

MEDICINA BOLA

Medicina bola

Glavne urednice:

Vanr. prof. dr. sc. Jasmina Smajić

Vanr. prof. dr. sc. Renata Hodžić

Recenzenti:

Naslovna stranica:

Prijelom i dizajn:

Lektor / Indeks pojmova:

Doc. dr. sc. Bernes Aljukić

Izdavač:

CIP...

Sadržaj

Historija medicine bola

Jasmina Smajić, Renata Hodžić

Anatomija i fiziologija bola

Selmira Brkić

Klasifikacija i kvantifikacija bola

Nermina Hadžigrahić, Jasmina Smajić

Reakcija organizma na bolni stimulus

Jasmina Smajić

Kardijalni bol

Jasmin Čaluk

Pleuralni bol

Šefika Umihanić

Abdominalni bol

Fuad Pašić

Bolna stanja u urologiji

Haris Đug, Davor Ivanić, Jasmina Ahmetović Đug

Bol u akušerstvu

Senida Keser, Denis Odobašić

Postoperativni bol

Jasmina Smajić, Nedim Smajić

Posttraumatski bol

Lejla Mujkić, Dženita Ahmetašević

Neuropatski bol

Renata Hodžić

Kompresivne neuropatije

Renata Hodžić, Nermina Pirić, Sanela Zukić

Glavobolje

Biljana Kojić, Svjetlana Mujagić, Nerimana Suljkanović

Cervikalni bol

Svemir Čustović, Kenan Čustović

Bol lokomotornog sistema

Nedim Smajić, Tarik Bujaković

Lumbalni bolni sindrom

Asmir Hrustić

Bol izazvan karcinomskom bolešću

Samir Husić

Koncept multimodalne analgezije u tretmanu bola

Jasmina Smajić, Ena Smajić

Epiduralna analgezija

Selma Sijerčić, Fatima Iljazagić-Halilović

Interventne procedure u tretmanu bola

Mirsad Hodžić

Tretman bola u rehabilitaciji

Amela Čičkušić, Adnan Čičkušić

Abecedni popis autorica i autora

Indeks pojmova

Historija medicine bola

Jasmina Smajić, Renata Hodžić

Uvod

Bol može biti istovremeno koristan i strašan. Upozorava nas na mnoge stvari koje bi nam mogle naštetiti, upozorava tijelo na ozljede i bolesti; ali, također je neugodan i, ovisno o intenzitetu i trajanju, može drastično uticati na kvalitet života. S bolom se čovjek nosi od davnina i uvijek će ga pratiti.

Koncept bola istražuje se i proučava još od trenutka kad je čovjek prvi put iskusio bol. Arheolozi su pronašli sumerske glinene zapise koji datiraju čak 5000 godina pr. n. e. koji govore o tome kako se mak uzgajao i koristio za podizanje raspoloženja i uklanjanje bola. U 11. vijeku Avicena postavlja teoriju o postojanju osjeta koji uključuju dodir, bol i škakljanje. Ali, tek od 1800. godine, zahvaljujući napretku nauke, te otkriću neurona i načina na koji oni prenose informacije, ponuđeno je nekoliko ozbiljnijih teorija koje pokušavaju objasniti to iskustvo. Koncept koji su predložili Aristotel i drugi drevni grčki filozofi, da je bol strast duše, ostao je široko prihvaćen nekih 22 vijeka, a liječenje je ostalo empirijsko i često neučinkovito. Od Hipokratove medicine do moderne teorije Melzacka i Walla, koncept i fiziopatologija bola razvijali su se tokom vremena, polazeći od nekih vjerskih ili filozofskih stavova, a kod drugih su bili više naučnog značenja. Ljudi su razvili vrlo različite riječi kojima izražavaju bol. Arapski jezik sadrži stotine riječi kojima se izražava bol, dok su evropski jezici više ograničeni. Descartes, koji je prvi predložio vezu između perifernih osjeta i mozga, sugerirao je da se osjećaji potaknuti u tijelu prenose direktno u mozak, gdje se percipiraju. Kartezijanski model dao je pojam „čvrsto ožičenog sistema“.

Evropski ljekari činili su sve kako bi ublažili bol svojih pacijenata, često razumnom upotrebom opijuma i, nakon 1680. godine, laudanuma, mješavine opijuma u šeriju, koju je uveo Thomas Sydenham. Sertürner je 1803. godine otkrio supstancu iz izoliranih kristala moćnog analgetskog sredstva, dobivenu iz sirovog opijuma, koju je nazvao morfij, po Morpheusu, grčkom bogu snova. Uvođenje hirurške anestezije predstavljalo je jedan od najvažnijih pomaka moderne medicine, iako, iz etičkih razloga, u početku nije prihvaćeno od strane medicinske zajednice.

Patofiziologija bola kroz historiju

Prije otkrića neurona i njihove uloge u bolu, predložene su razne različite tjelesne funkcije koje objašnjavaju bol. Među starim Grcima postojalo je nekoliko ranih teorija o bolu: Aristotel nije uključivao osjećaj bola kad je nabrajao pet osjetila; i on je, poput Platona prije sebe, bol i zadovoljstvo doživljavao ne kao senzacije već kao osjećaje („strasti duše“). Hipokrat je vjerovao da je to zbog neravnoteže vitalnih tekućina. U to vrijeme, Aristotel nije vjerovao da mozak ima bilo kakvu ulogu u obradi bola, već je implicirao srce kao središnji organ za osjećaj bola. Bio je glavni zagovornik kardiocentrične teorije duše i u tome se razlikovao od encefalocentričnih prijedloga, između ostalog, Hipokrata, koji je izričito smatrao da je mozak izvor „naših bolova, tuge, tjeskobe i suza“. Podjela mišljenja između encefalocentrista i kardiocentrista proširila se i do renesanse; aristotelovska kardiocentrična vizija bila je ona koja je prevladavala među filozofima, iako su je osporavali eminentni liječnici, poput Galena.

Čak i neposredno prije renesanse u Evropi, bol se nije dobro razumio i teoretiziralo se da bol postoji izvan tijela, možda kao Božija kazna, s jedinim liječenjem u upravljanju molitvom. Opet, čak i unutar ograničene grupe redovničkih hrišćana, pojavilo se više teorija. Alternativno je postojala i teorija da je bol test ili pokus na osobi. U ovom je slučaju Bog nanio bol čovjeku kako bi čovjek potvrdio svoju vjeru ili, u Isusovom primjeru, pružio legitimitet i svrhu suđenju kroz patnju.

René Descartes je 1644. godine teoretizirao da je bol poremećaj koji se prenosi duž nervnih vlakana dok poremećaj ne dospije u mozak. Descartes je bio jedan od prvih filozofa zapadnog svijeta koji je detaljno objasnio somatosenzorne puteve kod čovjeka. U svojim rukopisima opisuje bol kao predodžbu koja postoji u mozgu, te razlikuje fenomen prijenosa osjetnih podražaja (danas poznat kao nocicepcija) od percepcije bolnog iskustva. Ono što je ključno za razvoj Descartesove teorije njegovo je shvatanje nerava kao šupljih cijevi (tubula) koji prenose i osjetne i motoričke informacije. Te spoznaje o neurološkim funkcijama potekle su još od 3. vijeka pr. n. e. od Herofilusa koji pretpostavlja postojanje osjetnih i motornih nerava, Erasistratusa koji pretpostavlja da mozak utiče na motornu aktivnost, te Galena koji pretpostavlja da presijecanje kičmene moždine uzrokuje senzorne i motorne deficite. Galen, također, postavlja tri uvjeta za percepciju podražaja:

1. organ mora biti u stanju primiti podražaj;
2. mora postojati veza između organa i mozga;
3. mora postojati centar koji pretvara osjet u svjesnu percepciju podražaja.

Descartes je nadopunio Galenov model predlažući da između mozga i tubularnih struktura postoje vrata koja otvara senzorni signal. Otvaranje tih vrata dopustilo bi „životinjskim duhovima“, kako ih je nazvao, da teku kroz tubule u mišiće, kako bi ih pomicali. Crtež koji je nacrtan po Descartesovom izlaganju prikazuje njegovo shvaćanje prijenosa bola. On opisuje kako toplina plamena pokraj stopala aktivira vlakno unutar nervnog tubula, koji putuje kroz nogu do kičmene moždine, te na kraju, do mozga. Uspoređuje vlakno s užetom pričvršćenim za zvono. U ovom slučaju, zvono bi bile pore koje obavijaju moždane komore. Kada se pore otvore, kao odgovor na senzorni podražaj, životinjski duhovi teku kroz tubul i potiču motorni odgovor. Taj motorni odgovor uključuje okretanje glave i očiju radi uočavanja plamena, podizanja ruku i pomicanja tijela od plamena u svrhu zaštite.



Slika 1. Descartesovo shvaćanje prijenosa osjeta bola

Descartesovo djelo, zajedno s Aviceninim, postavilo je osnovu za razvoj teorije specifičnosti iz 19. vijeka. Teorija specifičnosti vidjela je bol kao „specifičnu senzaciju s vlastitim osjetnim aparatom neovisnim o dodiru i drugim osjetilima“. Prema ovoj teoriji, postoje specijalizirani putevi za svaki somatosenzorni modalitet. Prema tome, svaki modalitet ima specifičan receptor i povezan je sa senzornim vlaknima koja odgovaraju specifičnom stimulusu.

