clin Proc.* 2016; 91:640-8.
47. Theoharides TC, Tsilioni I, Arbetman L, et al. Fibromyalgia syndrome in need of effective treatments. *J Pharmacol Exp Ther.* 2015;355:255–63.
48. Maes M, Mihaylova I, Kubera M, Uytterhoeven M, Vrydags N, Bosmans E. Lower plasma coenzyme Q10 in depression: a marker for treatment resistance and chronic fatigue in depression and a risk factor to cardiovascular disorder in that illness. *Neuroendocrinol Lett.* 2009;30:462–9.

49. Theadom A, Cropley M, Smith HE, Feigin VL, McPherson K. Mind and body therapy for fibromyalgia (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Apr 9;2015(4):CD001980.
50. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluß E, Choy E, Kosek E, Amris K, Branco J, Dincer F, Leino-Arjas P, Longley K, McCarthy GM, Makri S, Perrot S, Sarzi-Puttini P, Taylor A, Jones GT. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis.* 2017 Feb;76(2):318-328.

KOMPLEKSNI REGIONALNI BOLNI SINDROM

T. Bućma

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

Incidenca CRPS-a je 5,46 na 100000 stanovnika ili 0,55%. Žene su pogođene četiri puta više nego muškarci, sa prosjekom godina 46, uz veću incidencu u postmenopauzalnom periodu. Gornji ekstremiteti su zahvaćeni dva puta više nego donji (1).

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

PATOFIZIOLOGIJA

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

Inflamacija. U CRPS-u, oštećenje tkiva sa ili bez oštećenja perifernih nerava, vodi do pretjeranog neuroinflamatornog odgovora uključujući oslobađanje proinflamatornih

neuropeptida. U perifernoj senzitivaciji, proinflamatorni medijatori vode do nociceptivne aktivnosti i posljedične alodinije i hiperalgezije karakterističnih za CRPS (9),(10). Međutim, druge studije nisu potvrdile viši nivo inflamatornih faktora u zahvaćenom ekstremitetu u odnosu na zdravi. Da li upala igra uzročnu ulogu i dalje ostaje nejasna (1).

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

Uloga centralnog nervnog sistema. Postoje kumulativni dokazi o funkcionalnim i strukturnim promjenama CNS-a kod bolesnika sa hroničnim bolom i CRPS-om. Centralna senzibilizacija je jedna od posljedica ovih promjena (13). Pronađeni su motorički simptomi kod značajnog broja pacijenata sa CRPS-om uključujući pareze, tremor, distoniju, mioklonus i pojačane tetivne reflekse. Svi ili samo neki od njih mogu biti prisutni u bilo kojem trenutku (14). Za ove poremećaje osnova su promjene na bazalnim ganglijama. Posljedice centralne senzibilizacije su i uticaj na afektivno-motivaciona područja mozga, kao što je amigdaloidni kompleks jedara. GABA-A receptori u amigdali mogu biti važni za senzornu i afektivnu bol (15). Kao posljedica navedenih procesa nalaze se i promjene u vidu distorzije normalno kožnog senzibiliteta u zahvaćenom dijelu tijela. Promjene u CNS-u vezane sa CRPS-om se mogu naći u nekoliko centara u mozgu uključujući talamus, te dijelove korteksa odgovorne za senzornu obradu, cingulum i amigdaloidni kompleks vezana za emocionalne funkcije, te peririnalni korteks i hipokampus vezane za proces pamćenja (16). MR je dokazana reorganizacija somatotopske karte primarnog somatosenzornog korteksa. Istraživanjem plasticiteta mozga, za koji se smatra da može imati važnu ulogu u tretmanu kod pacijenata sa CRPS, uočeno je postojanje dvije faze, rana i kasna. U ranoj fazi nađeno je smanjenje volumena sive mase, kao i perfuzije struktura mozga uključenih u spacijelnu percepciju tijela, somatosenzorni korteks i limbički sistem. U kasnoj fazi povećana je perfuzija u motornom korteksu ali nema promjena u volumenu sive mase (17).

Autoimunost. CRPS je opisana kao autoimuna bolest u kojoj imunološki aspekti igraju važnu ulogu u razvoju i progresiji bolesti. Pronađeni su IgG antitijela sa direktnim agonizmom na $\beta 2$

adrenergičke receptore i muskarin-2 receptor (18). Pacijenti sa dugotrajnim CRPS-om razvijaju serumska antitijela direktne agoniste alfa-1s receptora. Niske doze intravenskih imunoglobulina mogu poboljšati simptome kod ovih pacijenata (19).

Psihološki faktori. Velike multicentrične studije nisu uspjele dokazati značaj psiholoških faktora (depresija, somatizacija...) kao prediktore razvoja CRPS-a. Ostaje veliki spor oko uloge psiholoških komponenti na progresiju bolesti i njihove uloge na nastanak i održavanje bolesti (20).

KLINIČKA SLIKA

Mnogi pacijenti navode prethodnu traumu, koja može biti minimalna, sa zahvatanjem malog dijela ekstremiteta, ili ozbiljna trauma u vidu fraktura, luksacija ili povreda perifernih nerava. Prvenstveno se tuže na postojanje bola u vidu pečenja, stezanja, probadanja, širi se van mjesta primarne povrede i može zahvatati cijeli ekstremitet. Pored stalne boli javlja se alodinija i hiperalgezija. Vremenom se javljaju promjene boje kože, promjena lokalne temperature, povišene ili snižene, zavisi od faze oboljenja, te promjene u pojačanju aktivnosti znojnih žlijezda. Vrlo često se javlja pojačana maljavost zahvaćenog segmenta ekstremiteta, kroz vrijeme nastaju i trofičke promjene na noktima i koži. Takođe postoji otok, koji dovodi do ograničenja pokretljivosti u zglobnim strukturama, vremenom to ograničenje nastaje kao posljedica kontrakture. Javlja se inaktivitetna slabost u mišićima, ili ukoliko je tip oboljenja sa povredama nerava, nastaje slabost kao posljedica denervacije mišića. Moguće su i pojave distoničnih pokreta.

Neki autori (21) navode da se CRPS razvija kroz tri faze. Prva fazu, ranu ili akutnu je karakterišebol i senzorna abnormalnost tipa hiperalgezija ili alodinija, vazomotorna disfunkcija i te sedomotorna disfunkcija sa edemom. Faza dva ili distrofična faza je sa intenzivnijom boli senzitivnim disfunkcijama te daljnjim razvitkom vazomotorne disfunkcije uz nastanak motornih i trofičkih promjena. Faza 3. zvana kao atrofička faza se manifestuje samnjenjem bola i senzitivnih poremećaja ali nastavkom vazomotorne disfunkcije i povećanjem motornih i trofičkih promjena.

Uglavnom CRPS ostaje ograničen na primarno zahvaćenom ekstremitetu, međutim postoje slučajevi kada se širi na druge ekstremiteta. U studiji (22) je uočeno širenjem CRPS na kontralateralni ekstremitet u 49%, ipsilateralni u 30%, a dijagonalni ekstremitet u 14%, pri čemu je trauma na drugom ekstremitetu prethodno bila u 37%, 44% i 91%. Uočeno je i da se kod ovih pacijenata češće sretali motorni poremećaji, da su bili mlađi u odnosu na osobe gdje

nije bilo spontanog širenja. Moguće objašnjenje za ovu specifičnost je da su procesi u kičmenoj moždini kao i supraspinalne promjene odgovorne za spontano širenje CRPS-a.

DIJAGNOSTIČKI KRITERIJUMI

1994. godine Internacionalno udruženje za istraživanje bola je postavilo skup kriterijuma za postavljanje dijagnoze CRPS-a. (4). Ovim kriterijumi uključuju: a) prisustvo inicijalnog događaja, b) postojanje neproporcionalnog bola, alodinije i hiperalgezije, c) postojanje promjena na koži, edema i abnormalnih sudomotornih aktivnosti, d) odsustvo nekog drugog stanja kojim se može objasniti bol i disfunkcija. Iz ovih originalnih kriterijuma Harden i saradnici su razvili Budimpeštanske kriterijume (5). Oni definišu CRPS kao bolno stanje, gdje je bol disproporcionalna inicijalnom događaju u vremenu i stepenu, sa distalnom predominantnosti i postojanjem senzornih, motornih, sudomotornih, vazomotornih i/ili trofičkih promjena i nemogućnosti da se patologija objasni nekim drugim stanjem.

Budimpeštanski kriterijumi:

Kontinuirana bol neproporcionalna veličini inicijalnog događaja.

- Pacijent mora prijaviti najmanje jedan simptom u tri od četiri navedene kategorije:
- Pacijent mora imati najmanje jedan znak u vrijeme pregled u dvije ili više navedenih kategorija:
 - senzorni: postojanje alodinije i/ili hiperalgezije,
 - vazomotorne: postojanje temperaturne asimetrije i/ili promjene boje kože i/ili asimetrije u boji kože,
 - sudomotorne/edem: prisustvo edema i/ili znojenja i/ili asimetrije u znojenju,
 - motorni/trofički: postojanje smanjenje obima pokreta i/ili motorne disfunkcije (slabost, tremor, distonija) i/ili trofičke promjene (kože, nokti, kosa).
- Ne postoji druga dijagnoza koja bi objasnila simptome i znakove.

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

LIJEČENJE

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

Medikamentozna terapija

Uprkos lošim dokazima u korištenju *NSAIL*-a, UK smjernice preporučuju kod CRPS-a upotrebu NSAIL i paracetamola u cilju redukcije bola vezane za operativni zahvat i treumu i facilitaciju mobilnosti, znajući da su hirurški zahvati i traume najčešći riziko faktori vezani za CRPS-a (23).

Kortikosteroidi (Prednizolon) se može koristiti u fazama inflamacije, u ranom periodu bolesti, dok je njegova primjena nakon tri mjeseca trajanja bolesti postoje neefikasna (24).

Efikasnost i bezbjednost **opioida** u tretmanu CRPS-a su prilično upitni, dugotrajna upotreba može čak pogoršati simptome, kao što su alodinija i hiperalgezija. UK smjernice u liječenju posttraumatskog CRPS-a koji zahtijeva operativni zahvat preporučuju rano liječenje opioidnim analgeticima u cilju smanjenja bola i olakšanja mobilizacije (23).

Postoje dokazi slabe kvaliteta koji podržavaju kratkoročnu efikasnost **kalцитonina** u liječenju CRPS-a u kasnijoj fazi (25).

Terapijski mehanizmi kojima se smanjuje bol korištenjem **bifosfonata** ostaje nejasan. Teorijski je moguć analgetski efekat preko modulacije medijatora zapaljenja kod CRPS-1, inhibicijom rasta i migracije ćelija koštane srži i smanjenjem koncentracije protona u koštanom mikrokruženju (26). Prema kvalitetu dokaza, samo neki parenteralni bifosfonati, posebno neridronat, obezbjedili su klinički značajno ublažavanje bola sa kompletnim i perzistentnim remisijama, posebno kod oblika CRPS-a sa toplom fazom (27).

Poređenjem efikasnosti **pregabalina** i **amitriptilina** u tretmanu bola kod CRPS-a uočeno je signifikatno smanjenje bola i redukcije poremećaja spavanja bez statistički značajne razlike između ova dva lijeka i bez značajnih neželjnih događaja (28).

Interventni pristup simpatičke blokade **lokalnim anestheticima** nisu podržani pozudanim dokazima u tretmanu CRPS-a (29).

Multicentričnim studijama praćen je efekat niskih doza **Ig**, u trajanju jedne do pet godina, koje nisu dokazale postojanje značajnog efekta u ublažavanju bola kod pacijenata sa CRPS-a (30).

Postoje dokazi da preventivna primjena visokih doza **vitamina C** može smanjiti učestalost CRPS-1 nakon traume ili hirurgije ekstremiteta. Pretpostavlja se da ublažavanje progresije bolesti dolazi usljed smanjenja oksidativnog stresa preko slobodnih radikala (31).

Intratekalni baklofen korišten je uspješno kod pacijenata sa tvrdokornim CRPS-om. Moćniji je ukoliko se ubrizgava intratekalno, stimulise GABA B receptore na primarnim aferentnim vlaknima i utiče na nociceptivne jedinice zadnjih rogova kičmene moždine inhibirajući neuronsku transmisiju. Intratekalni baklofen smanjuje bol, smanjuje simptome distonije i

poboljšava kvalitet života. Međutim kod ovog načina liječenja treba voditi računa o pojavi ozbiljnih nusfekata (nauzeja, glavobolja, intoksikacija, psihotične krize i depresiju) (32).

Posljednjih godina je započeto istraživanje efikasnosti primjene **Botulinskog toksina A** u tretmanu pacijenata sa CRPS-om. Uprkos, slabom razumijevanju mehanizma kako Botulinski toksin A djeluje kod pacijenata sa ovom bolešću, studije su pokazala postojanje efikasnosti u redukciji bola kod pacijenata koji su refrakterni na druge terapijske modalitete (33).

Takođe postoje i pokušaji primjene terapije **ozonom** u tretmanu bola kod CRPS-a, gdje su do sada malobrojni prikazi slučajeva pokazali postojanje potencijala za daljnja istraživanja (34).

Fizikalna terapija. Fizikalna i okupaciona terapija mogu dovesti do redukcije bola i poboljšanja pokretljivosti kod pacijenata sa CRPS-om, naročito ako su kombinovane, pri čemu treba voditi računa da terapija ne bude agresivna jer može dovesti do pojačanja bola, povećanja inflamacije i simpatičkih simptoma (35). Smatra se da i Mirror terapija, koja počiva na pretpostavci da nastaje remoduliranje mozga izvođenjem pokreta zdravim ekstremitetom ispred ogledala, što stvara utisak na mozak da se pokret izvodi zdravim ekstremitetom, može imati povoljan efekat u tretmanu ovih pacijenata u cilju smanjenja bola, odnosno korekciju šeme tijela i poremećaja percepcije kod pacijenata (36).

Stimulacija kičmene moždine (SCS). Kada konzervativni terapijski modaliteti ne pokažu efikasnost u tretmanu pristupa se ugradnji sistema za stimulaciju kičmene moždine (SCS). Nakon ugradnje sistema uočeno je smanjenje angiogenog faktora rasta i VEGF u zahvaćenom ekstremitetu, vodeći poboljšanje hipoksije tkiva. U studiji je pokazano da 95% pacijenata je zadovoljno sa svojim sistemom nakon 5 godina. Nakon dugotrajnog praćenja efekata sistema u trajanju od 88 mjeseci nađeno je da je sistem SCS bio efikasniji ukoliko je ugrađen u prvoj godini nastanka bolesti i kod osoba životne dobi ispod 40 godina. Mnogi pacijenti su smanjili korištenje antikonvulziva, antidepresiva i/ili NSAID za najmanje 25% i prijavljuju smanjenje bola, poboljšanje funkcionalnosti i kvaliteta života. Kvalitet dokaza za smanjenje bola je nivo 1B+, kvaliteta života 1B+ i ukupnog zadovoljstva 2C+ (1). Početkom 2019.godine javlja se prvi izvještaj u slučaju ugradnje hirurških elektroda SCS sistema kod CRPS na nivou C1-C2 sa vrhom do C4 sa bilateralnim pokrićem gornjih dermatoma za gornje ekstremiteta koji su ukazali na signifikantno smanjenje bola i kompletno odsustvo spinalnog mioklonusa (37).

Takođe je u tretman CRPS uključena i stimulacija dorzalnog spinalnog ganglijona, koja se pokazala efikasnom u smanjenju bola i poboljšanju funkcionalnosti kod ovih pacijenata (38),(39).

Periferna nervna stimulacija, kao novija tehnologija, pokazala je takođe efikasnost u tretmanu posttraumatskog CRPS (40).

Kod pacijenata sa CRPS treba razmišljati i mogućnosti razvitka depresije, koja se razvija kod pacijenata sa hroničnim bolom pa samim tim i CRPS-om, što su dokazale studije u poređenju sa zdravom populacijom. Kako depresije mogu doprinijeti povećanoj stopi suicidalnosti kod pacijenata sa CRPS-om, psihološka i psihijatrijska podrška se preporučuje što je prije moguće (41).

LITERATURA

1. Urits I, Shen AH, Jones MR, Viswanath O, Kaye AD. Complex Regional Pain Syndrome, Current Concepts and Treatment Options. *Current Pain and Headache Reports*, 2018; 22(2):10.
2. Iolascon G, de Sire A, Moretti A, Gimigliano F. Complex regional pain syndrome (CRPS) type I: historical perspective and critical issues. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2015;12(Suppl 1):4–10.
3. Harden RN, Bruehl S, Stanton-Hicks M, Wilson PR. Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome. *Pain Med*. 2007;8(4):326–31.
4. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain. IASP Pain Terminol. 1994.
5. Harden RN, Bruehl S, Perez RSGM, Birklein F, Marinus J, Maihofner C, et al. Validation of proposed diagnostic criteria (the “Budapest Criteria”) for complex regional pain syndrome. *Pain*. 2010;150(2):268–74. Revision of diagnostic criteria.
6. Beerthuizen A, Stronks DL, Van ’T Spijker A, Yaksh A, Hanraets BM, Klein J, et al. Demographic and medical parameters in the development of complex regional pain syndrome type 1 (CRPS1): prospective study on 596 patients with a fracture. *Pain*. 2012;153:1187–92.
7. Rewhorn MJ, Leung AH, Gillespie A, Moir JS, Miller R. Incidence of complex regional pain syndrome after foot and ankle surgery. *J Foot Ankle Surg*. 2014;53(3):256–8.
8. Da Costa VV, De Oliveira SB, Fernandes M d CB, Saraiva RÂ. Incidence of regional pain syndrome after carpal tunnel release. Is there a correlation with the anesthetic technique? *Rev Bras Anestesiol*. 2011;61:425–33.
9. Shi X, Wang L, Li X, Sahbaie P, Kingery WS, Clark JD. Neuropeptides contribute to peripheral nociceptive sensitization by regulating interleukin-1 β production in keratinocytes. *Anesth Analg*. 2011;113(1):175–83.
10. Sahbaie P, Shi X, Guo TZ, Qiao Y, Yeomans DC, Kingery WS, et al. Role of substance P signaling in enhanced nociceptive sensitization and local cytokine production after incision. *Pain*. 2009;145(3):341–9.
11. Oaklander AL, Fields HL. Is reflex sympathetic dystrophy/complex regional pain syndrome type I a small-fiber neuropathy? *Ann Neurol*. 2009;65(6):629–38.
12. Donello JE, Guan Y, Tian M, Cheevers CV, Alcantara M, Cabrera S, et al. A peripheral adrenoceptor-mediated sympathetic mechanism can transform stress-induced analgesia into hyperalgesia. *Anesthesiology*. 2011;114(6):1403–16.
13. Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage. *Annu Rev Neurosci* 2009;32:1–32.
14. Ott S, Maihöfner C. Signs and symptoms in 1,043 patients with complex regional pain syndrome. *J Pain* 2018;19:599–611.
15. Pedersen LH, Scheel-Krüger J, Blackburn-Munro G. Amygdala GABA-A receptor involvement in mediating sensory-discriminative and affective-motivational pain responses in a rat model of peripheral nerve injury. *Pain* 2007;127:17–26.
16. Sorel M, Zrek N, Locko B, et al. A reappraisal of the mechanisms of action of ketamine to treat complex regional pain syndrome in the light of cortical excitability changes. *Clin Neurophysiol* 2018;129:990–1000.
17. Shokouhi M, Clarke C, Morley-Forster P, Moulin DE, Davis KD, St Lawrence K. Structural and functional brain changes at early and late stages of complex regional pain syndrome. *The Journal of Pain*, 2018; 19(2): 146-157.
18. Goebel A, Blaes F. Complex regional pain syndrome, prototype of a novel kind of autoimmune disease. *Autoimmun Rev*. 2013;12:682–6.

19. Goebel A, Bisla J, Carganillo R, Frank B, Gupta R, Kelly J, et al. Low-dose intravenous immunoglobulin treatment for long-standing complex regional pain syndrome: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2017;167(7):476–83.
20. Beerthuizen I A, Stronks I DL, Huygen FJPM, Passchier I J, Klein J, van 't Spijker I A. The association between psychological factors and the development of complex regional pain syndrome type 1 (CRPS1)—a prospective multicenter study. *Eur J Pain.* 2011;15(9):971–5.
21. Kessler A, Yoo M, Calisoff R. Complex regional pain syndrome: An updated comprehensive review. *NeuroRehabilitation.* 2020;47(3):253–264.
22. van Rijn MA, Marinus J, Putter H, et al. Spreading of complex regional pain syndrome: not a random process. *J Neural Transm* 2011; 118-1301-9.
23. Goebel A, Barker CH, Turner-Stokes L, et al. Complex regional pain syndrome in adults: UK guidelines for diagnosis, referral and management in primary and secondary care. London: RCP; 2018. The UK practice guideline for the management of CRPS.
24. Kalita J, Misra U, Kumar A, et al. Long-term prednisolone in post-stroke Complex Regional Pain Syndrome. *Pain Physician.* 2016 Nov-Dec;19(8):565–574.
25. O'Connell NE, Wand BM, McAuley J, et al. Interventions for treating pain and disability in adults with complex regional pain syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Apr 30;(4):CD009416.
26. Varena M, Adami S, Sinigaglia L. Bisphosphonates in complex regional pain syndrome type I: how do they work? *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32:451–454.
27. Chevreau M, Romand X, Gaudin P, et al. Bisphosphonates for treatment of Complex Regional Pain Syndrome type 1: A systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials versus placebo. *Joint Bone Spine.* 2017 Jul;84(4):393–399.
28. Brown S, Johnston B, Amaria K, et al. A randomized controlled trial of amitriptyline versus gabapentin for complex regional pain syndrome type I and neuropathic pain in children. *Scand J Pain.* 2016;13:156–163.
29. O'Connell NE, Wand BM, Gibson W, et al. Local anaesthetic sympathetic blockade for complex regional pain syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jul 28;7:CD004598.
30. Goebel A, Bisla J, Carganillo R, et al. Low-dose intravenous immunoglobulin treatment for long-standing Complex Regional Pain Syndrome: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2017 Oct 3;167(7):476–483.
31. Kim JH, Kim YC, Nahm FS, Lee PB. The therapeutic effect of vitamin C in an animal model of complex regional pain syndrome produced by prolonged hindpaw ischemia-reperfusion in rats. *Int J Med Sci.* 2017;14(1):97–101.
32. van Rijn MA, Muntz AG, Marinus J, Voormolen JHC, de Boer KS, Teepe-Twiss IM, et al. Intrathecal baclofen for dystonia of complex regional pain syndrome. *Pain.* 2009;143:41–7.
33. Lessard L, Bartow MJ, Lee J, Diaz-Abel J, Tessler OES. Botulinum Toxin A: A Novel Therapeutic Modality for Upper Extremity Chronic Regional Pain Syndrome. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2018 Oct 16;6(10).
34. Rowen RJ, Robins H. Ozone Therapy for Complex Regional Pain Syndrome: Review and Case Report. *Curr Pain Headache Rep.* 2019 May 6;23(6): 41.
35. Harden RN, Oaklander AL, Burton AW, Richardson K, Swan M, Otr L, et al. Complex regional pain syndrome: practical diagnostic and treatment guidelines, 4th edition. *Pain Med.* 2013;14(2):180–229.
36. Kotiuk V, Burianov O, Kostub O, Khimion I, Zasadnyuk I. The impact of mirror therapy on body schema perception in patients with complex regional pain syndrome after distal radius fractures. *British Journal of Pain.* 2018.
37. Bosea R, Banerjee AD. Spinal cord stimulation for complex regional pain syndrome type I with spinal myoclonus – a case report and review of literature. *Br J Neurosurg.* 2019 Jan 12:1-3.
38. Van Buyten JP, Smet I, Liem L, Russo M, Huygen F. Stimulation of dorsal root ganglia for the management of complex regional pain syndrome: a prospective case series. *Pain Pract.* 2015; 15: 208-216.
39. Deer TR, Levy RM, Kramer J, 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: 669-681.
40. Herschkowitz D, Kubias J. A case report of wireless peripheral nerve stimulation for complex regional pain syndrome type-I of the upper extremity: 1 year follow up. *Scand J Pain* 2019 Aug 23;19(4):829-835.
41. Brinkers M, Rumpelt P, Lux A, Kretschmar M, Pfau G. Psychiatric Disorders in Complex Regional Pain Syndrome (CRPS): The Role of the Consultation-Liaison Psychiatrist. *Pain Res Manag.* 2018 Oct 17; 2018.

LUMBALNI BOLNI SINDROM (*LOW BACK PAIN* – LBP)

Z. Vukojević

Lumbalni bolni sindrom (LBS) se definiše kao bol koji se javlja između donje ivice rebara i gluteusa, sa ili bez širenja u jednu ili obje noge. On može biti prolaznog karaktera, nastati naglo i kratko trajati, od nekoliko dana do nekoliko nedelja, i u ovom slučaju se radi o akutnom lumbalnom bolnom sindromu (ALBS). Za razliku od navedenog, hronični lumbalni bolni sindrom (HLBS) je bol koji po pravilu traje duže od 3 mjeseca, često je progresivnog toka i njegov uzrok često nije lako utvrditi. On je često udružen sa depresivnošću, anksioznošću, paničnim poremećajima, problemima sa spavanjem, gubitkom energije, što sve skupa dovodi do smanjenja opšte životne i radne sposobnosti.

Za bolove u donjem dijelu leđa sa ili bez širenja niz nogu/noge često se u kliničkoj praksi obično nepravilno koriste i drugi termini kao što su radikulopatija i lumboishialgija. Termin radikulopatija predstavlja objektivni gubitak senzorne i/ili motorne funkcije zbog oštećenja korijena nerva sa ili bez pojave bola (bolna radikulopatija). Naziv lumboishialgia i/ili ishialgia (engl. *sciatica*) je nespecifičan termin koji opisuje bol u leđima, zadnjoj strani natkoljenice, penekada i u potkoljenici i stopalu. On se koristi i za pojavu pseudoradikularnog i za pojavu radikularnog bola i unosi dodatnu zabunu u već tešku kategorizaciju lumbalnog bola (1). Taksonomija Međunarodnog udruženja za istraživanje bola (*the International Association for the Study of Pain* – IASP) preporučuje da se u slučaju kada bolesnik ima karakteristike radikularnog bola termin lumboishialgia zamijeni terminom radikularni bol.

LBS predstavlja još uvijek enigmnu za ljekare pošto nema potpune korelacije između subjektivnog osjećaja bola i strukturalnih promjena kičmenog stuba koje mogu da se vide na neuroradiološkim snimcima (NMR ili CT snimci) (1). Da bi situacija bila kompleksnija, mnoge abnormalnosti koje se utvrde kod neuroradioloških ispitivanja kao što su patološke promjene intervertebralnog (i.v.) diska i dr se isto tako nalaze i kod osoba koje nemaju smetnje, što povećava rizik od prekomjerne upotrebe lijekova i komplikacija usljed primijenjenih lijekova, a longitudinalne studije nisu uspjele dokazati da navedene promjene mogu biti prediktori kasnijeg razvoja LBS (2). Postoje dosta obilni dokazi da su degenerativne promjene i.v. diska u području lumbalne kičme i u području zglobnih faseta dosta česte u opštoj populaciji kod pojedinaca sa i bez bola u donjem dijelu leđa (LBS). One se povećavaju sa povećanjem životnog doba, a povezanost ovih abnormalnosti i simptoma je dosta skromna. Istraživači se slažu da je

za nastanak LBS važan premorbidni status ličnosti jer psihološka disfunkcija i stres povećavaju rizik od nastanka LBS, a epidemiološke studije su pokazale da su ALBS i HLBS povezani sa gojaznošću, depresijom, pušenjem i fizičkom neaktivnošću (3).

LBS predstavlja poseban izazov za liječenje zbog nepotpune korelacije između subjektivnog osjećaja bola i strukturalnih promjena kičmenog stuba na neuroradiološkim snimcima, postojanja vrlo kompleksnih patogenetskih mehanizama koji leže u osnovi bola, često prisutnih udruženih komorbiditeta i zbog specifičnog odgovora na primijenjeno liječenje.

EPIDEMIOLOGIJA

Tokom života 60-90% ljudi će imati najmanje jednu epizodu značajnog bola u leđima, a godišnja prevalencija iznosi od 15-45% (4). Svake godine se u svijetu javi više od 8 miliona novih slučajeva LBS, naročito često javlja se u zemljama Zapadnog svijeta, tako da se on smatra najčešćim uzrokom značajnog oštećenja kvaliteta života u opštoj populaciji. Od ukupnog broja oboljelih od ALBS koji se oporave u prva tri mjeseca i vrate na posao, 2/3 bolesnika ima HLBS koji traje oko godinu dana tako da se ovi bolesnici mogu ubrojiti u grupu bolesnika sa HLBS (5).

LBS se najčešće javlja od 25. do 45. godine života, a normalni proces starenja muskuloskeletnog sistema doprinosi pojavi akutnih epizoda. HLBS je česta, ponavljajuća i iscrpljujuća bolest sa prevalencijom od 4-12%, u nekim radovima je nađena prevalencija i do 25% od čega 48% oboljelih smatra ove bolove onesposobljavajućim (6). HLBS smanjuje kvalitet života oboljelog, dovodi do velikih troškova za fondove osiguranja i jedan je od najčešćih razloga odsustva sa posla (7,8) i prema rezultatima *Global Burden of Disease* na prvom je mjestu od svih oboljenja koja dovode do funkcionalne onesposobljenosti u svijetu (9). On je najčešći uzrok muskuloskeletnog bola, a u jednom velikom istraživanju je utvrđeno da su oboljenja iz ove grupe najčešća grupa oboljenja koja dovode do smanjenja radne sposobnosti u razvijenim zemljama (8).

FAKTORI RIZIKA ZA NASTANAK LUMBALNOG BOLNOG SINDROMA

Epidemiološke studije su pokazale da su najvažniji faktori rizika za pojavu LBS teški fizički poslovi (podizanje tereta), produženo sjedenje (najčešće dugotrajni rad za računarom, uz često prisutno nepravilno držanje tijela), dugotrajno stajanje i izloženost vibracijama tokom dugih vožnji automobilom. Pored navedenih, u faktore rizika spadaju i životna dob (sa povećanjem životne dobi rizik je veći), osobe višeg rasta, osobe sa povećanom tjelesnom

težinom, genetički faktori i pušenje (smanjena oksigenacija diska i inhibicija fibrinolitičke aktivnosti).

Osim navedenih, dobro poznatih faktora, za nastanak LBS, a naročito HLBS važni su psihosocijalni faktori kao što su prisustvo depresivnosti, anksioznosti, uvjerenje o bolu, nezadovoljstvo poslom (monotoni i stresogeni poslovi).

ETIOLOGIJA LUMBALNOG BOLNOG SINDROMA

Lumbalni bol je u 95-97% slučajeva izazvan degenerativnim promjenama i.v. diska, i.v. zglobova i mekotkivnih struktura, ali njegovi uzroci mogu biti mnogobrojni, spinalnog i ekstraspinalnog porijekla iz širokog kruga degenerativnih, zapaljenskih, traumatskih i neoplastičnih procesa - vidjeti tabelu br. 1

Tabela broj 1. Uzroci lumbalnog bolnog sindroma

| Spinalni mehanički uzroci 95-97% | Spinalni uzroci nedegenerativne etiologije 1- 2% | Ekstraspiralni uzroci 2-3% |
|--|---|--|
| Istegnuća i prenaprezanja | Neoplazme (primarne i sekundarne) | Bolesti male karlice (prostatitis, endometrioza, upalni procesi jajnika i jajovoda) |
| Degenerativno oboljenje kičmenog stuba (i.v. disk, faset zglobovi) | Infekcije (specifične i nespecifične) | Renalne bolesti (nefrolitija za, pijelonefritis, perinefritični absces) |
| Spinalna stenoza | Inflamatorni artitisi i autoimmune bolesti (ankilozantni spondilitis, sero-negativne artropatije) | Vaskularne bolesti (aneurizma aorte, aortoilična stenoza) |
| Difuzna hiperostoza | Pagetova bolest | Gastrointestinalne bolesti (holecistitis, pankreatitis, perforacija debelog crijeva) |
| Spondilolisteza | | Regionalni mišićno-skeletni poremećaji i bolesti |
| Frakture | | |
| Kongenitalne deformacije (kifoza, skolioza) | | |

PATOFIZIOLOŠKA KLASIFIKACIJA LUMBALNOG BOLNOG SINDROMA

Prema patofiziološkom mehanizmu nastanka bol kod HLBS može biti mješoviti, nociceptivni i neuropatski bol (NeuB) (10). Najčešće se radi o mješovitom nociceptivno-neuropatskom bolu koji se javlja kod 20-55% bolesnika, suspektna neuropatska komponenta javlja se kod još 28% bolesnika, čisti NeuB bol kod 5-15% bolesnika, a jedan dio bolesnika ima čisti nociceptivni bol (4). LBS je tipični predstavnik mješovitog, nociceptivno-neuropatskog bola i danas se smatra da je to najčešći razlog NeuB uopšte.

1. Nociceptivni bol

Nociceptivni bol je najčešće tup bol u lumbalnoj regiji koji se javlja ili pogoršava u određenim položajima ili pri određenim aktivnostima (dugotrajno sjedenje ili stajanje u mjestu, saginjanje, okretanje). Veoma često se naziva nespecifični bol jer se kod velikog broja bolesnika ne može na osnovu anamneze, pregleda i dopunskih ispitivanja ustanoviti uzrok bola u patoanatomskom smislu.

Nociceptivni bol se javlja usljed aktivacije nocioceptora u mišićnoskeletnim strukturama lumbalne regije (mišići, tetive, ligamenti, fascije, duralni omotač, vaskularna mreža, kost, zglobovi) bez uključenosti korjenova nerava i nerava. Najčešće se javlja usljed ponavljanih (mikro) trauma prethodno navedenih struktura i aktivacije nocioceptora, ali i indirektnih trauma kao što je kompresija od nastalih hematoma, adhezija ili edema. Glavni mehanizmi nastanka su mehaničke lezije navedenih struktura, mišićno istezanje i/ili prenaprezanje (neadekvatan položaj, skolioza, hiperlordoza, kraća noga, displazija i oboljenja kuka, amputacija). Nociceptivna stimulacija iz struktura u području lumbosakralne (LS) kičme, a bez uključenosti korjenova nerava i nerava, može dati somatski preneseni bol u donji ekstremitet i imitirati radikularni bol (pseudoradikularni bol).

2. Neuropatski bol

Neuropatska komponenta bola se javlja usljed hernijacije i.v. diska, foraminalne stenoze, spinalne stenoze, spondilolisteze, osteofitoze, upalnih i neoplastičnih procesa spinalnih struktura, dijabetes melitusa i osteoporotične frakture pršljenkog tijela. Jedan od čestih uzroka NeuB koji se teško liječi je bol koji nastaje nakon neuspjele hirurške intervencije odstranjenja protrudiranog i.v. diska („failed back-surgery syndrome“), a nastaje usljed stvaranja priraslica na mjestu operacije, pritiska od epiduralnih adhezija, infekcije ili rehernijacije. Važnu ulogu u bolesnikovom subjektivnom osjećaju bola igra i prisustvo depresivnosti i anksioznosti.

Neuropatska komponenta bola može da se javi usljed direktne, mehaničke kompresije korijena nerva ili njegovih ovojnica (*mechanical neuropathic root pain*), usljed oštećenja nervnih vlakana zbog degenerativnih promjena diska (*local neuropathic pain*) i usljed

oslobađanja lokalnih medijatora zapaljenja u području degenerisanog diska (*inflammatory neuropathic root pain*) (11). Medijatori zapaljenja kao što su citokini (tumor necrosis factora alfa -TNF-alfa), fosfolipaza A, azotni oksid i drugi, koji potiču iz degenerativno izmijenjenog ili protrudiranog i.v. diska mogu proći i u susjedni region gdje nema direktne mehaničke kompresije i djelovati na susjedne korjenove tako da se može javiti bol i na udaljenom mjestu gdje ne postoji direktna kompresija korijena nerva. Osim iz protrudiranog diska, TNF-alfa se oslobađa i na mjestima rupture anulus fibrosusa i iz fasetnih zglobova, doprinosi daljoj degeneraciji diska što dovodi do *circulus vitiosus* (12). Navedeni mehanizmi NeuB su u osnovi fenomena periferne senzitivacije i oni indukuju promjene na nivou zadnjih rogova kičmene moždine i ascedentnih senzitivnih puteva, što predstavlja centralnu senzitivaciju koja dodatno pojačava subjektivni osjećaj bola.

U cjelini, neuropatska komponenta bola u HLBS je uzrokovana kombinovanim oštećenjem somatosenzornog sistema, počevši od patologije na nivou samih receptora u degenerativno izmijenjenom i.v. disku (tzv. "lokalni NeuB"), preko mehaničke kompresije korijena nerva ("mehanički neuropatski radikularni bol"), do bola posredovanog inflamatornim medijatorima (citokinima i hemokinima) koji potiču iz samog degenerativno izmijenjenog i.v. diska, a koji se šire i u region gde nema nikakve mehaničke kompresije ("infamatorni neuropatski radikularni bol").

NeuB se javlja u neuro-anatomski definisanoj oblasti duž inervacionog područja zahvaćenog korijena živca, najčešće u dermatoskoj distribuciji, sa karakteristikama lancinatnog bola ("probadajući" bol, "razdirući" bol), uz prisutne dizestezijske, i uz jasan i ponovljiv anatomske obazac provokacije bola.

Prisustvo neuropatske komponente bola udruženo je sa većim intenzitetom bola, većim brojem i težim komorbiditetima, smanjenim kvalitetom života i većim troškovima liječenja u odnosu na nociceptivni bol. U studijama je nađeno da su troškovi liječenja bolesnika sa neuropatskom komponentom bola u donjem dijelu leđa za najmanje 67% veći u odnosu na bolesnike koji imaju samo nociceptivni bol (13).

Za razliku od nociceptivnog bola koji je "pozitivni bol" nastao aktivacijom perifernih receptora za bol usljed povrede, bolesti ili inflamacije i predstavlja normalan biološki odgovor na štetne draži, NeuB je "patološki bol" koji nema biološku opravdanost i svrhu. On može trajati godinama poslije vidljivog prolaska oštećenja jer nervni sistem ne funkcioniše normalno i postaje generator bola i u odsustvu bolnog nadražaja. Najvažnije karakteristike NeuB su da je to gotovo uvijek hronični bol (traje najmanje 50% dana tokom tri mjeseca ili duže), ne prolazi spontano, ne reaguje na konvencionalne analgetike (paracetamol i NSAIL), a lijekovi izbora su

tzv. adjuvantni analgetici (antiepileptici i antidepressivi). Navedeni lijekovi su prvo korišteni u liječenju epilepsije i depresije, ali se danas više koriste u liječenju NeuB nego u prvobitnim indikacijama.

3. Mješoviti (nociceptivno-neuropatski) bol

Jasan mješoviti, nociceptivno-neuropatski bol se javlja kod 20-55% bolesnika, a kod još 28% bolesnika uz nociceptivni bol postoji sumnja i na udruženi NeuB. Obje komponente bola je važno prepoznati i liječiti ih odgovarajućim lijekovima (najčešće sa NSAIL i lijekovima za hronični neuropatski bol).

KLINIČKA SLIKA

Tipična klinička prezentacija LBS je bol u donjem dijelu leđa koji se širi niz jednu ili obje noge (radikularni bol sa kvalitetom NeuB, "išijas"), i simptomima i znacima oštećenja korjenova nerava u vidu poremećaja senzibiliteta, motornih slabosti i vegetativnih nadražajnih simptoma koji odgovaraju visini spinalne lezije. Uz navedene simptome i znake može da se javi i

odbrambena reakcija paravertebralne muskulature što može dovesti do antalgичne skolioze i otežanog hoda (14). LBS je često praćen depresivnošću, anksioznošću, poremećajima spavanja i smanjenjem funkcionalne aktivnosti što bolesnicima u značajnoj mjeri smanjuje kvalitet života

1. Nociceptivni (nespecifični) bol u donjem dijelu leđa i radikularni (NeuB) kod LBS

A) Nociceptivni bol u donjem dijelu leđa

Ovaj tip bola se javlja u lumbalnoj regiji, po karakteru je najčešće tup, a javlja se ili pogoršava u određenim položajima ili pri određenim aktivnostima (dugotrajno sjedenje ili stajanje u mjestu, saginjanje, okretanje).

B) Radikularni bol

Radikularni bol je posljedica iritacije ili kompresije senzitivnog korijena jednog od LS spinalnih korjenova, najčešće zbog hernijacije diska. Prvo se oštećuju tanka c-vlakna tako da se rano javljaju bolne senzacije. Bol se javlja obično nakon nekoliko dana od početka bola u donjem dijelu leđa i antalgичne reakcije u LS predjelu. Ovaj bol obično ima dvije vrste senzacija: površni i duboki bol. Površni bol bolesnik jasno lokalizuje na površini kože, on je oštar, sijejavajući, odgovara dermatomu komprimovanog korijena nerva, praćen je parestezijama i dizestezijama. Duboki bol je tup, teško se lokalizuje, bolesnika ga osjeća u dubokim

strukturama odgovarajućeg miotoma. Prestanak bola je obično uslovljen prestankom dalje iritacije ili kompresije i ukazuje na oporavak korijena nerva, što je prognostički povoljno. Međutim, nagli prestanak bola i dalje pogoršanje motornog i senzornog deficita znak su teškog oštećenja korijena nerva koji više ne može da provodi bolne impulse (npr. nakon perioda bolova u području dermatoma L4 ili L5 bolovi se smanjuju, ali nastaje “pad stopala”). Radikularni bol se pojačava prilikom povećanja pritiska likvora u spinalnom kanalu (smijeh, kašalj, kihanje, napinjanje, sjedeći položaj). U ležećem položaju bol u donjem dijelu leđa se smiruje, donekle i bod duž noge, a radikularni bol se često pojačava noću.

Međutim, ovaj bol može da se javi i usljed drugih oboljenja i da imitira radikularni bol (pseudoradikularni bol). Najčešći “imitatori” su oboljenja mišićno-koštanog sistema, oboljenja fasetnih i sakroilijskih zglobova, osteohondroza, trohanterični burzitis, lokalna ili sistemska zapaljenja. Glavna klinička razlika između ova dva bola je u tome što se radikularni bol širi u distribuciji odgovarajućeg dermatoma, najčešće se širi ispod nivoa koljena, dok pseudoradikularni bol ne prati striktno dermatomsku distribuciju i obično je lokalizovan u leđima, kuku i butini, a ne prostire se ispod nivoa koljena. Za razliku od NeuB, nema lancinirajući karakter, po karakteru je tup, u vidu pritiska, rastezanja, bez lancinatnih karakteristika i javlja se području sa nejasnom granicom. Lumbalni bol u istog bolesnika može da bude dvostruk, i radikularni i pseudoradikularni (somatski odražen bol).

Od velike koristi je praćenje jačine bola pomoću jedne od skala za procjenu jačine bola kao što je npr. Vizuelna analogna skala (VAS skala), a jačinu bola treba odrediti prije početka liječenja i pratiti tokom liječenja.

LBS je često praćen depresivnošću, anksioznošću, poremećajima spavanja, smanjenjem funkcionalne aktivnosti, opšte životne i radne sposobnosti što u značajnoj mjeri narušava kvalitet života bolesnika (15).

2. Zaštitna mišićna reakcija na bol

Usljed pojave bola u donjem dijelu leđa javlja se povišenje tonusa leđnih mišića u navedenoj regiji (refleksi spazam PVM) koji je zaštitni mehanizam koji treba da imobilise ovaj dio tijela i da spriječi dalje oštećenje tkivnih struktura i pojavu bola. U PVM dolazi do zaštitnog spazma koji se manifestuje bolom, a dolazi do progresivnog skraćivanja, slabljenja i razvoja fibroze navedenih mišića. Spazam dovodi do fiksacije kičmenog stuba, smanjenja lumbalne lordoze i inverzije u lumbalnu kifoza, a vrlo rijetko dolazi do lumbane hiperlordoze.

Kod asimetričnog spazma dolazi do izmjene u držanju tijela i antalgicne funkcionalne skolioze koja predstavlja dekompresivnu skoliozu koja bi trebalo da smanji kompresiju korijena nerva od prolabirane mase nukleus pulposus ili od izmijenjenog i.v. zgloba. Kod jednog broja

bolesnika odbrambena mišićna reakcija je tako dobro funkcionalna da uz tako izmijenjeno držanje tijela bolesnici mogu obavljati gotovo sve dnevne aktivnosti.

3. Neurološki znaci

Osim subjektivnim simptomima, javljaju se objektivni znaci oštećenja korjenova nerava koji se ispoljavaju kao poremećaj površnog senzibiliteta, motorni poremećaji (sniženi ili ugašeni mišićni refleksi, slabost odgovarajućih mišića) i poremećaji dubokog senzibiliteta.

Motorni poremećaji se manifestuju sa slabljenjem mišićne snage, tonusa i atrofije u odgovarajućem miotomu. Mišići imaju polisegmentalnu inervaciju, ali je obično jedan korijen dominantan. Najčešće su zahvaćeni korijeni L5 i S1, potom L4 pa najveća pažnja treba da se posveti ispitivanju snage ekstenzora prstiju (korijen L5), fleksora prstiju (korijen S1), dorzalnoj fleksiji stopala (korijen L4 i u manjoj mjeri korijen L5), peronealnim mišićima (korijen L5). Sniženi ili ugašeni patelarni refleks ukazuje na oštećenje prvenstveno korijena L3 (L4), a snižen ili ugašeni Ahilov refleks ukazuje na kompresiju korijena S1.

Subjektivni osjećaj hladnoće u donjem dijelu kičme i duž noge posljedica je vegetativnih nadražajnih simptoma usljed iritacije simpatičkih vlakana zahvaćenog korijena nerva sa posljedičnim vazomotornim poremećajima. Vazokonstrikcijom se objašnjava pojačanje bola na hladnoći, pri uzbuđenju i opštoj psihološkoj preosjetljivosti, a takođe i prilikom promjena meteoroloških prilika.

DIJAGNOSTIKA LBS

Dijagnoza LBS se zasniva na anamnezi i pregledu bolesnika, a kod pojedinih bolesnika neophodno je provesti dodatna, prvenstveno neuroradiološka i elektrofiziološka ispitivanja (NMR lumbosakralne kičme i EMNG pregled).

Anamneza

Prilikom uzimanja anamneze neophodno je uspostaviti dobar kontakt i komunikaciju sa bolesnikom, steći uvid u potencijalne uzroke, težinu bolesti i psihosocijalni status bolesnika. Neophodno je obratiti pažnju na početak bolesti (naglo ili postepeno), lokalizaciju bola (bol u donjem dijelu leđa, bol u distribuciji dermatoma), trajanje bola, intenzitet i kvalitet bola, faktore koji pogoršavaju bol (stajanje u mjestu, dugotrajno sjedenje, saginjanje, okretanje, kašalj, napinjanje), okolnosti koje smanjuju bol (mirovanje), aktivnosti koje bol ometa, prethodno liječenje i na druge simptome koji se javljaju osim bola.

Kod svakog bolesnika je na samom početku ispitivanja neophodno obratiti pažnju na simptome i znake vezane za upozoravajuće faktore, tzv. znakove crvene zastavice ("red flags")

koji predstavljaju potencijalno ozbiljna stanja specifičnog uzroka koja zahtijevaju dodatna, hitna ispitivanja. Ozbiljni, specifični uzroci LBS, simptomi i znaci koji na njih upozoravaju su prikazani na tabeli br. 2.

Tabela broj 2. Crvene zastavice kod LBS (“red flags”)

| Crvene zastavice kod LBS (“red flags”) | |
|--|--|
| Karcinom | karcinom u anamnezi, neočekivani gubitak na težini, noćni bol ili bol za vrijeme odmora, bolesnici mlađi od 20 ili stariji od 50 godina |
| Spinalna infekcija | stalna febrilnost, intravenski narkomani, skorašnja bakterijska infekcija, imunokompromitovani bolesnici, bol za vrijeme odmora |
| <i>Cauda equina syndrome</i> | inkontinencija ili retencija urina, anestezija po tipu “sedla”, smanjenje tonusa analnog sfinktera, slabost u nogama, progresivni neurološki deficit |
| Velika kompresija korijena nerva | jak radikularni bol, velika mišićna slabost, “pad” stopala |
| Prijelom pršljena | dugotrajna upotreba kortikosteroida, blaga trauma kod starijih od 50 godina, stariji od 70 godina, osteoporoza u anamnezi, skorašnja trauma u bilo kojoj životnoj dobi |
| Aneurizma abdominalne aorte | pulsirajuća masa u abdomenu, aterosklerotske promjene na krvnim sudovima, noćni bol ili bol za vrijeme odmora, stariji od 60 godina |

Neophodno je prepoznati i tzv. znakove žute zastavice (“yellow flags”) koji se odnose na psihosocijalne faktore koji doprinose hronifikaciji bolova, značajno otežavaju prognozu bolnog stanja, i sa njim povezanu onesposobljenost oboljelog. Najvažnij psihosocijalni faktori i sa njima povezani simptomi prikazani su u tabeli broj 3 (16,17).

| Žute zastavice kod LBS (“yellow flags”) | |
|---|---|
| Psihološki faktori | depresivnost, anksioznost, duboka zabrinutost, nesrazmjerno veliki strah ili vjerovanje o ozbiljnosti bolesti, nerealna očekivanja od liječenja |
| Faktori povezani sa poslom | veliki fizički zahtjevi na poslu, nezadovoljstvo poslom, stres, slaba socijalna podrška, mala očekivanja o sposobnosti da se vrati na posao, preveliki zahtjevi, strah od ponavljanja povrede |

| | |
|--------------------|---|
| Socijalni faktori | izolacija, nerazumijevanje od kolega na poslu, problemi sa osiguranjem, porodični problemi, dugotrajnu sudski procesi ili odštetni zahtjevi, porodični problemi |
| Neurološki razlozi | ranija epizoda LBS, težina bola |

Fizikalni pregled

Inspekcijom se posmatraju opšti aspekt, držanje bolesnika, hod (antalgican, gegav, hod ne petama i prstima), kičmeni stub (funkcionalna skolioza, gubitak lumbalne lordoze). Treba obratiti pažnju na eventualno prisustvo psorijatičnih promjena na koži, promjena po tipu eritema nodosum (u sklopu sistemske bolesti ili karcinoma), promena “cafe-au-lait spots (u neurofibromatoze), kožnih vezikula u sklopu herpes zostera, tragova uboda igle kod narkomana, limfadenopatije, hipertrichoze u lumbalnom regionu kod spina bifide i dr.

Palpacijom se ispituje tonus i osjetljivost paravertebralnih mišića, a pritisak u području i.v. prostora (najčešće L4-L5 i L5-S1) ukazuje na diskalnu genezu bola.

Ispituju se aktivna i pasivna pokretljivost lumbalne kičme, eventualna pojava bola i simetrija pojedinih pokreta.

U neurološkom pregledu ispituju se trofika mišića, mišićna snaga, mišićni refleksi, površni i duboki senzibilitet i provode specifični testovi istezanja. Navedeni testovi istezanja služe za potvrdu afekcije korjenova nerava ili specifičnih regionalnih struktura kao što su testovi za sakroilijačni zglobovi ili za sindrom piriformisa. Od testova istezanja, najvažniji je **Lazarevićev test (Lasegue test)** koji se izvodi tako da se bolesniku koji leži na leđima ispružena noga podiže od podloge. Smatra se specifično pozitivnim ukoliko se bol potencira u opsegu od 30-70 stepeni elevirane noge od postelje (lezija korjenova L4-S1). Do 30 stepeni nema istezanja korjenova nerava, a iznad 70 stepeni nastaju kompenzatorni pokreti slabinske kičme i kukova. Kod pozitivnog direktnog testa bol se javlja ili pojačava na bolesnoj strani. Nisko senzitivan, ali visoko specifičan je i kontralateralni Lazarevićev znak koji označava pojačanje bola pri istezanju asimptomatske noge i ukazuje na teže oštećenje i/ili lošiju prognozu. Lazarevićev test ima senzitivnost od 91%, a specifičnost 26%. Zbog niske specifičnosti, negativan test ne isključuje hernijaciju diska. **Bragardov test** je modifikacija Lazarevićevog testa kod kojega se dodatno izvodi dorzalna fleksija ekstenzirane i podignute noge što provocira ili pojačava bol na bolesnoj strani.

Test istezanja u pronaciji se odnosi na elevaciju bolne noge dok pacijent leži potrbuške i on je indikativan za visoku L2 i L3 radikulopatiju.

U diferencijalnoj dijagnozi slabinskog bola od bola porijekla iz sakroilijakalnog (SI) zgloba koriste se različiti testovi (Mennelov test, Gaenslenov test, Patrikov test, test stresa na SI zglob savijanjem koljena prema ramenu i test iritacije/pritiska na SI zglob).

Na osnovu testova istezanja korijena nerva kojima se provocira ili pojačava bol može se pretpostaviti nivo diskalne lezije i odnos prema korijenu nerva. Ako se prilikom istezanja korijena nerva provocira ili pojača bol u krstima, to nam ukazuje na (para)medijalnu orijentaciju hernije diska, a bol duž cijele noge ukazuje na foraminalnu protruziju. Klinički pregled je dovoljan da se postavi simptomatska dijagnoza lezija određenog korijena nerva, ali se ne može odrediti etiologija lezije.

Procjena kvaniteta i kvaliteta bola

Osim lokalizacije, trajanja, i distribucije bola, neophodno je procijeniti jačinu bola pomoću jedne od unidimenzionalnih skala skala kao što su Vizuelna analogna skala (*Visual Analog Scale* – VAS), Verbalna skala (*Verbal Rating Scale* – VRS) ili Numerička skala (*the Numerical Rating Scale* - NRS). Vidjeti poglavlje »Metode procjene bola.«

Unidimenzionalne skale su pogodne za mjerenje jačine akutnog bola, međutim, hronični bol je mnogo složeniji i u navedenom slučaju su mnogo bolje multidimenzionalne skale jer hronični bol najčešće nije konstantan, ima česte epizode tzv. proboja bola čija jačina probija kontrolu bola koja je uspostavljena analgezijom (prolazno pogoršanje bola). U navedenim slučajevima, neophodno je odrediti intenzitet obje komponente bola posebno (18).

Za razliku od gore navedenih jednodimenzionalnih skala (VAS, VRS, NRS) koje se zasnivaju samo na procjeni jačine bola, višedimenzionalne skale pored jačine bola procjenjuju i lokalizaciju bola, uticaj bola na svakodnevne aktivnosti, raspoloženje, zadovoljstvo i uživanje u životu. Ove skale daju značaja ne samo jačini bola, već i funkcionalnosti bolesnika (fizičko, psihičko i socijalno funkcionisanje). Najčešće se koriste *McGill Pain Questionnaire* – MPQ), Kratak upitnik o bolu (*Brief Pain Inventory* – BPI), Upitnik za procjenu opšteg zdravstvenog stanja prema Karnofskom, *Neuropathic Pain Symptoms Inventory* i *Neuropathic Pain Questionnaire*. Vidjeti poglavlje »Metode procjene bola.«

U cilju dijagnostike NeuB razvijeno je dosta upitnika, a najčešće se koriste *The Leeds Assesment of Neuropathic Symptoms and Signs scale* (LANSS), *Pain-DETECT Questionnaire* (PD-Q) i *Douler Neuropathique en 4 questions* (DN4). Navedeni upitnici imaju visoku

senzitivnost i specifičnost (80-90%), i korisna su metoda za dijagnostiku neuropatske komponente bola. Međutim preostaje 10-20% bolesnika koji imaju kliničku dijagnozu NeuB, a “lažno negativan nalaz” na upitniku što govori u prilog značaja kliničkog nalaza u svakodnevnom radu. Jedan broj bolesnika se može svrstati u grupu sa mogućom neuropatskom komponentom bola čija će se dijagnoza možda potvrditi drugim dopunskim testovima. Detalje o primjeni upitnika u dijagnostici NeuB vidjeti u poglavlju »Metode procjene bola.«

Dopunske dijagnostičke procedure

Kod jednog broja bolesnika neophodno je uraditi dodatna ispitivanja, naročito u ranoj fazi bolesti kod isključivanja “red flag” uzroka LBS, kod bolesnika koji imaju motorne slabosti, (“pad” stopala...), smetnje sa kontrolom sfinktera, i kod bolesnika koji imaju jake bolove koji traju duže od 6-8 nedelja i pored adekvatnog konzervativnog liječenja. Dodatna ispitivanja uključuju ju neuroradiološka, elektrofiziološka i laboratorijska ispitivanja.

Laboratorijska dijagnostika

Ukoliko ne postoji sumnja na malignitet, infekciju ili zapaljensku reumatsku bolest (“red flag”) laboratorijski nalazi su nespecifični i ne mogu pomoći u postavljanju dijagnoze LBS. Ukoliko postoji sumnja na jedno od gore navedenih stanja, neophodno je uraditi odgovarajuća ispitivanja.

Neuroradiološka dijagnostika

Među neuroradiološkim (“neuroimaging”) metodama, metoda izbora je NMR LS dijela kičme jer najbolje prikazuje koštane i mekotivne strukture, a u slučaju kontraindikacija za njeno izvođenje, preporučuje se CT pomenute regije. Međutim, neophodno je istaći da su do sada sprovedene studije pokazale slabu korelaciju između nalaza na ovim pregledima i kliničkih simptoma (19,20). Nalaz na NMR ili CT pregledu lumbosakralne kičme je često nespecifičan i danas nema čvrstih dokaza da rutinsko sprovođenje ovih pregleda utiče na terapijsku odluku ili ishod bolesti (19). Pri interpretaciji NMR ili CT nalaza LS kičme neophodna je klinička korelacija jer postoji visoka učestalost hernijacija diska i kod asimptomatskih osoba (21% asimptomatskih osoba u dobi od 20-29 godina i 37% asimptomatskih osoba u dobi od 60-80 godina) (21).

Elektrofiziološka dijagnostika

EMNG ispitivanjem može da se utvrdi nivo lezije (koji korjenovi nerava su zahvaćeni), stepen lezije i aktuelnost lezije (akutna ili hronična lezija) i da se razlikuju radikularne lezije od drugih oboljenja perifernog nervnog sistema. Neophodno je naglasiti da je ova metoda korisna isključivo u slučajevima afekcije debelih i motornih vlakana.

Procjena funkcionalnosti i kvaliteta života

Postoje brojni multidimenzionalni i bolest specifični upitnici kojima se procjenjuje funkcionalna sposobnost i kvalitet života bolesnika sa HLBS. Često se koriste *Roland-Morris Low Back Pain Measure* (RM), *Oswestry Low Back Pain Disability Index* (ODI), a za procjenu kvaliteta života Standardna zdravstvena anketa - kratka forma (SF-36).

LIJEČENJE LBS

Uprkos velikom napetku bazičnih istraživanja, farmaceutske industrije, različitih fizikalnih, interventnih i hiruških procedura, liječenje LBS, naročito HLBS je i dalje insuficijentno za veliki broj bolesnika dovodeći do subjektivnih patnji, smanjenja funkcionalane i radne sposobnosti i velikog izostajanja sa posla. Prije početka liječenja treba procijeniti jačinu bola (upotrijebiti jednu od skala za procjenu jačine bola), odrediti patofiziološke mehanizme nastanka bola (mješoviti, tj. nociceptivno-neuropatski bol, nociceptivni ili NeuB), procijeniti funkcionalnost bolesnika i psihosocijalne faktore koji mogu uticati na bolest (biopsihosocijalni pristup). Terapijske mogućnosti se mogu podijeliti na konzervativni, interventni i hirurški pristup.

A) Konzervativno liječenje LBS

Konzervativno liječenje se sastoji iz primjene lijekova, edukacije bolesnika, primjene fizikalne terapije, kognitivno bihevioralne terapije (KBT) i komplementarnih metoda. Cilj liječenja je smanjenje bola, pridruženih smetnji i poboljšanje funkcionalnosti bolesnika.

Kod bolesnika sa HLBS i izraženim psihosocijalnim poremećajima preporučuje se multidisciplinarna/ interdisciplinarna rehabilitacija (MDR) koja se provodi timski, u specijalizovanim ustanovama (22).

1. Liječenje nociceptivnog bola kod IBS

U liječenju LBS preporučuju se nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAL) u što manjim neophodnim dozama i što kraće, uz zaštitu sluznice želuca i praćenje mogućih neželjenih efekata. Nema konzistentnih nalaza vezano za primjenu opioida, a paracetamol i kortikosteroidi za sistemsku upotrebu se ne preporučuju, iako se empirijski daju u slučajevima kada nema poboljšanja na uobičajeno liječenje. Mišićni relaksanti iako kontroverzni, opravdani su u slučajevima kada je ALBS praćen spazmom PVM.

2. Liječenje LBS sa neuropatskom komponentom bola

Današnji terapijski vodiči za lečenje NeuB preporučuju multimodalni terapijski pristup ovim bolesnicima koji obuhvata farmakoterapiju kao simptomatski tretman za ublažavanje bola, kombinovano sa nefarmakološkim procedurama, kao što su fizikalna i

psihosocijalna/bihevioralna terapija. Izbor lijeka treba da bude određen individualno, na osnovu prirode i težine bola, prisustva komorbiditeta (depresivnost, anksioznost, poremećaj spavanja), prisustva potencijalnih neželjenih efekata ili interakcija sa drugim lijekovima koje bolesnik uzima, rizika od adicije i cijene terapije (23,24). Međutim, ovi vodiči po pravilu ne daju specifične preporuke za liječenje oboljelih sa neuropatskom komponentom bola u sklopu HLBS.

Najvažniji lijekovi u liječenju NeuB su iz grupe antiepileptika i antidepresiva, potom opioidi i topikalni (lokalni) anestetici. Međutim, neophodno je naglasiti da su dokazi o efikasnosti lijekova za NeuB kod HLBS umjereni, što se objašnjava prije svega slabom selekcijom bolesnika sa HLBS kod kojih postoji i neuropatska komponenta bola, ali i relativnom refraktarnošću NeuB uopšte, gdje se stopa pozitivnog odgovora na primijenenu terapiju kreće od 30 do 50%.

Od **antidepresiva** primjenjuju se triciklični antidepresivi (amitriptilin) i inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina (duloksetin, venlafaksin). Oni su naročito pogodni kod bolesnika sa HLBS i komorbiditetima u vidu depresivnosti, anksioznosti ili poremećaja spavanja (24,25).

Iz grupe **antikonvulziva**, primjenjuju se gabapentin i pregabalin koji djeluju analgetski, antikonvulzivno i anksiolitički (24,26,27). Njihova velika prednost je što ne stupaju u interakcije sa drugim lijekovima što ih čini naročito pogodnim za liječenje bolesnika koji imaju dosta komorbiditeta i uzimaju dosta drugih lijekova (antihipertenzivi, antidijabetici, statini, antiagregacioni lijekovi...).

Lijekovi iz grupe **opioida** nisu početna opcija za lečenje HLBS, a studije su potvrdile da je njihov efekat u liječenju HLBS umjeren i malo bolji u poređenju sa placebom. Oni se generalno ne preporučuje za nemaligna bolna stanja, prije svega zbog razvoja tolerancije i zavisnosti. Najčešće se primjenjuje tramadol koji je slab opioid dvojnog mehanizma djelovanja. Sa jedne strane on je blag agonista μ -opiodnih receptora, a sa druge strane inhibitor preuzimanja serotonina i noradrenalina, a njegova prednost u odnosu na druge opioide je blaži sedativni efekat, kao i manji rizik od stvaranja zavisnosti. Noviji opioid tapentadol ima takođe dvojni mehanizam djelovanja. Slično tramadolu, on je blag agonista μ -opiodnih receptora i istovremeno inhibitor preuzimanja noradrenalina, a efikasan je u liječenju i nociceptivne i neuropatske komponente bola u HLBS (28,29).

Od **topikalnih lijekova** primjenjuju se lidokain i kapsaicin. Prednost topikalnih lijekova je njihova dobra podnošljivost, odsustvo sistemskih neželjenh efekata jer se minimalno resorbuju sa mjesta primjene, odsustvo interakcija sa drugim lijekovima, a najčešći neželjeni

efekti su različite lokalne kožne reakcije na mjestu njihove primjene. Lidokain se primjenjuje u obliku 5% flastera koji aplikuje sam bolesnik svakodnevno u periodu do 12h dnevno. Ova terapija je u kliničkim studijama kod bolesnika sa HLBS dala značajne rezultate, ali je za pozitivan dugoročni efekat potrebno primjenjivati terapiju od 3 do 7 mjeseci (30). Kapsaicin 0,05% krema se nanosi na bolno mesto do 3 puta dnevno, dok se 8% “peč” primjenjuje isključivo od strane ljekara, u periodu od 30 do 60 minuta, ne češće od jednom u tri mjeseca. U kliničkoj praksi se “peč” pokazao kao visoko efikasna terapija koja se dobro podnosi, naročito kod bolesnika kod kojih bol traje kraće od 6 mjeseci, a značajno se smanjuje potreba za uzimanjem drugih lijekova za kupiranje bola (31).

Generalno, veliki broj bolesnika sa HLBS ispoljavaju značajnu refrakternost na svu primijenjenu terapiju, što nameće jasnu potrebu za pronalaženjem novih, efikasnijih terapijskih opcija. Imajući u vidu da su kod HLBS često prisutne i nociceptivna i neuropatska komponenta bola, optimalna terapijska opcija bi svakako bila kombinovana terapija lijekovima sa različitim mehanizmima delovanja (32), međutim, kombinovana primjena različitih lijekova povećava rizik od njihove interakcije i pojave neželjenih efekata.

b) Edukacija podrazumijeva informisanje bolesnika o samoj bolesti, dijagnostičkim pregledima, mogućnostima liječenja i prognozi. Naročito je važna edukacija bolesnika o pravilnim i zaštitnim položajima i pokretima tijela u svakodnevnom životu i radu (izbjegavanje savijanja, podizanja tereta) i spavanju. Potrebno je podržati bolesnika da se vrati svakodnevnim aktivnostima što je prije moguće i da ostane aktivan (engl. *living well*). Obzirom da veliki broj bolesnika na poslu radi za računarom, treba im skrenuti pažnju da pri radu na računaru ekran bude u visini očiju, ugao u laktu i koljenu da bude 90 stepeni, a dodatno rasterećenje kičmenog stuba može se postići korišćenjem rasteretnog jastučeta pri sjedenju i obucom sa šok absorberima pri hodu.

c) Fizikalna terapija

Fizikalno liječenje se započinje onda kada pokreti bolesnika ne dovode do pojačanja bola, naročito ne do antalgicnih posturalnih reakcija. Primjenjuju se različiti modaliteti: kineziterapija, elektroterapija, hidroterapija, magnetoterapija, laseroterapija, helioterapija, termoterapija sa analgetičkim, fibrinolitičkim i spazmolitičkih dejstvom. Terapijske vježbe se provode pod nadzorom fizioterapeuta prema potrebama i sposobnostima bolesnika. Uglavnom su to biomehaničke, aerobne i kombinovane vježbe, a njihova efikasnost je dokazana. Cilj fizikalne terapije je da smanji bol, popravi funkciju i podrži aktivnost bolesnika, a naročito se preporučuje kod bolesnika koji imaju snažnije i dugotrajnije bolove, udružene komorbiditete i/ili veći stepen funkcionalne nesposobnosti (33,34).

d) Kognitivno bihevioralna terapija (KBT)

KBT ima pozitivan uticaj na jačinu bola, doživljaj teškoća u vezi sa bolom, depresivnost, i uopšteno, poboljšava kvalitet života, naročito kada se primjenjuje u sklopu multidisciplinarnе rehabilitacije. Ova psihološka terapija ponašanja i shvatanja zasniva se na učenju i promjeni ponašanja. Nerealistični, pretjerani i netačni stavovi i uvjerenja nalaze se u osnovi maladaptivnih emocionalnih i bihevioralnih odgovora na bol. Najneadekvatniji kognitivni doživljaj je katastrofizam koji se izražava bespomoćnošću, stalnim mislima o bolu i doživljaju bola kao ekstremne prijetnje, posebno kada je povezan sa depresijom i funkcionalnom nesposobnošću.

e) Inovativne metode

Od inovativnih metoda koriste se biološka terapija, antibiotici, vitamin D, lokalne primene glukozamin sulfata, faktora rasta, inhibitora citokina, matičnih ćelija, transplantiranih hondrocita i biomaterijala za uvećanje diskusa, bez dovoljno podataka o efikasnosti i neželjenim efektima.

f) Komplementarne metode

Od komplementarnih metoda primjenjuju se akupunktura, različite mobilizacione tehnike u ALBS, primjena joge u HLBS, i vježbe poboljšanja funkcije duha i tijela (engl. *Mind body interventions*). Posljedne navedene vježbe su heterogena grupa intervencija upravljena ka promjeni mentalnog ili emocionalnog stanja bolesnika ili koristi voljno kontrolisan pokret uz usmjerenu pažnju i time izazove defokusiranje i relaksaciju. Navedene vježbe se dosta preklapaju sa postojećim terapijama poput tehnike relaksacija, KBT, biofeedbacka i klasičnog vježbanja.

Glavna karakteristika konzervativnog liječenja je veliki broj nefarmakoloških metoda, sa niskim i srednjim stepenom preporuka koje se razlikuju u dostupnim vodičima, meta-analizama i revijalnim prikazima uglavnom zbog različitih kriterijuma procjene kliničke efikasnosti pa izbor jedne od navedenih metoda često zavisi od njene dostupnosti i afiniteta samog bolesnika. Svakako treba imati u vidu pri izboru ne-farmakološkog metoda negativne preporuke.

Važna preporučka konzervativnog liječenja je rana usmjerenost ka fizičkoj aktivaciji i prevenciji faktora hroniciteta, uz individualnu selekciju dodatnih metoda prema jačini bola i udruženim smetnjama.

B) Interventne metode u liječenju LBS

Kod bolesnika sa neuspješnim konzervativnim liječenjem, naročito kod jakog radikularnog bola, koristi se epiduralna infiltracija kortikosteroida ili anestetika sa umjerenim kratkotrajnim efektom koji traje do 3 meseca (34). Kod HLBS preporučuju se specifične interventne metode ablativnog ili neuromodulatornog dejstva. Kod upornog radikularnog bola koji perzistira i nakon hiruške intervencije indikovana je implantacija spinalnih stimulatora kičmene moždine (35,36).

C) Hirurško liječenje LBS

Indikacije za hitno operativno lečenje su pojava sindroma kaude ekvine i izražen progresivni motorni deficit. Neuspešno konzervativno liječenje i perzistiranje značajnih bolova i nakon 3-6 meseci adekvatnog liječenja indikacija su za hirurško lečenje. U zavisnosti od uzroka bola, primenjuje se mnoge tehnike poput discektomije, laminektomije, uz primenu fuzije ili arteficialnih diskusa, kao i minimalno invazivne tehnike.

Integrirani interdisciplinarni biopsihosocijalni terapijski pristup

Ovaj pristup se zasniva na činjenici da je hronični bol, a naročito HLBS jedan kompleks bioloških, psiholoških i socijalnih dimenzija i njihovih interakcija. Biopsihosocijalni terapijski koncept predstavlja program rehabilitacije sa ciljem da se smanji ili otkloni bol, poboljša funkcionalnost (fizička, psihološka i socijalna) i kvalitet života. Ovaj pristup zahtijeva timski rad (fizijatar, neurolog, reumatolog, fizioterapeut, radni terapeut, psiholog, socijalni radnik, nekada i specijalista medicine bola) na jednom mjestu kao interdisciplinarni tim. Biopsihosocijalni pristup obuhvata kombinaciju somatskih (ergonomska edukacija, vježbe, vježbe istezanja, drugi fizikalni modaliteti) i psiholoških intervencija (kognitivno-bihevioralni pristup, vježbe poboljšanja funkcije duha i tijela - engl. *mind body*). Navedeni pristup zahtijeva dobru saradnju i komunikaciju bolesnika i članova tima što značajno doprinosi uspjehu liječenja.

LITERATURA:

1. Bogduk N. On the definitions and physiology of back pain, referred pain, and radicular pain. *Pain* 2009;147(1-3):17-19.
2. Boden SD, Davis DO, Dina TS, Patronas NJ, Wiesel SW. Abnormal magnetic-resonance scans of the lumbar spine in asymptomatic subjects. *J Bone Joint Surg Am* 1990;72:403-408.
3. Chou R, Fu R, Carrino JA, Deyo R. A. Imaging strategies for low-back pain: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009;373(9662):463-472.

4. Adamson J, Hunt K, Nazareth I. The influence of socio-demographic characteristics on consultation for back pain--a review of the literature. *Fam Pract* 2011;28:163–171.
5. Kaplan W, Wirtz VJ, Mantel- Teeuwisse A, Stolck P, Duthey B, Laing R. Priority medicines for Europe and World: 2013 update. World Health Organisation: Geneva, Switzerland. Available from http://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/MasterDocJune28_Final-Web.pdf?ua=1 2013
6. Itz CJ, Geurts JW, van Kleef M, Nelemans P. Clinical course of non-specific lowback pain: a systematic review of prospective cohort studies set in primary care. *Eur J Pain* 2013;17:5–15.
7. [Airaksinen O](#), [Brox JI](#), [Cedraschi C](#), [Hildebrandt J](#), [Klüber-Moffett J](#), [Kovacs F](#) et al. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J* 2006;15(2):192–300.
8. Morlion B. Chronic low back pain: pharmacological, interventional and surgical strategies. *Nat Rev Neurol* 2013;9:462–473.
9. Institute for Health Metrics and Evaluation. *The Global Burden of Disease: Generating Evidence, Guiding Policy*. (Institute for Health Metrics and Evaluation, 2013).
10. Hoy D, March L, Brooks P, Blyth F, Woolf A, Bain C, et al. The global burden of low back pain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:968-974.
11. Freynhagen R, Baron R, Tölle T, Stemmler E, Gockel U, Stevens M, Maier C. Screening of neuropathic pain components in patients with chronic back pain associated with nerve root compression: a prospective observational pilot study (MIPORT). *Curr Med Res Opin* 2006; 22(3):529-537.
12. Freynhagen R, Baron R. The evaluation of neuropathic components in low back pain. *Curr Pain Headache Rep* 2009;13:185–190.
13. Murata Y, Onda A, Rydevik B, Takahashi K, Olmarker K. Selective inhibition of tumor necrosis factor-alpha prevents nucleus pulposus-induced histologic changes in the dorsal root ganglion. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004;29(22):2477-2484.
14. Schmidt CO, [Schweikert B](#), [Wenig CM](#), [Schmidt U](#), [Gockel U](#), [Freynhagen R](#) et al. Modelling the prevalence and cost of back pain with neuropathic components in the general population. *Eur J Pain* 2009;13:1030–1035.
15. Van Boxem K, Cheng J, Patijn J, Van Kleef M, Lataster A, Mekhail N. and all. Lumbosacral Radicular Pain. *Pain Practice* 2010;10:339-358.