Škotski anatom Charles Bell predložio je 1811. godine postojanje različite vrste osjetnih receptora, od kojih je svaki prilagođen da reagira samo na jedan tip podražaja. Bell pretpostavlja da su živci spletovi heterogenih neurona, specijaliziranih za određene funkcije (prijenos mehaničkih podražaja, prijenos štetnih, bolnih podražaja), te da je razlog njihove

organizacije u spletove isključivo radi jednostavnije distribucije. Bell je uspio razlučiti vanjski podražaj, koji tijelo prima receptorima (poput vida i nociceptora), od iskustva koje je krajnji rezultat primljenih informacija (poput slike koju vidimo i iskustva bola). Važan doprinos teoriji specifičnosti dao je psiholog Max von Frey. Ukazao je na postojanje četiriju somatosenzornih modaliteta: hladnoće, topline, bola i dodira. Smatrao je da su sve ostale vrste kožnih osjeta izvedene od tih četiriju osnovnih modaliteta. Zahvaljujući eksperimentima koje je provodio i osmislio, unaprijedio je postojeću teoriju i dao nove spoznaje o kožnim receptorima i vrsti podražaja koju primaju.

Johannes Müller 1839. godine utvrdio je da pojedinačna vrsta podražaja (npr. udarac, električna struja) može proizvesti različite senzacije ovisno o vrsti stimuliranog nerva, pretpostavljajući da postoji specifična energija, svojstvena svakom od pet tipova nerava koji služe Aristotelovih pet osjetila i da je vrsta energije ta koja određuje vrstu osjeta koje svaki nerv proizvodi. Osjećaje poput svrbeža, užitka, bola, vrućine, hladnoće i dodira smatrao je vrstama jedinstvenog osjetila koje je nazvao „osjećajem i dodirom“. Filippo Pacini 1831. definirao je izolirane receptore u nervnom sistemu koji otkrivaju pritisak i vibracije. Georg Meissner i Rudolf Wagner opisali su receptore osjetljive na lagani dodir 1852. godine, a Wilhelm Krause 1860. godine receptor koji reagira na nježne vibracije. Moritz Schiff prvi je definitivno formulirao teoriju specifičnosti bola kada je 1858. godine pokazao da osjećaji dodira i bola putuju u mozak odvojenim putevima kičmene moždine. Magnus Blix je 1882. izvijestio da određena mjesta na koži izazivaju osjet hladnoće ili vrućine kad se stimuliraju, te predložio da su „različiti osjećaji hladnoće i topline uzrokovani stimulacijom različitih, specifičnih receptora u koži“. Max von Frey pronašao je i opisao te receptore topline i hladnoće, a 1896. godine izvijestio je kako je pronašao „mjesta bolova“ na koži ljudi. Von Frey ukazuje da postoje kožne mrlje s niskim pragom koje izazivaju osjećaj dodira i tačke s visokim pragom koje izazivaju bol, a taj je bol poseban kožni osjećaj, neovisan o dodiru, vrućini i hladnoći te je povezan sa slobodnim živčanim završecima.

Još jedna teorija koja je istaknuta u 18. i 19. vijeku bila je teorija intenziviteta, koja nije zamišljala bol kao jedinstveni senzorni modalitet, već emocionalno stanje proizvedeno podražajima jačim od normalnih, poput jakog svjetla, pritiska ili temperature. Sredinom 1890-ih specifičnost su podržavali, uglavnom, fiziolozi i ljekari, a teoriju intenziviteta, uglavnom, psiholozi. Međutim, nakon niza kliničkih posmatranja Henryja Hada i pokusa Maxa von Freya, psiholozi su gotovo masovno migrirali do specifičnosti, a do kraja vijeka većina udžbenika iz fiziologije i psihologije predstavljala je specifičnost bola kao činjenicu. Teorija intenziviteta

opisuje efekt sumacije nervnih impulsa pretpostavljajući da ponavljana stimulacija niskog praga ili intenzivna stimulacija visokog praga mogu izazvati bol. Ova teorija svoje korijene vuče još od 4. vijeka pr. n. e. Platonova razmišljanja o bolu kao emociji koja se pojavljuje kada podražaj postane jači od uobičajenog potakla su druge naučnike i filozofe da prodube njegova razmišljanja. Arthur Goldscheider pokušao je potkrijepiti ovu teoriju koristeći se rezultatima eksperimenta iz 1859. godine. Eksperiment je pokazao da ponavljana taktilna stimulacija niskog praga uzrokuje bol u bolesnika sa sifilisom (kojima propada dorzalni rog, zahvaćen bolešću). Kada se podražaj ponavljao 60–600 puta, bolesnici bi ubrzo počeli osjećati neizdrživi bol. Dakle, povećana količina podražaja dovodi do sumacije u sivoj tvari kičmene moždine, što, na kraju, uzrokuje bol. Međutim, Sherringtonove spoznaje o receptorima štetnih podražaja – nociceptorima, nadmašile su Goldscheiderove pretpostavke, te je teorija specifičnih receptora dobila daleko veću afirmaciju tadašnjih naučnih krugova.

Slijedeća je teorija bolnih obrazaca, koja tvrdi da se svaki somatosenzorni modalitet pojavljuje prema specifičnom, određenom obrascu, kao posljedica podraženog neurona. Prostorno-vremenska komponenta odgovora perifernog nervnog sistema na podražaj određuje tip i intenzitet podražaja. Intenzivna stimulacija bilo kojeg od navedenih vlakana uzrokuje iskustvo bola. Ronald Melzack i Patrick Wall predstavili su svoju teoriju bola o „kontrolni vrata“ u naučnom članku „Mehanizmi bola: nova teorija“ iz 1965. godine. Istakli su da i tanka (bol) i debela (dodir, pritisak, vibracija) nervna vlakna prenose informacije od mjesta ozljede do dvaju odredišta u stražnjem rogu kičmene moždine: to su prijenosne ćelije koje prenose signal bola do mozga i inhibicijski interneuroni koji ometaju aktivnost prijenosnih ćelija. Aktivnost u vlaknima malog i velikog promjera pobuđuje ćelije za prijenos. Aktivnost tankih vlakana sprečava inhibicijske ćelije (nastojeći omogućiti da se prijenosne ćelije aktiviraju), a aktivnost vlakana velikog promjera pobuđuje inhibicijske ćelije (teži inhibiranju aktivnosti prijenosnih ćelija). Dakle, što je veća aktivnost debelih vlakana (dodir, pritisak, vibracije) u odnosu na aktivnost tankih vlakana na inhibicijskoj ćeliji, to se manje osjeća bol. Teorija je ponudila fiziološko objašnjenje prethodno uočenog učinka psihologije na percepciju bola.

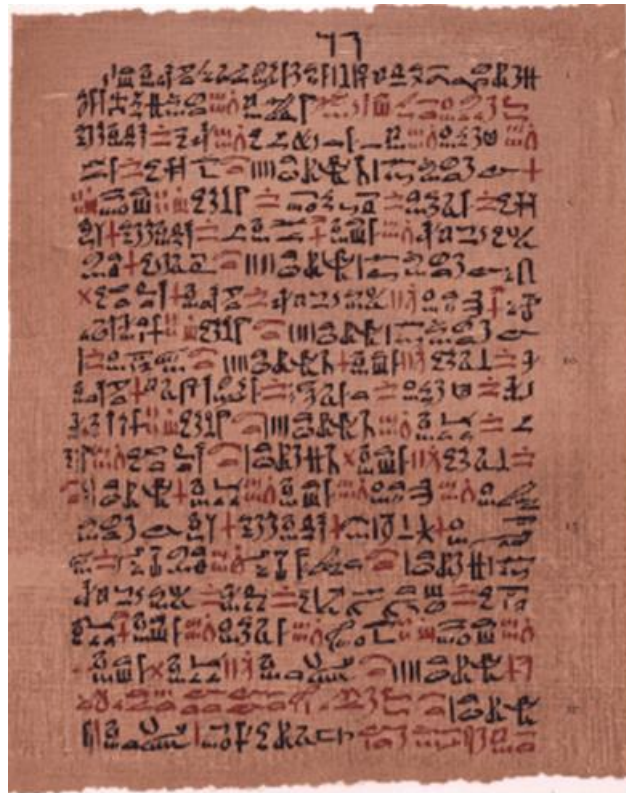
Ova teorija sugerira da kičmena moždina sadrži neurološka „vrata“ koja ili blokiraju signale bola ili im dopuštaju da nastave dalje do mozga. Signali u primarnim aferentnim vlaknima, nastali podraživanjem kože, prenose impulse u tri regije kičmene moždine: 1. želatinoznu supstancu, 2. stražnji rog i 3. grupu ćelija nazvanih „prijenosnim“ ćelijama. Želatinozna supstanca u stražnjem rogu kičmene moždine modulira prijenos osjetnih informacija prilikom njihovog prelaska iz aferentnih nervnih vlakana u prijenosne ćelije kičmene moždine. Ovaj

mehanizam kontrole ulaza kontrolira aktivnost velikih i malih vlakana. Aktivnost velikih vlakana inhibira prolaz, dok aktivnost malih vlakana facilitira prolaz signala. Silazna aktivnost iz supraspinalnih regija, koja dolazi u stražnji rog, također kontrolira prolaz. Kada nociceptivne informacije dosegnu prag koji prekoračuje izazvanu inhibiciju, vrata se otvaraju i aktiviraju se putevi koji vode do bolnog iskustva i s njim povezanih simptoma. Istraživači su odavno uočili da faktori, kao što su misli, emocije i očekivanja, mogu uticati na našu percepciju bola. Ako očekujemo da će nešto biti povrijeđeno, vjerojatno će biti i gore. Ako smo uzrujani ili uplašeni, bol može izgledati intenzivnije nego što bi to bilo kad bismo bili mirni. Za razliku od stvarnih vrata koja se otvaraju i zatvaraju kako bi se omogućilo da se prolazi kroz njih, „vrata“ u kičmenoj moždini djeluju razlikovanjem tipova vlakana koji nose signale bola. Dopušten je prolazak signalima koji putuju kroz tanka nervna vlakna, dok su signali poslani debelim nervnim vlaknima blokirani. Teorija kontrole ulaza često se koristi za objašnjenje fantomskog ili hroničnog bola. Teorijom vrata objašnjava se i zašto smo skloni trljati dio tijela u koji smo zadobili udarac. Povećanje normalnih senzornih informacija pomaže da se spriječi aktivnost debelih vlakana, čime se smanjuje percepcija bola.

Tretman bola kroz historiju

Magija i ritual bili su vrlo česti u drevnim kulturama. Primitivni čovjek razumio je bol kad je bol bio vidljiv, poput posjekotine ili ogrebotine, ali nije ga razumio kad je bio unutarnji. U nekim kulturama vjerovalo se da zvečke, gongovi i drugi uređaji plaše bolne vragove iz čovjekova tijela. Američki iscjelitelji su sisali cijevi protiv bolova držane na koži neke osobe kako bi „izvukli“ bol ili bolest.

Mnogi drevni liječnici smatrali su da pacijentima treba otvor na lobanji za otklanjanje glavobolje. Stotine lobanja s malim rupama, koje su djelimično zarasle, pronađene su širom svijeta, ali posebno na arheološkim nalazištima Inka u Južnoj Americi. Čak je i Hipokrat, drevni grčki ljekar koji se smatra ocem zapadne medicine, napisao o praksi nazvanoj trepanacija. Vjeruje se da se trepanacija koristila za liječenje glavobolje dajući zlim duhovima fizički put da napuste bolesne glave. U mezopotamskom razdoblju glavobolja se pripisivala bogovima i zlim duhovima, posebno Tiu, zlom duhu glavobolje. Liječenje se temeljilo na umirivanju ili oslobađanju zlog duha ljekovitim formulama ili trepanacijom. Papirus Ebers (oko 1550. pr. n. e.), koji se naziva najstarijim medicinskim tekstom, sadrži prvi dokumentirani opis migrenske glavobolje i predlaže hirurško liječenje za oslobađanje demona iz glave koja boli.



Slika 2. Fotografija Eberskog papirusa, datirana oko 1550. god. pr. n. e.

Glavobolja kroz historiju

Može se pretpostaviti da se prva glavobolja kod ljudi pojavila nakon što su naši preci usvojili uspravni hod. Otkriće neolitičkih trepaniranih lobanja na kojima je ponovo izrasla kost pokazuje da su već u kamenom dobu pacijenti preživjeli postupak trepanacije, iako ne možemo sa sigurnošću tvrditi da je upravo glavobolja bila uzrok tog zahvata.

U antičkim vremenima većina je civilizacija, uključujući Mezopotamiju, Egipat, Indiju i ranu Grčku, vjerovala da glavobolju uzrokuju zlonamjerna bića koja su se ili nastanila u glavi napaćenog ili su mu glavobolju „stavili“ u glavu. Odgovarajuća terapija sveštenika-ljekara bila je ugađanje duhu odgovornom za bolest raznim molitvama ili stavljanjem skupocjenih predmeta na bolesnikovu glavu. Također su pokušavali „istjerati“ glavobolju prizivajući moćnija i dobronamjerna božanstva ili ukrašavajući glavu odbojnim stvarima.

Jedan od prvih primjera liječenja glavobolje opisan je prije 7000 godina u Sumeriji. Savjet je sljedeći: „Uzeti vlas kose djevice, neka vješta žena zavrti njenu desnu stranu, podvostručiti je na lijevoj strani i svezati je s dva puta sedam čvorova. Blagosloviti je molitvom Eridu i vezati njome glavu. Izliti vodu iznad bolesnika tako da glavobolja uzađe u nebo.“

Egipatski papirus preporučuje sličan tretman: „Ljekar treba uzeti glinenog krokodila, porculanskog oka sa slamom u ustima i vezati ga na glavu koristeći se finim lanenim platnom na kojem su napisana imena bogova... Ljekar treba moliti.“

Navedene su terapije, vjerovatno, bile učinkovite jer su preporučene u dvjema različitim kulturama udaljenim hiljadama kilometara i hiljadama godina jedna od druge. Zašto su djelovale?

Moguće je da je vezanje glave stisnulo bolne dilatirane krvne sudove na tjemenu, smanjujući vaskularnu glavobolju. U svakom slučaju, zamatanje glave oduvijek je bilo široko rasprostranjeni lijek za glavobolju. Jedan od mogućih mehanizama ove terapije je i placebo.

Tradicionalna ayurvedska medicina drevne Indije temeljila se na dogmi da je bolest uzrokovana božanskom kaznom. Jedan od lijekova koji se koristio u tu svrhu bio je i Rauwolfia serpentina. U svom današnjem obliku Rezerpin pri dugotrajnoj primjeni može još dodatno pogoršati migrenu time što dovodi do deplecije serotoninskih receptora i drugih biogenih amina. Možemo pretpostaviti da je Rauwolfia serpentina blagotvorno djelovala pri glavoboljama koje su bile posljedica hipertenzije ili hronične anksioznosti. U ranoj Grčkoj bolest se također smatrala posljedicom božanskih kazni.

Pojavom Thalesove škole 600. godine pr. n. e. razvio se novi pristup bolesti. Fenomen bolesti pokušava se objasniti prirodnim pojavama, a ne nadnaravnim. Tako je Hipokrat (oko 400. god. pr. n. e.) vjerovao da je glavobolja posljedica neravnoteže elemenata te porasta dotoka tekućina u glavu. Preporučivao je puštanje krvi (vjerovatno kako bi se smanjio ili obrnuo dotok tekućina u glavu) te aplikaciju biljaka, kao što je kukurijek, na glavu. Hipokrat je, također, prvi opisao vizuelne simptome povezane s migrenom. Također je opisivao i ostale tipove glavobolje, kao što je glavobolja nakon tjelesne vježbe ili spolnog odnosa.

Galen (150. god. pr. n. e.), autoritet rimske medicine, prvi je uveo izraz „hemicrania“ za jednostranu glavobolju te ju je povezivao „s porastom para, pretoplili ili prehladni“. Naime, Galen je vjerovao da postoje četiri tjelesne tekućine koje su osnova zdravlja i bolesti u čovjeka. Svoju je medicinu temeljio na Hipokratovu učenju, pa je „čistio“ bolesnike s glavoboljom kako bi iz njih izbacio otrovne tvari.

Kada su Evropljani u 15. i 16. vijeku otkrili Novi svijet, naišli su na sistem liječenja ne mnogo drugačiji od onoga na Starom kontinentu. Pri liječenju glavobolje Inke su radile incizije na

tjemenu i na ranu kapali sok lista koke, a pretpostavlja se da su upravo anestetička svojstva kokaina imala ulogu u uspjehu ovog postupka.

U 17. vijeku u Evropi, migrena se počela razlikovati od drugih tipova glavobolje, većinom zahvaljujući vrhunskom kliničaru Thomasu Willisu koji je detaljno opisao klasičnu migrenu. On je, također, objasnio da je uzrok migrene distenzija krvnih sudova glave. Također je opisao glavobolju provociranu vinom, pregrijavanjem, sunčanjem, spavanjem i spolnim odnosom.

Ostale terapije renesansnog doba uključuju aplikaciju toplih i vlažnih obloga, „čišćenje“ te sistemsku primjenu biljaka. Preporučivao se i opijum. Fothergill je 1778. godine prvi opisao vizuelne poremećaje kod klasične migrene te se prvi koristio nazivom „fortifikacijski spektar“ kako bi opisao njihovu cik-cak pojavu. Terapija migrene u doba renesanse ostala je tradicionalna, većinom neuspješna i često opasna.

Devetnaesti vijek donio je veliki uticaj nauke na medicinu, odnosno potrebu da se uvjerenje potvrdi opservacijom, kao i kritičku procjenu terapije. Liječenje glavobolje postalo je isključivo farmakološko, iako je broj dostupnih lijekova bio malen. Gowers je (1888. god.) preporučivao male doze nitroglicerina (0,3 mg) oralno na pun želudac misleći da takva terapija dovodi do tolerancije ili desenzitizacije na vazodilataciju. Za migrene rezistentne na terapiju nitroglicerinom Gowers je preporučivao bromid, koji je, vjerovatno, djelovao zahvaljujući njegovom sedativnom učinku, a često ga je propisivao u kombinaciji s tinkturom indijske konoplje.

Pretpostavljajući da je migrena uzrokovana kranijalnom vazodilatacijom, kliničari su koristili vodenu otopinu ekstrakta gljive ergot zbog njenih vazokonstriktorskih svojstava. Maier je u terapiju glavobolje uveo ergotamin. U ranim osamdesetim godinama postalo je jasno da prekomjerna upotreba ergotamina može uzrokovati i hroničnu dnevnu glavobolju.

Daljnji pomak u terapiji glavobolje bilo je uvođenje metsergida kao profilakse migrene (1958. god.). Molekula je sintetizirana kao antagonist serotonina jer se vjerovalo da je uzrok migrene višak serotonina. Istraživanja sprovedena kasnije pokazala su da je migrena, zapravo, uzrokovana manjkom serotonina. Do posebnog napretka u liječenju migrene došlo je prilikom uvođenja sumatriptana u terapiju. To je pravi „dizajnirani lijek“ sintetiziran kako bi samo stimulirao 5-HT_{1D} receptore te time doveo do konstrikcije dilatiranih kranijalnih krvnih sudova.