16. Dagenais S, Tricco AC, Haldeman S. Synthesis of recommendations for the assessment and management of low back pain from recent clinical practice guidelines. *Spine J* 2010;10(6):514-529.
17. Nicholas MK, Linton SJ, Watson PJ, Main CJ, "Decade of the Flags" Working Group. Early identification and management of psychological risk factors ("yellow flags") in patients with low back pain: a reappraisal. *Phys Ther* 2011;91(5):737-753.
18. Cruccu G, Anand P, Attal N, Garcia-Larrea L, Haanpää M, Jorum E. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. *Eur J Neurol* 2004;11:153-162.
19. Chou R, Qaseem A, Snow V, Casey D, Cross JT Jr, Shekelle P, Owens DK; Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians; American College of Physicians; American Pain Society Low Back Pain Guidelines Panel. Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med* 2007;147(7):478-491.
20. Ahmed M, Modic MT. Neck and low back pain: neuroimaging. *Neurol Clin* 2007;25(2):439-471.
21. Boden SD, McCowin PR, Davis DO, Dina TS, Mark AS, Wiesel S. Abnormal magnetic-resonance scans of the lumbar spine in asymptomatic subjects. *J Bone Joint Surg* 1990;72:1178-1184.
22. Kamper SJ, Apeldoorn AT, Chiarotto A, Smeets RJ, Ostelo RW, Guzman J et al. Tulder MW Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 9:CD00096316.
23. Baron R, Binder A, Attal N, Casale R, Dickenson AH, Treede RD. Neuropathic low back pain in clinical practice. *Eur J Pain* 2016;20:861-873.
24. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;14:162-173.
25. Dharmshaktu P, Tayal V, Kalra BS. Efficacy of antidepressants as analgetics. A review. *J Clin Pharmacol* 2012;52:6-17.
26. Baron R, Freynhagen R, Tolle TR, Cloutier C, Leon T, Murphy TK, Phillips K. A0081007 Investigators. The efficacy and safety of pregabalin in the treatment of neuropathic pain associated with chronic lumbosacral radiculopathy. *Pain* 2010;10:420-427.

27. Mathieson S, Maher CG, McLachlan AJ, Latimer J, Koes BW, Hancock MJ, Harris I, Day RO, Pik J, Jan S, Billot L, Lin CW. PRECISE-pregabalin in addition to usual care for sciatica: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2013;14:213.
28. Galvez R, Schafer M, Hans G, Falke D, Steigerwald I. Tapentadol prolonged release versus strong opioids for severe, chronic low back pain: Results of an open-label phase 3b study. *Adv Ther* 2013;30:229-259.
29. Baron R, Martin-Mola E, Muller M, Dubois C, Falke D, Steigerwald I. Effectiveness and safety of tapentadol prolonged release (PR) versus a combination of tapentadol PR and pregabalin for the management of severe, chronic low back pain with a neuropathic component : A randomized, double-blind, phase 3b study. *Pain Pract* 2015;15:455-470.
30. Casale R, Polati E, Schweiger V, Coluzzi F, Bhaskar A, Consalvo M. Localized neuropathic pain-5% lidocaine medicated patch as a first-line treatment and as add-on therapy: Literature review and personal experience. *Minerva Med* 2014;105:177-195.
31. Maihofner CG, Heskamp MI. Treatment of peripheral neuropathic pain by topical capsaicin: Impact of pre-existing pain in the QUEPP-study. *Eur J Pain* 2014;18:671-679.
32. Romano CL, Romano D, Lacerenza M. Antineuropathic and antinociceptive drugs combination in patients with chronic low back pain: A systematic review. *Pain Res Treat* 2012;2012:154781. doi: 10.1155/2012/154781. Epub 2012 Apr 26.
33. National Institute for Health and Care Excellence. Low back pain and sciatica in over 16s: assessment and management (NICE guideline NG59). Full guideline 2016. London : National Institute for Health and Care Excellence National Institute for Health and Care Excellence. Low back pain and sciatica in over www.nice.org.uk/guidance/ng59/evidence. 2016.
34. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forcica MA. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166(7):514-530.
35. Dworkin RH, O'Connor AB, Kent J, Mackey SC, Raja SN, Stacey BR, Levy RM, Backonja M, Baron R, Harke H, Loeser JD, Treede RD, Turk DC, Wellas CD. Interventional management of neuropathic pain. *NeuPSIG recommendations; Pain* 2013;154: 2249-2261.
36. Hussain A, Erdek M. Interventional pain management for failed back surgery syndrome. *Pain Pract* 2014;14:64-78.

NEUROPATSKI BOL

Z. Vukojević

Neuroptski bol (NeuB) je prema definiciji Međunarodnog udruženja za istraživanje bola (*International Association for the Study of Pain – IASP*) bol koji nastaje kao direktna posljedica lezije ili oboljenja somatosenzornog sistema (1). Važno je naglasiti da NeuB nije jedna pojedinačna bolest već jedan sindrom koji se sastoji od specifičnih simptoma i znakova različite etiologije. Dugo godina je ova vrsta bola bila nepoznanica za ljekare, a najvažnija istraživanja su započeta prije dvadesetak godina što je kasnije dovelo do sintetisanja novih lijekova za njegovo liječenje.

Prema mjestu lezije somatosenzornog sistema NeuB može da se podijeli na periferni NeuB (lezija/oboljenje perifernog nerva, nervnog pleksusa, zadnjeg gangliona i korijena živca) i centralni NeuB (lezija/oboljenje mozga ili kičmene moždine), pri čemu je periferni NeuB značajno češći, važniji, i bolje proučen od centralnog NeuB (2). NeuB može da se javi zajedno sa nociceptivnim bolom (mješoviti bol), a u kliničkoj praksi se to najčešće dešava kod hroničnog lumbalnog bolnog sindroma.

Prevalencija NeuB iznosi 7-8%, što je značajno manje u odnosu na nociceptivni bol, međutim NeuB je mnogo teži i tvrdokorniji za liječenje od nociceptivnog bola. U kliničkoj praksi on je često neprepoznat, nedovoljno liječen, udružen sa patnjom, funkcionalnom onesposobljenosti, gubitkom radne sposobnosti, životne i radne energije, što sve zajedno doprinosi značajnom pogoršanju kvaliteta života bolesnika, kao i visokim troškovima liječenja za samog bolesnika i fondove osiguranja (3).

Najvažnije karakteristike neuropatskog bola:

1. **NeuB je “patološki bol”** koji nema biološku opravdanost i svrhu, za razliku od nociceptivnog bola koji je “pozitivni bol” nastao aktivacijom perifernih receptora za bol usljed povrede, bolesti ili inflamacije i predstavlja normalan biološki odgovor na štetne draži.
2. NeuB je skoro uvijek hroničan (traje najmanje 50% dana tokom tri mjeseca ili duže).
3. Može trajati godinama poslije vidljivog prolaska oštećenja jer nervni sistem ne funkcioniše normalno i postaje generator bola i u odsustvu bolnog nadražaja.
4. Ne prolazi spontano.
5. Ne reaguje na konvencionalne analgetike (paracetamol i nesteroidne antiinflamatorne lijekove - NSAIL).
6. Lijekovi izbora su tzv. adjuvantni analgetici (antiepileptici i antidepresivi). Navedeni lijekovi su prvo korišteni u liječenju epilepsije i depresije, ali se danas znatno češće koriste u liječenju NeuB nego u prvobitnim indikacijama.

5. Često narušava kvalitet života oboljelog, a ranije se često shvatao kao “psihogeni bol.”

ETIOLOGIJA NEUROPATSKOG BOLA

Najčešći uzroci perifernog NeuB i NeuB uopšte su dijabetesna sensorimotorna polineuropatija (DSPN) i hronični bol u donjem dijelu leđa, a najčešći uzrok centralnog NeuB je moždani udar. Međunarodno udruženje za dijabetes (*the International Diabetes Federation*) procjenjuje da 425 miliona ljudi širom svijeta ima dijabetes melitus (DM) što mu daje karakteristike „epidemijske bolesti“ XXI vijeka, prevalencija u nekim zemljama prelazi 10% i predviđa se njen dalji rast, a tokom života će 30-50% bolesnika imati DSPN (4). Imajući u vidu navedene činjenice, dolazimo do velikog broja oboljelih od DSPN, a od ukupnog broja bolesnika sa DSPN, skoro polovina će imati tzv. bolnu dijabetesnu sensorimotornu polineuropatiju (*painful diabetic polyneuropathy*) koja daje NeuB. Ostali bolesnici će imati subklinički oblik bolesti (5). Uz DSPN, kao čest uzrok NeuB izdvaja se hronični bol u donjem dijelu leđa. Njegova prevalencija iznosi od 4 do 12% u opštoj populaciji (6), od čega oko 37% bolesnika ima jasnu neuropatsku komponentu bola udruženu sa nociceptivnom komponentom bola (mješoviti, nociceptivno-neuropatski bol), a 5-15% oboljelih ima čisti neuropatski bol (7). Kod ostalih bolesnika prisutan je samo nociceptivni bol. Značajno je pomenuti da od ukupnog broja oboljelih od hroničnog bola u donjem dijelu leđa 48% bolesnika smatra svoj bol onesposobljavajućim (8).

Najčešći uzrok centralnog NeuB je moždani udar (MU) nakon kojeg oko 8% bolesnika ima ovu vrstu bola (2). Često ostaje neprepoznat jer ne mora da se javi zajedno sa simptomima i znacima MU, već se obično javi nakon nekoliko dana, nedelja ili mjeseci. Drugi razlog zbog kojega ostaje neprepoznat je što se rijetko javlja u cijelom području distribucije neuroloških ispada (polovina lica i ekstremiteti na istoj strani tijela). Kod velikog broja bolesnika izostane na licu, može da se javi samo na gornjem ili donjem ekstremitetu ili dijelu gornjeg ili donjeg ekstremiteta (9). Iz navedenih razloga i činjenice da se kod MU pažnja prvenstveno poklanja smetnjama koje dovode do invalidnosti (oduzetost ekstremiteta, smetnje sa govorom, smetnje sa kontrolom sfinktera) često ostaje nedijagnostikovan, međutim, njegovo prisustvo može značajno usporiti rehabilitaciju i oporavak bolesnika

Najčešći uzroci perifernog neuropatskog bola:

1. Dijabetesna sensorimotorna polineuropatija (DSPN).
2. Ostale polineuropatije (PN), a najčešće su: alkoholna PN, toksična PN (lijekovi, razni toksini), zapaljenske PN, imunski posredovane PN (akutni poliradikuloneuritis...), PN u sklopu sistemskih oboljenja vezivnog tkiva, PN usljed deficita vitamina B12, PN uzrokovana hemioterapijom, paraneoplastična PN, PN kod HIV itd.
3. Kompresivna radikulopatija.

4. Kompresivna neuropatija (carpal tunnel sy, sy canalis cubitalis itd.)
5. Kompresivna pleksopatija.
6. Jatrogena neuralgija (poslije mastektomije, poslije torakotomije).
7. Postherpetična neuralgija.
8. Postiradijaciona pleksopatija.
9. Sindrom kompleksnog regionalnog bola.
10. Tumorska kompresija ili infiltracija nerva.
11. Trigeminalna neuralgija.
12. Bol fantomskog uda i drugo.

Najčešći uzroci centralnog neuropatskog bola:

1. Moždani udar (*central poststroke pain* - CPSP).
2. Multipla skleroza.
3. Povreda kičmene moždine.
4. Postishemijska mijelopatija.
5. Postiradijaciona mijelopatija.
6. Siringomijelija.
7. HIV mijelopatija.
8. Kompresivna mijelopatija kod stenoze spinalnog kanala.
9. Parkinsonova bolest i drugo.

PATOFIZIOLOŠKE PROMJENE KOD NEUROPATSKOG BOLA

Patofiziološke promjene kod NeuB su dosta složene, nisu najbolje proučene, a to se naročito odnosi na centralni NeuB. Za razliku od nociceptivnog bola koji je uzrokovan aktivacijom perifernih nociceptora pod dejstvom štetnih draži (povreda, bolest, zapaljenje) i predstavlja normalan biološki odgovor („pozitivni“ bol), signal narušenog tjelesnog, anatomskog ili funkcionalnog integriteta tkiva, kod NeuB uzrok bola je u samom nervnom sistemu koji ne funkcioniše normalno i sam nervni sistem je generator bola i u odsustvu bolnih nadražaja na periferiji. NeuB nema svoju biološku opravdanost i svrhu te se označava kao „patološki“ bol. Bazična istraživanja su pokazala da se NeuB bol javlja usljed aberantne obrade signala u perifernom i centralnom nervnom sistemu, a hronično bolno stanje nastaje onda kada patofiziološke promjene počnu da se odvijaju nezavisno od inicijalnog događaja koji je uzrokovao bol, a u nastanku ovog procesa važnu ulogu igra fenomen tzv. periferne i centralne senzitivacije (1).

Pojednostavljeno, periferni NeuB bol nastaje usljed ektopičnog izbijanja impulsa duž aksona perifernog nerva i dugotrajnog povećanja ekscitabilnosti neurona zadnjih rogova kičmene moždine koja može minutima ili satima vremenski prevazići trajanje draži. Centralni NeuB nastaje usljed poremećaja u obradi aferentnih senzornih signala koji dolaze u kičmenu moždinu ili mozak. Dosadašnja istraživanja su ukazala na veliki značaj ranog prepoznavanja i započinjanja liječenja NeuB, jer ukoliko bol dugo traje nastaju anatomske i neurohemijske promjene u kičmenoj moždini i mozgu koje je kasnije teže liječiti. Od navedenih promjena najvažniji su smanjenje praga izbijanja, povećana ekscitabilnost i spontana aktivnost neurona kičmene moždine i mozga.

PREPOZNAVANJE NEUROPATSKOG BOLA - ANAMNEZA I KLINIČKO ISPITIVANJE

NeuB bol ima širok spektar ispoljavanja, bolesnici ga najčešće opisuju kao senzacije u obliku žarenja, mravinjanja, bockanja, probadanja, pečenja, izražene hladnoće ili toplote („gore im stopala“), utrnulosti dijela tijela, osjećaja „strujnog udara“ i neadekvatnog osjećaja bola na draži koje normalno ne dovode do nastanka bola (3,10). On može da se javi spontano i tada se naziva stimulus nezavisni NeuB ili pod dejstvom izvjesnih draži i tada se naziva stimulusom evocirani NeuB. Ukoliko postoje udruženi neurološki simptomi i znaci od strane drugih sistema u sklopu osnovne bolesti, oni mogu nezavisno doprinijeti doživljaju bola i onesposobljenosti bolesnika.

Prema načinu ispoljavanja NeuB može biti kontinuiran (npr. osjećaj „žarenja“ stopala kod DSPN), intermitentan (npr. bol kod hernijacije diskusa), ponekada i paroksizmalan poput „električnog udara“ (npr. bol kod trigeminalne neuralgije), a može da se javi i kao kombinacija navedenih bolova. Skoro po pravilu je hroničan, značajnog intenziteta i izuzetno slabo reaguje na primjenu standardnih analgetika (paracetamol i NSAIL). Često je udružen sa različitim komorbiditetnim stanjima, kao što su depresija, anksioznost, poremećaj spavanja, kognitivni poremećaj, što sve skupa u značajnoj mjeri utiče na uobičajeno dnevno, socijalno i profesionalno funkcionisanje oboljelih negativno se odražavajući na njihov kvalitet života (11).

Zbog širokog spektra ispoljavanja ljekari često ne prepoznaju NeuB, što dovodi do ranije navedenih anatomske i neurohemijske promjena u neuronima kičmene moždine i mozga koje je kasnije teže liječiti. Dijagnoza NeuB se zasniva na anamnezi, neurološkom i somatskom pregledu, utvrđivanju osnovne bolesti koja je dovela do bola, laboratorijskim analizama krvi i urina, elektrofiziološkim testovima, nalazima nuklearne magnetne rezonance (NMR) ili kompjuterizovane tomografije (CT), a u rijetkim slučajevima neophodno je uraditi

i složenija ispitivanja: laserske evocirane potencijale (LEP), kvantitativno senzorno testiranje (QST), biopsiju kože, kornealnu konfokalnu mikroskopiju, biopsiju nerva i drugo.

Nekada je dijagnoza NeuB jasna, kao npr. nakon povrede nerva ili nakon herpes zostera i tada dodatna neurološka ispitivanja nisu potrebna. Ukoliko bolesnik ima neuropatski bol u zoni distribucije „čarapa i rukavica“, neophodno je uraditi EMNG pregled koji će potvrditi postojanje polineuropatije (najčešće je to polineuropatija u sklopu dijabetesa), a uzrok polineuropatije treba potražiti daljim ispitivanjem krvi (SE, krvna slika, glikemija, urea, kreatinin, transaminaze, imunoelektroforeza proteina seruma, hormoni štitne žlijezde, nivo B12 vitamina u serumu), urina i u rjeđim slučajevima likvora (12).

Anamneza obuhvata pitanja vezana za lokalizaciju, intenzitet, karakter i vremensko ispoljavanje bola, kao i moguće faktore koji dovode do ponavljanja (egzacerbacije) bola. Neophodno je ispitati jačinu bola pomoću jedne od skala za ispitivanje jačine bola, npr. Vizuelne analogne skale (VAS skala), i njegov uticaj na svakodnevne aktivnosti uključujući nesposobnost, uticaj na spavanje i raspoloženje. Neophodno je utvrditi i ostale udružene simptome bolesti, komorbiditete, i prisustvo depresivnosti i anksioznosti.

Klinički pregled je uz anamnezu najvažniji u postavljanju dijagnoze NeuB. Cilj pregleda je nalaženje mogućih abnormalnosti koje su povezane sa lezijom somatosenzornog sistema, a najvažniji dio pregleda je ispitivanje senzibiliteta koje uključuje ispitivanje dodira, bola, osjećaja za toplu, hladno i osjećaja vibracija. Osjet dodira (taktilni senzibilitet) se ispituje pomoću komadića pamučne vate, osjet bola pomoću iglice, termalne senzacije pomoću toplog i hladnog objekta, a vibracije pomoću zvučne viljuške od 128 Hz (13).

NeuB bol može da se manifestuje u vidu tzv. „pozitivnih“ ili „negativnih“ senzitivnih simptoma i znakova koji su prikazani u tabeli br. 1.

| Senzitivni simptomi neuropatskog bola | |
|--|--|
| Parestezija | spontana ili izazvana abnormalna senzacija |
| Dizestezija | spontana ili izazvana neprijatna senzacija |
| Hipoestezija | smanjen osjećaj na stimulus dodira ili toplog/hladnog (obično udruženo oboje) |
| Hiperestezija | povećan osjećaj na stimulus dodira ili toplog/hladnog (rijetko udruženo oboje) |
| Hipoalgezija | smanjen osjećaj bola na stimulus koji je inače bolan |
| Hiperalgezija | povećan osjećaj bola na stimulus koji je inače bolan |
| Alodinija | doživljaj bola na stimulus koji kod zdravih osoba ne izaziva bol |

U cilju dijagnostikovanja NeuB korisni su specifični upitnici za njegovu dijagnostiku. Najčešće se koriste *The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs* (LANSS), *Pain DETECT Questionnaire* (PD-Q), i *Douleur Neuropathique en 4 question DN4* (DN4) (14-16).

Navedeni upitnici imaju visoku senzitivnost i specifičnost u otkrivanju NeuB (80-90%), ali preostaje 10-20% bolesnika koji imaju NeuB koji upitnici ne mogu da prepoznaju. Navedena činjenica ukazuje na značaj detaljnog kliničkog pregleda u dijagnostici ove specifične vrste bola i na potrebu za daljim usavršavanjem upitnika. Detalje o primjeni upitnika u dijagnostici NeuB vidjeti u poglavlju Metode procjene bola.

Na osnovu kliničkih karakteristika NeuB nije moguće odrediti njegovu etiologiju, a osim toga, mogu postojati i drugi klinički simptomi i znaci bolesti (npr. motorne slabosti) koji se javljaju u zavisnosti od mjesta lezije (17). Na temelju dobijenih podataka ljekar može doći do jasne kliničke dijagnoze, identifikovati vrstu bola (neuropatski, nociceptivni ili mješoviti) i uvidjeti potrebu daljeg ispitivanja u cilju potvrde kliničke dijagnoze.

Dijagnoza neuropatskog bola je stepeničast proces, na osnovu anamneze i neurološkog pregleda može se postaviti dijagnoza vjerovatnog NeuB, a za dijagnozu definitivnog NeuB neophodno je imati pozitivan jedan od potvrđnih testova.

Vjerovatni NeuB: anamneza govori u prilog NeuB, kod neurološkog pregleda se registruju pozitivni ili negativni senzorni znaci ograničeni na teritoriju inervacije zahvaćene nervne strukture.

Definitivni NeuB: uz prethodne uslove navedene kod vjerovatnog NeuB, neophodno je da elektromioneurografsko ispitivanje (EMNG) potvrdi leziju perifernog nervnog sistema, ili da nuklearna magnetna rezonanca (NMR) potvrdi leziju centralnog nervnog sistema.

LIJEČENJE NEUROPATSKOG BOLA

Liječenje bolesnika sa NeuB je dugotrajan i kompleksan proces i veliki izazov za ljekara, obzirom da mnogi bolesnici nemaju značajnije olakšanje bola, a teškoće u liječenju mogu biti rezultat heterogenih mehanizama u nastanku bola, kao i udruženih psiholoških i emocionalnih poteškoća. Liječenje NeuB je složeno i usljed činjenice da je odgovor na najveći broj lijekova nepredvidiv i pored racionalnog terapijskog pristupa.

Liječenje ove specifične vrste bola mora biti energično i uporno, **lijek ne može da se daje „prema potrebi“ već redovno.** Liječenje treba započeti što ranije jer ukoliko bol dugo traje nastaju anatomske i neurohemijske promjene u kičmenoj moždini i mozgu (povećana

ekscitabilnost i spontana aktivnost neurona) koje je kasnije teže liječiti. Prije početka liječenja treba procijeniti, a tokom liječenja pratiti jačinu bola, prisustvo depresivnosti i anksioznosti, i uticaj bola na svakodnevne aktivnosti i spavanje.

Prvi korak u liječenju mora biti sigurna dijagnoza osnovne bolesti koja je dovela do nastanka bola i adekvatno liječenje navedene bolesti jer to može dovesti do značajnog smanjenja ili potpunog otklanjanja bola kod jednog broja bolesnika. Prije početka simptomatskog liječenja bola neophodno je upoznati bolesnika sa prirodom bola, planom liječenja i mogućim neželjenim efektima lijekova. Da bi se izbjegla nerealna očekivanja bolesnika vezana za uspjeh liječenja neophodno je odrediti realan cilj, a danas se smatra da je redukcija NeuB za najmanje 30% klinički dobar rezultat (19).

NeuB je obično dugotrajan, osim liječenja bola i praćenja mogućih neželjenih efekata liječenja, neophodno je praćenje i liječenje depresije, anksioznosti, poremećaja spavanja i funkcionalnog deficita koji su često udruženi sa NeuB, a ukoliko smanjenje bola nije praćeno smanjenjem navedenih smetnji neophodno ih je posebno liječiti.

Dodatni, veoma važan problem u liječenju NeuB predstavlja činjenica da NeuB može postojati istovremeno sa nociceptivnim bolom i lječar kliničar u svakom pojedinačnom slučaju treba da odredi koja vrsta bola dominira i da liječi obe komponente bola. Lječari porodične medicine i ostalih specijalnosti koji liječe bolesnike sa NeuB trebaju poznavati osnove neurološkog pregleda i imati pri ruci mogućnost konsultacije sa neurologom i specijalistom za bol u komplikovanim slučajevima.

Iako se liječenje neuropatskog i nociceptivnog bola zasniva na principima Svjetske zdravstvene organizacije (primjena analgetske skale), liječenje NeuB ima svoje specifičnosti u odnosu na liječenje nociceptivnog bola jer ovaj bol ne reaguje na NSAIL (koji se često ordiniraju u kliničkoj praksi!), slabije reaguje na opioide i često zahtijeva primjenu tzv. adjuvantnih analgetika ili koanalgetika. Adjuvantni analgetici su lijekovi čija primarna indikacija nije liječenje bola, ali koji djeluju analgetički u nekim bolnim stanjima. Dobro poznavanje adjuvantnih analgetika je ključno za uspješno liječenje neuropatskog bola. Ovi lijekovi različitim mehanizmima dejstva smanjuju perifernu, odnosno centralnu senzitivaciju i tako djeluju analgetički u bolesnika sa NeuB.

Neke vrste NeuB imaju specifično liječenje kao što je npr. neuralgija nervus trigeminusa koja slabije reaguje na većinu lijekova koji pripadaju standardnim lijekovima za neuropatski bol, već ima specifično pozitivan odgovor na oxcarbazepin i carbamazepin, a u najtežim slučajevima indikovano je i hirurško liječenje.

U liječenju NeuB primjenjuju se farmakološko liječenje, nefarmakološko liječenje i interventna terapija.

1. Farmakološko liječenje neuropatskog bola

To je daleko najvažniji način liječenja NeuB. U liječenju se treba držati vodiča, izabrati adekvatan lijek, dati ga dovoljno dugo i u odgovarajućoj dozi. Posljednja preporuka je izdata 2015. godine, podržana je od strane Specijalne interesne grupe za istraživanje neuropatskog bola (*Neuropathic Pain Special Interest Group - NeuPSIG*) pri Međunarodnom udruženju za istraživanje bola (*International Association for the Study of Pain – IASP*) (20). Lijekovi iz prve linije liječenja navedeni su u tabeli br. 2.

Tabela br. 2. Lijekovi iz prve linije liječenja neuropatskog bola

| LIJEKOVI IZ PRVE LINIJE LIJEČENJA | | |
|--|--------------------|--------------------------|
| Naziv lijeka | Dnevna doza | Broj dnevnih doza |
| Gabapentin | 1200-3600 na dan | tri |
| Pregabalin | 300-600 mg na dan | dvije do tri |
| Amitriptilin | 25-150 mg na dan | jedna do dvije |
| Duloxetin | 60-120 mg na dan | jedna |
| Venlafaksin | 150-225 | jedna |

- Navedene doze su preporučene, ali ukoliko postoji povoljan efekat i sa manjim dozama, treba nastaviti liječenje sa njima.
- Antiepileptici (gabapentin i pregabalin) i antidepresivi (triciklički antidepresivi, duloxetin i venlafaksin) imaju jednak značaj.

Lijekovi iz druge i treće linije liječenja navedeni su u tabeli br. 3.

Tabela br. 3. Lijekovi iz druge i treće linije liječenja neuropatskog bola

| LIJEKOVI IZ DRUGE I TREĆE LINIJE LIJEČENJA | | | |
|---|---|-------------------|-------------------------|
| Naziv lijeka | Doziranje | Indikacija | Linija liječenja |
| Capsaicin flaster (za periferni neuropatski bol) | jedan do četiri flastera na bolno područje 30-60 min., svakih 3 mjeseca | periferni NeuB | druga |
| Lidocain flaster (za periferni neuropatski bol) | jedan do tri flastera na bolno područje, jednom na dan, do 12 sati | periferni NeuB | druga |
| Tramadol | 200-400 mg u dvije doze (tramadola sa produženim oslobađanjem) ili tri doze | NeuB | druga |

| | | | |
|-------------------|---|----------------|-------|
| Botulinom toxin A | 50-200 IJ u bolno područje, svaka 3 mjeseca | periferni NeuB | treća |
| Jaki opioidi | individualna titracija | periferni NeuB | treća |

Neke forme NeuB su izgleda refrakternije na liječenje od drugih formi (radikularne lezije, HIV neuropatija).

Neke vrste NeuB imaju specifično liječenje: trigeminalna neuralgija, akutni NeuB, egzacerbacija akutnog NeuB i NeuB u dječijoj dobi. U navedenim slučajevima treba se držati vodiča ili preporuka iz literature koji su ciljano napisani za navedena stanja. Među navedenim oblicima NeuB koji imaju specifično liječenje najveći značaj u kliničkoj praksi ima trigeminalna neuralgija (TN) koja je najčešća bolest kranijalnih nerava i najčešći uzrok bola lica kod odraslih osoba. Lijekovi za liječenje TN navedeni su u tabeli br. 4.

Tabela br. 4. Lijekovi za liječenje trigeminalne neuralgije

| TRIGEMINALNA NEURALGIJA | | | |
|---|--------------------------------|--------------------|--------------------------|
| Naziv lijeka | Linija liječenja | Dnevna doza | Broj dnevnih doza |
| Oxcarbazezin | prva | 600-1800 mg | dvije |
| Carbamazepin | prva | 200-1200 mg | tri |
| baclofen, lamotrigin, pimozide, tizanidine, gabapentin, botulinus toxin A, hiruška intervencija | druga i treća linija liječenja | | |

Oxcarbazezin (OCZ) se u odnosu na carbamazepin jednostavnije dozira, ima manje neželjenih efekata i manje interakcija sa drugim lijekovima. Nije potrebno praćenje krvne slike, jetrenih enzima i koncentracije lijeka u krvi što je neophodno kod carbamazepina.

OCZ - početna doza: 2x300 mg, može se povećavati sedmično za po 600 mg/dan.

OCZ - najčešća dnevna doza: 2x300-600 mg.

GABAPENTIN I PREGABALIN U LIJEČENJU NEUROPATSKOG BOLA

Gabapentin (GP) i pregabalin (PG) spadaju u prvu liniju liječenja NeuB, imaju dobar analgetski efekat, mogu se davati i više godina ako je to neophodno, i ne stupaju u interakcije sa drugim lijekovima (21-25). Ovo posljednje je naročito važno kod prisutnih komorbiditeta kada bolesnici uzimaju druge lijekove (antihipertenzivi, antidijabetici, statini...). Izlučuju se nepromijenjeni preko bubrega, a kod bubrežne insuficijencije treba smanjiti dozu prema vrijednosti klirensa kreatinina. Neželjeni efekti nisu česti, obično ne zahtijevaju prekid

liječenja i reverzibilni su nakon obustave lijeka. Najčešće se javljaju sedacija, vrtoglavica, umor, ataksija, smetnje sa vidom i periferni edemi.

Gabapentin

Ako je neophodno, GP može brzo da se uvede u terapiju (tzv. brza titracija) ili ukoliko to nije neophodno da se sporije uvede u terapiju (tzv. spora titracija) što je prikazano u tabeli br. 5.

Tabela br. 5. Uvođenje gabapentina u terapiju - brza i spora titracija

| GABAPENTIN | | | |
|-----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Brza titracija | | Spora titracija | |
| 300 mg uveče | 1 dan | 300 mg uveče | 7 dana |
| 2x300 mg | 1 dan | 2x300 mg | 7 dana |
| 3x300 mg | do kontrolnog pregleda | 3x300 mg | do kontrolnog pregleda |

- Kod sporije titracije lijeka neželjeni efekti su rjeđi, pogodna je kod bolesnika u lošem opštem stanju, starijih bolesnika, i kod istovremene primjena sedativa, antidepresiva i opioida.
- Najčešća dnevna doza: 3x300-600 mg.
- Po potrebi, doza se može povećavati svaka 3 dana za po 300 mg (prvo povećati večernju dozu).
- Rijetko se daje više od 1800 mg na dan.
- Maksimalna dnevna doza: 3600 mg.

Pregabalin

- Početna doza 2x75 mg.
- Po potrebi, doza se može povećavati svakih 3-7 dana za po 75 mg (prvo povećati večernju, pa jutarnju dozu).
- Najčešća dnevna doza: 150-300 mg na dan.
- Maksimalna dnevna doza: 600 mg (podijeljeno u 2-3 dnevne doze).

ANTIDEPRESIVI U LIJEČENJU NEUROPATSKOG BOLA

Triciklički antidepresivi (TCA), venlafaksin i duloksetin spadaju u prvu liniju liječenja NeuB (26-31). Osim amitriptilina, ostali TCA (nortriptilin, desimipramin, imipramin, klomipramin, doksepin) se značajno rjeđe koriste u liječenju NeuB. Analgetski efekat antidepresiva u liječenju NeuB je dobar i nezavisan od antidepresivnog (dovode do analgezije

i kod osoba bez depresije). Analgezija se postiže brže i sa manjim dozama nego što se smanjuje depresija kod njenog liječenja. Kod primjene ove grupe lijekova, ne treba davati više antidepresiva istovremeno, ima više štete nego koristi (antidepresivi su najtoksičniji psihofarmaci)!

Amitriptilin

Od svih TCA amitriptilin je najbolje proučen i ima nešto veću efikasnost, ali ima i najlošiji profil podnošljivosti (26-28).

- Doziranje: 10-25 mg uveče, svakih 3-7 dana može se povećavati doza.
- Najčešća dnevna doza: 25-100 mg na dan, u jednoj ili dvije dnevne doze, rijetko se daje više od 100 mg na dan.
- Maksimalna dnevna doza: 150 mg na dan, u jednoj do dvije dnevne doze.
- Prednosti: doziranje u jednoj dozi, poboljšanje depresivnosti i nesanice ako su prisutni, niska cijena lijeka.
- Neželjeni efekti: sedacija, antiholinergički efekti (suhoća usta, smetnje sa akomodacijom, retencija urina, opstipacija, ortostatska hipotenzija, konfuzija), centralni neželjeni efekti (hipomanija, sklonost ka konvulzijama usljed sniženja praga za konvulzije), kognitivni poremećaji, sklonost kolapsima i padovima, neželjeni efekti u kardiovaskularnom sistemu (KVS) kao što su aritmije, srčani blok, hipotenzija, tahikardija.
- Kod starijih osoba prije uvođenja amitriptilina treba uraditi EKG i internistički pregled.
- Amitriptilin ne treba davati bolesnicima sa rizikom od iznenadne srčane smrti, bolesnicima sa oboljenjima KVS i bolesnicima sa suicidalnim idejama.

Selektivni inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina (SSNRI)

Iz ove grupe lijekova koriste se duloxetin i venlafaksin koji spadaju u prvu liniju liječenja NeuB (26-31). Nešto su manje efikasni od TCA, ali se značajno bolje podnose. Naročito su pogodni kod starijih bolesnika. Osim analgetskog efekta, popravljaju raspoloženje, nesanicu i depresiju ako su prisutni.

Duloxetin

- Prednost u primjeni: daje se u jednoj dnevnoj dozi, bolje se podnosi od TCA, bezbjedna je primjena kod oboljenja KVS, ne daje antiholineričke neželjene efekte.

- Doziranje: 30 mg dnevno, po potrebi svakih 7 dana povećavati dozu za po 30 mg.
- Najčešća dnevna doza: 60-120 mg u jednoj (jutarnjoj) dozi.
- Najčešći neželjeni efekti: mučnina i povraćanje, znatno rjeđe pospanost i nesvjestica.

Venlafaksin

- Doziranje: 37,5-75 mg dnevno, po potrebi svakih 7 dana povećavati za po 37,5-75 mg.
- Najčešća dnevna doza 150-225 mg dnevno, podijeljeno u dvije dnevne doze.
- Najčešći neželjeni efekti: hipertenzija, hiponatriemija, uznemirenost, mučnina.

OPIOIDI U LIJEČENJU NEUROPATSKOG BOLA

Od lijekova iz druge i treće linije liječenja NeuB najveći značaj imaju opioidi. Oni smanjuju hronični NeuB, ali su efikasni i na početku liječenja za brzo smanjenje jačine bola tokom titracije antiepileptika ili antidepresiva, ili u slučajevima pogoršanja hroničnog NeuB. Svoj analgetski efekat ostvaruju potenciranjem endogenog antinociceptivnog tonusa aktivacijom opioidnih receptora u nishodnim inhibitornim putevima za bol dovodeći do nishodne regulacije opioidnih receptora na perifernim nervnim vlaknima i neuronima zadnjih rogova kičmene moždine. Zbog ovakvog djelovanja oni danas imaju značajno mjesto u liječenju NeuB, a posebno su značajni za liječenje stanja gde postoji kombinivani neuropatski i nociceptivni bol (28,32). Njihova primjena je u svakodnevnom kliničkom radu dosta ograničena zbog brojnih neželjenh efekata koji su češći od antiepileptika i antidepresiva iz prve linije liječenja NeuB (GP, PG, TCA, venlafaksin i duloksetin). Najčešći neželjeni efekti su opstipacija, mučnina, pospanost, centralna respiratorna depresija, razvoj tolerancije, psihičke i fizičke zavisnosti. Neophodno je naglasiti i mogućnost njihove zloupotrebe koja se sreće čak kod oko 5-50% bolesnika liječenih ovim lijekovima. U terapiji se najčešće koristi tramadol u dozi od 200-400 mg na dan podijeljeno u tri pojedinačne doze, ili tramadol sa produženim oslobađanjem u dvije pojedinačne doze.

CAPSAICIN FLASTER I LIDOKAIN FLASTER U LIJEČENJU PERIFERNOG NEUROPATSKOG BOLA

Prednost ove terapije je u tome što se terapijski efekat lijeka ostvaruje na mjestu primjene, tj. na koži bolesnika. Pri tome nema značajne resorpcije lijeka niti sistemskih

neželjenih efekata što ih čini naročito pogodnim za primjenu kod bolesnika sa komorbiditetima i polifarmacijom. Najčešće se koristi u liječenju postherpetičke neuralgije i DSPN (33-35).

KOJI LIJEK IZABRATI NA POČETKU LIJEČENJA NEUROPATSKOG BOLA

Izbor lijeka na početku liječenja NeuB zavisi od prisutne depresivnosti, anksioznosti, poremećaja spavanja, udruženih oboljenja, i iskustva ljekara sa lijekovima koji se koriste u liječenju ove specifične vrste bole. U svakodnevnom kliničkom radu korisne su sljedeće preporuke:

1. Ukoliko su uz NeuB prisutni anksioznost i/ili nesanica, uvesti antiepileptik.
2. Ukoliko je uz NeuB izražena depresija, uvesti antidepresiv.
3. Ukoliko su uz NeuB prisutni komorbiditeti, uvesti antiepileptik.

I Ukoliko je efekat liječenja slab (smanjenje jačine bola manje od 30%) i pored dovoljno dugog liječenja sa odgovarajućom dozom lijeka:

Zamijeniti lijek sa drugim lijekom iz prve linije liječenja.