Važnu ulogu u terapiji migrene imalo je i „slučajno otkrivanje lijekova“. Najpoznatiji primjer bila je studija o pektoralnoj angini iz 1966. godine kada je primijećeno da svakodnevna terapija propranololom smanjuje broj migrenskih napada. Drugi primjeri slučajno otkrivenih lijekova protiv migrene, prvobitno primjenjivanih u liječenju drugih bolesti, jesu verapamil, amitriptilin i valproična kiselina. Njihova otkrića su važna, ne samo zbog učinkovitosti u liječenju migrene nego i u otkrivanju patogeneze migrene. Međunarodno društvo za glavobolje osnovano je 1983. godine i zaslužno je za iscrpnu klasifikaciju glavobolja, smjernice i kliničke studije.

Lijekovi u tretmanu bola

Prije više od 3.500 godina, drevni Sumerani i Egipćani koristili su koru vrbe kao tradicionalni lijek za ublažavanje bola. Vijekovima kasnije, istu namjenu su zagovarali Hipokrat u Grčkoj i Plinije Stariji u starom Rimu. Još u drevnoj Grčkoj, Hipokrat je ženama na porodu propisivao žvakanje lišća vrbe. Njegov recept nije bio bez zasluga jer kora vrbe sadrži jedan od najstarijih ljekovitih lijekova u historiji čovječanstva. Stabla vrbe, pripadnici biljnog roda *Salix*, sadrže oblik salicilne kiseline, aktivnog sastojka u aspirinu. Ali, tek su sredinom 1800-ih naučnici pročistili koru vrbe u ljekoviti spoj salicin. I tek na prelazu u 20. vijek, naučnici u Bayeru pretvorili su salicin u acetilsalicilnu kiselinu, koju su nazvali aspirin („čudesni lijek koji čini čuda“).

U srednjovjekovnoj eri, ublažavanje bola dolazilo je, uglavnom, od širokog spektra bilja koje se obilno koristilo. Srednji vijek bio je prožet polifarmacijom, što više biljaka s ljekovitim svojstvima – to bolje. Jedna posebno popularna metoda bila je poznata kao *theriac*. *Theriac* (grčki *theriake*, latinski *theriaca*, francuski *thériaque*) izveden od grčkog za divlju zvijer – *theriakos*, smatrao se učinkovitim spojem. Obično se pripremao u bazi meda s oko 64 različita sastojaka; nastao kao lijek za ugrize zmija, ludih pasa i divljih zvjeri, kasnije je postao protuotrov za sve poznate otrove. Glavobolja i bolni zglobovi liječeni su slatkim mirisnim biljem, poput ruže, lavande, kadulje i sijena. Smjesa kukute i crne bunike primijenjena je na bolne zglobove. Bolovi u želucu liječili su se pelinom, metvicom i melemom.

Osim lijekova na biljnoj osnovi, u srednjovjekovnoj farmakopeji koristili su se i minerali. Među najpopularnijim sastojcima bili su komadići zlata, bjelokosti i, iz vremena kada se vjerovalo da magična stvorenja lutaju divlje, komadi navodnog roga jednoroga. U 1600-im mnogi evropski ljekari svojim pacijentima davali su opijum za ublažavanje bola. U 1800-im i početkom 1900-ih, kad su magneti i električna energija postali široko dostupni, medicinski nadržilježnici su brzo iskoristili ove uzbuđljive i tajanstvene snage zbog svojih navodnih ljekovitih svojstava.

Uz pojaseve i rešetke koji sadrže magnete, lakovjernim je pacijentima bio dostupan niz melema i obloga za koje se navodi da sadrže magnetska svojstva. Ostali komercijalni lijekovi sadržavali su različite količine opijata, alkohola ili kokaina – što ih je, vjerojatno, učinilo djelotvornim za privremeno ublažavanje bola.

Prvo novo značajno liječenje bola dogodilo se 1846. godine upotrebom anestezije za operaciju u općoj bolnici Massachusetts. Bostonski zubar William T. G. Morton je 16. oktobra 1846. godine sumpornim eterom anestezirao muškarca kojem je trebala operacija uklanjanja vaskularnog tumora s vrata. Mortonov inhalator za eter, koji je upotrijebljen tog dana, smatra se prvim pravim anestezijskim uređajem. Iako se eter ranije koristio u anestetičke svrhe, primijenjen je nanošenjem presavijenog ručnika, natopljenog eterom, na nos pacijenta. Mortonov eterski inhalator sastojao se od male kristalne kugle, koja je sadržavala spužvu i imala dva vrata. Eter se taložio kroz jedan vrat, a na drugi je bio pričvršćen drveni izljev koji je regulirao prolaz plina i na kraju je bio povezan s ustima pacijenta. Morton je brzo izmijenio i poboljšao ovaj prototip, te je već na javnoj demonstraciji održanoj sljedećeg dana, 17. oktobra, inhalator imao ventile u izlaznoj mlaznici.



Slika 3. Replika Mortonovog inhalatora, korištena u njegovoj prvoj javnoj demonstraciji (oktobar, 1846.) – ljubaznošću Udruženja Centar za baštinu anestetičara

Uvođenje anestezije za ublažavanje bola tokom porođaja nailazilo je na vrlo značajno protivljenje jer se smatralo da je bol neizbježan ili neophodan dio majčinstva. Britanskom kraljevstvu trebalo je da popularizira koncept ublažavanja porođajnog bola, te je kraljica Victoria 1853. godine prva imala anesteziju za porod – korišten je hloroform.

Do 1900-ih, morfij i heroin počeli su se upotrebljavati kao lijekovi protiv bolova. To je ujedno bio početak ljekara koji su se nalazili između želje za poboljšanjem kvalitete života svojih pacijenata i straha da će liječenje dovesti do ovisnosti.

Morfij – alkaloid izoliran iz opijuma, osušenog soka iscijeđenog iz nezrelih čahura vrtnog maka. Dobiva se berbom maka (*Papaver somniferum*) metodom koja u osnovi ostaje nepromijenjena više od 8000 godina. Sumerani su prvi uzgajali opijumski mak u Mezopotamiji, otprilike 3400. pr. n. e. i biljku su nazvali „biljkom radosti“.



Slika 4. Nezrela čahura vrtnog maka (Papaver somniferum)

Drevni egipatski, grčki, rimski, indijski i kineski medicinski tekstovi odnose se na medicinsku upotrebu biljke mak. U renesansi su i švicarski alhemičar Paracelsus i engleski ljekar Thomas Sydenham stvorili tinkture opijuma koje su nazivali laudanum.

Njemački ljekar Friedrich Sertürner je 1804. godine prvi izolirao aktivni opojni sastojak iz opijuma. Tvar je nazvao „morphium“ prema Morpheusu, grčkom bogu snova. Ta je tvar bila šest puta jača od opijuma, a sam Sertürner postao je ovisan o njemu. Izumom hipodermijske šprice 1850-ih, morfij je postao široko popularan. No, nedugo zatim, njegova je šteta – kao i ona opijuma – postala očita. Sjedinjene Američke Države proglasile 1914. godine proglasile su morfij kontroliranom tvari. Bilo je to desetljeće prije nego što je molekularna struktura morfija identificirana (postignuće 1925. godine, koje je britanskom hemičaru sir Robertu Robinsonu donijelo Nobelovu nagradu za hemiju 1947. godine). Danas, čak i u svjetlu trenutne opioidne krize, morfij ostaje jedan od najčešće korištenih opioidnih analgetika za kontrolu jakog bola.

Od donošenja dokumenta Harrison Narcotic Act 1914. godine, ljekari i pacijenti plašili su se razvoja ovisnosti ako počnu koristiti morfij ili druge opioide. Zbog toga su se opiodi rijetko koristili u liječenju hroničnog bola; uz ovisnost, zabrinutost zbog tolerancije koja ograničava analgetsku učinkovitost, kontraindicirala je njihovu upotrebu u liječenju hroničnog bola.

Međutim, sve je više prepoznato da su mnogi terminalni pacijenti posljednje dane proživjeli u mučnom bolu. Stručnjaci za palijativnu njegu, poput Kathleen Foley i njenog kolege Russella Portenoya, iz Memorial Sloan Kettering, prepoznali su olakšanje koje su opiodi donijeli umirućim pacijentima zahvaljujući velikom kliničkom iskustvu u 1970-im i 80-im. Istovremeno je Svjetska zdravstvena organizacija razvila smjernice za liječenje malignog bola, koje su po prvi put uključivale opioide i prepoznala liječenje bola kao univerzalno pravo.

Ubrzo nakon toga, Američko društvo za bol (engl. *Acute Pain Society – APS*) pokrenulo je uticajnu kampanju „Bol, peti vitalni znak“ za podizanje svijesti kod zdravstvenih radnika o procjeni i upravljanju bolom. Iako su opiodi opisani kao samo jedna od mogućih mogućnosti liječenja, inicijativa se zalagala za promjenu filozofije oko upotrebe opioda za hronični bol. Opiodi su promovirani kao način za poboljšanje kvalitete na kraju života. Veteranska zdravstvena uprava (engl. *Veterans Health Administration – VHA*), najveći vladin zdravstveni sistem u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD), 1999. godine usvojio je inicijativu za smatranje bola kao petog vitalnog znaka, dajući snažnu vjerodostojnost kampanji. Propisivanje opioda dramatično se povećalo tokom kasnih 1990-ih i 2000-ih.