II Ukoliko je efekat liječenja i dalje slab:

1. Racionalna politerapija (kombinovanje lijekova različitog mehanizma djelovanja)

Proveden je mali broj studija, najviše kod DSPN i postherpetičke neuragije, a najčešće se daju: GP/PG + opioidni analgetik ili topikalni analgetik.

Antidepresiv + opioidni analgetik ili topikalni analgetik.

Antiepileptik + antidepresiv: GP + nortriptilin ili PG + duloxetin

2. Neuspjeh kombinovane primjene lijekova iz prve linije: uvesti lijekove iz druge ili treće linije.
3. Težak hronični bol refrakteran na farmakološko liječenje: interventna terapija (simpatička blokada, neurolitičke procedure, stimulatorne tehnike, ugradnja pumpi).

2. Nefarmakološko liječenje neuropatskog bola

Uz farmakološko liječenje kao najvažniji vid liječenja NeuB primjenjuju se fizikalna terapija (transkutana električna stimulacija nerava - TENS, magnetno polje), akupunktura, kognitivno bihevioralna terapija, relaksaciona i okupaciona terapija. Efikasnost ovih nefarmakoloških metoda nije detaljnije ispitivana u dobro dizajniranim studijama.

3. Interventna terapija

U slučaju jakog, obično hroničnog bola refrakternog na gore navedeno liječenje provode se različite procedure kao što su primjena simpatičkih blokada, neurolitičke procedure, primjena stimulatora kičmene moždine (*spinal cord stimulator* -SCS), duboka stimulacija mozga (*deep brain stimulation* - DBS) i dr. Navede procedure kod jednog broja bolesnika mogu dovesti do značajnog smanjenja bola.

LITERATURA:

1. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW et al. Redefinition of neuropathic pain and a grading system for clinical use: consensus statement on clinical and research diagnostic criteria. *Neurology* 2008;70:1630–1635.
2. Haanpää M, Treede R. Diagnosis and classification of neuropathic pain. *Pain* 2010;18(7):1-6.
3. Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 2008;136:380–387.
4. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 8th edition: key messages. IDF <https://diabetesatlas.org/key-messages.html> (2019).
5. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, Litchy WJ, Klein R, Pach JM, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology* 1993;43(4):817-824.
6. Freburger J, Holmes G, Agans R, Jackman A, Darter J, Wallace A et al. The rising prevalence of chronic low back pain. *Arch Intern Med* 2009;169(3):251-258.
7. Morlion B. Chronic low back pain: pharmacological, interventional and surgical strategies. *Nat Rev Neurol* 2013;9:462–473.
8. Airaksinen O, Brox JI, Cedraschi C, Hildebrandt J, Klaber-Moffett J, Kovacs F et al. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J* 2006;15(2):192–300.
9. Harno H, Haapaniemi E, Putaala J, Haanpää M, Makela JP, Kalso E, Tatlisu-mak T. Central poststroke pain in young ischemic stroke survivors in the Helsinki Young Stroke Registry. *Neurology* 2014;83:1147–1154.

10. Torrance N, Smith BH, Bennet MI, Lee AJ. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J Pain* 2006;7:281-289.
11. O'Smith BH, Torrance N, Bennet MI, Lee AJ. Health and quality of life associated with chronic pain of predominantly neuropathic origin in the community. *Clin J Pain* 2007;23:143-149.
12. Cruccu G, Sommer C, Anand P, Attal N, Baron R, Garcia-Larrea L et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur J Neurol* 2010;17(8):1010-108.
13. Cruccu G, Anand P, Attal N, Garcia-Larrea L, Haanpää M, Jorum E. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. *Eur J Neurol* 2004;11:153–162.
14. Bennet MI. The LANSS pain scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain* 2001;92:147-157.
15. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tolle TR. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1911–1920.
16. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005;114:29–36.
17. Attal N, Fermanian C, Fermanian J, Lanteri-Minet M, Alchaar H, Bouhassira D. Neuropathic pain: are there distinct subtypes depending on the aetiology or anatomical lesion? *Pain* 2008;138:343–353.
18. Haanpää M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennet M, Bouhassira D et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain* 2011;152:14-27.19. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* 2010;9(8):807–819.
20. Finnerup N, Attal N, Haroutounian A, McNikol E, Baron R, Dworkin RH et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;16:162-173.
21. Wiffen P, Collins S, McQuay H, Carroll D, Jadad A, Moore A. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005c;20:CD001133.
22. Wiffen P, McQuay H, Rees J, Moore RA. Gabapentin for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;20:CD005452.

23. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults 2009;3:CD007076.
24. Arezzo JC, Rosenstock J, La Moreaux L, Pauer L. Efficacy and safety of pregabalin 600 mg/d for treating painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind placebo-controlled trial. *Neurology* 2008;8:33. Published online 2008 Sep 16. doi: 10.1186/1471-2377-8-33
25. Bril V, England J, Franklin GM, et al. Evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic medicine and American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2011;76:1-8.
26. Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, Jensen TS. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin Pharmacol Ther* 2005;96:399-409.
27. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD005454.
28. Leon-Casasola O. New developments in the treatment algorithm for peripheral neuropathic pain. *Pain Medicine* 2011;12:100-108.
29. Kadiroglu AK, Sit D, Kayabasi H, Tuzcu AK, Tasdemir N, Yilmaz ME. The effect of venlafaxine HCL on painful peripheral diabetic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2008;22:241-245.
30. Golstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Lyengar S. Duloxetine versus placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 116(1-2):109-118.
31. Quilici S, Chancellor J, Lothgren M, Simon D, Said G, Le TK, et al. Meta-analysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *BMC Neurology* 2009;9:6. doi: 10.1186/1471-2377-9-6. PMID: 19208243; PMCID: PMC2663537.
32. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T. EFNS Task Force. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2010;17:1113-1123.

33. Baron R, Mayoral V, Leijon G, Binder A, Stergelwald I, Serpell M. 5% lidocaine medicated plaster versus pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: an open label, non-inferiority two-stage RCT study. *Curr Med Res Opin* 2009;27:1663-1676.
34. Stanos SP, Galluzzi KE. Topical therapies in the management of chronic pain. *Postgrad Med*. 2013 Jul;125(4 Suppl 1):25-33.
35. Noto C, Pappagallo M, Szallasi A. NGX-4010, a high-concentration capsaicin dermal patch for lasting relief of peripheral neuropathic pain. *Curr Opin Investig Drugs* 2009;10:702-710.

DIJABETESNA NEUROPATIJA

Z.Vukojević

Dijabetesna neuropatija (DN) se definiše kao prisustvo kliničkih ili subkliničkih simptoma i/ili znakova oštećenja perifernih nerava kod bolesnika oboljelih od dijabetes melitusa (DM), a u odsustvu drugih uzroka periferne neuropatije (1). Ona predstavlja izuzetno heterogen entitet, kako po patogenetskim mehanizmima koji stoje u osnovi oštećenja perifernih nerava, patohistološkom nalazu, doprinosećim faktorima, vrsti simptoma, obrascu neurološkog oštećenja i toku bolesti (2,3). DN može da zahvati senzorna, motorna i autonomna nervna vlakna i da se ispolji u različitim kliničkim oblicima. Najčešće su simetrično zahvaćena duga senzorna vlakna na donjim, a kasnije i na gornjim ekstremitetima. Tokom trajanja bolesti, mogu biti zahvaćena i motorna vlakna po istom rasporedu javljanja. Oštećenje autonomnih vlakana može da se javi na početku bolesti, ili češće, tokom trajanja bolesti. Opisani oblik neuropatije se naziva tipična dijabetesna neuropatija ili dijabetesna senzorimotorna polineuropatija (DSPN). Kada kažemo DN, a ne naglasimo o kojoj formi neuropatije se radi, mi u stvari mislimo na ovaj njen daleko najčešći oblik koji čini preko 80% svih DN. DN zajedno sa dijabetesnom retinopatijom i nefropatijom spada u tzv. mikrovaskularne komplikacije dijabetesa, i predstavlja najčešću dugoročnu komplikaciju dijabetesa. U kliničkoj praksi je neophodno voditi računa da se uz DN mogu udruženo javiti i drugi oblici neuropatija koji imaju istu kliničku sliku i kod bolesnika koji nemaju dijabetes (4).

Osim DSPN, kod DM mogu se pojaviti i druge difuzne, fokalne i multifokalne neuropatije. Od difuznih neuropatija najčešće se javljaju razni oblici autonomne neuropatije (kardiovaskularna, gastrointestinalna, genitourinarna...). Fokalne (žarišne) neuropatije, iako rjeđe, uključuju leziju pojedinih perifernih živaca što dovodi do izolovanih mononeuropatija, ili rjeđe do lezije jednog ili više korjenova nerava što dovodi do radikulopatije ili poliradikulopatije.

Epidemiologija DSPN

Međunarodno udruženje za dijabetes (*the International Diabetes Federation - IDF*) procjenjuje da 425 miliona ljudi širom svijeta ima dijabetes što ga čini globalnom epidemijom

XXI vijeka, a u narednim godinama se očekuje da će broj oboljelih i dalje rasti (5). DSPN se javlja kod 50% bolesnika sa dijabetesom, u većini slučajeva ostaje subklinička, a oko 20% bolesnika ima neuropatske simptome koji su uglavnom senzorni - tzv. bolna dijabetesna polineuropatija (*painful diabetic polyneuropathy* - PDSPN) koja može dovesti do smanjenja funkcionalne sposobnosti i kvaliteta života oboljelih (2,6,7). Ukoliko se ne poboljša dijagnostika i liječenje dijabetesa i njegovih komplikacija, procjenjuje se da će od očekivanih 9,7 milijardi stanovnika koji će živjeti 2050. godine jedna trećina imati dijabetes, polovina njih neuropatiju, a troškovi liječenja biće ogromni (8).

Prevalencija DSPN je slična kod DM tip 1 i DM tip 2, i povećava se sa trajanjem dijabetesa. U jednoj studiji su bolesnici sa dijabetesom praćeni 10 godina, a prevalencija se povećala sa 8% na 42% bolesnika (2,9). Incidencija DSPN je znatno manje ispitivana u odnosu na prevalenciju. Prevalencija neuropatije raste sa dužinom trajanja i sa slabijom kontrolom dijabetesa, a na pojavu neuropatije imaju, iako manji uticaj, i godine, pol, i tip dijabetesa. Tako se DSPN izuzetno rijetko javlja prije puberteta, u periodu od dvadesete do tridesete godine života kod svega 5% bolesnika, dok se u periodu poslije sedamdesete godine života ona javlja kod čak oko 60% oboljelih od dijabetesa. Takođe je zapaženo da se DSPN javlja ranije i češće kod DM tip 2, a kod oboljelih od DM tip 1 postoji lako povišen rizik za ženski pol (5). Za razliku od prevalencije, incidencija je veća kod osoba sa DM tip 2 (6100 bolesnika na 100000 osoba) nego kod osoba sa DM tip 1 (2800 bolesnika na 100000 osoba) (10).

Etiopatogeneza DSPN

Najvažniji etiološki faktori povezani sa DSPN su loša kontrola glikemije sa održavanjem njenih visokih vrijednosti i duže trajanje dijabetesa, uz moguću dodatnu ulogu faktora kao što su hipertenzija, starost, pušenje, hipoinsulinemija i dislipidemija.

Patofiziološke promjene koje dovode do DSPN su dosta složene i nisu najbolje proučene, ali se smatra da se radi o vrlo kompleksnoj interakciji hiperglikemije i mikrovaskularnih oštećenja, a danas se ispituje moguća uloga imunoloških ćelija i citokina u nastanku ove komplikacije dijabetesa (11). Kao krajnji rezultat složenih patofizioloških zbivanja nastaje poremećaj tzv. sporog anterogradnog aksonalnog transporta strukturalnih proteina i energetske supstance iz prednjih rogova kičmene moždine duž perifernih živaca usljed čega nastaje odumiranje distalnih dijelova aksona. Zbog navedenih promjena, prvi simptomi i znaci polineuropatije javljaju se na stopalima jer su ona inervisana najdužim

perifernim nervima (nervus peroneus i nervus tibialis). Danas se smatra da vrlo važnu ulogu u navedenim promjenama igra oksidativni stres, a u prilog navedenog idu i povoljni rezultati primjene alfa-lipoiinske kiseline kao snažnog antioksidansa u liječenju DSPN.

Osnovna patoanatomska promjena kod DSPN je aksonska degeneracija, uz istovremeno prisutne znake aksonske regeneracije, kasnije i sekundarne segmentne demijelinizacije. Navedene promjene su znatno izraženije na senzornim u odnosu na motorne nerve.

Klinička slika DSPN

DSPN je generalizovana neuropatija kod koje postoji simetrična zahvaćenost više perifernih nerava. Kod DM tip 1 javlja se poslije više godina hronične hiperglikemije, dok se kod DM tip 2 javlja poslije samo nekoliko godina slabe kontrole glikemije, ili može biti prisutna već u vrijeme postavljanja dijagnoze dijabetesa.

Bolest počinje postepeno, simetrično, ispoljava se prevashodno simptomima i znacima oštećenja senzitivnih vlakana koji se prvo javljaju na stopalima jer su kod ovog oblika neuropatije najduži nervi prvi zahvaćeni. Bolesnici se žale na utrnulost, osjećaj žarenja i bockanja u stopalima, na bolne senzacije u nogama, a smetnje su tipično izraženije noću. Sa napredovanjem bolesti senzitivne smetnje prelaze na potkoljenice i šake, po tipu „kratkih čarapa i rukavica.“ Ukoliko neuropatija napreduje, smetnje mogu da se prošire na natkoljenice, nadlaktice, ponekad i na cijelo tijelo. U početku bolesti mogu se javiti bezbolne opekotine stopala, plantarni ulkusi i neuropatska osteoartropatija, kako zbog oštećenja tankih vlakana za bolne i temperaturne draži, tako i zbog oštećenja autonomnih vlakana. Na početku bolesti neurološki nalaz može biti uredan, kao i električna provodljivost perifernih nerava prilikom elektroneurografskog ispitivanja (ENG), a tek kasnije nastaju gubitak senzibiliteta za bol i temperaturne draži, sniženje mišićnih refleksa, poremećaj dubokog senzibiliteta i abnormalna provodljivost perifernih nerava. Međutim, DSPN može predominantno da zahvati i debela, mijelinizovana vlakna, kada bolest poprima svoj „pseudotabesni oblik“, sa oštećenjem senzibiliteta za vibracije i duboki položajni senzibilitet, ili može postojati mješovito oštećenje vlakana. Bolesnici sa pseudotabesnim oblikom bolesti imaju ataksičan hod, posebno otežan u mraku, sa čestim padanjem i povređivanjem.

Simptomi i znaci oštećenja motornih vlakana se dugo ne javljaju, često se mogu otkriti EMNG pregledom, ali oni nisu glavna karakteristika ove neuropatije. Ispoljavaju se u vidu

postepeno nastalih slabosti i atrofije mišića stopala, potkoljenica, kasnije i šaka, sa ascendentnim širenjem. Subjektivno se bolesnici žale na zamor u nogama, kao i otežan i usporen hod, što predstavlja jednu od težih komplikacija ove bolesti. Međutim, potrebno je naglasiti da teški motorni simptomi ipak nisu tipični za DSPN i da, ukoliko u kliničkoj slici dominiraju znaci teškog oštećenja donjeg motornog neurona sa atrofijama i paralizama treba pomisliti i na moguću udruženost bolesti motornog neurona ili inflamatorne polineuropatije.

Osim što dovodi do stalnih bolova, DSPN dovodi i do poremećaja spavanja, osjećaja umora tokom dana, otežanog funkcionisanja u porodici i na poslu, i naročito često dovodi do depresije. Najteža klinička manifestacija DSPN vidi se kod neliječenih bolesnika sa dugogodišnjim dijabetesom i neuropatijom, sa znacima zahvaćenosti svih, tankih i debelih vlakana, oštećujući funkciju senzornih, autonomnih i motornih vlakana perifernih nerava.

DSPN je najvažniji faktor rizika za razvoj dijabetesnog stopala koje može dovesti do amputacije stopala. Jasno je koliko ovakva teška komplikacija značajno narušava kvalitet života oboljelog i povećava troškove njegovog liječenja. Potrebno je istaći da je DSPN odgovorna za čak 50-75% svih netraumatskih amputacija stopala, a značaj ovakvih podataka se posebno ističe činjenicom da se do 75% navedenih amputacija moglo spriječiti boljim liječenjem dijabetesa i njegovih komplikacija (12).

Dijagnoza DSPN

Dijagnoza DSPN je najčešće jednostavna, može da je postavi ljekar porodične medicine na osnovu anamneze i detaljnog kliničkog pregleda, a u nejasnim slučajevima neophodni su pregled neurologa, EMNG pregled i po potrebi dopunska ispitivanja. Kod

neurološkog pregleda posebna pažnja poklanja se ispitivanju površnog i dubokog senzibiliteta. Za ispitivanje finog dodira na tabanima, naročito na prednjem dijelu, koristi se 10g monofilament (*Semmes-Weinstein* monofilament) koji ima značaja ne samo u

postavljanju dijagnoze DSPN već i u činjenici da lošiji nalaz kod ovog testa (veća neosjetljivost ispitane regije) ukazuje i na visok rizik od nastanka ulkusa stopala i kasnije moguće amputacije stopala (13). Pored finog dodira, ispituju se i senzibilitet za bol, temperaturu, vibracije i položajni senzibilitet. U kliničkom nalazu se registruje smanjenje ili gubitak osjeta osjeta bola na ubog igle, osjeta za temperaturu, vibracije i propriocepciju u distribuciji "čarapa i rukavica." Ispitivanje vibracionog senzibiliteta sa zvučnom viljuškom od 128 Hz je brzo i jednostavno,

započinje se od gornje površine nožnog palca ka proksimalno, a ima sličnu vrijednost kao i monofilament test. Duboki položajni senzibilitet se ispituje počevši od distalnog interfalangealnog zgloba palca ka proksimalno. Osim senzibiliteta, ispituju se i mišićni tonus, mišićna snaga, mišićni refleksi, uz ispitivanje testova na istežanje i ostale neurološke funkcije. U početnoj fazi neuropatije trofika, tonus, pokretljivost, mišićna snaga i mišićni refleksi na istežanje nisu poremećeni. Iako mnogi bolesnici primjećuju zamorljivost i slabost, glavna slabost na pregledu opaža se tek u kasnijim fazama uznapredovale DSPN. Ukoliko je glikemija loše regulisana, simptomi perzistiraju, oštećenje perifernih nerava može da napreduje zahvatanjem i debelih vlakana sa distalnim motornim (hipotrofija i slabost malih mišića stopala i dorzifleksora stopala, hipotonija, ugašeni Ahilovi refleksi) i senzitivnim znacima (sniženje svih modaliteta površnog i dubokog senzibiliteta po tipu „čarapa i rukavica“). Ukoliko postoje rani neurološki ispadi na rukama, ili ukoliko su oni izraženiji nego ispadi na nogama, neophodno je detaljno ispitivanje drugih mogućih oboljenja koja mogu dati navedene smetnje.

Prema kriterijumima koje su odredili Dyck i autori, dijagnoza DSPN može biti moguća, vjerovatna, potvrđena i latentna. Dijagnoza moguće i vjerovatne DSPN postavlja se na osnovu anamneze i kliničkog pregleda, a za dijagnozu definitivne DSPN neophodno je ENG pregledom registrovati abnormalnu nervu provodljivost perifernih nerava (14).

1. Moguća klinička DSPN

Moguća klinička DSPN označava prisustvo ili simptoma ili znakova DSPN. Simptomi mogu obuhvatiti smanjen osjet i pozitivne neuropatske senzorne simptome (utrnulost za vrijeme spavanja, peckanje, probadanje, gorenje) uglavnom u prstima stopala, stopalima ili nogama. Znaci mogu uključiti simetrično smanjenje distalnog osjeta ili smanjen/odsutan Ahilov refleks.

2. Vjerovatna klinička DSPN

Kombinacija simptoma i znakova distalne sensorimotorne polineuropatije sa bilo koja dva ili više od sljedećeg: neuropatski simptomi, smanjenje distalnog osjeta, smanjen/odsutan Ahilov refleks.

3. Potvrđena klinička DSPN

Prisutni su tipični simptomi i znaci sensorimotorne polineuropatije i abnormalna nervna provodljivost kod ENG pregleda.

4. Subklinička DSPN

Nema simptoma i znakova polineuropatije, prisutne ENG abnormalnosti.

Dijagnozu DSPN je neophodno postaviti što ranije da bi se započelo sa njenom daljom prevencijom i liječenjem, a sa ciljem sprječavanja daljih komplikacija bolesti, prije svega nastanka dijabetesnog stopala (sa mogućim daljim komplikacijama u vidu gangrene, amputacije stopala i ekstremiteta). Osim prevencije dijabetesnog stopala, smanjiće se učestalost padova i mogućih povreda, a naročito su opasni prelomi kuka koji kod starije populacije četo dovode do nepokretnosti bolesnika i velikih troškova u liječenju. Imajući u vidu činjenicu da skoro 10% bolesnika sa dijabetesom ima DSPN u trenutku postavljanja dijagnoze dijabetesa, i da se neuropatija može javiti na samom početku trajanja dijabetesa, preporuka Američkog Udruženja za dijabetes (*the American Diabetes Association - ADA*) iz 2017. godine je da se kod svih bolesnika sa DM tip 1 uradi skrining na neuropatiju u prvih 5 godina nakon postavljanja dijagnoze dijabetesa i nadalje jedan put godišnje, dok se kod oboljelih od DM tip 2 skrining mora vršiti odmah po postavljanju dijagnoze i nadalje jedanput godišnje.

Diferencijalna dijagnoza DSPN

Bolesnici koji pate od DM mogu imati i druge oblike polineuropatije koji mogu imitirati DSPN što je uočeno i istaknuto u poznatoj *the Rochester Diabetic Neuropathy Study* objavljenoj 1993. godine kada je utvrđeno da do 10% bolesnika sa dijabetesom i perifernom polineuropatijom imaju polineuropatiju neke druge etiologije (2). Detaljna anamneza i klinički pregled najkorisniji su za procjenu drugih mogućih uzroka polineuropatije kao što su polineuropatija kod zloupotrebe alkohola, deficita vitamina B12, malignih bolesti, sistemskih bolesti vezivnog tkiva, uremije, hipotireoze, primjene neurotoksičnih lijekova, amiloidoze, genetski uslovljene polineuropatije i dr. U zavisnosti od toga na koju bolest se sumnja, treba provesti odgovarajuća ispitivanja. Laboratorijska procjena uključuje mjerenje razine vitamina B12 u serumu (naročito kod bolesnika koji primaju metformin), testove funkcije štitne žlijezde, imunoelktroforezu proteina u serumu sa imunofiksacijom (kod sumnje na monoklonsku gamopatiju), određivanje markera za autoimune bolesti, markera na hepatitis, markera na AIDS... Ukoliko bolesnici uz simptome i znake DSPN (trnci, utrnulost, bol...) imaju prisutne i atipične simptome i znake neuropatije kao što su akutni ili subakutni tok bolesti, asimetrične simptome i znake, predominantne motorne simptome i znake, neophodna su dodatna ispitivanja kao što su lumbalna punkcija sa pregledom likvora, NMR korjenova nerava ili nervnih pleksusa, a rijetko je potrebna biopsija suralnog ili radijalnog živca (15).

Liječenje dijabetesne senzomotorne polineuropatije

Patofiziološke promjene koje stoje u osnovi DSPN su dosta složene, nisu najbolje proučene, što za posljedicu ima činjenicu da do danas i dalje ne postoji efikasno liječenje koje može da preokrene prirodni tok DSPN (ne postoji efikasna "kauzalna" terapija) (16). Pozitivni rezultati dobijeni su u ćelijskim kulturama i na animalnom modelu u dosta pokušaja, međutim primijenjeni lijekovi nisu bili efikasni u kliničkim studijama ili su neželjeni efekti bili neprihvatljivi. Ono što je u kliničkim studijama potvrđeno je činjenica da dobra kontrola glikemije doprinosi usporenju progresije neuropatije, naročito kod bolesnika sa DM tip 1, ali da ne može uticati na već postojeće oštećenje perifernih nerava (17).

U svakodnevnom kliničkom radu liječenje najvećeg broja bolesnika sa DSPN može da provodi ljekar porodične medicine, uz povremenu konsultaciju neurologa i dijabetologa. Liječenje kompleksnijih bolesnika koji imaju dugotrajne i snažne bolove, motorne slabosti, izraženije autonomne simptomi i znake, treba biti multidisciplinarno, sa uključivanjem neurologa, dijabetologa, specijaliste za bol, psihologa, fizioterapeuta i specijalizovanih sestara. Kod liječenja polineuropatije neophodan je oprez ukoliko je tok polineuropatije neuobičajen (izražene motorne slabosti, brz tok bolesti, izražene hipotrofije mišića na početku bolesti) i u tim slučajevima je neophodan pregled neurologa zbog moguće udruženosti DSPN i drugih vrsta neuropatija.

Prije početka liječenja neophodno je procijeniti, a tokom liječenja pratiti jačinu bola. Može se primijeniti jedna od unidimenzionih skala za procjenu jačine bola, npr. Vizuelna analogna skala (*Visual Analogue Scale* - VAS), Verbalna skala (*Verbal Rating Scale* - VRS) ili Numerična skala (*Numeric Rating Scale* - NRS). Pored navedenih unidimenzionalnih skala koje procjenjuju samo jačinu bola, može se koristiti i jedna od multidimenzionalnih skala koje pored jačine, procjenjuju i lokalizaciju bola, uticaj bola na svakodnevne aktivnosti, raspoloženje i uopšte na zadovoljstvo i uživanje u životu. Time se naglašava značaj ne samo jačine bola već i funkcionalnosti bolesnika (fizičke, mentalne i socijalne). Najčešće se koriste *McGill Pain Questionnaire* - MPQ i Kratak upitnik o bolu (*Brief Pain Inventory* - BPI).

U liječenju DSPN se primjenjuju farmakološke i nefarmakološke metode liječenja.

1. Farmakološko liječenje DSPN

Farmakološko liječenje je najvažnije vid liječenje DSPN. Primjenjuju se lijekovi koji djeluju na patogenetske mehanizme bolesti, lijekovi za neuropatski bol i ostali lijekovi.

A) Lijekovi koji djeluju na patogenetske mehanizme bolesti

Od brojnih supstanci kojima se pokušalo uticati na patogenetske mehanizme bolesti, u kliničkoj praksi jedino su primjenu našli alfa-lipoijska kiselina (ALA) i benfotiamin. Najvažnije studije u kojima je ispitivanja njena efikasnost su *Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy* (ALADIN, ALADIN II i III), *Deutche Kardiale Autonome Neuropathie* (DEKAN), *Oral pilot* (ORPIL), *Symptomatic Diabetic Neuropathy* (SIDNEY i SIDNEY II), *Neurological Assesment of Thioctacic Acid in Neuropathy* (NATHAN I i NATHAN II) koje su pokazale da tronedeljna terapija sa ALA u dnevnoj dozi od 600 mg intravenski popravlja glavne simptome DSPN. Smatra se da ALA poboljšava neuropatske simptome prvenstveno svojim antioksidativnim djelovanjem kojim povećava nervnu prokrvljenost, ali da istovremeno djeluje i na sniženje koncentracije Interleukina 6 i plazminogen aktivatora 1 čime ostvaruje antiinflamatorni i antitrombotički efekat dovodeći do popravljavanja endotelijalne disfunkcije. U cjelini, danas se smatra da ALA popravlja azotnim oksidom posredovanu endotelijalnu disfunkciju i da na taj način ostvaruje poboljšanje kod DN. U navedenim studijama je pokazano da ALA ima povoljan efekat prije svega na neuropatske simptome, ali i na mišićne reflekse i na poboljšanje brzine provodljivosti perifernih nerava. U navedenim studijama je potvrđena visoka bezbjednost ALA jer su neželjeni efekti bili jednake težine i učestalosti kao i neželjeni efekti kod bolesnika koji su dobijali placebo (18).

Benfotiamin je vrlo specifičan oblik B vitamina za koji se pretpostavljalo da bi mogao aktivacijom transketolaze smanjiti nagomilavanje završnih produkata glikacije u tkivima i tako spriječiti dalje napredovanje bolesti. Nekoliko nezavisnih pilot studija pokazalo je njegovu efikasnost u smislu smanjenja bola i poboljšanja neuropatskog skora, ali nije pokazan značajniji efekat na usporenje ili reverziju patogenetskog procesa u osnovi DSPN (19).

U praksi je povoljno dejstvo zabilježeno kombinovanom primenom benfotiamina i alfa-lipoijske kiseline (*Alpha Lipoic Acid* - ALA).

B) Liječenje neuropatskog bola kod DSPN

Osim dobre kontrole glikemije, neophodna je simptomatska terapija koja je prvenstveno usmjerena na liječenje neuropatskog bola što može značajno smanjiti subjektivne smetnje i popraviti kvalitet života bolesnika (20). Prije početka simptomatskog liječenja neophodno je

upoznati bolesnika sa prirodom neuropatskog bola, planom liječenja i mogućim neželjenim efektima lijekova. Da bi se izbjegla nerealna očekivanja bolesnika vezana za uspjeh liječenja neophodno je odrediti realan cilj, a danas se smatra da je smanjenje neuropatskog bola za najmanje 30% klinički dobar rezultat (21).

Liječenje neuropatskog bola kod DSPN mora biti energično i uporno, lijek ne može da se daje „prema potrebi“ već redovno. Liječenje treba započeti što ranije jer ukoliko bol dugo traje nastaju određene anatomske i neurohemijske promjene na perifernim nociceptorima, u kičmenoj moždini i mozgu (periferna i centralna senzitivacija) koje je kasnije teško liječiti. Usljed fenomena periferne i centralne senzitivacije javljaju se povećana ekscitabilnost i spontana aktivnost perifernih nociceptora i neurona u zadnjim rogovima kičmene moždine, kao i smanjenje centralne inhibicije što sve dovodi do održavanja bola. Osim simptoma neuropatskog bola, prisustvo depresivnosti i anksioznosti nepovoljno utiču na svakodnevne aktivnosti i spavanje dovodeći do smanjenja opšte životne i radne sposobnosti pa je neophodno njihovo liječenje ukoliko su prisutni, kao i praćenje uticaja bola na svakodnevne aktivnosti i spavanje.

Samo liječenje bolesnika sa neuropatskim bolom je dugotrajan i kompleksan proces i veliki izazov za ljekara, obzirom da mnogi bolesnici nemaju značajnije olakšanje bola, a teškoće u liječenju mogu biti rezultat heterogenih mehanizama u nastanku bola, kao i udruženih psiholoških i emocionalnih poteškoća. Liječenje je složeno i usljed činjenice da je odgovor na najveći broj lijekova nepredvidljiv i pored racionalnog terapijskog pristupa.

Danas postoji više vodiča za ciljano liječenje DSPN i za generalno liječenje neuropatskog bola (22,23). Tri vodiča namijenjena su za liječenje DSPN, izdati su od strane Američke Akademije neurologa (*the American Academy of Neurology - AAN*), Američkog Udruženja za dijabetes (*the American Diabetes Association - ADA*) i Američkog Udruženja za kliničku endokrinologiju (*the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology - AACE*). Od strane Evropskog Udruženja neuroloških društava (*the European Federation of Neurological Societies - EFNS*) izdat je vodič za liječenje bolnih neuropatija uključujući i DSPN. Dva važna vodiča za liječenje neuropatskog bola izdata su od strane Specijalne interesne grupe za neuropatski bol (*the Neuropathic Pain Special Interest Group - NeuPSIG*) pri Međunarodnom udruženju za istraživanje bola (*the International Association for the Study of Pain - IASP*) i od strane Britanskog Nacionalnog instituta za zdravlje i njegu (*the National Institute for Health and Care Excellence - NICE*).

Razlike između navedenih vodiča su male, oni preporučuju gabapentin, pregabalin, triciklične antidepressive, venlafaksin i duloxetin kao lijekove prve, eventualno druge linije liječenja DSPN pri čemu pregabalin ima najsnažniji nivo dokaza za smanjenje jačine neuropatskog bola i nalazi se u prvoj liniji liječenja u svim vodičima. Izbor lijeka u velikoj mjeri zavisi i od prisutnih udruženih oboljenja, kao i od mogućih neželjenih dejstava lijeka. Detalje o farmakološkom liječenju neuropatskog bola vidjeti u poglavlju Neuropatski bol.

Prilikom izbora lijeka pri započinjanju liječenja neuropatskog bola kod DSPN držati se lijekova iz prve linije liječenja, a kao preporuka koji lijek izabrati može poslužiti nekoliko kliničkih zapažanja:

1. Ukoliko su istovremeno prisutni anksioznost i/ili nesаница, uvesti antiepileptik.
2. Ukoliko je izražena depresija, uvesti antidepresiv.
3. Ukoliko su prisutni komorbiditeti, uvesti antiepileptik (nemaju interakcija sa drugim lijekovima).

Osim lijekova iz prve linije liječenja, u liječenju se koriste i lijekovi iz druge i treće linije liječenja, najčešće Lidocain flaster i Capsaicin flaster kao topikalni lijekovi i opiodi (najčešće tramadol).

Ukoliko je efekat liječenja slab (smanjenje jačine bola manje od 30%) i pored dovoljno dugog liječenja sa odgovarajućom dozom lijeka, zamijeniti lijek sa drugim lijekom iz prve linije liječenja. Ukoliko je efekat liječenja i dalje slab neophodna je racionalna politerapija (kombinovanje lijekova različitog mehanizma djelovanja). U slučaju neuspjeha monoterapije ili kombinovane primjene lijekova iz prve linije, uvesti lijekove iz druge ili treće linije liječenja.

Uprkos značajnog napretka, liječenje neuropatskog bola kod DSPN je i dalje suboptimalno i predstavlja izazov za kliničare. Moguće je da su nezadovoljavajući rezultati u liječenju posljedica nedovoljnog poznavanja patogeneze DSPN, a danas postoji sve veći broj dokaza da je centralni nervni sistem prvenstveno odgovoran za održavanje bolnih simptoma. U posljednjoj deceniji došlo je do značajnog napretka u neuroimidžingu bola, a očekuje se da će dalja istraživanja dovesti do boljeg razumijevanja procesa bolesti što će pomoći u rješavanju ovog velikog izazova (24).

Davno je dokazano da neuropatski bol ne reaguje na konvencionalne analgetike (paracetamol, NSAIL) i ove lijekove, kao i tzv. „vazoaktivne lijekove“ ne treba davati u liječenju ove vrste bola („ne treba biti posljednji ljekar koji prestaje propisivati neki lijek“).

2. Nefarmakološke metode liječenja DSPN

U nefarmakološke metode liječenja DSPN spadaju transkutana električna stimulacija nerva (TENS), primjenu elektromagnetskog polja i laser niskog intenziteta.

Prevenција DSPN

U prevenciji DSPN najvažniji su striktna kontrola glikemije, naročito kod DM tip 1, redovno vježbanje i redukcija tjelesne težine, prestanak pušenja, prestanak konzumiranja alkohola, održavanje optimalnih vrijednosti krvnog pritiska, održavanje optimalnih vrijednosti masnoća u krvi, njega stopala (svakodnevni samopregled), nošenje udobne obuće i pregled stopala od strane ljekara najmanje jednom godišnje.

LITERATURA:

1. Consensus statement. Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. *Neurology* 1988;38:1161-1165.
2. Dyck PJ, Kratz KM, Karnes JL, et al. The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a populationbased cohort: The Rochester Diabetic Neuropathy Study. *Neurology* 1993;43(4): 817–824.
3. Llewelyn JG, Tomlinson DR, Thomas PK. Diabetic neuropathies. In *Peripheral Neuropathy* (4th edn), Dyck PJ, Thomas PK (eds). Elsevier: Philadelphia, PA, 2005;1951–1992.
4. Dyck PJB, Norell JE, Dyck PJ. Nondiabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy. Natural history, outcome and comparison with the diabetic variety. *Brain* 2001;124:1197–1207.
5. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 8th edition: key messages. IDF <https://diabetesatlas.org/key-messages.html> (2019).

6. Dibonaventura MD, Cappelleri JC, Joshi AV. Association between pain severity and health care resource use, health status, productivity and related costs in painful diabetic peripheral neuropathy patients. *Pain Med* 2011;12(5):799-807.
7. Callaghan BC, Price RS, Chen KS & Feldman EL The importance of rare subtypes in diagnosis and treatment of peripheral neuropathy: a review. *JAMA Neurol* 2015;72:1510–1518.
8. Boyle JP, Thompson TJ, Gregg EW, Barker LE, Williamson DF. Projection of the year 2050 burden of diabetes in the US adult population: dynamic modeling of incidence, mortality, and prediabetes prevalence. *Popul Health Metr* 2010;8:29. doi: 10.1186/1478-7954-8-29.
9. Partanen J et al. Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med* 1995;333:89–94.
10. Pop-Busui R et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017;40:136–154.
11. Haanpää M, Hietaharju A. Halting the march of painful diabetic neuropathy. *Pain* 2015; 23(2):1-8.
12. Argoff CE, Cole E, Fishbain DA, Irving G. Diabetic peripheral neuropathic pain: clinical and quality-of-life issues. *Mayo Clin Proc* 2006;81(4):3-11.
13. Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SF, Frykberg RG, Hellman R, Kirkman MS. Comprehensive foot examination and risk assessment: a report of the task force of the foot care interest group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. *Diabetes Care* 2008;31:1679–1685.
14. Dyck P, Albers JA, Andersen H, Arezzo JC, Biessels GJ, Bril V et al. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27:620–628.
15. Callaghan BC, Price RS, Feldman EL Distal symmetric polyneuropathy: a review. *JAMA* 2015;314:2172–2181.
16. Boulton AJ, Kempler P, Ametov A, Ziegler D. Whither pathogenetic treatments for diabetic polyneuropathy? *Diabetes Metab Res Rev* 2013;29:327–333.
17. Bril V. Treatments for diabetic neuropathy. *J Periph Nerv Syst* 2012;17(Suppl.2):22-27.