Savremeni koncept analgezije

Liječenje bola može biti farmakološko i/ili nefarmakološko (hirurško, specifično onkološko liječenje, psiho-socijalna podrška). Može biti neinvazivno, minimalno invazivno ili invazivno. Svjetska zdravstvena organizacija 1986. godine objavila je prve preporuke za liječenje malignog bola. Osnovu tih preporuka činila je „trostepena ljestvica“. Zbog njezine praktičnosti, danas se primjenjuje i za liječenje nemalignog bola, ali u proširenom obliku kao „četverostepena ljestvica“.

Prva stepenica predstavlja blagi do umjereni bol koji se učinkovito liječi pomoću neopiodnih analgetika, kao što su *acetilsalicilna kiselina*, *paracetamol*, *nesteroidni antireumatici*, *COX-2-inhibitori* i *metamizol*, u kombinaciji s adjuvantnim analgeticima (*triciklički antidepresivi*, *antikonvulzivi*, *neuroleptici*, *kortikosteroidi*, *bifosfonati* i/ili *kalcitonin*, *miotonolitici*) ako je to potrebno. Na toj stepenici lijekovi se najčešće primjenjuju oralnim putem. Za potpunu analgetsku učinkovitost potrebno je individualno procijeniti dozu i uzeti lijek u tačno propisanim vremenskim intervalima. Nadalje, potrebna je stalna procjena učinkovitosti analgetske terapije i korekcija ako je to potrebno.

Druga stepenica predstavlja srednje jaki bol za koji se preporučuju blagi opioidni analgetici (*tramadol*, *kodein*, kombinacija *tramadol* i *paracetamol*), ako je potrebno u kombinaciji s neopiodnim analgeticima i adjuvantnim lijekovima.

Treća stepenica predstavlja jaki bol za čije se liječenje koriste jaki opioidni analgetici, kao što su *morfin*, *buprenorfin*, *fentanil*, *oksikodon*, *hidromorfon*, *L-metadon* i naravno, ako je to potrebno, ponovo u kombinaciji s neopiodnim analgeticima i adjuvantnim analgeticima.

Četvrta stepenica predstavlja jaki, najčešće hronični bol, čije liječenje obuhvata kombinaciju svih do sada nabrojanih grupa lijekova uz primjenu minimalno invazivnih ili invazivnih intervencija, kao što su blokade perifernih nerava, epiduralna primjena steroida, blokada simpatičkih ganglija, stimulacija kičmene moždine i hirurška operacija.

Postepeni i multimodalni pristup liječenju

Liječenje bola započinjemo lijekovima slabijeg djelovanja, zatim (ovisno o procjeni) postepeno uvodimo lijekove jačeg djelovanja. Za slučaj naglog nastanka jakih bolova, u literaturu je 2005. godine uveden pojam „analgetski lift“, što znači da se u slučaju jakih bolova može preskočiti druga stepenica i za jake bolove ordinirati jak analgetik.

Kombinaciju dvaju ili više analgetika koji svoj analgetski učinak ostvaruju različitim mehanizmom djelovanja nazivamo multimodalnom analgezijom. S takvim pristupom primjenjuje se manja doza svakog pojedinačnog lijeka. Zbog sinergizma, njihovom kombinacijom ostvaruje se jači analgetski učinak, bez istovremenog povećanja učestalosti nuspojava u usporedbi s povećanjem doze samo jednog lijeka.

Preporuka je da se svi lijekovi protiv bolova uzimaju u optimalnoj dozi, na sat, oralnim putem. Ako bolesnik ne može uzimati lijekove na usta, neki se lijekovi mogu primijeniti u obliku flastera transdermalno, u obliku čepića rektalno, a u bolničkim uvjetima subkutano, intramuskularno i intravenozno.

Zaključak

Stotinu godina nakon što je započelo naučno proučavanje bola, predloženo je nekoliko teorija, koje su potaknule razvoj različitih terapijskih modaliteta. Međutim, do prije dva desetljeća, istraživanja bola i dalje su konceptualno stagnirala; oskudan obavljeni posao nije bio proporcionalan veličini i kliničkoj važnosti bola. Slijedom toga, liječenje bola ostalo je donekle empirijsko i neučinkovito. Kakva god znanja i učinkoviti terapijski modaliteti bili dostupni

nisu se pravilno primjenjivali, ponajprije zato što studenti medicine i ljekari nisu podučavani osnovnim principima upravljanja bolom. Srećom, tokom protekla dva desetljeća, postignut je značajan napredak u našem poznavanju osnovnih mehanizama, uvedeni su i razni novi modaliteti, a stari usavršeni. Iako bismo se trebali ponositi tim napretkom, mnogo je više potrebno učiniti kako bismo uspješno upravljali milionima pacijenata s akutnim i hroničnim bolom. To zahtijeva održavanje i širenje istraživačkih programa, obrazovanje i osposobljavanje zdravstvenih radnika te informiranje javnosti.

Skraćenice

APS – Acute Pain Society

VHA – Veterans Health Administration

Literatura

1. Assina R, Sarris E C, Mammis A. The history of craniotomy for headache treatment. *Neurosurg Focus*. 2014; 36 (4):E9
2. Ayoub E, Naccache N, Yamout R, Abou Zeid H, Antakly MC. Histoire de la douleur: de l'Antiquité grecque au XXIe siècle [History of pain: from Greek antiquity to the 21st century]. *J Med Liban*. 2013;61(4):216-21. French. PMID: 24428076
3. Bauer Petrovska B. Historical review of medicinal plants' usage. *Pharmacognosy Reiew*. [Online]. 2012. Vol. 6 (11), 1–5. Dostupno u: PubMed [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>]
4. Bonica JJ. History of pain concepts and pain therapy. *Mt Sinai J Med*. 1991 May;58(3):191-202. PMID: 1875956.
5. Collier R. A short history of pain management. *CMAJ*. 2018;190(1):E26-E27. doi:10.1503/cmaj.109-5523
6. Dallenbach KM. Pain: History and Present Status. *The American Journal of Psychology*. 1939. Vol. 52 (3). 332–337
7. Jensen TS, Finnerup NB. A brief history of pain. *Lancet Neurol*. 2014 Sep;13(9):872. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70187-5. PMID: 25142457.
8. Meldrum ML. A Capsule History of Pain Management. *JAMA*. 2003;290(18):2470–2475. doi:10.1001/jama.290.18.2470

9. Meldrum M. The Ongoing Opioid Prescription Epidemic: Historical Perspective. *American Journal of Public Health* August 2016; 106 (8): 1365-1366.
10. Melzack R, Katz J. „The Gate Control Theory: Reaching for the Brain“. In Craig KD, Hadjistavropoulos T (eds.). *Pain: psychological perspectives*. 2004. Mahwah, N.J: Lawrence Erlbaum Associates, Publishers. ISBN 9780415650618.
11. Perl ER. Ideas about pain, a historical view. *Nat Rev Neurosci*. 2007 Jan;8(1):71–80. doi: 10.1038/nrn2042. PMID: 17180164.
12. Reed MD. The balance between effective opioid-based pain management and patient safety: can it be achieved? *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2013 Oct;18(4):264-8. doi: 10.5863/1551-6776-18.4.264. PMID: 24719586; PMCID: PMC3979048.
13. Rhodin A. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2006; 20(3):31–32.
14. Sabatowski R, Schafer D, Kasper SM, Brunsch H, Radbruch L, „Pain Treatment: A Historical Overview“, *Current Pharmaceutical Design* (2004) 10: 701. <https://doi.org/10.2174/1381612043452974>
15. Santoro D, Bellinghieri G, Savica V. Development of the concept of pain in history. *J Nephrol*. 2011 May-Jun;24 Suppl 17:S133-6. doi: 10.5301/JN.2011.6481. Erratum in: *J Nephrol*. 2012 Jul-Aug;25(4):588. Bellinghieri, Guido [added]. PMID: 21614795.
16. Todd EM, Kucharski A. Pain: Historical Perspectives. In: Bajwa ZH, Warfield CA. *Principles and practice of pain medicine*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill, Medical Publishing Division; 2004. ISBN 0-07-144349-5

Anatomija i fiziologija bola

Selmira Brkić

Uvod

Sedare dolorem – divinum opus est.

(Smiriti bol – božansko je djelo.)

Ova stara latinska izreka nesumnjivo ima svoj puni značaj i danas. Zaista, ništa nije tako zahvalno kao što je otkloniti bol kod bolesnika. Bol (lat. *dolor*) je neugodan individualni osjećaj koji je teško definirati. Svako od nas doživljava i podnosi bol drugačije. Upravo zbog toga, postoji cijeli niz definicija, a službeno je prihvaćena ona Svjetskog udruženja za izučavanje bola (IASP – International Association for the Study of Pain), koju je prihvatila i Svjetska zdravstvena organizacija (SZO), a glasi: „Bol je neugodan emocionalni i osjetni doživljaj povezan sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva.“

Bol je subjektivno, neprijatno opažanje i osjećaj, koji se može javiti usljed stvarnog oštećenja tkiva, prijetjećeg oštećenja tkiva, ili usljed psiholoških uzroka. Javlja se gotovo kod svih bolesti i povreda. To je zaštitni mehanizam čija je funkcija da organizam postane svjestan opasnosti i da reagira kako bi uklonio bolni nadražaj. Međutim, ukoliko se bolni nadražaj ne može ukloniti, onda se javlja hronični bol, koji nema više zaštitnu funkciju, već dodatno opterećuje oboljelog. Bol je jedan od signala ugroženosti jedinke. Naprimjer, bol kod angine pektoris upućuje na to da prohodnost koronarnih krvnih sudova nije dovoljna da dođe adekvatna količina krvi za srčani mišić. Bol spada u osjete koji u mozak donose obavijesti o stanju organizma i njegovom odnosu s okolinom. To je jedan od stimulansa koji aktivira niz patofizioloških promjena u organizmu, kao dio odgovora na stres i traumu.