18. Han T, Bai J, Liu W, Hu Y. A systematic review and meta-analysis of α -lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Eur J Endocrinol* 2012;167(4):465-471
19. Stracke H, Gaus W, Achenbach U, Federlin K, Bretzel RG. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008;116(10):600-605.
20. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RA. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Jun 13;6(6):CD007543. doi: 10.1002/14651858.CD007543.pub2.
21. [Baron](#) R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* 2010;9(8):807–819.
22. Alam U, Sloan G, Tesfaye S. Treating Pain in Diabetic Neuropathy: Current and Developmental Drugs. *Drugs* 2020;80(4):363-384.
23. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;14(2):162–173.
24. Aslam A, Singh J, Rajbhandari. Pathogenesis of Painful Diabetic Neuropathy. Hindawi Publishing Corporation *Pain Research and Treatment* 2014; Volume 2014, Article ID 412041, 7 pages.

POSTAMPUTACIJSKI BOL

Z. Vukojević

Amputacijom se najčešće odstranjuje dio ekstremiteta, ili cijeli ekstremitet, ali i drugi dijelovi tijela (dojka, rektum i sl.). Danas se u svijetu tokom jedne godine uradi veliki broj amputacija ekstremiteta, a najčešći razlozi su periferna vaskularna bolest, tumori, infekcije, urođene anomalije i povrede. Istorijski gledano, naročito tokom velikih ratova, najčešći razlog za amputacije ekstremiteta bile su ratne povrede. Smatra se da danas postoji nekoliko miliona ljudi sa amputiranim ekstremitetima i da će se njihov broj do 2050. godine udvostručiti, i da će to posljedično povećati broj bolesnika sa fantomskim bolom.

Nakon amputacije mogu nastati tri različita, ali povezana senzorna fenomena koji mogu biti prisutni u iste osobe (1,2):

1. Bol u preostalom dijelu ekstremiteta, tj. bataljku (*residual limb pain* - RLP).
2. Fantomske senzacije amputiranog dijela tijela (*phantom sensations* - PSs).
3. Fantomski bol (*phantom limb pain* - PLP).

BOL U PREOSTALOM DIJELU EKSTREMITETA (BATALJAK)

Ovaj bol često nastaje u ranom postamputacijskom periodu nakon amputacije i smatra se očekivanim bolom u procesu zarastanja rane. Međutim, ovaj bol može da traje značajno duže od očekivanog vremena i da traje i nakon zarastanja rane. Bol je blag do umjeren, a oko 5-10% bolesnika ima snažan bol. Bolesnici ga opisuju kao bol u vidu pritiska, pečenja, stezanja ili probadanja. U regiji bataljka, moguća je pojava alodinije i hiperalgezije. Sa patofiziološkog aspekta, ovaj bol je mješoviti bol što znači da osim očekivane nociceptivne komponente ima i neuropatsku komponentu koja se najčešće javlja usljed stvaranja neuroma nakon presijecanja perifernih nerava. Moguća je i pojava spontanih pokreta preostalog dijela ekstremiteta, od jedva vidljivih pokreta pa sve do jačih kontrakcija. Ovaj bol u području bataljka se dvostruko češće javlja kod bolesnika koji imaju udružen fantomski bol u odnosu na bolesnike koji ga nemaju.

2. FANTOMSKJE SENZACIJE

Fantomске senzacije predstavljaju senzacije koje nisu bolne i javljaju se u dijelu ekstremiteta ili tijela koji nedostaje. Ovaj fenomen se javlja kod skoro svih bolesnika sa amputacijom ekstremiteta, češće od bola u preostalom dijelu ekstremiteta (bataljak) i fantomskog bola. Kod trećine bolesnika javlja se u prva 24h nakon amputacije, a kod čak 90% bolesnika u prvih 6 mjeseci nakon amputacije (3).

Fantomске senzacije mogu da se podijele na kinetičke, kinestetičke i eksteroceptivne senzacije. Kod kinetičkih senzacija bolesnici imaju osjećaj pomjeranja amputiranog dijela tijela, a kod kinestetičkih osjećaj veličine, oblika ili položaja. Kod eksteroceptivnih senzacija su mogući mnogobrojni simptomi kao što su osjećaj dodira, pritiska, temperature ili vibracija u amputiranom dijelu kada se dotakne neki drugi deo tijela (npr. prilikom rukovanja ili umivanja, bolesnici osjećaju dodir u amputiranoj ruci), spontani osjećaj parestezija ili dizestezija u amputiranom dijelu. Ove senzacije se najčešće javljaju u regionima koji imaju veliku kortikalnu prezentaciju u odnosu na stvarnu veličinu dijela tijela (ruka, stopalo) (4).

Fantomске senzacije su najčešće blago izražene, ne predstavljaju veći problem bolesnicima, a kod trećine bolesnika su umjereno do jako izražene. Javljaju se u prvim danima nakon amputacije, a tokom vremena se smanjuju. Nakon amputacije, trećina bolesnika ima “fantomski osjećaj prisustva amputiranog dijela ekstremiteta”, ali tokom vremena se taj osjećaj sve više “skraćuje” tako da se na kraju “stapa” sa preostalim dijelom ekstremiteta (*telescoping*).

FANTOMSKI BOL

Fantomski bol je bolna senzacija koja se javlja u ekstremitetu ili dijelu tijela koji nedostaju. Ovaj bol treba razlikovati od bola koji se javlja u preostalom dijelu ekstremiteta (bataljku) i od fantomskih senzacija u amputiranom dijelu tijela. Ovaj fenomen je poznat još iz antičkog doba, a prvi medicinski opisi potiču iz XVI vijeka. Francuski lekar Ambrose Pare je prvi opisao ovaj fenomen, u narednom periodu ljekari se nisu bavili ovim oboljenjem, a američki lekar Mitchel SW (1829-1914) je prvi upotrijebio termin fantomski ud.

Fantomski bol je jako čest, javlja se kod čak 60-80% bolesnika nakon amputacije. Najčešće se javlja u prvim danima nakon amputacije (75% bolesnika), ali je moguća pojava i u narednim nedeljama ili mjesecima, čak i nakon nekoliko godina (2,4,5).

Fantomski bol se najčešće javlja u napadima, vrlo mali broj bolesnika ima stalne bolove, a napadi se javljaju najčešće od nekoliko puta na dan do jednom nedeljno, mjesečno, a nekada i rjeđe. Može perzistirati mjesecima i godinama, ali sa vremenom se jačina bola i broj napada smanjuju. Vrlo rijetko se jačina bola pojačava u narednim godinama nakon amputacije. Većina bolesnika ima bol do umjerenog intenziteta, a oko 5-10% bolesnika ima jak bol. Bolesnici bol opisuju najčešće kao oštar, sjevajući, tipa žarenja, pečenja, čupanja, probadanja, ali su mogući i drugačiji opisi osjećaja bola. Bol se obično javlja u najdistalnijem dijelu ekstremiteta (prsti i dlan nakon amputacije ruke, prsti, stopalo i skočni zglob nakon amputacije noge).

Psihosocijalni aspekti fantomskog bola

Amputacija ekstremiteta predstavlja veliku psihološku traumu nakon koje bolesnici često pate od depresivnosti i anksioznosti što može dovesti do daljeg pojačanja jačine bola, nesаницe i opšte zamorljivosti. Psihosocijalna podrška ima važnu ulogu u prilagođavanju bolesnika na novonastalu situaciju vezano za svakodnevne aktivnosti.

Patofiziološke promjene

Patofiziološke promjene koje dovode do fantomskog bola još uvijek nisu dobro proučene. Istraživanja na životinjama i drugim modelima neuropatskog bola doprinijela su boljem razumijevanju ovog neobičnog fenomena. Smatra se da povreda nerva dovodi do morfoloških, fizioloških i hemijskih promjena u perifernom i centralnom nervnom sistemu, a kao krajnji rezultat ovih kompleksnih zbivanja javlja se i održava fantomski bol. Vjerovatno je da događaji na periferiji dovode do kaskade efekata koji se šire centralno sve do kortikalnih struktura čije učestće može biti odgovorno za kompleksne i živopisne karakteristike pojedinih fenomena fantomskog bola. Smatra se da u njegovom nastanku sudjeluju tri mehanizma: periferni, spinalni i supraspinalni mehanizmi (2,4).

Periferni mehanizmi igraju važnu ulogu u nastanku fantomskog bola. Na mjestu presijecanja perifernog nerva nastaju procesi inflamacije i regeneracije koji mogu dovesti do nastanka traumatskog neuroma koji predstavlja benigne dezorganizovane mase aksona, Švanovih ćelija, krvnih sudova i fibroznog tkiva, i predstavljaju pokušaj regeneracije nerva. Ovi neuromi imaju spontanu i abnormalnu aktivnost na mehaničke, hemijske i druge stimuluse (naročito na kateholamine). Dolazi do razvoja brojnih nefunkcionalnih veza između aksona i povećanja broja spontanih aferentnih inputa do kičmene moždine. Ove promjene mogu dovesti do nastanka fantomskog bola i na osnovu njih se može objasniti pojačavanje intenziteta bola kod emocionalnih uzbuđenja i izlaganja hladnoći kada dolazi do povećanog lučenja kateholamina.

Međutim, istraživanja nisu potvrdila pretpostavke da će hirurško odstranjenje neuroma prekinuti fantomski bol. Pored navedenih promjena, nakon presijecanja perifernog nerva dolazi do spontane aktivnosti i povećane senzitivnosti neurona u ganglijama zadnjih korjenova kičmene moždine na mehaničke i neurohemijske stimuluse. U nastanku i održavanju fantomskog bola izgleda da važnu ulogu igra simpatički nrvni sistem jer je utvrđeno da primjena noradrenalina ekscitira i senzitivira oštećena, ali ne i normalna vlakna. Usljed osjetljivosti na kateholamine može doći i do sniženja temperature kože rezidualnog ekstremiteta. U prilog značaja perifernih mehanizama govori i činjenica da postoji visoka korelacija između bola u bataljku i pojave fantomskog bola i to da fantomski bol prestaje nakon ubrizgavanja lokalnih anestetika u bolni bataljak.

Spinalni mehanizmi u nastanku fantomskog bola dovode do funkcionalnih promjena u zadnjim rogovima kičmene moždine nakon gubitka aferentnih inputa poslije oštećenja perifernog nerva. Usljed gubitka aferentnih inputa u zadnjim rogovima kičmene moždine dolazi do smanjenja descendnih inhibitornih impulsa iz moždanog stabla. To dovodi do povećane nadražljivosti neurona zadnjih rogova kičmene moždine. Ova senzitivizacija može se manifestovati kao sniženje praga podražaja, povećano spontano pražnjenje neurona, olakšana transmisija, pojačan odgovor na periferne stimulacije i kao doživljaj bola na draži koje inače nisu bolne (alodinija). Pored toga, slično kortikalnoj reorganizaciji nastaje i proces spinalne reorganizacije gde aferentna vlakna iz okolnih regiona počinju da šalju inpute u regione kičmene moždine koji su funkcionalno neaktivni zbog oštećenja nerva.

Supraspinalni mehanizmi predstavljaju završnu kariku u složenom lancu promjena koje na kraju dovode do nastanka i održavanja fantomskog bola. Nakon amputacije, nastaju promjene na periferiji i na nivou kičmene moždine koje će dovesti do promjena na višim strukturama centralnog nervnog sistema. Dolazi do reorganizacije somatosenzornog korteksa u području u kome je predstavljen amputirani deo tijela. Regioni u mozgu koji više ne dobijaju aferentne inpute iz amputiranog dijela tijela sada dobijaju inpute iz najbližih okolnih regiona, pa taktilni, proprioceptivni i nociceptivni impulsi sa lica ili tkiva u okolini bataljka mogu da dovedu do nastanka fantomskog bola koji je definitivno “proizvod mozga.”

Faktori rizika za nastanak fantomskog bola

Do sada su identifikovana tri glavna i još jedan mogući faktora rizika za nastanak fantomskog bola. Glavni faktori su: perzistentni bol u bataljku, obostrana amputacija i amputacija donjih ekstremiteta. Mogući faktor rizika je prisustvo bola u ekstremitetu prije amputacije, međutim neke studije to nisu potvrdile (6).

Prisustvo bola u ekstremitetu prije amputacije nije siguran prediktor razvoja fantomskog bola jer se on može razviti iako nije bilo preoperativnog bola i obrnuto, može da izostane iako je prije amputacije bio prisutan bol u amputiranom ekstremitetu. Osim navedenog, bolesnici koji su imali nekada i vrlo snažan bol u ekstremitetu koji će biti amputiran i nakon amputacije razvili fantomski bol, daju drugačiji opis doživljaja novonastalog bola nakon amputacije u odnosu na bol prije amputacije. Dob, pol i nivo amputacije nisu se pokazali kao faktori rizika za nastanak fantomskog bola, mada se on rjeđe javlja kod dece (4).

LIJEČENJE POSTAMPUTACIJSKOG BOLA

Liječenje hroničnog bola nakon amputacije, a naročito fantomskog bola je veliki izazov za kliničare jer nema dovoljno randomizovanih kliničkih studija koje bi usmjerile kliničare u

liječenju ovih bolesnika. Za sada su prihvaćeni vodiči za liječenje neuropatskog bola, a najboljim se pokazala balansirana medikamentozna i nemedikamentozna terapija (3).

Medikamentozno liječenje

Preporučuje se modifikovani terapijski algoritam koji su predložili Nikolajsen i saradnici (7).

Za rani postoperativni bol u bataljku preporučuju se periferni blokovi ili epiduralna analgezija u kombinaciji sa konvencionalnim analgeticima (paracetamol, NSAIL, opiodi). Ako u ranom postoperativnom periodu postoji udruženost fantomskog bola i bola u bataljku sa jasim znacima neuropatske komponente, neophodna je primjena antiepileptika i/ili antidepresiva.

Kod hroničnog fantomskog bola i bola u bataljku prvi izbor su antiepileptici - gabapentin (GP) i pregabalin (PG). Oni se uvode i primjenjuju u dozama kao što se koriste u liječenju neuropatskog bola (vidjeti poglavlje neuropatski bol). GP se uvodi postepeno, najčešće se primjenjuje u dozi od 3x300-600 mg (maksimalna dnevna doza je 3600 mg). PG se uvodi postepeno, najčešće se primjenjuje u dozi od 2x150-300 mg (maksimalna dnevna doza je 600 mg). GP i PG imaju dobar analgetski efekat, mogu se davati i više godina ako je to neophodno, ne stupaju u interakcije sa drugim lijekovima što je naročito važno kod prisutnih komorbiditeta kada bolesnici uzimaju dosta drugih lijekova (antihipertenzivi, antidijabetici, statini...). Izlučuju se nepromijenjeni preko bubrega, a kod bubrežne insuficijencije treba smanjiti dozu prema vrijednosti klirensa kreatinina. Neželjeni efekti nisu česti, obično ne zahtijevaju prekid liječenja i reverzibilni su nakon obustave lijeka. Najčešće se javljaju: sedacija, vrtoglavica, umor, ataksija, smetnje sa vidom, periferni edemi. Od ostalih antikonvulzivnih lijekova primjenjuju se karbamazepin i lamotrigin.

Od antidepresiva se najčešće koristi amitriptilin koji je najbolje proučen, ima nešto veću efikasnost od ostalih antidepresiva, ali ima i najlošiji profil podnošljivosti. Doziranje, prednosti primjene i neželjeni efekti amitriptilina su:

Doziranje amitriptilina: 10-25 mg uveče, svakih 3-7 dana može se povećavati doza.

Najčešća doza: 50-100 mg uveče.

Maksimalna dnevna doza: 150 mg na dan, u jednoj do dvije dnevne doze.

Prednosti: doziranje u jednoj dozi, poboljšanje depresivnosti i nesаницe ako su prisutni, niska cijena lijeka.

Neželjeni efekti: sedacija, antiholinergički efekti (suhoća usta, smetnje sa akomodacijom, retencija urina, opstipacija, ortostatska hipotenzija, konfuzija), centralni neželjeni efekti (hipomanija, sklonost ka konvulzijama usljed sniženja praga za konvulzije). Sklonost

kolapsima i padovima. Neželjeni efekti u kardiovaskularnom sistemu (aritmije, srčani blok, hipotenzija, tahikardija). Kod starijih osoba prije uvođenja uraditi EKG i internistički pregled. Ne davati bolesnicima sa rizikom od iznenadne srčane smrti, kardiovaskularnim oboljenjima, bolesnicima sa suicidalnim idejama.

Ako je bol snažan, paroksizmalan, sa širenjem, može se primijeniti okskarbazepin. Početna doza je 150 mg, povećava se svaki drugi dan za po 150 mg do najčešće doze od 2x300-450 mg, a maksimalna dnevna doza iznosi 1800 mg u dvije dnevne doze. Nakon 10 dana od postizanja željene terapijske doze, može se odrediti koncentracija lijeka u krvi.

Neoploidni analgetici (paracetamol, nesteroidni antiinflamatorni lekovi, COX-2 inhibitori) su efikasni lijekovi u liječenju akutnog postoperativnog bola, ali nemaju veliki značaj u liječenju fantomskog bola (8).

Opioidni analgetici mogu biti korisni u liječenju fantomskog bola zbog njihovog djelovanja na nivou kičmene moždine i centralnog dejstva gdje smanjuju stepen kortikalne reorganizacije, ali oni nisu prva linija u liječenju postamputacijskog bola. Rijetko se koriste kao monoterapija, češće u kombinaciji sa drugim lijekovima. U liječenju se mogu koristiti i oralna i intravenska forma opioida.

Od ostalih lijekova koriste se: antagonisti NMDA receptora (ketamin, dekstrometorfan, memantin), topiramata, kalcitonin, kapsaicin topikalno, lidokain topikalno, botulinski toksin, periferni nrvni blokovi itd.

Nemedikamentozno liječenje

Od metoda fizikalne terapije koriste se transkutana električna nervna stimulacija (TENS), aktivne i pasivne vježbe, masaža, zagrijavanje, hlađenje, ultrazvuk, akupunktura. Posljednjih godina u fizikalnom liječenju se uspješno koristi i terapija ogledalom (*mirror therapy*) pri čemu se ogledalo postavlja tako da bolesnik na mjestu amputiranog ekstremiteta vidi u ogledalu odraz neamputiranog ekstremiteta. Prednost nemedikamentozne terapije je u odsustvu neželjenih efekata što je naročito važno kod starijih bolesnika. Od ostalih metoda koriste se hipnoza, kognitivna bihevioralna terapija i psihoterapija što može pomoći jednom broju bolesnika (9).

Hirurško liječenje i drugi invazivni terapijski pristupi

Pokušano je dosta hirurških procedura u liječenju fantomskog bola, naročito se ranije često vršila hirurška resekcija neuroma ili amputacija ekstremiteta na višem nivou, međutim, jedina metoda koja se pokazala uspješnom je revizija bataljka kada na njemu postoji patološki

proces. Infiltracija lokalnih anestetika u područje bataljka može smanjiti bol u bataljku, a nekada i u manjoj mjeri i fantomski bol. Pokušalo se i sa liječenjem bola u bataljku i fantomskog bola ubrizgavanjem botulinskog toksina u bataljak, ali rezultati liječenja fantomskog bola nisu ohrabrujući. Preemptivna analgezija – plasiranje epiduralnog katetera prije amputacije nije se pokazala kao metoda koja dovodi do značajnog smanjenja incidencije fantomskog bola.

Od novijih metoda primjenjuju se stimulacija kičmene moždine (*Spinal Cord Stimulation* - SCS) i duboka stimulacija mozga (*Deep Brain Stimulation* - DBS), a buduće randomizovane kontrolisane studije bi trebale utvrditi efikasnost navedenih metoda.

PREVENCIJA POSTAMPUTACIJSKOG BOLA

U prevenciji postamputacijskog bola najvažniji su biopsihosocijalna procjena i multimodalni perioperativni terapijski pristupi (epiduralna analgezija, blokovi perifernih nerava i medikamenti).

LITERATURA:

1. Weeks S, Anderson-Barnes V, Tsao J. Phantom limb pain: theories and therapies *Neurologist* 2010;16(5):277–286.
2. Hill A. Phantom limb pain: a review of the literature on attributes and potential mechanisms. *J Pain Symptom Manage* 1999;17:125– 142.
3. Flor H. Phantom-limb pain: characteristics, causes, and treatment *Lancet Neurology* 2002;1:182–189.
4. Hsu E, Cohen P. Postamputation pain: epidemiology, mechanisms, and treatment *Journal of Pain Research* 2013;6:121–136.
5. Dijkstra PU, Geertzen JHB. Phantom pain and symptom management. A multivariate analysis. *J Pain Symptom Manage* 2002;24:578—585.
6. Jackson M, Simpson K. Pain after amputation. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain* 2004;4(1):20-23.
7. Nikolajsen L, Springer JS, Haroutiunian S. Phantom limb pain. In: Benzon HT, Rathmell JP, WU CL, Turk DC, Argoff CE, Hurley WH, editors. *Practical Management of pain*. Philadelphia: Elsevier Mosby 2014;p.369-377.
8. Ehde DM, Czerniecki JM, Smith DG, et al. Chronic phantom sensations, phantom pain, residual limb pain, and other regional pain after lower limb amputation. *Arch Phys Med Rehabil*. 2000;81(8):1039–1044.

9. Ramachandran VS, Altschuler EL. The use of visual feedback, in particular mirror visual feedback, in restoring brain function. *Brain*. 2009;132:1693–1710.
11. Smith D, Ehde D, Hanley M, et al. Efficacy of gabapentin in treating chronic phantom limb and residual limb pain. *J Rehabil Res Dev*. 2005;42(5):645–654.

BOL KOD MALIGNIH OBOLJENJA

D.Golić

Bol je jedan od najčešćih simptoma u bolesnika s karcinomom, posebno u uznapredovaloj fazi bolesti. Međutim, bol prati značajan postotak pacijenata tokom dijagnostičkih i terapijskih procedura. U nekih bolesnika bol može biti prvi simptom bolesti. Uzroci bola u bolesnika sa malignim oboljenjem su mnogobrojni i uključuju direktne i indirektne efekte maligne bolesti, dijagnostike i terapije, te pratećih komorbiditeta. Efikasan tretman bola vrlo je važan dio terapije bolesnika iz nekoliko razloga. Bol izaziva poremećaje respiratornog, kardiovaskularnog i nervnog sistema, ograničava aktivnost pacijenta sa negativnim uticajem na fizičko i psihičko funkcionisanje, pacijenta konstantno podsjeća na bolest, što dovodi do depresije i osjećaja beznađa. Neublažena bol uzrokuje patnju, ne samo pacijenta, već i porodice. Prema procjenama Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) u 2019. godini maligna oboljenja su drugi vodeći uzrok smrti prije 70. godine života. Sve u svemu, teret incidencije i smrtnosti od malignih oboljenja brzo raste u cijelom svijetu. Procjenjuje se da je tokom 2019.godine bilo novih 19,3 milijuna slučajeva i 10 milijuna smrtnih slučajeva. Poznato je da se učestalost bola povećava sa napredovanjem bolesti i to vrsta bola i intenzitet zavise o mjestu tumora i obimu oboljenja. Prema Foleyju bol je prisutan i u 30 - 50% bolesnika tokom terapije i u 70 - 90% bolesnika s uznapredovalom bolesti. Iz ovoga se izvodi zaključak da je u onkološko liječenje neophodno započeti i liječenje bola. Epidemiološki podaci pokazuju da nakon završetka onkološkog liječenja približno 33% pacijenata pate od bola koju treba liječiti i zato terapiju bola treba nastaviti i nakon završetka onkološkog liječenja. (1)

Patofiziologija bola kod malignih oboljenja

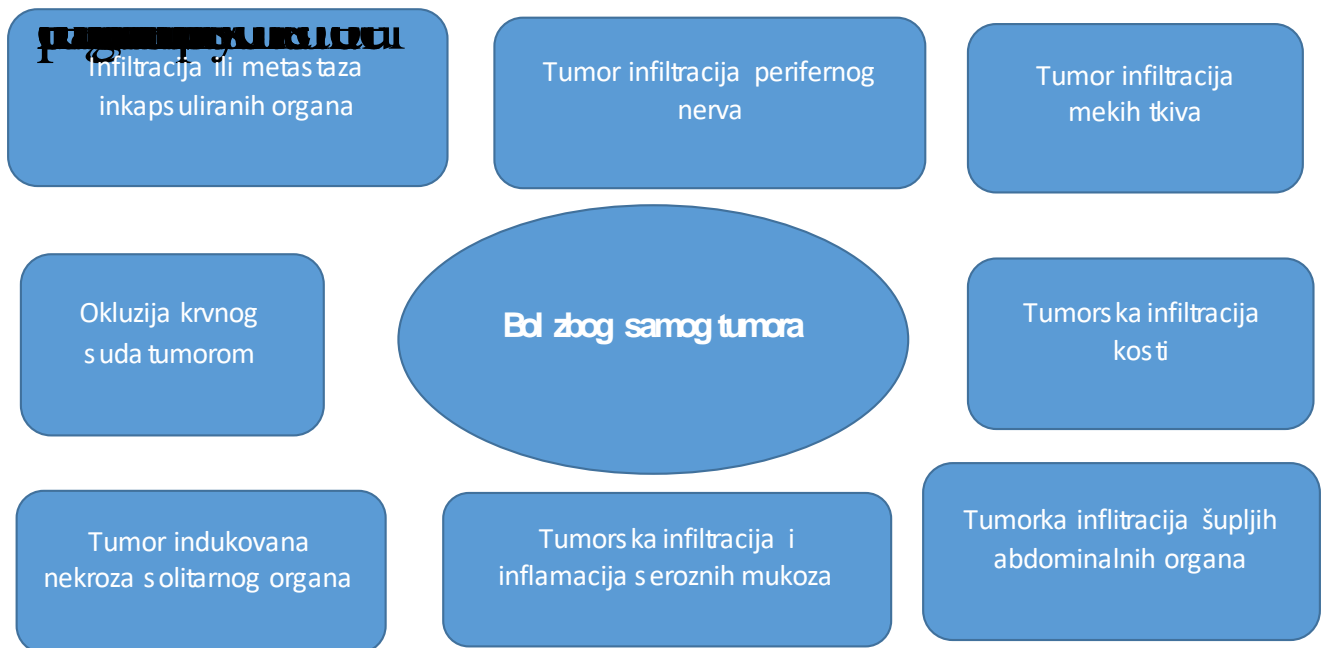
Mehanizam bola kod malignih oboljenja je složen patološki proces koji obuhvata ćelijske, tkivne i sistemske promjene koje se javljaju tokom proliferacije, invazije i metastaziranja raka. Bol je rezultat interakcije između perifernih ćelija karcinoma, centralnog nervnog sistema, te imunološkog sistema. Na pojavu bola utiču:

- Prisustvo tumora i/ ili rast metastaza
- Antikancerska terapija (dijagnostički postupci, hirurške intervencije, radioterapija, hemoterapija, imunoterapija, hormonska i molekularna terapija)
- Mehanizmi indirektno povezani sa malignim oboljenjem i njegovim liječenjem (infekcije, metabolička neravnoteža, miofascijalna bol)
- Mehanizmi koji nisu povezani sa samim malignim oboljenjem ili njegovim liječenjem (migrena, bolna dijabetička neuropatija, bolovi u krstima)

U smislu patofizioloških kriterija, bol se može podijeliti na: nociceptivni (somatski ili visceralni), neuropatski i miješani.

Nociceptivni bol nastaje kao rezultat iritacije ili smanjena praga nadražljivosti u nociceptorima smještenim u površinskim strukturama: koža, potkožno tkivo, mišići i koštano-zglobni sistem (somatska bol) ili lociranim u organima unutar tjelesnih šupljina (visceralna bol). Ova vrsta bola obično je posljedica infiltracije tkiva tumorom ili metastazama ili posljedica oštećenja tkiva zbog terapije. S druge strane, rast ili liječenje tumora može dovesti do lezija u strukturama centralnog ili perifernog nervnog sistema, što uzrokuje neuropatsku bol. Ova vrsta bola se često

loše podnosi i teško kontroliše. Treba naglasiti da je bol kod pacijenta sa malignim oboljenjima mješovitog porijekla, pri čemu su uključeni zapaljenski, neuropatski i ishemijski faktori. Identifikacija ovih faktora je od presudnog značaja za uspješnu terapiju. Glavni mehanizmi nastanka malignog bola prikazani su na slici 1.



Slika 1. Mehanizmi nastanka malignog bola

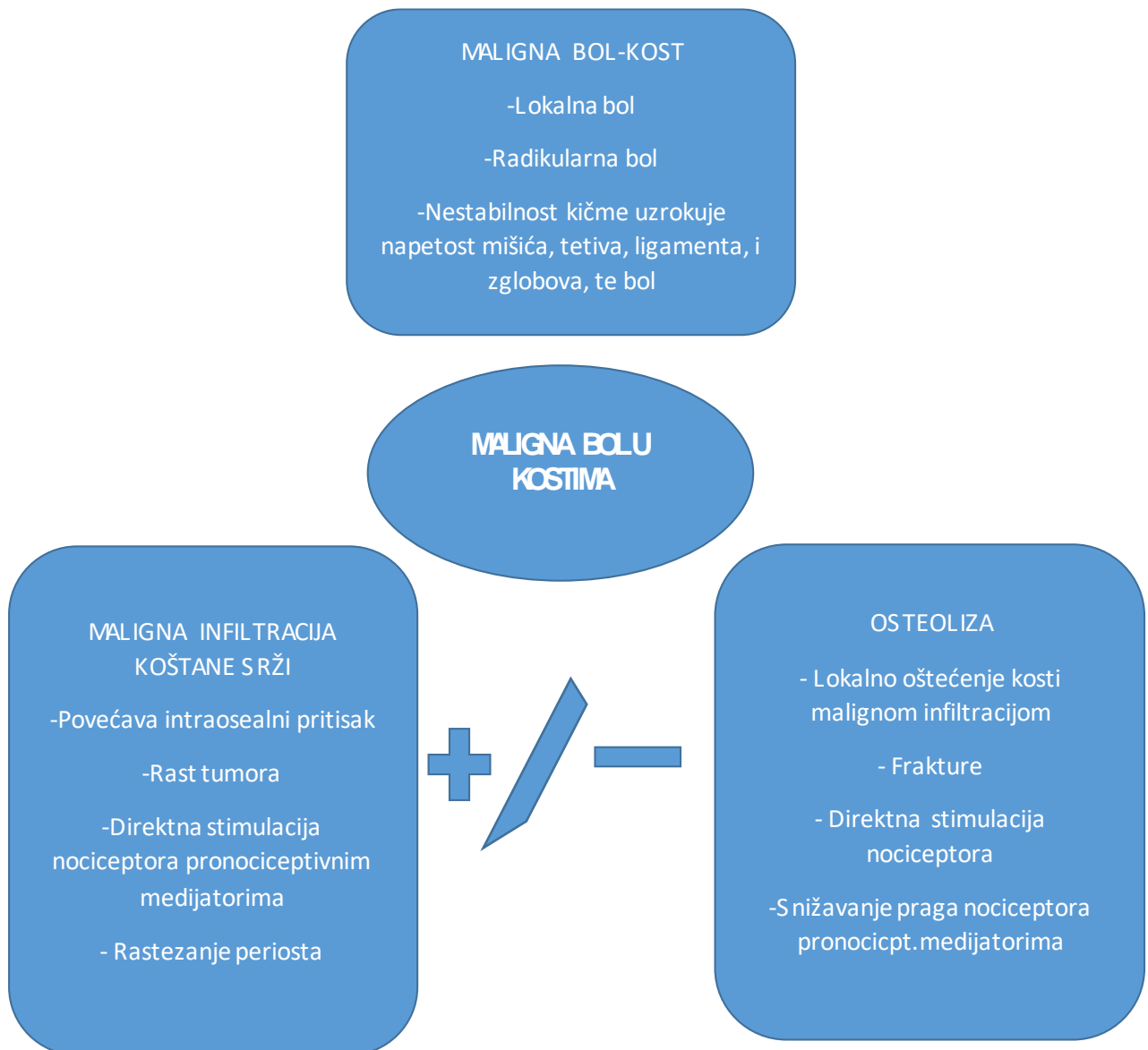
Somatska maligna bol može biti uzrokovana malignom invazijom kože, vezivnog tkiva, kosti, zgloba ili mišića i dijeli se na površinsku bol (kožna ulceracija) i duboku bol (koštana srž-infiltracija malignim ćelijama). Najčešće je kožna bol koja je dobro lokalizovana, oštra ili bockajuća. Duboka bol u tkivima obično je difuzna i tupa. Tumor rastom pokreće lokalnu proizvodnju i oslobađanje histamina, bradikinina, citokina, prostanoida, kalijevih iona, ATP i drugih medijatori koji aktiviraju nociceptore - "receptori boli" - smještene na primarnim završecima aferentnih osjetnih neurona. Ključna funkcija nociceptora je otkrivanje mehaničkih, toplotnih i hemijskih podražaja i njihovo pretvaranje u elektrohemijski signal koji se prenosi u centralni nervni sistem (CNS) preko nervnih vlakana (nemijelinizirana C vlakna i mijelinizirana A σ vlakna). Osim toga oštećenje tkiva dovodi do oslobađanja i drugih medijatora kao što su supstanca P (SP) iz primarnog aferentnog vlakna A σ i C. To dovodi do vazodilatacije vaskularnog korita i povećanja propusnosti kapilara što rezultira edemom tkiva i oslobađanjem bradikinina (BK) i serotonina (5-HT) iz trombocita, histamina iz mastocita i drugih tkiva, medijatora poput prostanoida (PG), faktora rasta nerava (NGF) i citokina (TNF- α). Svi ovi medijatori također povećavaju vaskularnu propusnost i oslobađanje supstancije P (SP). Prostaglandini igraju važnu ulogu u modulaciji i percepciji nociceptivnih stimulusa (snižavajuća prag nadražaja). NGF, koji djeluje preko tirozin kinaze (TrkA) i p74 receptora (smještenih na membrani neurona) koji, osiguravaju lokalni rast i opstanak aferentnih senzitivnih vlakana. Međutim, pod patološkim uslovima i ovaj receptor može podstaći razvoj toplotne ili mehaničke hiperalgezije. Štaviše, kontinuirano izlaganje NGF povećava ekspresiju kiselinski osjetljivih jonskih kanala (ASIC) i kiselinski osjetljivih receptora: vaniloid receptori (TRPV1), receptori u aferentnim o vlaknima, koji doprinose razvoju bola u bolesnika sa karcinomom. Faktor rasta nerva (NGF), koji oslobađa tumor, ali i povezane stromalne ćelije igra veoma važnu ulogu u nastanku bola.(2) Prisutnost tumora također prati proizvodnja faktora

nekroze tumora- α (TNF- α) koji stimuliše imunološke ćelije da proizvode pronociceptivne posrednike. Dalje, odgovor upalnih ćelija, koja prati neoplastičnu infiltraciju tkiva može uzrokovati oslobađanje vanćelijskih protona (H⁺) koji generišu lokalnu acidozu. To dovodi do aktiviranja kiselinski osjetljivih receptora za bol. Jedan od kritičnih faktora u izazivanju bola kod malignih oboljenja je proteolitička aktivnost. Aktiviraju se proteaze (npr. Tripsin), koji potom stimulišu receptore aktivirane proteazom- PAR na nociceptorima. Kao rezultat gore navedenih mehanizama, u oštećenim tkivima razvija se neurogena upala. Ovo vodi do periferne senzibilizacije. Uzrokuje je i pogoršava izravna aktivacija nociceptora i 'ekstravazacija' algesiogenih i senzibilizirajućih faktori. Ova senzibilizacija nociceptora je odgovorna za pojavu primarne hiperalgezije, koja uključuje povećanu osjetljivost na štetne stimulanse. Nociceptivne informacije, kodirane kao elektrohemijski signali, dopiru do korijena kičmenog ganglija (DRG) i uzrokuje oslobađanje, između ostalih, ekscitacijskih aminokiselina (EAA), supstance P (SP), neurokinina A (NKA) i vjerojatno drugih peptida, koji prelaze iz DRG-a u stražnji rog kičmene moždina. (3) Zajedno s drugim posrednicima, oni djeluju kao neurotransmiteri ili modulatori senzornih informacija. Indukcija ovih medijatora i aktivacija receptora na sledećim ćelijama u strukturi kičmene moždine uzrokuju širenje procesa. Javljaju se pozitivne povratne informacije između mikroglije i nervnih ćelija, što dovodi do promjena koji se klinički manifestuju kao hiperalgezija i alodinija. Gore opisani postupak centralne senzibilizacije je vjerojatno uzrok sekundarne hiperalgezije, kao i takozvano pamćenje bola, koje je povezano sa hiperekscitabilnošću nociceptivnog sistema i WDR (Wide Dynamic Range) ćelija. Iz stražnjeg roga kičmene moždine, nociceptivne informacije se prenose na više razine CNS-a, a završna faza nociceptivnog procesa je percepcija, koja se događa u mozgu, koji ima kognitivnu ulogu i odgovoran je za svijest o stimulaciji bola, njezinu procjenu, afektivni i emocionalni odgovor na njega.

Maligni bol kosti

Bol u kostima je najčešća bol koja prati maligna oboljenja. Kost je treće najčešće metastatsko mjesto (nakon pluća i jetre). Metastaze u kostima se javljaju u kod 30-69% oboljelih od karcinoma, posebno u bolesnika sa uznapredovalim karcinomom dojke, pluća i prostate. Većina bolesnika s metastatskom bolešću kostiju osjeća umjerenu do jaku bol. Rast tumora u kostima uzrokuje bol, koji može biti i posljedica frakture kostiju ili kompresije kičmene moždine. Patološki prijelomi su najčešći u bolesnika s mijelomom i karcinomom dojke i zahvaćaju prvenstveno tijela pršljenova, rebra i duge kosti. Najozbiljnije komplikacije metastaze u pršljenovima je kompresija kičmene moždine uzrokovana kolapsom tijela pršljena ili sekundarno zbog kompromitacije vaskularizacije. To može uzrokovati kompresiju korijena živca sa lokalizovanim radikularnim bolom. Studije na životinjama i ljudima su pokazale da osteoklasti igraju značajnu ulogu u mehanizmu razvoja bola. Osteoklaste aktiviraju tumorski proizvodi i osteoklast stimulišuće supstance (RANKL - aktivator receptora za nuklearni faktor κ B ligand).(5) Ove supstance oslobađaju osteoblasti i imune ćelije koje su aktivirane medijatorima koje proizvodi tumor. Osteoklasti razgrađuju minerale kostiju sekretujući protone kroz vakuolarnu H⁺ ATPazu i stvarajući kiselu mikrookolinu. Ovi vanćelijski protoni su snažni aktivatori nociceptora. Dva ionska kanala osjetljiva na kiselinu (vaniloid osjetljiv na kiselinu receptor TRPV1 i ionski kanali koji osjećaju kiselinu 3 (ASIC-3) su veoma izražena na primarnim aferentima senzitivnih neurona koji inerviraju srž, mineraliziranu kost i pokosnicu i učestvuju u stvaranju impulsa bola iz ovih područja. Osteoklasti vjerovatno igraju značajnu ulogu u indukciji bola u kostima kod pacijenata s karcinomom aktivirajući TRPV1 i ASIC-3, jer oba ova receptora pobuđuje smanjenjem pH u rasponu od 4,0 - 5,0. Nadalje, imune

i upalne ćelije također stimulišu tumorske ćelije i tumorske stromalne ćelije da oslobađaju protone koji generišu lokalnu acidozu.



Slika 2. Uzroci malignog bola u kostima

S napredovanjem bolesti, tumor uništava distalne krajeve senzornih nervnih vlakana koja inerviraju kost, ali to nije jedini mehanizam kojim nastaje neuropatska bol. Drugi mehanizam je u nicanju i stvaranju novih senzornih vlakana u periostu i koštanoj srži koja imaju jedinstvenu morfologiju, organizaciju i veliku gustoću i koja nikad nije uočena u normalnoj kosti. Vjerovatno ovo stvaranje novih senzornih vlakana nastaje pod dejstvom faktora rasta nerva (NGF) koji oslobađaju kako tumorske ćelije, tako i imunološke i zapaljenske ćelije.

Visceralna maligna bol

Visceralna bol je uzrokovana patološkim procesim unutrašnjih organa u grudnoj, trbušnoj šupljini i karlici. Bol može nastati zbog rastezanja, dodira, ishemije, upale ili trakcije mezenterija. U poređenju sa somatskim bolom, visceralna bol je slabo lokalizovana zbog manje receptora koji učestvuju u percepciji i zbog oskudne zastupljenosti visceralne boli u

somatosenzornom korteksu. Difuzna priroda visceralnog bola i projekcija na površinske strukture uzrokovana je konvergencijom visceralnih i somatskih aferentnih nervnih vlakana na isti neuron u stražnjem rogu kičmene moždine. Visceralne organe inerviraju dvije različite klase nociceptivnih receptori. Receptore visokog praga aktiviraju podražaji unutar štetnog raspona i oni dovode do perifernog kodiranja štetnih događaja. Receptore niskog praga aktivira niz stimulacija u rasponu intenziteta od bezazlenog do veoma jakog. Visceralni receptori su polimodalni jer ih stimuliše upala, ishemija, istežanje i rastežanje. Upala ili hipoksija organa dovodi do senzibilizacije i aktivacije receptora. Opstrukcija zbog neoplastične infiltracije ili upala unutar bilijarnog trakta ili kanala gušterače dovodi do porasta intralaminarnog pritiska koji uzrokuje bol, ali i oslobađanje pronociceptivnih posrednika, a to dodatno pojačava bol. Tumori unutar određenih organa (jetra, slezena, bubrezi) uzrokuju bol zbog istežanja kapsule organa posebno u slučaju brzorastućih tumora jetre. Rast tumora izaziva povećanje pritiska u organu što stimuliše intrakapsularne mehanoreceptore. Isto tako, rastežanje ili vuča žučnog mjehura dovodi do dubokog epigastričnog bola. Glavni mehanizmi odgovorni za visceralnu bol prikazani su na slici 3. Kod karcinoma gušterače bol izazivaju obstrukcija pankreatičnog kanala, infiltracija veziva tkiva pankreasa, kapilara i nerava te invazija susjednih organa. Kod karcinoma gušterače je dokazan visok nivo pronociceptivnih medijatora, što je povezano sa izuzetno jakim bolom. Prekomjerna ekspresija vaniloidnih receptora TRPV1 značajno koreliše sa jačinom bola. Prisustvo bolova u leđima ukazuje na propagaciju malignog procesa u retroperitoneum i u paravertebralne mišiće. Međutim, treba naglasiti da ukoliko postoji peritonealna karcinomatoza da je bol uzrokovan iritacijom peritoneuma, kompresijom ili rastežanjem mezenterija, rastežanja trbušnog zida zbog ascitesa ili opstrukcijom crijeva.



Slika 3. Mehanizmi visceralnog bola

Neuropatski bol kod malignih oboljenja

Neuropatska bol se definiše kao bol koja nastaje kao direktna posljedica lezije ili bolesti koja utječe na somatosenzorni sistem. Ova vrsta bola razvija se ako je nervni sistem oštećen, što se u slučaju malignog oboljenja može dogoditi zbog tumorske infiltracije nervnih struktura ili zbog aktivnost neurotoksina povezanih s terapijom ili zbog hirurškog oštećenja. Prevalencija neuropatskog bola kod malignih oboljenja iznosi do 39%. Najčešći etiološki faktor neuropatskog bola je tumorska infiltracija (63%), potom posledica liječenja (32%). (6) Oštećenje nerva dovodi do patološke interakcije između somatskog i autonomnog nervnog sistema. Ova interakcija nastaje zbog razvoja patoloških dodirnih tačaka duž nerva i neuroma između A β aferentnih vlakana koja provode osjet dodira i nociceptivnih vlakana A σ i C sa jedne strane i eferentnih simpatičkih vlakana sa druge stran. Dodatno, simpatička vlakna niču i obavijaju se oko ganglija u stražnjem rogu kičmene moždine. Dakle, do međusobne ekscitacije može doći direktno ili indirektno endogenim kateholaminima. Posljednjih godina istraživači ističu ulogu glija ćelija u povećanom oslobađanju ekscitatornih proinflammatoryh citokina što dovodi do razvoja sindroma hroničnog bola. Aktivacija glija ćelija se događa nakon oštećenja kičmene moždine i perifernog nervnog sistema. Pretpostavlja se da ekscitacija glija ćelija dovodi do pojave prenesenog bola. U normalnim uslovima bol se prenosi aferentnim neuronskim vlaknima, čiji aferentni dendrociti dosežu do lamine I i II u stražnjem rogu kičmene moždine. A β -vlakna koja prenose osjet dodira doseže do lamine III. Međutim, u slučaju oštećenja perifernih nerava, u laminama II-V nastaju novi neuroni koji nisu odgovorni za prenos bola. To dovodi do povećane neuronske aktivnosti, širenja neuronskog receptivnog polja i hiperekscitabilnosti drugih regija. Ova činjenica omogućuje nam objašnjenje centralnog mehanizma alodinije ili zašto iritacija neurona A β (koji prenose osjet dodira) uzrokuje bol. Sindromi centralnog neuropatskog bola relativno su rijetki kod malignih oboljenja. Bolne kranijalne neuralgije javljaju se sekundarno kod malignih oboljenja glave i vrata (posebno nazofarinksa), te leptomeningealnih metastaza i povrede kičmene moždine.

Epiduralne metastaze na kičmenoj moždini česta su komplikacija i javljaju se u 5 - 8% svih malignih oboljenja, a posebno kod uznapredovale faze karcinoma dojke, prostate i pluća. U oko 69% slučajeva, kompresija kičmene moždine je u torakalnoj regiji, u 20% slučajeva u lumbalnoj, a u 10% slučajeva u cervikalnoj. Metastatski putevi uključuju hematogeno ili cerebrospinalno širenje tekućine ili direktnu invaziju paravertebralnih tumora. Bol iz vertebralnih metastaza nastaje zbog kompresije korijena (radikularna bol) ili kompresije kičmene moždine (funikularna bol). Kod neuropatskog bola teško je postići zadovoljavajuću analgeziju isključivo opioidima, pa je neophodna kombinacija opioida i pomoćnih analgetika (posebno novija klasa antikonvulziva). Novije metode liječenja uključuju promjenu inhibitora glija ćelija (minociklin), ali su iskustva još uvijek oskudna. *Mononeuropatija kod tumora* se najčešće javlja u obliku neuropatije interkostalnog nerva kod metastaze na rebrima (karcinom dojke, prostate, želudca, debelog crijeva i multiplog mijeloma). Glavni simptom je bol, koji se pojačava dubokim udahom, pokretom tijela, kašljem i promjenom položaja tijela.

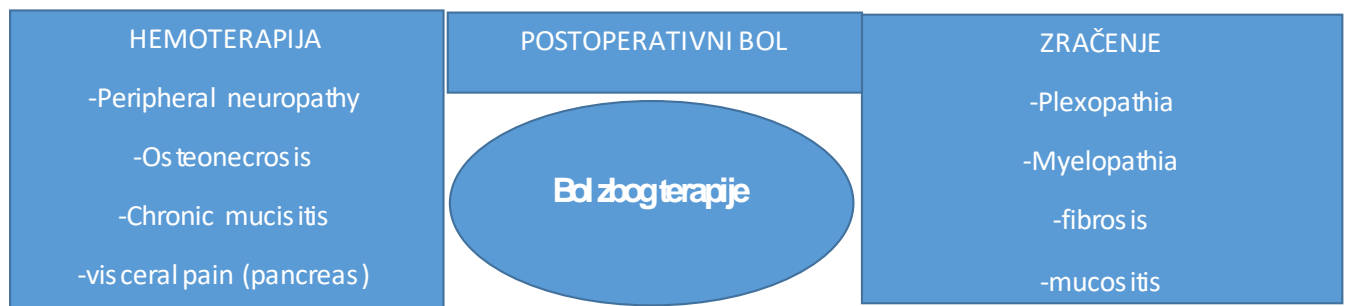
Plexopathia izazvana malignim oboljenjima

Cervikalna pleksopatija obično se razvija u slučaju primarnih tumora glave i vrata ili metastaza u limfne čvorove u vratu. Bol je obično probadajući ili u obliku trnjenja sa projekcijom retroaurikularno, nupalno, na prednji dio vrata, rame i vilicu. Mogu se javiti i drugi simptomi: Hornerov sindrom ili paraliza frenikusa. Brahijalna pleksopatija obično se razvija kao rezultat

kompresije ili infiltracije brahijalnog plexusa tumorom iz okolnih struktura (aksilarni ili supraklavikularni limfni čvorovi ili od tumor na vrhu pluća- tumor Pancoast, metastatsko širenje tumora na plexus), a može nastati i kao posljedica povrede nerva nakon zračenja. Bol uključuje ruku, rame i pazuh. Njegov intenzitet raste tokom pokreta ramena. Bolovi su neuropatski i praćeni parestezijama, disestezijama, alodinjom i hiperestezijama. Lumbosakralnu pleksopatiju uzrokuje direktna infiltracija tumorom iz susjednih tkiva, tumor kompresija od metastaza u kostima karlice i ili oštećenje nakon zračenja. Javljaju se bolovi u leđima, donjem dijelu trbuha, ilijačnom grebenu ili anterolateralno, bol je obično jaka probadajuća ili u obliku grča.

Bol kao posledica terapije

Operacija, hemoterapija i terapija zračenjem također mogu da dovedu do bola kod pacijenata sa malignim oboljenjima. Izvor bola su oštećene strukture perifernog i centralnog nervnog sistema. Bol prati neurološki deficit, koji se ponekad može javiti i nakon nekoliko mjeseci, što može dovesti do teškoća u diferencijalnoj dijagnozi.



Slika 4. Uzroci bola kod terapije malignih oboljenja

Hronični postoperativni bol se razvija kao rezultat prethodnog hirurškog postupka, povezan je sa poremećajem kontinuiteta tkiva i traje preko 3 mjeseci nakon operacije, uprkos zarastanju tkiva na mjestu operacije. Najčešće se javlja nakon torakotomije, mastektomije ili amputacije. Incidencija trajnih postoperativnih bolova nakon torakotomija varira u rasponu od 30 do 65%. Trakcija i resekcija rebra su najčešći uzroci povreda interkostalnih nerava. Bol je lokalizovan u dermatomu oštećenog nerva i vremenom se smanjuje, a ako se pojača ili ponovo pojavi obično je izazvan recidivom bolesti. Incidencija trajnih postoperativnih bolova nakon mastektomija varira u rasponu od 20 do 50%. Ova bol se najčešće javlja u žena koje su osim operacije, bile podvrgnute radioterapiji, hemoterapiji ili rekonstrukciji dojke. Perzistentna bol nakon mastektomije obično nastaje zbog oštećenja dijela interkostobrahijalnog nerva tokom disekcije aksilarnih limfnih čvorova. Mogu se pojaviti i oštećenja brahijalnog plexusa i dovesti do bola i parestezija u gornjem ekstremitetu. Ovaj oblik bola karakteriše alodinija, što pacijente onemogućava da nose protezu dojke. U 7 - 13% bolesnika, hronična bol nakon mastektomije prisutna je kao fantomska bol. (7) *Postiradijaciona bol* Radioterapija koja se koristi u liječenju malignih oboljenja može oštetiti strukture CNS-a, koje se manifestuju kao žarišne nekroze, primarno bijele supstance. Promjene se manifestuju nekrozom, vaskularnim oštećenjima, gubitkom aksona i oligodendrocita sa gliozom i demijelinizacijom. Uočeni su i edem, povećan intrakranijalni pritisak, bol i kognitivne disfunkcije. Radioterapija također može dovesti do

oštećenja struktura perifernog nervnog sistema. Tipične lezije uključuju brahijalne i lumbosakralne pleksopatije. Pleksopatija nakon zračenja javljaju se češće kod bolesnika koji su, osim radioterapije, bili podvrgnuti i hemoterapiji. Zračenje zida grudnog koša i anatomske struktura unutar pazuha mogu dovesti do razvoja brahijalne pleksopatije. Još jedan mehanizam bola povezan s lokalnom radioterapijom je mukozitis-oštećenje sluznice usta, ždrijela, a ponekad i jednjaka. Lokalno zračenje također može uzrokovati kolorektalni mukozitis, kolitis i proktitis. *Bol kao posljedica hemoterapije* Najčešće uočena posljedica neurotoksičnosti lijekova koji se koriste u hemoterapiji je periferna neuropatija Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN). Periferna neuropatija indukovana hemoterapijom može biti jako bolna. Incidencija CIPN varira između 3 i 7% u slučaju upotrebe jednog lijeka i do 38% kada se koriste kombinacije lijekova. Lijekovi koji se koriste u hemoterapiji karcinoma imaju dokumentovano direktno i indirektno neurotoksično dejstvo. Oni utiču na nervna vlakna promjenom amplitude akcijskog potencijala i brzine provođenja. Ovi lijekovi aktiviraju membranske ionske kanale (natrij, kalcij, kalij) ili receptore (NMDA) na korijenu dorzalnih ganglija ili neurone stražnjeg roga kičmene moždine i na taj način mijenjaju jonski milje citozola. Posebna uloga u citotoksičnosti hemoterapije pripisuje se promjenama u unutarćelijskoj koncentraciji kalcijuma, koja pokreće sekundarne promjene i izaziva neuropatsku bol.(8) Povećani unutarćelijski kalcijum aktivacijom protein kinaze C, te proizvodnjom i oslobađanjem azotnog oksida i slobodnih radikala indukuje citotoksičnost u aksonu i tijelu neuronskih ćelija. Druga skupina lijekova uključuje hematopoetski faktori rasta (HGF). Oni uzrokuju neuropatiju i bol prilično rijetko. Pacijenti koji primaju granulocitne faktore (G-CSF) u liječenju neutropenije koja prati hemoterapiju mogu imati bolove u kostima i glavobolju, koji nastaju sekundarno zbog širenja krvnog matriksa i senzibilizacije nervnih završetaka u koštanoj srži.

PROBOJNA (EPIZODNA) BOL

Blagi bolovi su stalno prisutni (više od 12 h u 24 h) i zbog toga zahtijeva stalnu analgeziju. Proboj bola je prolazno pogoršanje bola, koja se pojavljuje najčešće u bolesnika koji su liječili bol uz redovnu primjenu opioidnih analgetika. Epizode probojnih bolova najčešće se pojavljuju u oblik kratkotrajnih napada bola (srednje vrijeme 30 minuta) sa brzo pojačavajućim bolom u toku od nekoliko minuta sa jakim intenzitetom (preko 5 na numeričkoj ljestvici 0 - bez bolova, 10 – najjača bol). Probojna bol se može podijeliti na spontanu (idiopatska) i incidentna bol. Spontana bol nema jasan uzrok. Incidentnu bol izaziva određena vrsta aktivnost pacijenata. Prevalencija proboja bola je prilično velika i iznosi oko 63%. Liječenje proboja bola trebalo bi započeti s odgovarajućom procjenom vrste i patofiziologije bola. Liječenje obuhvata upotrebu brzodjelujućih opioida za ublažavanje bola. Opioidi s brzim početkom i kratkim razdobljem analgezije se upotrebljavaju transmukozno (intranazalno sprej, bukalno ili sublingvalno). Doza za proboj bola iznosi 10-20% dnevne doze opioida.

Terapija malignog bola

Cilj terapije malignog bola je ublažiti bol do nivoa koji omogućuje prihvatljiv kvalitet života. Bol može biti uzrokovan direktnim učinkom malignog oboljenja (infiltracija mekih tkiva, visceralnih organa, kostiju, nerava, kompresija ili povreda nerva i dr), ali bol može nastati i kao posljedica liječenja (operacija, hemoterapija, zračenje).Tabela 1. Pacijenti sa malignim oboljenima zahtijevaju terapiju bola u svim stadijima bolesti, a ne samo na kraju života. Bolji rezultati u terapiji bola se postižu kada se terapija uvede rano. Temelj terapije bola su

farmakološke intervencije, ali radioterapijske, anesteziološke, neurohirurške, psihološke, fizioterapeutske, duhovne i socijalne intervencije igraju bitnu ulogu u adekvatnom liječenju. Svjetska Zdravstvena organizacija je izdala preporuke za liječenje malignog bola. Prva preporuka je da je *cilj terapije smanjiti bol na razinu koja omogućava prihvatljiv kvalitet života*. Prvi korak u liječenju uvijek treba biti *sveobuhvatna procjena* pacijenta sa detaljnom anamnezom, fizikalnim pregledom, procjenom psihološkog statusa i posebno procjenom bola. Ponovne procjene treba provoditi u redovnim intervalima, kako bi se terapija prilagodila, a nuspojave minimizirale. Pri procjeni bola se koriste različite skale, najčešće su u upotrebi vizuelno analogna skala (VAS), verbalna skala (VRS) i numerička skala (NRS) Slika 5.



Slika 5. Skale bola

Sigurnost pacijenta je neophodna, jer terapija bola nosi rizike za pacijente. Pored farmakoloških i nefarmakoloških sredstava u terapiju bola je neophodno uključiti psihosocijalnu i duhovnu njegu. *Analgetici, uključujući opioide moraju biti dostupni pacijentu. Osnovni postulat terapije je na usta- kad god je moguće; po satu- analgetik davati u pravilnim vremenskim intervalima, uz postepeno povećanje doze, sve dok se pacijent ne osjeća ugodno. Sledeću dozu dati prije pojave bola.*

Većina pacijenata s uznapredovalim malignim oboljenjem ima najmanje dvije vrste bola, što je posljedica različitih patofizioloških mehanizama. Početna procjena malignog bola trebala bi izgledati ovako: (i) Postavite ključno pitanje, napr. 'koja je bila vaša najgora bol u posljednja 24 sata na skali od 0–10? ', gdje 0 nema bola, a 10 je najgori bol što se može zamisliti. (ii) Ako je na skali bol <3 treba ga pratiti. (iii) Ako je bol > 3, napraviti detaljnu procjenu. Prijedite na detaljniju procjenu ako je najgora bol 3, pitati za prosječnu bol tokom zadnjih 24 sata, kao i trenutnu jačinu bola. (iv) Primijeniti odgovarajući analgetik i ponovno procijeniti bol, nuspojave analgetika. (v) Ako su prisutna nuspojave i/ili bolovi i dalje traju provjeriti režim analgetika. Intenzitet bola i ishodi liječenja trebaju biti redovno i dosljedno procjenjivani pomoću VAS-a ili NRS-a (tabela 1)

1. Procjena i ponovna procjena bola

- Uzroci, vrsta, mjesto, prisustvo iradijacije bola, trajanje, intenzitet, olakšanje i vremenski obrasci boli, broj probijajućih bolova, bolni sindrom, bol u mirovanju i / ili u pokretu
- Prisustvo provocirajućih faktora bola i znakova i simptoma povezanih s bolom
- Prisustvo olakšavajućih faktora
- Upotreba analgetika; njihova efikasnost i podnošljivost

Opis kvaliteta bola:

- Bolni, pulsirajući, u vidu pritiska: često povezani sa somatskim bolovima u koži, mišićima i kostima
- Bolni, grčevi, grizući, oštri: često povezani s visceralnim bolom
- Pucanje, oštro, ubadanje, trnci, zvonjenje: često povezano sa neuropatskim oštećenjem nerva

2. Procjena i ponovna procjena pacijenta

- Detaljan fizikalni pregled i određena radiološka i / ili biokemijska dijagnostika
- Step en ometanja u svakodnevnim aktivnostima pacijenta, poslu, društvenom životu, obrascima spavanja, apetitu, spolnom funkcioniranju, raspoloženju, dobrobiti i snalaženju
- Utjecaj bola, bolesti i terapije na fizičke, psihološke i socijalne uslove
- Prisustvo njegovatelja, psihološki status, step en svijesti o bolesti, anksioznost i depresija i samoubilačke misli, njegova / njena socijalna okolina, kvalitet života, problemi u komunikaciji
- Prisustvo i intenzitet somatskih i/ili emocionalnih simptoma povezanih sa sindromima bola
- Prisustvo komorbiditeta
- Funkcionalni status
- Prisustvo opiofobije ili zablude povezane s liječenjem bola
- Zloupotreba alkohola i / ili drugih supstanci

3. Procjena i ponovna procjena svoje sposobnosti da informišete i komunicirate sa pacijentom i porodicom

Provedite vrijeme s pacijentom i porodicom kako biste razumjeli njihove potrebe

Tabela 1. Smjernice za adekvatnu procjenu bola

Kod starijih bolesnika kod kojih je ograničena vještina komunikacije i / ili kognitivnih sposobnosti ocjena jačine bola je otežana, pa se u tim slučajevima pri ocjeni bola posmatraju znaci nelagode i patnje (npr. izraz lica, pokreti tijela, verbalizacija ili vokalizacija, promjene u međuljudskim odnosima interakcije, promjene u rutinskim aktivnostima). U tu svrhu koriste se različite tabele: PAINAID -Pain Assessment in Dementia tool ; PACSLAC II - Pain Assessment Check List for Seniors with Limited Ability to Communicate).(9)


Name: _____ Last _____ First _____ Middle Initial _____

1. Throughout our lives, most of us have had pain from time to time (such as minor headaches, sprains, and toothaches). Have you had pain other than these everyday kinds of pain today?


1. Yes 2. No

2. On the diagram, shade in the areas where you feel pain. Put an X on the area that hurts the most.

Front



Back



3. Please rate your pain by circling the one number that best describes your pain at its worst in the last 24 hours.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
No Pain Pain as bad as you can imagine

4. Please rate your pain by circling the one number that best describes your pain at its least in the last 24 hours.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
No Pain Pain as bad as you can imagine

5. Please rate your pain by circling the one number that best describes your pain on the average.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
No Pain Pain as bad as you can imagine

6. Please rate your pain by circling the one number that tells how much pain you have

Slika 6. Kratki inventar bola (preuzeto iz researchgate.com)

Pacijenti moraju biti obaviješteni o nastanku bola u bilo kojoj fazi bolesti, i tokom / nakon dijagnostičkih intervencija i kao i u toku liječenja. Pacijente treba osnažiti i potaknuti na komunikaciju s ljekarom i medicinskom sestrom. Pacijentu treba pružiti informacije o odgovarajućoj upotrebi opioda; to treba postaviti u kontekst s drugim analgetskim i nefarmakološkim pristupima. Važno je propisati terapiju koju pacijenti i porodica mogu jednostavno koristiti.

| Tip bola | | Mehanizam | Primjer |
|---------------------|--------------------------------|---|---|
| Nociceptivni | -Visceralni | Stimulacija nociceptora na normalnim nervnim završecima | -Rastezanje kapsule jetre |
| | -Somatski | | - Metastaze kosti |
| Neuropatski | -Kompresija nerva | Stimulacija nervi nervorurum | - Ishialgia zbog vertebralne metastaza sa kompresijom L4,L5 |
| | Oštećenje nerva | | |
| | 1.Periferno | Sniženi prag bola senzornih nerava | Tumorska infiltracija ili destrukcija nerva |
| | 2. Centralno | Oštećenje CNS | Kompresija kičmene moždine tumorom |
| | 3.Miješano | Oštećenje perifernog i CNS | Centralna senzitivizacija zbog perifernog neuropatskog bola |
| | Podržavana simpatikusom | Disfunkcija simpatikusa | Hronični regionalni bolni sindromi |

Tabela 2. Klasifikacija malignog bola prema mehanizmu

Početak terapije malignog bola

Preporuka

U odraslih (uključujući starije osobe) i adolescenata sa malignim bolom u fazi iniciranja terapije trebaju se koristiti NSAID, paracetamol i opioidi bilo samostalno ili u kombinaciji, zavisno o kliničkoj procjeni i ozbiljnosti bola, kako bi se postigla brza, djelotvorna i sigurna kontrola bola. (Snažna preporuka; nekvalitetni dokazi). Liječenje treba započeti s primjenom analgetika koja odgovara vrsti i jačini bola. Blagi analgetici (paracetamol, NSAID) ne smiju se davati sami za početak liječenja umjerenog ili jakog bola. Za liječenje umjerenog i jakog bola neophodna je kombinacija paracetamola i / ili NSAID s opioidima, kao što je oralni morfij. Paracetamol, NSAID, morfij i drugi opioidi smatrani su glavnim uporištem liječenja bola desetljećima i tako je i danas. Paracetamol, ibuprofen i nekoliko opioida uključeni su u SZO-ov popis osnovnih esencijalnih lijekova za bol i palijativnu njegu.(10) Ne preporučuju se ko-formulacije kombinovanih opioidnih i neopioindnih analgetika u jednoj tableti, jer se gubi mogućnost samostalnog titiranja svakog analgetika.

Na tabeli 3. prikazani su lijekovi koji se koriste u terapiji malignog bola.

| Grupa | Lijek | Oblici lijeka |
|-----------|-----------------|---|
| Neopioidi | Paracetamol | Tbl, sirup, supp, inj. |
| | NSAID | Tbl, sirup, supp.inj. |
| Opioidi | Slabi opioidi | Codeine, tbl,sir,inj. |
| | Jako opioidi | -Morphine, tbl,sir,inj -Hydromorphone, tbl,sir, inj -Oxycodone, tbl,sir -Fentanyl, inj,transderm,flaster, transmukozne pastile -Methadone, tbl,sir, inj |
| Adjuvanti | Steroidi | -Dexamethason, tbl,inj -Methylprednisolone, tbl, inj -Prednisolone, tbl |
| | Antidepresivi | Amitriptylin, tbl |
| | Antikonvulzanti | Carbamazepine,tbl |
| | Bisphosphonates | Zoledronate,inj |

Tabela 3. Lijekovi u terapiji malignog bola

Izbor opioida Kod odraslih osoba, uključujući starije i adolascence može se uzeti u obzir bilo koji opioid, zavisno o kliničkoj procjeni i težini bola (snažna preporuka; nekvalitetni dokazi). Korektna doza opioida je ona koja smanjuje bol na prihvatljiv nivo. Pri izboru opioidnog analgetika treba uzeti u obzir farmakokinetiku, kontraindikacije, štetne efekte lijeka kao i individualni odgovor na lijek svakog pacijenta. Imperativ je oralni morfijum sa neposrednim oslobađanjem ili ukoliko je onemogućen peroralni unos morfijum u obliku injekcije. Dokazi iz studija pokazuju da je kombinacija opioida visoke potencije sa NSAID najbolji način liječenja malignog bola. Međutim, izbor opioidnog analgetika može malo ili nimalo uticati na brzinu ublažavanja bola, trajanje održavanja perioda bez bola i na funkcionalni ishod. Dokazi ne ukazuju na to da postoji najbolji opioid za održavanje perioda ublažavanja bola.

Liječenje proboja bola Probojna bol se odnosi na prolazni, jak nalet bola u hroničnom bolu i treba ga ublažiti opioidom sa trenutnim oslobađanjem (morfij). Doza lijeka za proboj bola može iznositi 50-100% četvorosatne redovne doze. (11)

Rotacija opioida je indikovana kada pacijenti primaju sve veće doze opioida, kada se pojavljuju neželjeni efekti, a kontrola bola nije zadovoljavajuća. U nedostaku dokaza SZO ne daje preporuke za ili protiv rotacije opioida, ali se kliničaru daje mogućnost da procijeni benefit rotacije opioida.

Izbor između brzodjelujućih i sporodjelujućih morfina

Redovno doziran oralni morfij s neposrednim otpuštanjem ili polagano otpuštanje se koristi za održavanje i djelotvorno ublažavanje bola (Snažna preporuka; dokazi umjerenog kvaliteta). Oralni morfij s trenutnim oslobađanjem mora biti dostupan svim pacijentima za proboj bola.

Put ordiniranja opioida

Kad god je to moguće poželjna je oralna promjena opioida da bi se izbjegla nelagoda i trošak parenteralne primjene. Ukoliko postoje objektivni razlozi nemogućnosti oralnog uzimanja (disfagija, povraćanje, ileus) primijenjuju se drugi načini promjene opioida, pri čemu se prednost daje transdermalnoj primjeni zbog neinvazivnosti. Kada ova dva puta nisu moguća preferira se subkutani pristup, potom inamuskularni i na kraju intravenski.

Prestanak upotrebe opioida

Ako se uzrok malignog bola liječi operativnim zahvatom ili hemoterapijom primjena opioida više nije potrebna i postoji prilika za smanjenje ili zaustavljanje upotrebe opioida. Ukoliko se kod pacijenta razvije fizička zavisnost o opioidima, doze opioida treba postepeno smanjivati, kako bi se izbjegla apstinencionalna kriza. Nakon naglog smanjenja bola (na primjer nakon blokade živca ili neuro-ablativnog postupka), kliničari mogu smanjiti dozu opioida. Nakon radioterapije ili drugog liječenja, ublažavanje bola može biti znatno sporije i traje danima do sedmicama, u tom slučaju kliničari mogu polako smanjivati dozu opioida i titrirati u odnosu na pacijentov odgovor. Ako se bol ipak ponavlja, kliničari bi trebali prekinuti privremeno smanjenje doze i / ili ponovno povećavati, ako je to neophodno za kontrolu bola.

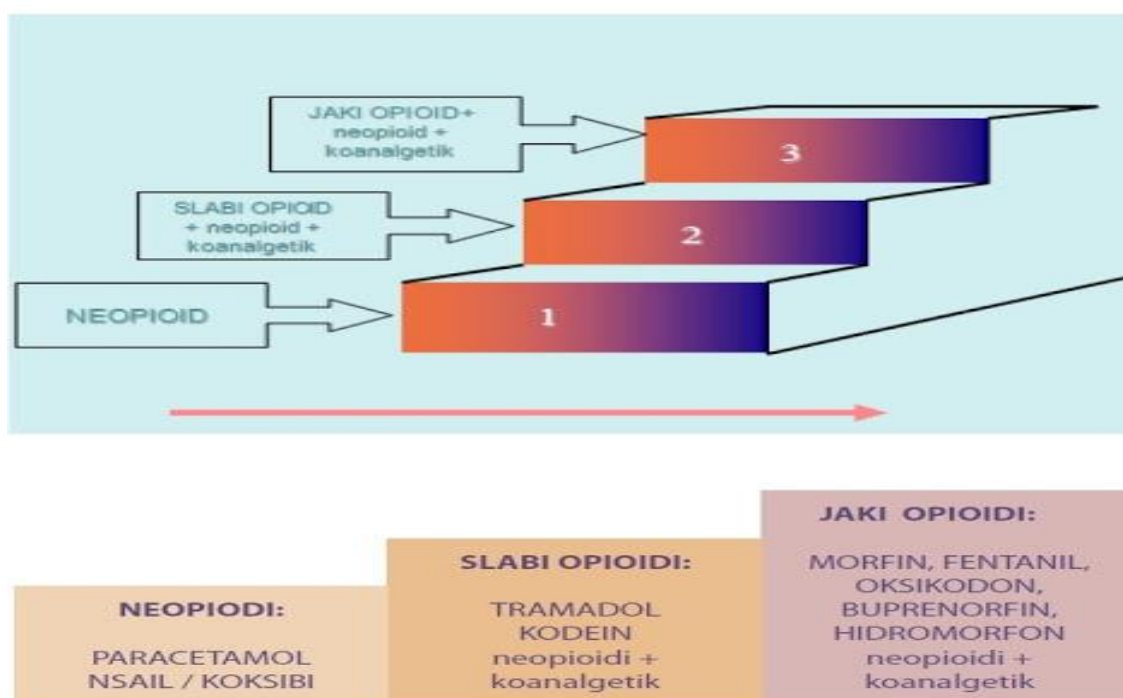
Adjuvantni lijekovi za malignu bol

Dokazano je da su adjuvantni analgetici zajedno sa opioidima korisni u liječenju mnogih sindroma malignog bola, ali su još uvijek nedovoljno iskorišteni. *Kortikosteroidi* su najčešće korišteni lijekovi za neuropatsku i visceralnu bol, te bol izazvanu metastazama u kostima. Steroide treba propisivati na što kraći period, ukoliko je prisutan edem oko tumora propisivati steroide sa najmanje mineralokortikoidnog djelovanja. Optimalna doza steroida kod malignog bola zavisi od mnogo faktora: mjesto i vrsta bola, postojanje rizika od infekcije, stadija malignog oboljenja, prisustvo dijabetes melitusa i dr. Nakon početne doze, dozu treba s vremenom smanjivati, a optimalnu dozu održavanja treba odrediti prema analgetsim potrebama pacijenta. Umjeren kvalitet dokaza ukazuje na to da steroidi poboljšavaju ublažavanje bola i mogu poboljšati kvalitet života, ali nije sigurno da li u ovoj populaciji steroidi povećavaju rizik od gastrointestinalnih krvarenja ili psihijatrijskih neželjenih događaja. *Antidepresivi* su indikovani za liječenje neuropatskog bola, pri čemu se koriste dvije klase antidepresiva: triciklični antidepresivi (TCA) i selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i norepinefrina (SNRI). Antidepresivi se uključuju u terapiju nakon što kombinacija neopiodnog i opioidnog analgetika nije ublažila malignu bol. SZO ne daje preporuke za ili protiv upotrebe antidepresiva za liječenje malignog bola zbog nepostojanja uvjerljivih dokaza. *Antikonvulzivi* (gabapentin, pregabalin, karbamazepin i valproat) se koriste kao pomoćni lijekovi za neuropatsku bol kod malignih oboljenja. *Bisfosfonati* (klodronat, ibandronat, pamidronat, risendronat, etidronat i zoledronat) inhibiraju aktivnost osteoklasta, a njihova primjena u bolesnika s karcinomom sprečava povećanu resorpciju kostiju, koja je česta u metastatskoj bolesti kostiju. (12) Na taj način se smanjuju bolovi u kostima i patološki prelomi. Preporuka SZO da se u odraslih (uključujući starije osobe) i adolescenata s metastazama u kostima,

bisfosfonat treba koristiti za prevenciju i liječenje bolova u kostima. (Snažna preporuka; dokazi umjerenog kvaliteta). *Monoklonalna antitijela* djeluju na osteoklaste i faktor rasta nerva, pa se njihova primjena u malignom bolu iz kosti čini opravdanim, mada SZO nije dala preporuke o njihovoj upotrebi zbog manjka kvalitetnih studija. *Radioterapija kod malignog bola* Radioterapija se koristi za smanjenje malignog bola, poboljšanje kvaliteta života, održavanje ili poboljšanje koštane funkcije, te ublažavanjem rizika od patoloških preloma i kompresije kičmene moždine. Palijativna radioterapija indikovana je za bolove u kostima nakon pojave novog bolnog mjesta i nakon nedovoljnog blagotvornog učinka prethodnog tretmana radioterapijom. U odraslih (uključujući starije osobe) i adolescenata s bolovima povezanim s metastazama u kostima, treba koristiti frakcioniranu radioterapiju jednom dozom. (Snažna preporuka; visokokvalitetni dokazi). Ova se preporuka odnosi na pacijente koji već imaju bolne metastaze; preventivna radioterapija nije preporučena.

Liječenje blagog bola (skor 1-3)

Paracetamol i NSAID su univerzalno prihvaćeni kao terapija malignog bola u bilo kojoj fazi analgetske ljestvice SZO (Slika 7).