Za karakterizaciju pojedinih bolnih osjeta koriste se sljedeći pojmovi:

- normalgezija – normalna osjetljivost na bol;
- hiperalezija – pojačana osjetljivost na bol;
- hipalezija – smanjena osjetljivost na bol;
- analgezija – potpuna neosjetljivost na bol;
- senzibilizacija – smanjenje receptorskog potencijala za bol.

Bol je subjektivno iskustvo s dva komplementarna aspekta: jedan je lokalizirani osjećaj u određenom dijelu tijela; drugi je neugodni kvalitet različite težine koji se obično povezuje s ponašanjima usmjerenim na olakšanje ili prekid iskustva.

Bol ima mnogo zajedničkog s drugim senzornim modalitetima. Prvo, postoje specifični receptori bola. To su nervni završeci, prisutni u većini tjelesnih tkiva, koji reagiraju samo na štetne ili potencijalno štetne podražaje. Drugo, poruke koje pokreću ti štetni podražaji prenose se specifičnim, identificiranim živcima u leđnu moždinu. Osjetljivi nervni završetak u tkivu i nerv spojen na njega zajedno čine cjelinu koja se naziva primarnim aferentnim nociceptorom. Primarni aferentni nociceptor kontaktira neurone za prijenos bola drugog reda u leđnoj moždini. Čelije drugog reda prenose poruku dobro definiranim putevima do viših centara, uključujući retikularnu formaciju moždanog stabla, talamus, somatosenzorni korteks i limbički sistem. Smatra se da procesi u osnovi percepcije bola uključuju prvenstveno talamus i korteks. Osjećaj bola povezan je s aktivacijom receptora u primarnim aferentnim vlaknima, koja uključuju nemijelinizirana C-vlakna i mijelinizirana A σ -vlakna. Oba nociceptora miruju tokom homeostaze u nedostatku bola i aktiviraju se kada postoji potencijal štetnog podražaja. Percepcija niza senzornih događaja potrebna je mozgu kako bi otkrio bol i proizveo odgovor na prijetnju. Općenito, postoje tri glavne faze u percepciji bola. Prva faza je osjetljivost na bol, zatim slijedi druga faza, u kojoj se signali prenose s periferije na dorzalni rog, koji se nalazi u leđnoj moždini putem perifernog nervnog sistema (PNS). Na kraju, treća faza je prijenos signala do višeg mozga putem centralnog nervnog sistema (CNS). Obično postoje dvije rute za prijenos signala: uzlazna i silazna. Put koji ide prema gore noseći senzorne informacije od tijela preko leđne moždine prema mozgu definiran je kao uzlazni put, dok su nervi koji se spuštaju od mozga prema refleksnim organima preko kičmene moždine poznati kao silazni put.

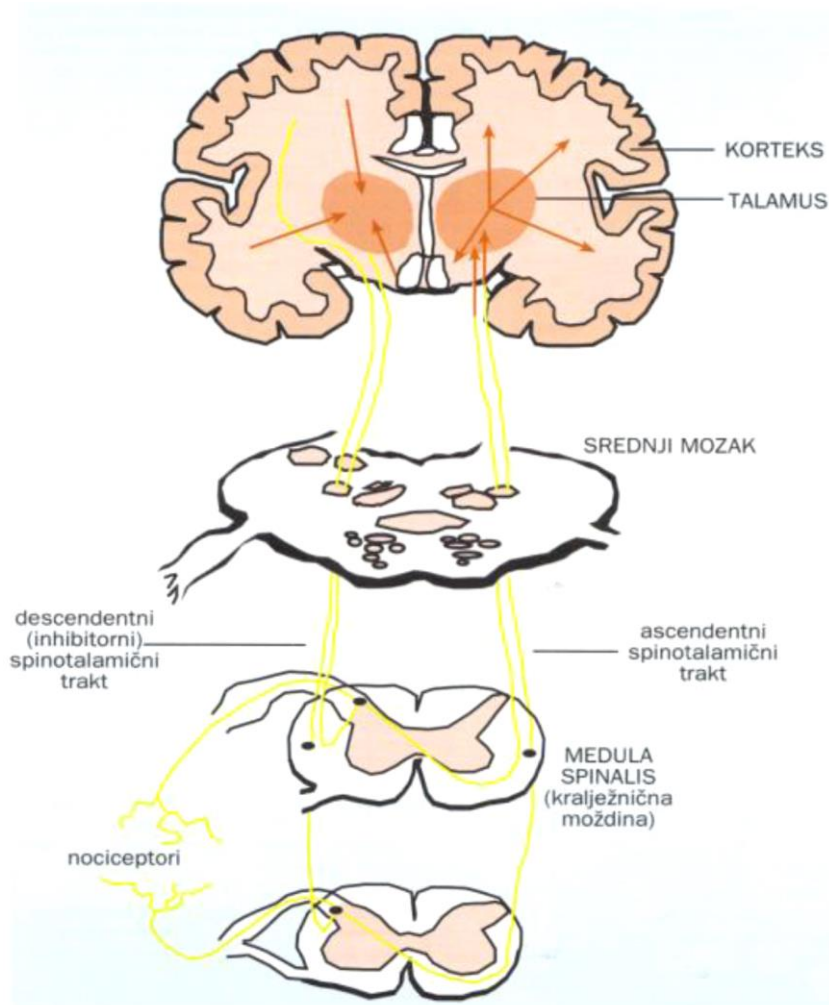
Patofiziološki mehanizam bola

Mehanizam bola započinje pojavom nervnih impulsa u slobodnim nervnim završecima povodom određene intenzivne stimulacije. Slobodni nervni završeci su ogranci osjetnih nervnih vlakana koji se nalaze u površinskim slojevima kože, pokosnici, stijenkama arterija, zglobnim površinama te mnogim tkivima unutarnjih organa. Oni nisu specifični receptori za bol jer primaju i druge kvalitete osjeta. Kod slabije stimulacije dolazi do pojave osjeta toplog, hladnog, dodira, pritiska, a tek jaki intenziteti podraživanja dovode i do pojave bolnih impulsa. Pri tome je vrlo važno naglasiti da ti impulsi putuju nervnim sistemom koji je već pod uticajem prošlog iskustva, kulture, očekivanja i mnogih drugih faktora. Svi ti mozgovni procesi aktivno

sudjeluju u selekciji i sintezi informacija koje čine ukupni osjetni ulaz. Podražaji koji izazivaju bol obično se nazivaju nociceptivnim podražajima, a slobodni nervni završeci na koje ti podražaji djeluju nazivaju se nociceptorima.

Razlikujemo tri grupe nociceptora. Jedni reagiraju na intenzivnu mehaničku stimulaciju – mehanosenzitivni nociceptori, drugi su osjetljivi na različite hemijske tvari – hemosenzitivni nociceptori, a treći reagiraju na intenzivne podražaje hladnog i toplog – termosenzitivni nociceptori.

Da bi se razvio osjet bola, bolni podražaj od mjesta ozljede preko perifernih nerava i kičmene moždine mora stići do centra za bol u talamusu i velikom mozgu. Da bismo postali svjesni bola, taj podražaj iz talamusa treba prenijeti u koru velikoga mozga, tj. sferu svjesnog doživljavanja. Taj put širenja bolnog podražaja od mjesta ozljede do mozga poznat je pod imenom **bolni put**, a svjesno doživljavanje bola pod pojmom **nocicepcija**. Prema tome, nocicepcija je svjesno doživljavanje bola, koje nastaje kao posljedica putovanja informacije od mjesta podražaja do struktura u centralnom nervnom sistemu, bolnim putem koji čine nociceptor – periferni živac – kičmena moždina – spinotalamički putevi – talamus – talamo-kortikalni putevi – kora mozga (slika 1).



Slika 1. Dijagram bolnog puta

Bolni put se na osnovi anatomije i neurofiziologije dijeli na četiri faze: transdukciju, transmisiju, modulaciju i percepciju.

Podražaj (transdukcija/nocicepcija) – ova faza poznata je i pod pojmom nocicepcije, a odvija se na mjestu ozljede. Transdukcija je proces konverzije mehaničke, termičke ili hemijske bolne draži u električnu, energiju receptora za bol.

U tom procesu važnu ulogu imaju *osjetne ćelije za bol (nociceptori)*. Nociceptori su, zapravo, slobodni završeci nervnih vlakana koji imaju sposobnost bolne podražaje (mehaničke, hemijske, toplinske) pretvarati u nervne, koji s mjesta ozljede perifernim nervima putuju prema kičmenoj moždini i centralnom nervnom sistemu. Imaju visok prag podražaja te se aktiviraju tek kada je jačina podražaja toliko visoka da izaziva oštećenje tkiva.

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

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

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

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

- a) mehanički nociceptori (nocicepcijski mehanoreceptori visokog praga) su slobodni završeci primarnih aferentnih $\text{A}\delta$ -vlakana i njihova aktivacija dovodi do osjeta oštrog štipajućeg bola;
- b) polimodalni nociceptori reagiraju na različite snažne mehaničke, hemijske ili termičke podražaje, a to su slobodni završeci C-vlakana.

Posebno značajni podražaji su niska temperatura (manje od $10\text{ }^{\circ}\text{C}$), velika toplota (više od $45\text{ }^{\circ}\text{C}$), jake kiseline i baze što razaraju tkivo, te lokalne upale kože i potkožnog tkiva. I $\text{A}\delta$ i C-vlakana ima i u koži i u dubokim tkivima. Tanka mijelinizirana ($\text{A}\delta$) i nemijelinizirana (C)

vlakna slobodno se granaju u koži, sežu u epidermis, granaju se u vezivnom tkivu dermisa te oko krvnih žila.