Slika 7. Analgetska ljestvica SZO

Paracetamol

Paracetamol je temelj prva dva koraka ljestvice analgetika SZO u mnogim zemljama. Na temelju Cochraneovog pregleda iz 2017. godine, nema konačnih dokaza koji podupiru ili opovrgavaju upotrebu NSAID-a samih ili u kombinaciji s opioidima za liječenje blagog malignog bola.⁽¹³⁾ Važno je pratiti i ponovno procijeniti dugotrajnu upotrebu NSAID ili selektivnih inhibitora ciklooksigenaze-2 zbog njihove značajne toksičnosti (npr. gastrointestinalno krvarenje, disfunkcija trombocita i zatajenje bubrega). COX-2 selektivni inhibitori mogu povećati rizik od trombotičnih kardiovaskularnih nuspojava. Dipiron je drugi

neopioidni analgetik za koji su multicentrične studije potvrdile korisnu primjenu za liječenje malignog bola, samog ili u kombinaciji sa opioidima.

Preporuke:

- Analgetsko liječenje treba započeti lijekovima prema Analgetskoj skali SZO prema jačini boli [II, B].
- Nema značajnih dokaza koji podupiru ili opovrgavaju upotrebu paracetamola samog ili u kombinaciji s opioidima za liječenje blagog do umjerenog bola [I, C].(14)

Liječenje blagog do umjerenog bola

Postoji nekoliko mogućnosti za liječenje blagog do umjerenog malignog bola prije nego što se pređe na jake opioide poput morfija. Najčešće se koriste Tramadol, dihidrokodein i kodein .

Tramadol

Tramadol ima potencijalnu ulogu u 2. koraku analgetske ljestve, posebno ako se ne podnose drugi lijekovi iz koraka 2, ali još uvijek nedostaju odgovarajuće studije koje upoređuju tramadol s drugim lijekovima iz koraka 2 (kodein ili dihidrokodein). Tramadol može imati značajne nuspojave, poput vrtoglavice, mučnine, povraćanja i zatvor, a osim toga utiče na metabolizam ili dostupnost serotonina, što potencijalno dovodi do serotoninske toksičnosti, posebno u starijih osoba. Tramadol ima znatno smanjeni analgetički učinak u prisustvu metabolita citokromom P450 2D6 (CYP2D6).

Dihidrokodein

Dihidrokodein je također supstrat za CYP2D6; njegov parcijalni metabolizam je ograničen ili blokiran inhibitorima CYP2D6. Međutim, nema dokaza da takva inhibicija smanjuje njegov analgetski efekat..

Kodein

Kodein nema ili ima malo analgetskog efekta dok se ne metabolizira u morfij, uglavnom putem CYP2D6. U lošim metabolizatorima je dakle u biti neefikasan, dok je u ultrabrzim metabolizatorima potencijalno toksičan.

Drugi korak ljestvice SZO ima nekoliko kontroverznih aspekata. Prva kritika odnosi se na nepostojanje definitivnih dokaza efikasnosti slabih opioida. Metaanalize podataka iz randomiziranih kontrolisanih studija (RCT) nisu pokazala značajne razlike između efikasnosti samih neopioidnih analgetika i neopioida u kombinaciji sa slabim opioidima. Drugi korak je vremenski ograničen na 30-40 dana kada se postiže „učinak plafona analgezije“, te je neophodno preći na treći korak.

Preporuke:

- Za blagu do umjerenu bol, slabi opioidi (tramadol, dihidrokodein i kodein) mogu se davati u kombinaciji sa neopioidnim analgeticima [III, C].
- Kao alternativa slabim opioidima opcija su male doze jakih opioida, iako ova preporuka trenutno nije dio smjernica SZO [II, C].

- Nema dokaza o porastu štetnih efekata kod upotrebe jakih opioida u malim dozama umjesto standardnog koraka 2 sa slabim opioidima [II, C].(15)

Liječenje umjerenog do jakog bola

Jaki opiodi

Jaki opiodi glavni su dio analgetske terapije u liječenju umjerenog do jakog malignog bola. Iako postoje razbi jaki opiodi i ne postoji superiornost jednih nad drugima, morfij se najviše koristi. Uprkos globalnom dogovoru da je pristup opioidima esencijalan, pristup i upotreba opioida u mnogim je zemljama je i dalje ograničena, posebno u zemljama Istočne i Jugoistočne Evrope. Pored morfijuma koriste se metadon, oksikodon, hidromorfon, fentanil, alfentanil, buprenorfin, diamorfin, levorfanol i oksimorfon. Sada su dostupni novi kombinovani opiodi, na pr. oksikodon/nalokson, koji značajno smanjuju opiodima izazvanu obstipaciju. Posljednji Cochraneov pregled objavljen 2016. analizirao je 62 studije s 4241 učesnika i podržao upotreba oralnog morfija kao djelotvornog analgetika kod malignog bola, sa niskom stopom (6%) prijavljenih nuspojava.(16) Transdermalni fentanil je također postigao slične stope efikasnosti analgezije, kao i nuspojava.

Iako se zagovara neparenteralni način primjene, pacijenti koji imaju jaku bol kojima je potrebno hitno olakšanje treba liječiti i titrirati ih parenteralnim opioidima, koje se obično daju supkutano (s.c.) ili intravenski (i.v.).

Pri konverziji iz oralnog u parenteralni morfij, dozu treba podijeliti s dva ili tri da bi se dobio približno ekvivalentni efekat. Doze opioida je neophodno prilagoditi kod bubrenih disfunkcija. Akumulacija toksičnih metabolita može uzrokovati razne uznemirujuće i po život opasne simptome: zbunjenost, pospanost i halucinacije. Ova grupa simptoma, poznata kao opioidna toksičnost, može koegzistirati i u terminalnoj fazi bolesti. Kod blage disfunkcije bubrega treba koristiti manje doze sa širim intervalom doziranja. Kod pacijenata sa ozbiljnom disfunkcijom bubrega ili na hemodijalizi preferiraju se buprenorfin i fentanil.

Preporuke:

- Opioid prvog izbora za umjerenu do jaku malignu bol je oralni morfij [I, A].
- Prosječni relativni odnos oralne i intravenske doze morfija je između 1: 2 i 1: 3 [II, A].
- Oksikodon ili hidromorfon, oba s trenutnim oslobađanjem i formulacije s modifikovanim oslobađanjem za oralnu primjenu, i oralni metadon efikasna su alternativa oralnom morfiju
- Transdermalni (t.d.) fentanil i t.d. buprenorfin su najbolji za pacijente sa stabilnim potrebama za opioidima;
- Transdermalni put je obično kontraindikovano tokom faze titracije, u bolesnika koji ne uzimaju opioide ili za kontrolu proboja bola
- Transdermalni fentanil može biti koristan u bolesnika s mučninom, povraćanjem, problemima s gutanjem, zatvorom

S obzirom na heterogenost i složenost bolesnika s bolovima od raka, izbor opioida važan je kako bi se postigao optimum ravnoteže između analgezije i neželjenih štetnih učinaka.(16)

Buprenorfin ima ulogu u analgetskoj terapiji bolesnika sa oštećenjem bubrega jer se uglavnom izlučuje stolicom, pa kod bubrežnih bolesnika nije neophodno smanjenje doze.

Opsežne studije pokazuju da oralni metadon ima potencijal kontrolisati bol koja ne reagira na morfij ili druge opioide, jer metadon pokazuje značajnu nepotpunu unakrsnu toleranciju s drugim agonistima mu opioidnih receptora. Metadon je koristan kod pojave nuspojava kao što su mioklonus, sedacija, zbunjenost, mučnina i povraćanje. Ova se strategija se naziva rotacija opioida. Metadon je dobra alternativa oralnom morfiju, oksikodonu, hidromorfonu, ali zbog izrazite inter-individualne razlike u poluživotu metadona, neophodna je posebna pažnja. Pri prelasku na metadon preporuka je smanjenje doze na jednu četvrtinu do jedne dvanaestine. (17)

Preporuka:

- Fentanil i buprenorfin (putem t.d. ili i.v. rute) su glavni najsigurniji opiodi u bolesnika s hroničnim oboljenjima bubrega u stadijumu 4 i 5 (procijenjena brzina glomerularne filtracije <30 ml / min)[III, B].

Nakon određebog perioda terapije opiodima, efikasnost opioida u terapiji malignog bola se može naglo ili postepeno smanjiti, pa je neophodno povećanje doze. Vremenom povećanje doze ne osigurava dobru analgeziju, a pojavljuju se i neželjeni efekti opioida. U takvim slučajevima neophodno je ordinirati drugi opioid (rotacija opioida). Rotacija opioida je postupak zamjene jednog opioida drugim da bi se poboljšao opioidni odgovor (omogućila bolja analgezija) ili smanjili neželjeni efekti. Ne postoje randomizirane studije o rotaciji opioida, ali se u ona kliničkoj praksi često koristi. Rotacija opioida podrazumijeva dobro poznavanje ekvivalentnih doza različitih opioida. Pri rotaciji opioida treba procijeniti osnovnu kliničku sliku, intenzitet bola i štetnih efekata, komorbiditete i zbog potencijalne interrekcije lijekove koji se već koriste. Pri prelasku s jednog opioidnog lijeka na drugi preporučeni su odnosi konverzije doza sa različitim stepenima pouzdanosti. Odnos pretvaranja oralnog morfija u oralni metadon je jako varira od 1: 4 do 1:12, zbog dugog poluvremena meradona, koji je individualan kod svakog pacijenta. Tabela 3

Preporuka:

- Razmotriti rotaciju opioida u nedostatku odgovarajuće analgezije (i pored povećanja doze opioida) ili u slučaju prisutnost neprihvatljivih opiodnih nuspojava [III, C].
- Rotaciju opioida napraviti kod pacijenata koji ne mogu gutati, onima s mučninom i povraćanjem ili u terminalnom stadijumu kada se ne može nastaviti sa oralnim lijekovima-
- Sličnu efikasnost i podnošljivost imaju subkutani i intravenski način promjene, bez razlike u dozi, ali ublažavanje bola brže nastaje nakon intravenske primjene, subkutani put je jednostavniji
- Morfij, diamorfin i hidromorfon bi trebalo biti prvi izbor alternativnog puta za pacijente koji ne mogu primiti opioide oralno ili transdermalno [III, B].
- Prednost ima subkutani pristup u odnosu na intravenski, intravenski pristup se koristi u slučaju kontraindikacije na subkutani (periferni edem, poremećaji zgrušavanja, slaba periferna cirkulacija i potreba za velikim količinama i dozama) [III, B].(18)
- intravenska primjena opioida je najbolja opcija kada je potrebna brza kontrola bola [III, B].

| Opioid | Analgetski odnos |
|--|-------------------------|
| Oralni morphyne / oralni oxycodone | 1:1,5 |
| Oralni oxycodone/ oralni hydromorphone | 1:4 |
| Oralni morphine/ transdermalni buprenorphine | 75:1 |
| Oralni morphine/ transdermal fentanyl | 100:1 |
| Oralni morphyne/oral methadone | 1:4 do 1:12 |
| Oralni morphyne/oral hydromorphone | 1:5 do 1:7,5 |

Tabela 4. Odnos doza opioidnih analgetika prilikom rotacije

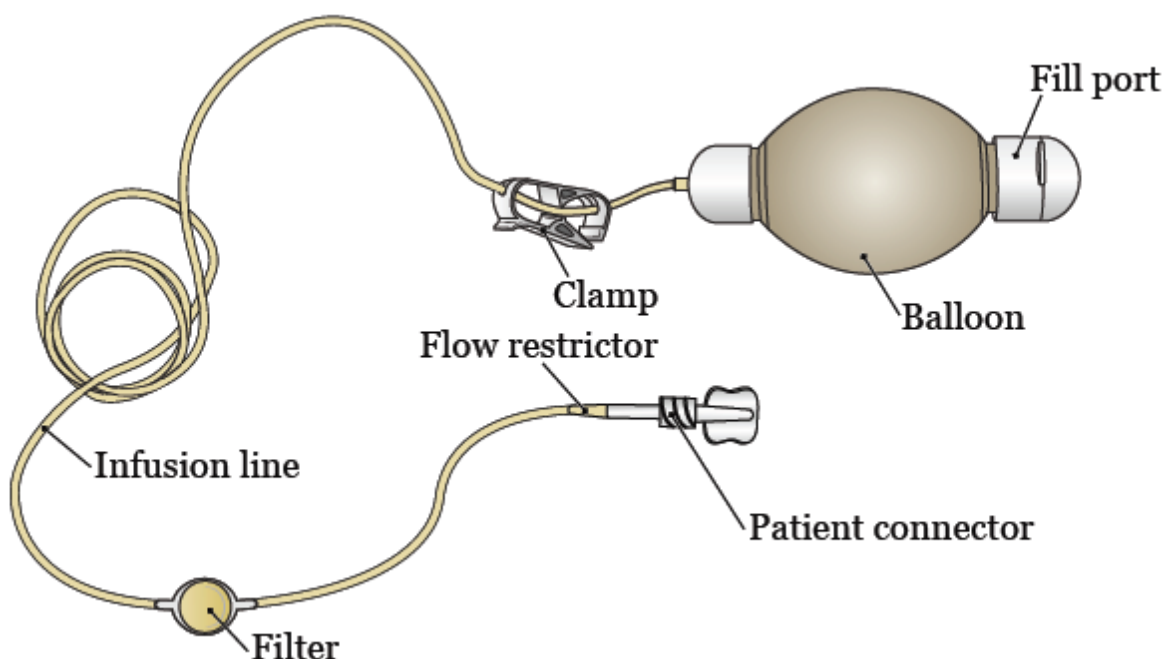
Titracija opioida je postupak u kojem se doza opioida brzo titrira kako bi se postiglo ublažavanje bola bez neprihvatljivih nuspojava. Ustaljena praksa ordiniranja oralnog morfija sa trenutnim oslobađanjem na svaka 4 sata temelji se samo na farmakokinetičkom profilu ove formulacije [tmax (vrijeme nakon primjene kada je maksimalna koncentracija u plazmi dostignuta) <1 sat; t1 / 2b (poluvrijeme eliminacije) ¼ 2-3 sata; trajanje učinka 4 sata)]. Formulacije s trenutnim oslobađanjem su mnogo fleksibilnije od preparata sa dugotrajnim djelovanjem. Titraciju opioida obično treba započeti s minimalnom preporučenom dozom i povećavati dok se ne postigne optimalna analgezija bez neprihvatljivih nuspojava. Kod pacijenata sa jakim bolom preporučuje se intravenska primjena morfija (1,5 mg na deset minuta do postizanja olašnja bola VAS<3). Odnos snage oralno i i intravenski primjenjenog morfija je 3: 1, a odnos je sličan i kod oralne i subkutane primjene. Probojnu bol liječiti sa 10-15% ukupne dnevne doze ili što je još praktičnije upotrijebiti opioide sa brzim početkom djelovanja i kratkog trajanja. Ako se proboj bola javi više od 4 puta osnovno liječenje bola se mora korigovati.

Preporuke:

- U kliničkoj praksi se preporučuje pojedinačna titracija, napr. morfij s normalnim oslobađanjem na svaka 4 sata plus doze za proboj bola [IV, C].
- Formulacije oralnog morfija s trenutnim i usporenim oslobađanjem mogu koristiti za titriranje doze. [III, B]. (19)

Elastomjerne pumpe

Za kućno liječenje hroničnog bola (posebno kod malignog bola) koriste se elastomjerne pumpe. Elastomjerna pumpa, poznata i kao balonska pumpa ili kuglasta pumpa, medicinski je uređaj koji se koristi za ubrizgavanje lijekova. Ovisno o potrebnoj terapiji, ti lijekovi mogu uključivati antibiotike, hemoterapiju, 5FU, citostatike, analgetike i lokalne anestetike. Elastomjerne pumpe koriste pritisak za ubrizgavanje lijekova. Ovaj pritisak stvara elastomjerni sloj koji se ulijeva u unutrašnjost pumpe. Kad se elastomjerna pumpa napuni, elastomjerni se sloj rasteže. Elastično suženje zatim tjera tekućinu koja je prisutna kroz cijevi. Tekućina na kraju prolazi kroz ograničivač protoka, a zatim izlazi u vezu s pacijentom. Pritisak će biti jednak na razini dok infuzija gotovo ne završi, što je slučaj kada obično dođe do skoka pritiska koji rezultira malo većom brzinom protoka. Ograničivač protoka kontrolira brzinu protoka. Ograničivač protoka obično je čelična kanila ili stakleni kapilar koji je uliven u cijev sistema ili čak postavljen unutar elastomjernog spremnika. Elastomjernim crpkama nije potrebna električna energija, niti ih pokreće gravitacija. Kad se pumpa postavi ispod ili iznad pacijenta, brzina protoka često će se smanjiti ili povećati zahvaljujući učinku visine glave.



Slika Elastomjerna pumpa

Neželjena dejstva opioida

Kod mnogih bolesnika javljaju se nuspojave terapije opioidima: disfunkcija crijeva (npr. zatvor, nadutost, nepotpuna evakuacija, povećani želučani refluks), mučnina, povraćanje, pruritus,

respiratorna depresija i toksični efekti na CNS [pospanost, kognitivna oštećenja, zbunjenost, halucinacije, mioklonički trzaji i rijetko, opioidno indukovana hiperalgezija (OIH)]. OIH predstavlja značajnu eskalaciju bola i pojavu osjetljivosti na svjetlost i dodir, koja se može generalizovati i preći u mioklone trzaje. Terapija nuspojava je važan aspekt u liječenju bola, međutim malo je studija iz ovog područja. Smanjenje doze opioida može smanjiti učestalost i ili ozbiljnost nuspojava. Da bi se postiglo smanjenje doze opioida, potrebna je dodatna strategija analgezije, kao što je primjena koanalgetika, blok nerva ili radioterapija. Neki štetni učinci opioida mogu biti uzrokovani nakupljanjem toksičnih opioidnih metabolita, u tom slučaju prelazak na drugi opioid agonist ili promjena puta primjene može smanjiti štetne učinke opioida. To se posebno odnosi na simptome toksičnosti na CNS kao što su OIH / aločinija i mioklonički trzaji.

| Inicijalna doza | Sledeća doza | Rezultat (% zadovoljavajućeg ublažavanja bola) |
|--|--|--|
| I.V. grupa bolus 1,5 mg/10 min do olakšanja bola Oralna grupa Brzodjelujući morfin 5mg/4 sata (pacijenti koji nisu primali opioide) i 10 mg/4 sata koji su već primali opioide Srednja doza morfijuma za zadovoljavajuće ublažavanje bola: I.V grupa 4,5 mg (u nastavku oralne doze 8,3 mg) PO grupa 7,2 mg | I.V. grupa Oralno brzodjelujući morfin na 4 sata nakon I.V ordiniranja (odnos doza 1:1) Ista šema kao I.V grupe Nema signifikantne razlike u neželjenim efektima | Nakon 1 sata I.V grupa 84%; PO grupa 25% Nakon 12 sati I.V grupa 97% PO 87% |

Tabela 5. Titriranje inicijalne doze morfina za jaku bol (VAS skor > 5)

Malo je dokaza o upotrebi metilfenidata ili sličnih lijekova u liječenju sedacije i kognitivnih poremećaja indukovanih opioidima. Metoklopramid i antidopaminergični lijekovi često se koriste za liječenje mučnine/povraćanja povezane s opioidima. (III B). Ne postoji značajan broj studija o pruritusu izazvanim opioidima. Često se preporučuju primjena antihistaminici i 5-HT₃ (serotonin) antagonista, ali i rotacija opioida može biti jedna od mogućnosti. Najčešća manifestacija disfunkcije crijeva se manifestuje kao: smanjenje učestalosti stolice, povećano naprezanje, nepotpuna evakuacija i tvrda stolica. Tretmani prve linije obično uključuju kombinaciju stimulansa i mekših laksativ, povećan unos prehrambenih vlakana i tečnosti, zajedno s vježbanjem. Međutim, više od polovice bolesnika i dalje ima zatvor. Novija klasa lijekova, periferno djelujući mu opioidni antagonisti receptora (PAMORA), poput naloksegola su u Evropskoj Uniji registrovani za upotrebu kod ovih indikacija. U toku su i druge studije sa

sličnim lijekovima, poput naldemedina. Kako bi se smanjila gastrointestinalna neželjena dejstva opioida u kliničku primjenu je uvedena peroralna kombinacija oksikodon/nalokson, čini se da je ova kombinacija efikasna za liječenje umjerenog do jakog bola kod pacijenata sa neželjenim efektima opioidne terapije u gastrointestinalnom traktu.

Preporuke:

- Laksativi se moraju rutinski propisati i za profilaksu i liječenje gastrointestinalnih poremećaja izazvanih opioidima [I, A].
- Može se razmotriti primjena naloksona u kombinaciji s oksikodonom ili metilnaltreksonom za kontrolu opioidima izazvane gastrointestinalne poremećaje [II, B].
- Nalokseol se pokazao vrlo efikasan [II,B], ali do danas ne postoji dovoljan broj studija koje bi ovo potkrijepile
- Metoklopramid i antidopaminergični lijekovi trebaju se preporučiti za liječenje mučnine / povraćanja zbog opioida [III, B].
- Psihostimulansi (npr. Metilfenidat) za liječenje sedacije izazvane opioidima savjetuju se samo kada druge metode liječenja nisu dale rezultate [II, B].
- Antagonisti Mu receptora (npr. Nalokson) moraju se koristiti odmah u liječenju respiratorne depresije izazvane opioidima [I, B].

Invazivna terapija refrakternog malignog bola

Hirurško ili onkološko liječenje može biti efikasno kod kontrole bola, ali također može biti uzrok bola. Otprilike 10% oboljelih od karcinoma ima bolove koji su teški za liječenje oralnim ili parenteralnim analgeticima i u tim slučajevima treba razmišljati o primjeni invazivnih procesura za liječenje bola. Invazivne tehnike uključuju: blokove nerava i pleksusa, neurolitičke blokove (uključujući spinalni neurolitički blok i hordotomija), intratekalno ordiniranje lijekova (i.t.) te spinalno i epiduralno ordiniranje lijekova. Pacijenti refrakterni na sve uobičajene strategije terapije bola i pacijenti kod kojih su se razvila neželjena dejstva mogu postići bolju kontrolu bola interventnim procedurama. Epiduralna infuzija morfijuma obezbjeđuje bolju kontrolu bola od oralnog morfijuma.

Bol na kraju života

Podaci sugerišu da je za 53% –70% bolesnika sa malignim bolom nepohodan alternativni put za primjenu opioida u posljednjim mjesecima života. Bol je često popraćen drugim simptomima kao što su dispneja, uznemirenost, delirij i anksioznost, a bilo koji od njih može pogoršati osnovne mehanizme bola. Odlučujući da je bol refrakteran, kliničar mora, nakon pažljive procjene fizičkog bola i ukupne patnje, shvatiti da daljnja primjena standardnih intervencija vjerovatno neće pružiti olakšanje. U ovoj sedacija može biti jedina terapijska opcija. Međutim, prije primjene sedativnih lijekova, neophodno je isključiti sve moguće organske uzroke patnje.

Uobičajena sredstva sedacije uključuju pored opioida, neuroleptike, benzodiazepine, barbiturate i propofol. Nezavisno o odabranom sredstvu neophodno je istitirati dozu za postizanje odgovarajućeg olakšanja. Tokom sedacije pacijente treba kontinuirano pratiti.

PREPORUKE

Procjena bola

- Intenzitet bola i ishode liječenja treba redovno i dosljedno procjenjivati koristeći VAS ili NRS [V, D]
- Promatranje ponašanja i nelagode povezanih s bolom indikovano je kod bolesnika s kognitivnim oštećenjima kako bi se procijenili prisustvo bola [V, C]
- Treba razmotriti i procijeniti sve komponente patnje kao što je psihosocijalni stres [II, B]

Principi terapije bola

- Pacijente treba informisati o bolovima i njihovom liječenju, te ih podsticati da preuzmu aktivnu ulogu u liječenju bola [II, B]
- Napad bola treba spriječiti primjenom tačne satnice ordiniranja analgetika, uzimajući u obzir poluvrijeme, bioraspodjelivost i trajanje dejstva analgetika [II, B]
- Analgetike za hronične bolove treba propisivati redovno, a ne "prema potrebi" [V, D]
- Oralni način primjene analgetika treba biti prvi izbor [IV, C]

Liječenje blagog bola

- Liječenje analgeticima treba započeti analgeticima primjerenim jačini bola prema skali SZO [II, B]
- Nema značajnih dokaza koji podupiru ili opovrgavaju upotrebu paracetamola samog ili u kombinaciji s opioidima za blagu do umjerenu bol [I, C]
- Nema značajnih dokaza koji podupiru ili opovrgavaju upotrebu NSAID-a samih ili u kombinaciji s opioidima za blagu do umjerenu bol [I, C]

Liječenje blagog do umjerenog bola

- Kod blagog do umjerenog bola mogu se davati slabi opioidi poput tramadola, dihidrokodina i kodeina u kombinaciji s neopijatnim analgeticima [III, C]
- Kao alternativa slabim opioidima, niske doze jakih opioida mogu biti opcija, ali nisu uključene u smjernice SZO [II, C]
- Nema dokaza o porastu štetnih učinaka od upotrebe jakih opioida u malim dozama umjesto standardnog pristupa iz koraka 2 sa slabim opioidi [II, C]

Liječenje umjerenog do jakog bola

Jaki opioidi

Jaki opioidi

- Oralni morfij je prvi izbor za umjerenu do jaku malignu bol [I, A]
- Prosječni relativni omjer snage oralnog i i.v. morfija je između 1: 2 i 1: 3 [II, A]
- Prosječni relativni odnos snage oralnog i s.c. morfija je između 1: 2 i 1: 3 [IV, C]

- Fentanil i buprenorfin (transdermalno ili iv) su najsigurniji opioidi kod bolesnika s hroničnom bubrežnom bolešću stadij 4 ili 5 (GFR <30 ml / min) [III, B]
- U nedostatku odgovarajuće analgezije (usprkos povećanju doze opioida ili prisustva ozbiljnih štetni efekata) razmišljati o drugom opioidu [III, C]
- Subkutani (s.c) put je jednostavan i efikasan za primjenu morfija, diamorfina i hidromorfona i trebao bi biti prvi izbor alternativnog puta za pacijente koji ne mogu primati opioide oralno ili transdermalno [III, B]
- Intravenski pristup (i.v) je indikovano kada je s.c. primjena kontraindikovana (periferni edem, poremećaji zgrušavanja, loša periferna cirkulacija i ukoliko postoji potreba za velikim količinama i dozama) [III, B]
- i.v. primjena je najbolja opcija za titraciju opioida kada je potrebna brza kontrola bola [III, B]
- U kliničkoj praksi preporučuje se morfij s normalnim oslobađanjem koji se daje svaka 4 sata plus doze za proboj bola (do sat vremena) [IV, C]
- Za titriranje doze mogu se koristiti oralne formulacije morfina s trenutnim i sporim otpuštanjem. Šeme titracije za obe vrste formulacija trebaju biti nadopunjene oralnim opioidima s trenutnim oslobađanjem za proboj bola [III, B]

Liječenje štetnih efekata opioida

- Laksativi se moraju rutinski propisivati i za profilaksu i liječenje gastrointestinalnih poremećaja [I, A]
- Može se razmotriti upotreba naloksona (zajedno sa oksikodonom) ili metilnaltreksona za kontrolu gastrointestinalnih poremećaja [II, B]
- Za liječenje mučnine /povraćanja povezanih sa opioidima treba preporučiti metoklopramid i antidopaminergičke lijekove [III, B]
- Psihostimulansi (npr. Metilfenidat) za liječenje sedacije izazvane opioidima savjetuju se samo kada su isprobane druge metode za liječenje [II, B]
- Antagonisti Mu receptora (npr. Nalokson) moraju se odmah koristiti u liječenju respiratorne depresije izazvane opioidima [I, B]

Proboj bola

- Za liječenje proboja bola trebaju se koristiti opioidi s trenutnim oslobađanjem [I, A]
- Transmukozni pripravci fentanila (oralni, bukalni, sublingvalni i intranazalni) imaju ulogu u proboju bola koji se ne može predvidjeti [I, A]
- Kod usporenog ili za preventivnu primjenu proboja bola mogu se koristiti standardni oralni opioid s normalnim oslobađanjem (npr. Morfij) 30 minuta prije predviđenog proboja bola [II, B]

Neuropatska bol (NP) kod malignih oboljenja

- NP povezan sa malignim oboljenjem može se liječiti kombinovanom terapijom opioida i pažljivim doziranjem adjuvansima, kada sami opioidi ne pružaju dovoljno ublažavanje bola [II, B]
- Pacijentima s NP treba davati terapiju prema strogoj satnici
- Gabapentin, pregabalin, duloksetin (doze 75 mg / dan) snažno se preporučuju kao pojedinačna sredstva za NP prvo liječenje [I, A]
- Interventne procedure NP temelje se na slabim ili neuvjerljivim dokazima [II, C]
- Nedostaju dokazi koji podupiru rutinsku upotrebu ketamina u NP NP [II, D]

Invazivno liječenje malignog bola

- Intraspinalne tehnike trebaju biti uključene kao dio strategije terapije malignog bola [II, B]
- Blok pleksusa celijakusa se čini sigurnim i efikasnim za smanjenje bola kod karcinoma gušterače, uz značajnu prednost u odnosu na standardnu analgeziju [II, B]
- Hordotomija bi trebala biti dostupna pacijentima sa lošom kontrolom malignog bola [V, C]

Literatura:

1. National Audit Office Report. *The NHS Cancer Plan: A Plan for Investment, A Plan for Reform*, London: Department of Health; 2000.
2. National Audit Office Report *Tackling cancer: Improving the patient journey. Session 2004–5. HC 288*. February 24, 2005.
3. Breivik H., Cherny N., Collett B. et al. Cancer-related pain: A pan-European survey of prevalence, treatment and patient attitudes. *Ann Oncol* 2009;20 (8):1420–33.
4. Valeberg BT., Rustoen T., Bjordal K, et al. Self-reported prevalence, etiology, and characteristics of pain in oncology outpatients. *Eur J Pain* 2008;12(5): 582-90
5. DH. *Specialised Services National Definition Set: 31 Specialised pain management services (adult)*. 2002.
6. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN 44). *Control of Pain in Patients with Cancer*. Edinburgh: NHS Quality Improvement Scotland; 2000.
7. Gysels M., Higgenson IL. *Improving supportive and palliative care for adults with cancer*. NICE guidance on cancer services. Available at: <http://nice.org.uk>
8. Linklater GT., Leng MEF., Tiernan EJJ., Lee MA. Pain management services in palliative care: A national survey. *Palliat Med* 2002;16:435–9.
9. Kay S., Husbands E., Antrobus JH., Munday D. Provision for advanced pain management techniques in adult palliative care: A national survey of anaesthetic pain specialists. *Palliat Med* 2007;21(4):279–84.
10. Hanks GW., De Conno F., Cherny N., et al. Morphine and alternative opioids in cancer pain: The EAPC recommendations Expert Working Group of the Research Network of the European Association for Palliative Care. *Br J Cancer* 2001;84:587-93.
11. Wiffen PJ., McQuay HJ. Oral morphine for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD003867
12. Ahmedzai SH. Window of opportunity for pain control in the terminally ill. *Lancet*

2001;357(9265):1304–5.

13. Ahmedzai SH., Walsh TD. Palliative medicine and modern cancer care. *Semin Oncol* 2000;27:1–6.

14. Eisenberg E., Marinangell F., Birkahahn J., Paladini A., Varrassi G. Time to modify the WHO analgesic ladder? *Pain Clin Updates* 2005;13(5):1–4.

15. Compton P., Chanuvastra VC., Ling W. Pain intolerance in opioid-maintained former opiate addicts. Effect of long-acting maintenance agent. *Drug Alcohol Depen* 2001;63:139–46.

16. Doverty M., White JM., Somogyi AA et al. Hyperalgesic responses in methadone maintenance patients. *Pain* 2001;90:91–6.

17. International Association for the Study of Pain (IASP). Opioid-induced hyperalgesia. *Pain Clin Updates* 2008;XVI(2):1–4.

18. Twycross R Harcourt, J Bergl S. A survey of pain in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manag.* 1996;12(5):273–82.

19. Herr K., Titler MG., Schilling ML., et al. Evidence based assessment of acute pain in older adults: Current nursing practices and perceived barriers. *Clin J Pain* 2004;20(5):331–40.

BOL U STARIJOJ ŽIVOTNOJ DOBI

D.Golić

Fiziologija starenja

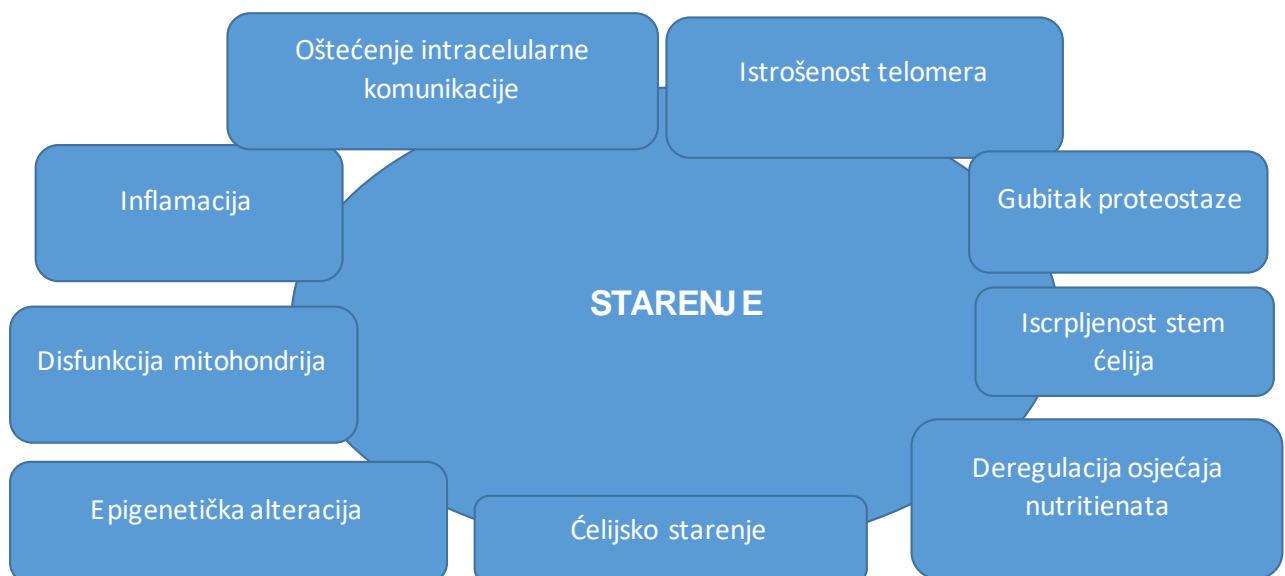
Iako je starenje gotovo univerzalna istina koju svi doživljavamo tokom svog života, od ključne je važnosti da kliničari razumiju i kliničku i epidemiološku važnost ovog procesa. Starenje donosi razne promjene u cijelom spektru tjelesnih sistema, koje zahtijevaju posebnu njegu i liječenje. Razvoj moderne medicine je značano pridružio životni vijek. Procjenjuje se da će broj odraslih starijih od 65 godina doseći više od 88,5 milijuna do 2050. godine, što će sigurno dovesti do povećane potražnje za zdravstvenim radnicima, kao i povećanja bolničkih kapaciteta.(1) Biološki gledano, starenje je hronični, normalni gubitak specifičnih regenerativnih i bioprotektivnih mehanizama u organizmu. Svi organi podliježu procesu starenja, a najčešća oboljenja organskih sistema povezana sa starenjem su sledeća:

- Neurološka - cerebrovaskularni akcidenti, Alzheimerova bolest i druge demencije, Parkinsonova bolest
- Kardiovaskularne - Koronarna arterijska bolest i ateroskleroza, zatajenje srca, hipertenzija, hematološki maligniteti
- Plućni - kronična opstruktivna plućna bolest, rak pluća, upala pluća
- Mišićno-koštani sistem - osteoporoza, osteoartritis, prelomi, maligni tumori kostiju
- Endokrini - dijabetes melitus
- Urološko/ ginekološki - infekcije mokraćnog sistema, urogenitalni karcinom, karcinom vrata maternice, dojke i prostate
- Oko i uho - prezbiakuzija, prezbiopija, katarakta, degeneracija makule, glaukom
- Gastrointestinalni - malapsorpcija, GI maligniteti, opstrukcija crijeva, divertikuli
- Druga posebna stanja - nezavisnost, padovi, zlostavljanje i zanemarivanje starijih osoba, psihijatrijska zabrinutost, suha i tanka koža.

Ćelijske promjene u starenju

Na ćelijskoj razini se javljaju primarni mehanizmi povezani sa starenjem, jer se proliferacija ćelija postepeno usporava i na kraju dolazi do tačke potpunog prestanka proliferacije. Uz to, neka istraživanja sugerišu da apoptotska rezistencija i promjene u biohemijskoj aktivnosti ćelije doprinose fenotipu koji povezujemo sa starenjem. Kako starimo kroz mladu i srednju odraslu dob, ukupna količina tih zastarjelih ćelija u našem tijelu ostaje relativno niska i zbog toga organizam funkcioniše u skladu s normalnom fiziologijom. Tačka u kojoj broj starih ćelija nadvlada normalne ćelije označava starost.(2) Na primjer, razvoj osteoartrisa je povezan sa nakupinama zastarjelih ćelija unutar zahvaćenih zglobnih regija, što dovodi do naknadne degeneracije i na kraju smanjenja funkcije tog zgloba. Od trenutka kada se rodimo, započinje naš proces starenja. To je spor, kroničan proces, čije porijeklo nije dobro istražen. Pojavilo se nekoliko teorija o istoriji nastanka naših procesa starenja. Neki sugerišu da je starenje vrsta biološki "programiranog" mehanizma. Ekstrapolacijom ove ideje programiranog starenja na ljudska bića, s vremenom je predloženo da se naše starenje javlja kao rezultat genetski unaprijed

programiranog hormonskog posredovanja. Odnosno, hormon rasta i inzulinski put, za koje je dokazano da su povezani s razvojem, kontrolisani su neuroendokrinim sistemom i mogu igrati centralnu ulogu u posredovanju procesa starenja organizma putem različitih oblika ekspresije gena i naknadnih hormonskih fluktuacija.(3) Druga teorija koja podupire razvoj starenja je ona o nakupinama oštećenja na ćelijskoj razini tokom našeg životnog vijeka. Osnovni mehanizmi starenja nastaju zbog stvaranja reaktivnih vrsta kiseonika, nastaju oksidativna oštećenja, a to dovodi do promjene metilacije u našoj DNK. Ljudske ćelije se mogu replicirati samo određen broj puta prije nego što postanu starije. Prethodna istraživanja na ovom polju pokazala su da se dijeljenjem ćelije telomere (zevršetak hromosoma) na lancu DNK postepeno skraćuju. Izgleda da telomere imaju ulogu zaštitnika hromosoma. Kako se dužina telomera smanjuje, tako se smanjuju i zaštitna uloga telomera, pa su krajevi hromosoma izloženi oštećenjima. Ovaj se proces sastoji od aktivacije transkripcijskog faktora p53 koja je posredovana kompleksom DNK, što zajedno s inhibitorom kinaze zavisnim o ciklinu p21 može dovesti do naknadnog starenja ćelije i, u konačno, prestankom njihove metaboličke i replikacijske funkcije.(4) Tri različita procesa mogu razumno objasniti patofiziologiju procesa starenja: *Slobodni radikali* su dobro poznati u biohemijskom svijetu kao normalni nusprodukt zdrave fiziologije i u zdravom organizmu se nalaze u dobro regulisanim, relativno malim količinama. Postoje kao molekule s jednovalentnim elektronom, koji ih čini visoko reaktivnim u nastojanju da dobiju dodatne valentne elektrone i uravnoteže elektronsku konfiguraciju.(5) Tačni mehanizmi koji leže u osnovi štetnih efekata stvaranja slobodnih radikala i naknadne interakcije sa ćelijskim komponentama još uvijek nisu dovoljno ispitani, ali je dokazano da slobodni radikali mogu denaturisati proteine, uništiti lipide membrane, nukleinske kiseline i određene organele poput lizosoma i proteasoma.



Slika 1. Fiziologija starenja

Pretpostavka je da slobodni radikali dovode do nakupljanja ćelijskih oštećenja koja vremenom nadvladaju mehanizme ćelijskog oporavka, što dovodi do konačnog fiziološkog kolapsa ćelije, a zatim i cijelog organizma. Krajnji *proizvodi glikozilacije* nastaju kada se pojave reakcije između aldehidnih skupina redukovanih šećera i amino grupa proteina. Stvaranje ovih metaboličkih proizvoda dešava se u uslovima hiperglikemije. U starijih osoba kontrola glikemije postaje manje regulisana, a tolerancija na glukozu može pretrpjeti značajne promjene. Prevladavanje krajnjih proizvoda glikozilacije može izazvati abnormalnosti kao što su vaskularna fibroza, zadebljane bazalne membrane, poremećen metabolizam lipida i smanjenje elastičnosti kolagena. Nadalje, krajnji proizvodi glikozilacije povezani su s indukcijom upalnog odgovora, što rezultira oslobađanjem upalnih medijatora i reaktivnih slobodnih radikala, što uzrokuje dodatna oštećenja tkiva.(6) *Smanjenje regenerativnog kapaciteta* U zdravih osoba postoji ravnoteža između apoptoze jedne ćelije i sazrijevanja i zdravog razvoja druge ćelije koja zauzima mjesto prve. Istraživači vjeruju da mehanizmi unutar ćelijskog ciklusa kontrolišu programiranu smrt ćelije, ali također signališu drugim ćelijama potrebu za razvojem nove, zdrave ćelije koja će ispuniti sve metaboličke zahtjeve odumrle ćelije. Faze ćelijskog ciklusa kontrolišu *regulatorni proteini*, čija funkcija evidentno opada sa starenjem.(7) Čini se da u procesu starenja slabe ili nestaju regenerativni signali, dok signalni mehanizmi pro-apoptičkog puta nastavljaju funkcionisati. Proces starenja prirodni je fenomen koji se javlja uslijed različitih slabo shvaćenih mehanizama. Kombinacijom telomernog skraćivanja, koje pokreće proapoptičke puteve, što potom pokreće upalne medijatore i oslobađanje štetnih kiseoničnih radikala, organizam gubi sposobnost održavanja fiziološke homeostaze, a to dovodi do razvoja procesa starenja. Proces starenja sa sobom donosi fenotipske promjene koje kliničari moraju razumjeti i uzeti u obzir prilikom liječenja starije populacije. Neophodno je znati da starenje uključuje značajnu interakciju između načina života i genetike. Gotovo svi organski sistemi su uključeni u određene fiziološke promjene povezane sa starenjem. Kumulativno, gubitak ćelijske razmjene, smanjena funkcija sluznice, kaheksija i gubitak koštane i mišićne mase, povećanje ateroskleroze dovodi do smanjenja vaskularne kompatibilnosti i cerebralna atrofija doprinose raznolikosti promjena koje vidimo u starenju. Neophodno je razlikovati normalne procese starenja od onih patoloških promjena koje se javljaju kod različitih oboljenja, kada su promjene znatno drastičnije zbog smanjenja ili ukupnog gubitka kompenzatornih mehanizama. (9) Neke od mnogih promjena koje se događaju u starosti navedene su prema organskim sistemima u nastavku. Neurološke promjene nastaju zbog nenormalnih kompenzatornih mehanizama koji predisponiraju neurodegeneraciju i demenciju, Parkinsonovu bolest i ukupnu cerebralnu atrofiju. Promjene u gastrointestinalnom traktu se manifestuju promjenama okusa i mirisa, pokretljivosti crijeva i abnormalnosti crijevne mikrobiotike što može dovesti do anoreksije povezane s dobi i posljedičnog kalorijskog i/ili nutritivnog deficita. Slabljenje glatkih mišića u crijevnom traktu može izazvati razvoj divertikularne bolesti ili opstipacija i ileusa. Smanjena metabolička aktivnost, posebno u jetri, dovodi do promjena u metabolizmu. Starenje dovodi do smanjenog broja funkcionalnih glomerula i povećane prevalencije sklerotičnih promjena unutar glomerula ili bubrežne vaskularne mreže. Uz to, uočava se normalno smanjenje glomerularne filtracije, pa starije osobe imaju mnogo veći rizik za akutne ili hronične insuficijencije bubrega. Starenje smanjuje prag za razvoj kardiovaskularnih bolesti.(10) To je uglavnom zbog gubitka kardioprotektivnih i kompenzatornih mehanizama koji inače pomažu u sprečavanju razvoja ozbiljnih srčanih oboljenja. Na primjer, krutost krvnih sudova, povećana debljina stijenke lijeve komore, fibroza miokarda, kalcifikacija valvula i srodnih struktura, kao i smanjena aerobna tolerancija i povećano remodeliranje kardiomiocita, povećava rizik od kardiovaskularnih bolesti u starenju.

Starosne promjene u respiratornom sistemu prvenstveno su usmjerene na gubitak elastičnosti i smanjenje usklađenosti zida grudnog koša što dovodi do povećanog rada disanja, kao i povećanog rezidualnog volumena i funkcionalnog rezidualnog kapaciteta. Uz to, uočava se smanjena snaga i funkcija respiratornih mišića. Sve ove promjene pogoduju nastanku akutne bolesti i pojavi respiratorne insuficijencije. Pad endokrine funkcije donosi različite efekte na području metaboličke i hormonske kontrole. Izlučivanje tiroksina i trijodotironina se smanjuje, što dovodi do ukupnog smanjenja metaboličke aktivnosti, cirkadijski ritmovi se mijenjaju, a pacijenti su skloni smanjenom REM spavanju. Promjene metabolizma glukoze i, posebno, lučenja inzulina razvijaju se s godinama, potičući razvoj dijabetesa melitusa u starijih osoba. Specifična endokrina funkcija povezana sa polom također je oštećena ili promijenjena. Žene obično doživljavaju menopauzu u šestom desetljeću života, što prati povećan rizik od kardiovaskularnih bolesti, gubitka koštane mase i atrofije tkiva kojea reaguju na estrogen.

Bol starije životne dobi

Demografska tranzicija posljednjih dekada rezultirala je značajnim povećanjem stare populacije širom svijeta. To je dovelo do povećanja prevalencije različitih oboljenja sa kojima se susreću starije osobe. Jedna je od takvih bolesti je hronična bol kod starijih osoba koja predstavlja značajno ekonomsko opterećenje za zdravstvene sisteme. Hronična bol se definiše kao bol koja traje tri do šest mjeseci ili više nego što se očekivalo. Slično brojkama u opštoj populaciji, prevalencija hroničnog bola u starijih osoba također se razlikuje od 15,2% u Maleziji do 69,8% u Njemačkoj. To je još više (do 83%) među starijim osobama u staračkim domovima.(11,12) Bol u starijih osoba često se podcijeni zbog zablude da je to normalan proces starenja, ali i zbog kognitivnih poremećaja.

Mehanizam bola

Postoje različiti mehanizmi za pojačanu bol i pojačanu bolnu osjetljivost kod starijih osoba. Prvi mehanizam je posljedica fizioloških promjena i to smanjenja neurotransmitera (gama-aminobuterne kiseline-GABA, serotonina, noradrenalina i acetilkolina), smanjenja broja perifernih nociceptivnih neurona, povećanje praga bola i smanjenja endogenih analgetika, a sve to dovodi do paradoksalnog porasta bola.(13) Drugi razlog je homeostenozu u starenju, a to je gubitak homeostatske rezerve različitih organskih sistema, koji se manifestuje kao pad funkcije jetre i bubrega, smanjenje mišićne mase i povećana slabost što dovodi do pada, smanjenog apetita, poremećaja spavanja, depresije, delirija, uznemirenosti i sveukupne slabosti.(14) Najčešći uzroci hroničnog bola u starijih osoba su mišićno-koštani poremećaji (degenerativna oboljenja kostiju i zglobova) Ostali uzroci su neuropatska bol, ishemijska bol i bol zbog malignih oboljenja. Među starijim ženama je visoka prevalenca kompresivnih preloma kičmenih pršljenova koji uzrokuju bol i nelagodu. Hronična bol u starijih osoba povezana je s povećanom učestalošću nepovoljnih ishoda, (funkcionalno oštećenje, depresija i poremećaji spavanja, smrtni ishod). Liječenje bola kod starijih osoba značajno se razlikuje od liječenja kod mlađih osoba. Istovremene hronične bolesti otežavaju procjenu i liječenje bola kod starijih osoba. Također, stariji ljudi različito reaguju na razne terapije, obično s manjom efikasnosti i težim neželjenim efektima, uključujući dodatne rizike od polifarmacije i nastanka zavisnosti. Uz to, većina starijih osoba koje žive u staračkim domovima imaju određeni stepen kognitivnih oštećenja, što utiče na njihovu sposobnost prijavljivanja bola, a to dovodi do neadekvatne procjene bola. Nedostaju smjernice utemeljene na dokazima za liječenje hroničnog bola u starijih osoba, jer se studije uglavnom usredotočuju na mlađe odrasle osobe.

Procjena bola

Prije izrade plana liječenja, sveobuhvatna procjena pacijenta bitna je za postavljanje određene dijagnoze i osiguravanje ciljane terapije kad god je to moguće. Funkcionalni status pacijenta i sposobnost pacijenta za obavljanje svakodnevnih aktivnosti moraju se procijeniti kako bi se utvrdio stepen nezavisnosti, nivo potrebe za njegovateljima, kao i ukupan kvalitet života. Važno je napomenuti da većina starijih osoba ima više hroničnih bolesti koje mogu uticati na tačnu procjenu bola, kao i na efikasnost liječenja. Za procjenu intenziteta bola koriste se vizualno analogna skala (VAS), skale verbalnog deskriptora i numeričke skale. VAS je pouzdana metoda koja se obično koristi u kliničkim i istraživačkim uvjetima, jer je jednostavna, ima minimalnu nametljivost i lako se primjenjuje. Ipak, VAS treba koristiti s oprezom kod starijih pacijenata jer mnogi od njih imaju poteškoće u popunjavanju VAS-a ili daju nepotpune odgovore što otežava njihovo ocjenjivanje. Za procjenu senzornih, afektivnih, evaluativnih i raznih komponenata bola, pouzdan je McGillov upitnik. Kod kognitivno oštećenih osoba koriste se skale sa slikama kao što je Wong-Baker FACES skala. U starijih osoba s uznapredovalom demencijom potrebno je posmatranje ponašanja kako bi se identifikovala prisutnost bola, za što se mogu koristiti skale poput Procjena bola u naprednoj demenciji (PAINAD) (Tabela 1) i Kontrolni popis neverbalnih indikatora bola. (15)



Slika 2. Wong-Baker skala lica

| Indikator | 0 | 1 | 2 | Skor |
|--|--------------------|--|---|------|
| Disanje (nezavisno o vokalizaciji) | Normalno | Povremeno otežano disanje, kratki periodi hiperventilacije | Glasno, otežano disanje, dug period hiperventilacije, Cheyne-Stokes disanje | |
| Negativna vokalizacija | Nema | Povremeno stenjanje, tih govor | Uznemireno dozivanje, glasno stenjanje i plakanje | |
| Ekspresija lica | Smijeh, bez izraza | Tužan, prestrašen, namrgođen | Bolne grimase lica | |
| Govor tijela | Relaksiran | Napeto, vrpoljenje, uznemireni koraci | Rigidan, Stisnute šake, skupljena koljena, povlačenje ili odgurivanje, | |
| Tješjenje | Nema potrebe | Umiren glasom ili dodirrom | Nesposoban da se utješi | |

Tabela 1. PAINAD skala (1-3 blaga bol, 3-6 umjerena, 7-10 jaka bol)

Terapija

Za liječenje hroničnog bola starijih dostupne su razne mogućnosti koje uključuju farmakološke, nefarmakološke mjere ili njihovu kombinaciju. Nefarmakološke mjere smatraju se posebno važnima u starijih bolesnika, jer imaju manju učestalost neželjenih efekata u poređenju sa

farmakološkim pristupima, a njihova se efikasnost obično povećava u kombinaciji sa lijekovima. Nefarmakološki pristupi uključuju fizikalnu terapiju, kognitivno-bihevioralnu terapiju, i što je najvažnije, obrazovanja pacijenta i njegovatelja, dok modaliteti farmakološkog liječenja uključuju neopioidne i opioidne lijekove, lijekove koji moduliraju bol, lokalna sredstva i druge vidove terapije.

Smjernice liječenja

Najprikladnije smjernice za liječenje hronične boli u starijih osoba su smjernice Američkog gerijatrijskog društvo (AGS), koje su prvi put objavljene 1998. godine, a ažurirane novijim farmakološkim pristupima 2009. Prema ovim smjernicama, liječenje započinje lijekom s najmanjom toksičnošću, po mogućnosti oralnim putem, planiranim doziranjem kratkotrajnog djelovanja u slučaju epizodne boli i kad je potrebno razmatranjem racionalne polifarmacije s lijekovima komplementarnih mehanizama. (16)

Zbog značajnog preklapanja između kroničnog gerijatrijskog bola i bola usljed malignih oboljenja, prihvaćene su preporuke Svjetske zdravstvene organizacije (WHO): (1) davanje lijekova “ na sat ” (2) oralnim putem i (3) pošujući “ analgetsku ljestvicu ” što uključuje: a. Blaga bol - prvi izbor je acetaminofen. b. Blaga do umjerena bol ili nekontrolirana bol s acetaminofenom - NSAIL. c. Bol otporan na NSAIL - slabiji opioidni agonist. d. Za bol otporan na prethodnu terapiju ili jaku bol - čisti opioidni agonist. e. Pomoćni lijekovi mogu se koristiti za sinergizam s prethodnim lijekovima.(17)

Acetaminofen: Američko društvo za gerijatriju (AGS) preporučuje acetaminofen kao sredstvo prve linije za blage do umjerene hronične bolove starijih osoba zbog povoljnog sigurnosnog profila. Najveća dopuštena dnevna doza acetaminofena je 4 g sa prilagođavanjem doze do 50-70% u bolesnika s poremećajima funkcije jetre. Hepatotoksičnost je nuspojava koja nastaje zbog nenamjernog predoziranja acetaminofenom, o tome treba uvijek razmisljati kod gerijatrijske populacije. Jedna metaanaliza od sedam randomiziranih kontrolisanih ispitivanja pokazala je superiornu efikasnost acetaminofena u poređenju sa placebo u smanjenju umjerenog bola, ali inferiornu u odnosu na NSAID za smanjenje bola i tjelesno funkcionisanje. (18) Acetaminofen je efikasno sredstvo za ublažavanje simptoma osteoartritis i bolova u kičmi. Međutim, manje je efikasan za hroničnu upalnu bol (bol povezana sa reumatoidnim artritisom) od NSAID-a . NSAID imaju bolji efekat na kratkotrajno liječenje (do šest sedmica) osteoartritis i bolova u kičmi.

Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAID): Oralni nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAID) poput naproksena, ibuprofena, diklofenaka i celekoksiba mogu se koristiti za hronične bolove gerijatrijske populacije kada acetaminofen ne uspije kontrolisati bol. NSAID su posebno korisni u liječenju inflamatorne vrste bola gdje acetaminofen ima ograničenu efikasnost. Američko gerijatrijsko društvo preporučuje veliki oprez tokom primjene NSAID zbog utvrđenih gastrointestinalnih, bubrežnih i kardiovaskularnih nuspojava, pa je preporučuka da se NSAIL ordiniraju u kraćim vremenskim periodima tokom epizoda jaćih bolova. Studija o reakcijama na lijekove gerijatrijske populacije koje su dovele do hospitalizacija pokazala je da su nuspojave povezane s NSAID dovele do 23,5% hospitalizacija. Rizik od gastrointestinalne toksičnosti (želudaćne komplikacije koje uzrokuju anemiju zbog nedostatka željeza) zavise o dozi, povećava se s godinama, a također se povećava istodobnom primjenom kardioprotektivnih doza aspirina. Utvrđeno je da su gastrointestinalne (GI) nuspojave smanjene, ali ne u potpunosti eliminisane primjenom selektivnih nesteroidnih antiinflamatornih

lijekovima poput inhibitora ciklooksigenaze-2 (COX-2)-celekoksiba. Međutim, rizik od drugih neželjenih efekata COX-2 inhibitora i dalje ostaje visok i zahtijeva oprez kod starijih osoba. Neki selektivni inhibitori COX-2 (rofekoksib i valdekoksib) povučeni su s tržišta zbog veće učestalosti kardiovaskularnih neželjenih efekata. Zaštita od GI toksičnosti postiže se u određenoj mjeri istovremenom primjenom inhibitora protonske pumpe, H₂ blokatora ili misoprostola i, ako je potrebno, terapije eradikacije *Helicobacter pylori*. (19) Prema rezultatima metaanalize naproksen ima superiorniji kardiovaskularni sigurnosni profil u poređenju s drugim selektivnim ili neselektivnim NSAID inhibitorima COX. Cjelokupna odluka o primjeni NSAID-a za hronične bolove u starijih osoba mora biti individualna na temelju komorbiditeta i ostalih faktora rizika. *Topikalni NSAID*: Lokalna terapija NSAID-om je važna alternativa oralnim NSAID-ima zbog rijetkih sistemskih nuspojava i vrlo malo kožnih promjena (osipa ili pruritisa na mjestu primjene). Topikalni NSAID-i se često koriste za bolove povezane s osteoartritisom koljena ili šake. Randomizirana kontrolisana studija pokazala je uporedivu efikasnost topikalnog natrijevog diklofenaka sa oralnim NSAID-ima u liječenju osteoartritisa koljena sa manje štetnih učinaka, što se objašnjava povećanom isporukom lijeka u sinoviju bez značajne sistemske apsorpcije.

Kapsaicin: Kapsaicin je aktivni derivat alkaloida iz porodice kapsicum koji dovodi do smanjenja supstance P i kožnih nociceptivnih vlakana. Koristi se u obliku gela za neuropatsku i mišićno-koštanu bol, kao pomoćni analgetik. Glavni nedostatak ove terapije je osjećaj pečenja, koji je posebno izražen u bolesnika s postojećim kožnim oboljenjima (psorijaza). To se može izbjeći višestrukom primjenom niske koncentracije kapsaicina ili jednokratnom primjenom visoke koncentracije kako bi se desenzibilisalo područje primjene. Dostupni su 0,075% gel za neuropatsku bol i 0,025% za artritičnu bol, koje se nanose do četiri puta dnevno. Uprava za hranu i lijekove (FDA) odobrila je 8-postotni flaster kapsaicina visoke koncentracije (Qutenza) za neuropatsku bol, koji može ublažiti bol tokom 12 sedmica nakon jedne 60-minutne primjene.

Lokalni lidokain: Lidokain je dostupan u raznim formulacijama krema i u obliku flastera. Jedina upotreba 5% lidokaina koju je odobrila FDA je za postherpetičnu neuralgiju za koju se primjenjuje 12 sati dnevno. Uz blagu iritaciju kože, manje koncentracije se mogu koristiti za razne druge oblike neuropatskog bola.

Opioidni analgetici: Opioidni analgetici koriste se za liječenje jakih bolova ili neuspješnog odgovora na druge načine liječenja. Iako je utvrđena kratkoročna efikasnost opioidnih analgetika kod hroničnih bolova, ograničeni su dokazi za dugotrajnu primjenu, jer se terapija često prekida zbog nuspojava. Opioidni analgetici klasifikovani su u jake opioide (morfij, hidromorfon, oksikodon, fentanil i buprenorfin), te slabe opioide (tapentadol i tramadol). Slabi opioidi imaju dvostruki mehanizam djelovanja, kako mu-opioidni agonisti, tako i inhibitori ponovnog unosa noradrenalina. Tramadol je odobrila FDA, ali je potreban oprez pri njegovoj upotrebi zbog štetnih efekata: sedacije, kognitivnih oštećenja i interakcije s drugim lijekovima. Zbog snažnog inhibitornog djelovanja ponovnog preuzimanja serotonina kod starijih pacijenata se pojaviti serotoninski sindrom. Tapentadol je odobrila FDA za upotrebu 2008. Za razliku od tramadola, tapentadol ima slabe efekte na ponovno preuzimanje serotonina i nema aktivne metabolite, ali tapentadol s u starijih osoba može izazvati ozbiljne hipotenzije, respiratornu depresiju i sedaciju. Korištenje jakih opioida za liječenje bola kod starijih osoba zahtijeva oprez zbog produženog poluvijeka aktivnih metabolita lijeka. Sredstva kratkog i dugotrajnog djelovanja imaju sličnu efikasnost, ali randomizirana unakrsna studija pokazala je da su

pacijenti preferirali transdermalni fentanil u odnosu na morfij s produženim oslobađanjem, ne samo zato što je pružio bolje ublažavanje bola, već i zbog visoke učestalosti zatvora u skupini koja je imala morfij. Preduslov terapije opioidima je procjena rizika u odnosu na korist s obzirom na njegove štetne učinke. Pri primjeni opioida neophodno je titriranje doze koja postigne terapijski cilj s minimalnim štetnim učincima. Treba početi sa najnižom mogućom dozom i postepeno je povećavati do ispunjenja terapijskog efekta. Respiratorna depresija je jedna od najopasnijih nuspojava, posebno je česta u bolesnika kod kojih se brzo povećava doza, bolesnika koji koriste lijekove poput metadona sa promjenljivom farmakokinetikom, bolesnika s istovremenom primjenom lijekova poput benzodiazepina ili barbiturata. Stariji bolesnici, posebno s poremećajima funkcije jetre i bubrega, izloženi su povećanom riziku nuspojava zbog akumulacije lijeka, što opravdava praćenje glomerularne filtracije i transaminaza. Vremenom se razvija tolerancija na većinu nuspojava opioida (osim na zatvor zbog želudačnog hipomotiliteta) poput depresije disanja, sedacije, mučnine i povraćanja. Do razvoja tolerancije, bolesnicima se ordinira kombinovana primjena antiemetika i upotreba pomoćnih sredstava. Komplikacije dugotrajne upotrebe opioida uključuju smanjenu proizvodnju hormona hipofize, spolnih žlijezda, hipotalamusa i nadbubrežne žlijezde, što se manifestuje depresijom, umorom i smanjenim libidom. Produžena terapija opioida nosi rizik od zloupotrebe, pa svakog pacijenta treba procijeniti na faktore rizika koji su povezani s potencijalnom zloupotrebom opioida. U svijetu postoje tabele za opioidni rizik (ORT-Opioid Risk Table) i SOAPP-R (The Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain- Revised - revidirana procjena rizika od opioida za pacijente s bolom). Iako kliničari moraju biti na oprezu u pogledu mogućnosti zloupotrebe opioidnih sredstava kod svih pacijenata, starija dob obično je povezana s relativno nižim rizikom od zloupotrebe.

Antikonvulzivi: Antiepileptični lijekovi poput karbamazepina, gabapentina i pregabalina uglavnom se koriste za neuropatsku bol. U starijih bolesnika sa bubrežnim oštećenjem neophodno je dozu gabapentina i pregabalina prilagoditi stanju bubrežne funkcije. Karbamazepin je trenutno prva linija terapije za neuralgiju. Gabapentin i pregabalin se preporučuju kao kratkotrajna terapija (dva do četiri mjeseca) za određene vrste neuropatskog bola, uključujući dijabetičku neuropatiju, centralnu neuropatsku bol nakon povrede kičmene moždine, postherpetičku neuralgiju i fibromialgiju. Doziranje gabapentina mora se pažljivo titrirati, počevši sa 100-300 mg dnevno, do maksimalne doze od 3600 mg.

Inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina-norepinefrina (SNRI): SNRI (venlafaksin i duloksetin) mogu se koristiti za neuropatsku bol u starijih osoba. SNRI se dobro podnose, ali nuspojave uključuju hiponatrijemiju, vrtoglavicu, mučninu i bolove u trbuhu. Venlafaksin se daje u dnevnoj dozi od 37,5 mg, koja se može povećati do 300 mg, posebno u starijih bolesnika s pridruženom depresijom. No, njegova je primjena kod starijih osoba još uvijek pod kontroverzom, a rezultati nekoliko studija zapravo ograničavaju njezinu upotrebu zbog hipertenzivnih epizoda. Suprotno tome, duloksetin nema kardiovaskularne efekte i pokazao je 50% smanjenje dijabetičke neuropatske boli u poređenu sa placebom. Titracija doze mora se provoditi pažljivo jer većina nuspojava je dozno zavisna.

Triciklični antidepresivi (TCA): Triciklični antidepresivi (amitriptilin, desipramin i nortriptilin) djelotvorni su u liječenju postherpetične neuralgije i bolne periferne dijabetičke neuropatije, primjena amitriptilina obično se izbjegava kod starijih bolesnika s obzirom na veću učestalost neželjenih efekata. Nortriptilin se obično daje u početnoj dnevnoj dozi od 25 mg do 200 mg ako je prisutna povezana depresija. Neželjeni efekti se manifestuju antiholinergičkim i

noradrenergičkim simptomima. Produženje QT intervala je glavna komplikacija, pa je nalaz elektrokardiograma neophodan prije početka terapije TCA.

Benzodiazepini: Upotreba benzodiazepina za kronične bolove starijih osoba ograničena je svojim štetnim učincima poput sklonosti padovima i kognitivnom padu. Utvrđeno je da je 10% -20% padova u starijih osoba posljedica upotrebe benzodiazepina. I benzodiazepini dugog i kratkotrajnog djelovanja uključeni su u terapiju bola, uprkos dokaza da oba povećavaju rizik od pada kod starijih osoba. Uzimajući u obzir gornje činjenice, upotreba benzodiazepina kod gerijatrijske populacije je ograničena na stanja u kojima koegzistiraju grčevi mišića, tjeskoba i bol.

Mišićni relaksanti: Baclofen, GABA-B agonist, preporučuje se kao sredstvo druge linije za neuropatsku bol, obično kod bolesnika sa spastičnošću zbog povrede CNS, demijelinizirajućih stanja i drugih neuromuskularnih poremećaja. Početna doza mora biti niska, postepeno povećavati dozu kako bi se minimalizirale nuspojave poput vrtoglavice, somnolencije i gastrointestinalnih simptoma, a kod prekida terapije dozu postepeno smanjivati kako bi se izbjegao delirij i epileptiformni napadi.

Ostali agensi

Kalcitonin koji djeluje nepoznatim mehanizmom djelotvoran je kao sredstvo druge linije za neuropatsku bol, a također se pokazao djelotvoran u liječenju bola zbog osteoporotskih kompresivnih fraktura kučmene moždine i kod pacijenata s metastazama u kostima. Uobičajene nuspojave uključuju reakcije preosjetljivosti i mučninu. Uz to, pacijenti zahtijevaju redovno praćenje nivoa kalcija i fosfata u krvi. Druga grupa lijekova korisnih kod bolova zbog metastaza su *bisfosfonati*, posebno pamidronat i klodronat. Ovi lijekovi se moraju koristiti s oprezom u starijih bolesnika sa oslabljenom bubrežnom funkcijom, a postoji rizik od ezofagitisa i hipokalcemije [43].

Novije terapije

Kanabinoidi: Kanabinoidi djeluju na dva klasična receptora CB1r i CB2r. CB1 receptori nalaze se u centralnom i perifernom nervnom sistemu, kostima, srcu, jetri, plućima, vaskularnom endotelu i reproduktivnom sistemu, dok se CB2 receptori prvenstveno nalaze u imunološkom sistemu i na nižim razinama nervnog sistema. CB1 receptori odgovorni su za psihotomimetičke štetne učinke i ovisnost, zbog čega se preferiraju selektivni agonisti CB2r. Preparat bukalnog spreja Sativex, koji sadrži i psihoaktivni (tetrahidrokanabinol) i nepsihoaktivni (kanabidiol) ekstrakt iz biljke kanabis, koristi se za liječenje neuropatskog bola u bolesnika s multiplem sklerozom. Ostali dostupni preparati su sintetski izvedeni nabilon i dronabinol, koji se uzimaju oralno. Oba ova preparata se prvenstveno koriste za mučninu i povraćanje uzrokovanih hemoterapijom uz minimalno analgetsko djelovanje. Nedavno istraživanje na pacijentima starijim od 65 godina koji koriste kanabinoide za različita stanja pokazalo je značajno smanjenje bola i bolji sigurnosni profil u poređenju sa opioidima, ali sigurnost dugotrajne terapije nije utvrđena.(20) Česte nuspojave uključuju euforiju, anksioznost, psihozu, sedaciju, vrtoglavicu, kognitivne učinke, tahikardiju, lupanje srca i posturalnu hipotenziju. Zbog uskog terapijskog indeksa, posebno su starije osobe izložene većem riziku od disfornih efekata kanabinoida. Osim toga, starije se osobe moraju upozoriti na potencijalne opasnosti tokom vožnje zbog uticaja kanabinoida na brzinu reakcije i kontrolu motorike.

Mikronizirani NSAID: Mikronizirani NSAID razvijaju se pomoću nanotehnologije kako bi se povećala površina lijeka, a time i njihova apsorpcija, pružajući uporedivu djelotvornost sa uobičajenim formulacijama u nižim dozama s minimalnim štetnim učincima. Odobrena su tri mikronizirana NSAID, diklofenak (Zorvolex) i indometacin (Tivorbex) za liječenje blagog i umjerenog bola odraslih. Meloksikam (Vivlodex™) je odobren za osteoartritis slijedeći podatke iz faze 3 studije s 402 pacijenta sa bolovima kod osteoartritisa u kuku ili koljenu, čiji su rezultati pokazali da je mikronizirani meloksikam postigao djelotvornost pri 33% nižim dozama od trenutno dostupnih proizvoda.

Nadolazeće nove terapije

Ciljani opioidi: Trenutno je u fazi izrada nekoliko novijih opioidnih sredstava s boljim sigurnosnim profilima, poput ciljanih opioida i mješovitih opioidnih agonista. Aktivacija mu-opioidnog receptora (MOR receptor) izaziva analgetički efekat posredovan G-proteinima; ali aktivacija receptora također dovodi do regrutovanja B-arestina koji je odgovoran za respiratornu depresiju i razne druge nuspojave. TRV130 (oliceridin) je novi modulator selektivnog puta μ -receptora G-proteina (μ -GPS) s niskim regrutovanjem β -arestina i time prihvatljivim sigurnosnim profilom. Studije su pokazale da TRV130 pokazuje sličnu efikasnost kao morfij, ali sa širim terapijskim prozorom i boljim sigurnosnim profilom. Djelotvornost TRV130 za hronične bolove do sada nije proučavana. Većina tradicionalno dostupnih opioida su MOP agonisti; trenutno se proučava mješoviti opioidni agonist s ciljanom kombinacijom mu (MOP) i nociceptin / orfanin FQ peptida (NOP) receptora. Dva nova MOP / NOP liganda SR16435 i BU08028 u usporedbi s morfijom na modelima miša pokazala su veći nociceptivni potencijal uz smanjeni razvoj tolerancije na analgeziju. Pretklinička studija koja je uspoređivala BU08028 s agonistima MOP receptora u neljudskih primata pokazala je da BU08028 nije uzrokovao nikakve kardiovaskularne nuspojave ili respiratornu depresiju čak ni u 10 do 30 puta višim dozama. Za razliku od morfija, kod BU08028 ne postoji fizička ovisnost. Mješoviti MOP / NOP agonist još uvijek treba daljnja ispitivanja na ljudima, ali trenutno dostupni podaci pokazuju bolju djelotvornost i manji potencijal zloupotrebe. (21)

Literatura:

1. Pallin DJ, Espinola JA, Camargo CA. US population aging and demand for inpatient services. *J Hosp Med.* 2014 Mar;9(3):193-6. [[PubMed](#)]
2. Partridge L, Deelen J, Slagboom PE. Facing up to the global challenges of ageing. *Nature.* 2018 Sep;561(7721):45-56. [[PubMed](#)]
3. Hernandez-Segura A, Nehme J, Demaria M. Hallmarks of Cellular Senescence. *Trends Cell Biol.* 2018 Jun;28(6):436-453. [[PubMed](#)]
4. Tchkonja T, Kirkland JL. Aging, Cell Senescence, and Chronic Disease: Emerging Therapeutic Strategies. *JAMA.* 2018 Oct 02;320(13):1319-1320. [[PubMed](#)]
5. Goldsmith TC. On the programmed/non-programmed aging controversy. *Biochemistry (Mosc).* 2012 Jul;77(7):729-32. [[PubMed](#)]
6. Cosman D, Wignall J, Lewis A, Alpert A, Cerretti DP, Park L, Dower SK, Gillis S, Urdal DL. High level stable expression of human interleukin-2 receptors in mouse cells generates only low affinity interleukin-2 binding sites. *Mol Immunol.* 1986 Sep;23(9):935-41. [[PubMed](#)]
7. Wyss-Coray T. Ageing, neurodegeneration and brain rejuvenation. *Nature.* 2016 Nov 10;539(7628):180-186. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
8. Bhutto A, Morley JE. The clinical significance of gastrointestinal changes with ageing. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008 Sep;11(5):651-60. [[PubMed](#)]

9. Denic A, Glasscock RJ, Rule AD. Structural and Functional Changes With the Aging Kidney. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2016 Jan;23(1):19-28. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
10. Strait JB, Lakatta EG. Aging-associated cardiovascular changes and their relationship to heart failure. *Heart Fail Clin.* 2012 Jan;8(1):143-64. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
11. Janssens JP, Pache JC, Nicod LP. Physiological changes in respiratory function associated with ageing. *Eur Respir J.* 1999 Jan;13(1):197-205. [[PubMed](#)]
12. Katorgina OA, Fil'ts MA. [Enzyme therapy in ophthalmology (review of the Soviet and foreign literature)]. *Oftalmol Zh.* 1972;27(3):215-22. [[PubMed](#)]
13. de Magalhães JP, Passos JF. Stress, cell senescence and organismal ageing. *Mech Ageing Dev.* 2018 Mar;170:2-9. [[PubMed](#)]
14. de Lange T. Shelterin: the protein complex that shapes and safeguards human telomeres. *Genes Dev.* 2005 Sep 15;19(18):2100-10. [[PubMed](#)]
15. Beauséjour CM, Krtolica A, Galimi F, Narita M, Lowe SW, Yaswen P, Campisi J. Reversal of human cellular senescence: roles of the p53 and p16 pathways. *EMBO J.* 2003 Aug 15;22(16):4212-22. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
16. Pharmacological management of persistent pain in older persons. American Geriatrics Society Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57:1331–1346. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Chronic pain and pattern of health care utilization among Malaysian elderly population: National Health and Morbidity Survey III (NHMS III, 2006) Mohamed Zaki LR, Hairi NN. *Maturitas.* 2014;79:435–441. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Resilience moderates the association between chronic pain and depressive symptoms in the elderly. Bauer H, Emeny RT, Baumert J, Ladwig KH. *Eur J Pain.* 2016;20:1253–1265. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Chronic pain in a sample of nursing home residents: prevalence, characteristics, influence on quality of life (QoL) Zanicchi M, Maero B, Nicola E, et al. *Arch Gerontol Geriatr.* 2008;47:121–128. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Persistent pain and frailty: a case for homeostenosis. Shega JW, Dale W, Andrew M, Paice J, Rockwood K, Weiner DK. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60:113–117. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
21. The problem of pain in old age. Dziechciaż M, Balicka-Adamik L, Filip R. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25000839> *Ann Agric Environ Med.* 2013;20:35–38. [[PubMed](#)]