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

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

Prijenos (transmisija) – drugi dio bolnog puta. Transmisijom bola označava se proces prijenosa generiranih akcijskih potencijala iz nociceptora u kičmenu moždinu i mozak. Predstavlja ga periferni nerv putem kojeg se podražaj s nociceptora prenosi u leđnu moždinu. U prijenosu tih impulsa sudjeluju brojni prenosioci – neurotransmiteri (glutamati, aspartati, supstanca P i drugi) koji utiču na brzinu prijenosa bolnog impulsa.

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

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

Glavnu ulogu u nastanku **patološkog bola** imaju događaji u kičmenoj moždini, a među njima je posebno važna aktivacija NMDA receptora. Spinalni inhibitorni sistemi, uzlazni i silazni, nastoje ublažiti i spriječiti centralnu preosjetljivost i prenadražljivost. Među tim sistemima glavnu ulogu imaju endogeni opijati (uzlazni), koji s vezanjem na presinaptičkim receptorima sprečavaju oslobađanje transmittera iz aferentne niti. Kod ozljede aferentnog nerva slabi inhibitorna kontrola zbog nedostatka opijatnih receptora. Stoga, opijati i nemaju veće

uspješnosti u liječenju neuropatskog bola. Kod upalnog bola je suprotno – opiodi djeluju dobro, i to centralno i periferno. Drugi inhibitorni mehanizmi (silazni) su noradrenergični i serotoninergični receptorski sistemi.

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

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

Nastanak bolnih osjeta

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

Slobodni nervni završeci obilno se razgranjuju u koži i dosežu u epidermis, a tvore spletove u svim vezivnim tkivima dermisa i potkožnog tkiva te u tkivu pokosnice i Haversova sistema, perihondrija, zglobnih čahura i veza, mišićnih ovojnica, tetiva i fascija, zatim čahura organa i seroznih opni. Oni, također, oživčavaju epitel kože i sluznica probavnoga i dišnoga sistema, mokraćnih i spolnih organa te njima pridodanih žlijezda.

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

Prihvatači bolnih podražaja i provodna nervna vlakna

Poznato je da su neuroni primarna komponenta koja povezuje, prima i obrađuje sve nociceptivne informacije generirane iz četiriju gore opisanih događaja u CNS-u i PNS-u. Tri vrste neurona koji postoje u našem tijelu su osjetni neuroni (aferentni neuroni), interneuroni (funkcije za prijenos signala između aferentnih i eferentnih neurona) i motorni neuroni (eferentni neuroni). Svi neuroni su električno podražljivi i sastoje se od iste podjele dijelova: soma, akson (mijelinizirani ili nemijelinizirani) i dendriti. Neuroni su međusobno povezani i tvore složene neuronske mreže u našem tijelu, gdje se hemijski i električni signali prenose putem specijaliziranih veza, sinapsi. Sinaptičke signale poslone s neurona primaju dendriti i soma (sinaptički prijenos) drugog neurona, a ti signali mogu biti inhibitorne ili ekscitacijske prirode, definirani farmakološkim učincima koji proizlaze iz samog signala. Nakon prijema signala putem dendrita ili some, signali se prenose unutar neurona pomoću aksona. To dovodi do kratkih impulsa generiranih unutar neurona, poznatih kao akcijski potencijal, koji se šire iz some, putuju duž aksona kako bi aktivirali sinapse, zatim se šalju na druge neurone, djelujući kao put za prijenos signala iz izvora do leđne moždine ili mozga, gdje se odgovor na kraju tumači kao izvršen. Postoje dvije glavne klasifikacije specijaliziranih neurona: senzorni i motorni neuroni. Senzorni neuroni, koji se nalaze u dermisu i epidermisu i koji reagiraju na dodir sličan stimulusu, šalju te signale zajedno sa stimulusom, dok je glavni posao motornih neurona primanje signala iz mozga i kičmene moždine, nakon čega slijede reakcije koje izazivaju mišićne kontrakcije i utiču na lučenje žlijezda. Bez prisustva neurona u nervnom sistemu za prijenos signala, naše tijelo ne može reagirati na opasne podražaje iz okoline.

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

Za to su, vjerovatno, odgovorne lipoproteinske tvorbe na membrani nervne ćelije ili na završecima aferentnih nervnih vlakana, gdje podraživanje mijenja jonsku propustljivost na površini nociceptora. Pritom, joni kroz molekularne kanale u ćelijskoj opni prolaze u ćeliju ili iz nje u skladu s koncentracijskim gradijentom. Tako na podražljivim mjestima nastaju različitosti električnih naboja, pa se govori o generatornom potencijalu. Kad taj potencijal premaši određeni prag, naglo nastaje brza i reverzibilna promjena jonske propustljivosti na površini receptora, odnosno akcijski potencijal, što uzrokuje istovjetne promjene uzduž provodnog nastavka, nazvane nervnim impulsom.

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

Tabela 1. Raspodjela nervnih vlakana po grupama

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

Hemijski posrednici bola

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

Nociceptori mogu biti podraženi i drugim alogenim tvarima, kao što su različiti produkti upale (upalni medijatori), koji se stvaraju na mjestu ozljede. Među njima se najčešće spominju biogeni amini (serotonin, histamin, bradikinin), ali to mogu biti i metaboliti arahidonske

kiseline koja se oslobađa iz oštećenih ćelijskih membrana (prostaglandini, leukotrieni, hidroksi-kiselina), što pojačava alogeni učinak histamina i bradikinina. Citokini, koji se također razvijaju na mjestu upale, potiču oslobađanje nekih drugih upalnih medijatora.

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

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

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

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

Aksonski završeci tih aferentnih vlakana oslobađaju P-tvar u priključcima s transmitterskim neuronima kičmene moždine te u spinalnoj jezgri trigeminalnoga nerva. U presinaptičkim završecima nervnih vlakana P-tvar se nalazi u velikim zrnastim mjehurićima i snažni nervni impulsi u nervnom vlaknu potiču oslobađanje (egzocitozu) P-tvari u sinaptičku pukotinu. P-tvar mijenja jonski i električni potencijal ondje gdje nastaju spori sekundarni ekscitacijski potencijali na specifičnim receptorima ćelijske membrane postsinaptičkog neurona. Tako se impulsi dospjeli iz nociceptora u presinaptički završetak perifernog nervnog vlakna prenose

postsinaptičkom neuronu koji se aktivira. Stoga, P-tvar usklađuje i otvara ulaz bolnim podražajima u kičmenu moždinu, gdje produžuje postsinaptičke ekscitacije.

P-tvar tijelu uzrokuje vazodilataciju i kontrakcije glatkih mišića pa, naprimjer, njeno izlučivanje u sluznicama želučano-crijevnoga sistema potiče kretanja, a sudjeluje i u izlučivanju sline i mokraće. U koži, P-tvar utiče na tonus malih krvnih žilica i uzrokuje njihovo proširivanje.

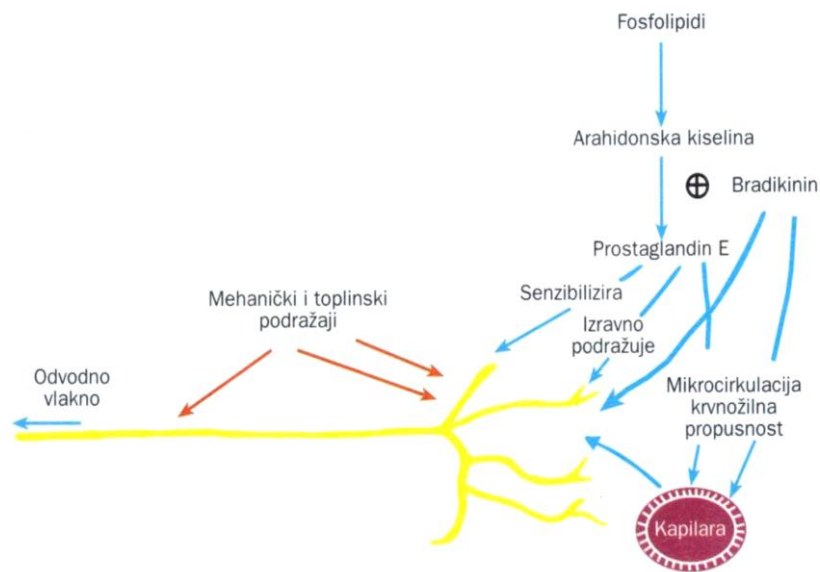
Algogene tvari su svi hemijski spojevi koji djelovanjem različitih uticaja nastaju ili se oslobađaju u okolini nocicepcijskih neurona te u njima snižavaju prag podražljivosti ili direktno uzrokuju akcijski potencijal, a mogu biti specifične i nespecifične.

Algogene tvari su hemijski monoamini (noradrenalin, histamin, serotonin) ili polipeptidi (bradikinin) koji okružuju nociceptore i redovno mijenjaju mikrocirkulaciju te uzrokuju ili pojačavaju nocicepciju.

Iz oštećenih ćelija oslobađaju se vodikovi, hlorni i kalijevi joni te acetilholin i leukotrijeni, koji također imaju algogeni učinak, a upala potiče i tvorbu E-prostaglandina, koje sintetiziraju i nocicepcijski završeci.

Histamin, bradikinin i serotonin oslobađaju se već u samom početku upale, a potom prostaglandini potiču upalu te u povratnoj sprezi povećavaju senzibilizirajući učinak bradikinina na nociceptore.

Stoga, djelovanje tih hemijskih tvari na slobodne nervne završetke uzrokuje bolnu osjetljivost (slika 2).



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

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

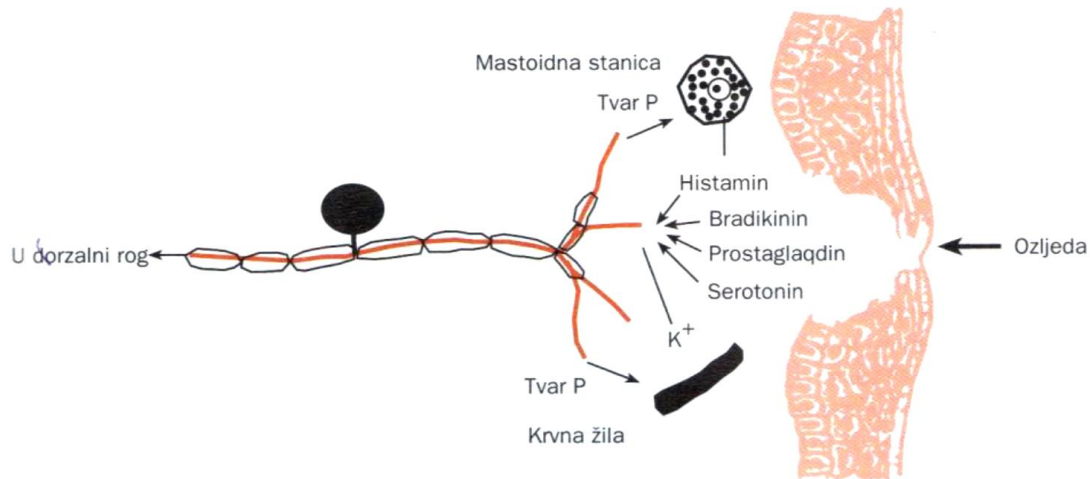
Histamin se nalazi u gotovo svim tkivima, a uzrokuje vazodilataciju i kontrakcije glatkih mišića te je važan posrednik u upalama i oštećenjima tkiva.

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

Bradikinin je polipeptid s devet aminokiselina u lancu i, poput ostalih plazmatskih kinina, snažan je vazodilatator, a uzrokuje i kontrakcije glatkih mišića. On nastaje u krvnoj plazmi u posebnim uvjetima i ima veliko značenje kao medijator upalnog procesa, naprimjer, pri oštećenjima tkiva ili pri promjenama temperature, pa i pH krvi.

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

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



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

Provođenje osjeta bola

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

Aksoni su glavna komponenta neurona koji funkcionira za provođenje akcijskih potencijala u jednostranom smjeru od dendrita do aksonalnih terminala, kao i od jednog neurona do drugog. Aksoni mogu biti u mijeliniziranom ili nemijeliniziranom obliku. Prisutnost mijelinskog omotača aksona, poznatog kao Ranvierov čvor, povećava brzinu širenja impulsa jer oni putuju duž mijeliniziranog vlakna putem saltatorne provodljivosti (stvaranje akcijskog potencijala na svakom Ranvierovom čvoru) i djeluje kao izolator kako bi spriječio da električni impulsi napuste akson tokom prijenosa. Kod nemijeliniziranih vlakana, impulsi se kontinuirano kreću mnogo sporije, u usporedbi s mijeliniziranim vlaknima. Za primarne aferentne neurone, A δ -vlakna su mijelinizirana, dok su C-vlakna nemijelinizirana. Za eferentne neurone, većina

preganglijskih neurona je mijelinizirana. Nadalje, postoje mali razmaci između čvorova Ranviera. Čvor Ranviera sadrži K^+ i Na^+ kanal, koji djeluje kao rezerva za uštedu energije neurona tokom prijenosa akcijskog potencijala. Na osnovi brzine provedenog impulsa, prečnika aksona i funkcije aksona, senzorni (aferentni) neuroni su klasificirani u tri glavne grupe – grupe A, B i C, dok su motorni (eferentni) neuroni grupisani u tip Ia, Ib, II, III i IV.

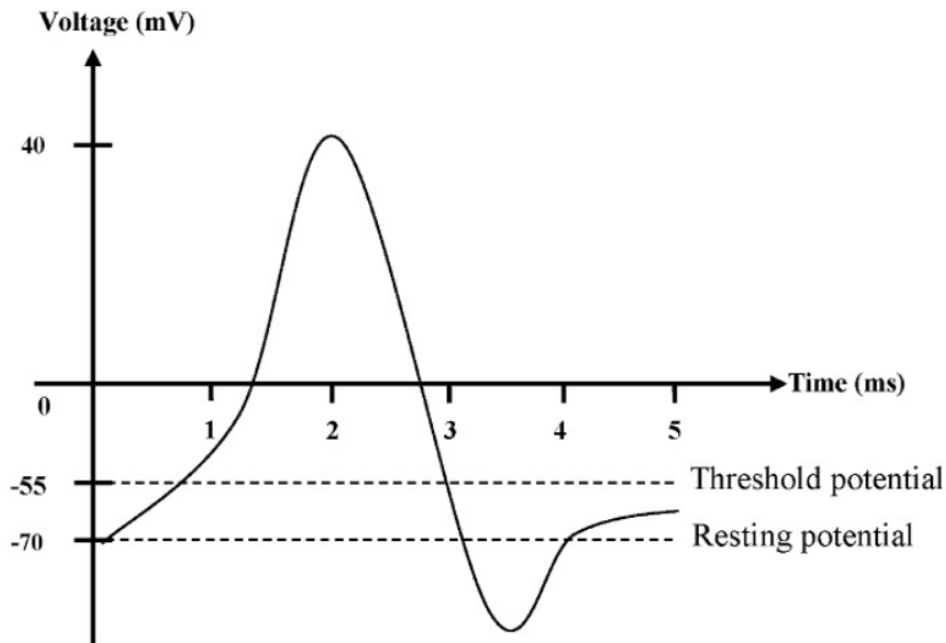
1. Nervna vlakna grupe A su Erlanger i Gasser klasificirali kao mijelinizirana vlakna. Dalje se mogu podijeliti na $A\alpha$, $A\beta$, $A\gamma$ i $A\delta$ s različitim skupovima karakteristika. Ova vlakna, općenito, završavaju u laminama I, III, IV i V stražnjeg roga kičmene moždine s nekom unutrašnjom projekcijom lamine II.
 - Tip $A\alpha$: I tip Ia i Ib senzornih vlakana sa završetaka mišićnog vretena i Golgijeve tetive grupisani su u ovaj tip. Uglavnom se koristi za određivanje proprioceptivne funkcije.
 - Tip $A\beta$: to je niskopražni, kožni, spor ili brzoprilagođavajući tip mehanoreceptora i aferentno je vlakno tipa II iz receptora za istežanje. $A\beta$ -vlakna pripadaju laminama III i IV.
 - Tip $A\gamma$: Aferentna vlakna tipa II iz receptora za istežanje.
 - Tip $A\delta$: dobro je poznat kao termički i mehanički nociceptori koji završavaju u reksiranim laminama I i V. To je aferentno vlakno tipa III. $A\delta$ -vlakna su, također, najmanji mijelinizirani živci i imaju relativno veliku brzinu provođenja od 30 m/s. Prečnik $A\delta$ vlakana je oko 2 do 5 μm i reagira na kratkotrajni i ubadajući bol.
2. Nervna vlakna grupe B su umjereno mijelinizirana s brzinama provođenja 3–14 m/s. Preganglionska nervna vlakna autonomnog nervnog sistema (ANS) i opća visceralna aferentna vlakna pripadaju ovoj grupi.
3. Nervna vlakna grupe C su nemijelinizirana s prečnikom manjim od 2 μm i imaju relativno malu brzinu provođenja od približno 2 $\mu\text{m/s}$. Nervna vlakna na dorzalnim korijenima (aferentna vlakna tipa IV) i postganglionska vlakna u ANS-u mogu se svrstati u ovu grupu. Sva ova vlakna imaju, uglavnom, nociceptivnu funkciju, nose senzorne informacije i sastavljaju oko 70% aferentnih nociceptivnih informacija, koje, zatim, ulaze u leđnu moždinu. C-vlakna završavaju u laminama I i II u svojoj materiji leđne moždine. Što se tiče nocicepcije, nociceptori C-vlakana su polimodalni, aktiviraju se toplinskim, mehaničkim i hemijskim podražajima. Aktivacija C-vlakana dolazi od loše lokaliziranih podražaja, poput peckanja na koži. Što se tiče neurohemije, C-vlakna se

mogu klasificirati kao peptidergična ili nepeptidergična, a oko 50% ovih vlakana eksprimira neuropeptide, uključujući kalcitonin genski srodni peptid (CGRP), neurokinine i tvar P (SP).

Općenito, električni impulsi koji putuju duž aksona mogu se projicirati na dva načina – kao aferentna ili eferentna živčana vlakna. U PNS-u se aferentna živčana vlakna nazivaju senzornim neuronima, od kojih aksoni prenose senzorne informacije iz regija tijela do leđne moždine, dok su eferentna živčana vlakna u PNS-u preganglionski i postganglionski motorni neuroni koji nose impulse signali motoričkog kretanja iz kralježnice u periferne efektorske organe, koji uključuju skeletne mišiće i glatke mišiće. U PNS-u, some aferentnih neurona nalaze se u ganglijima, a njihovi aksoni prenose električne impulse od ganglija do ganglija i, na kraju, nazad do kičme. Aksoni osjetnih neurona, koji se nalaze u dorzalnom korijenu, uglavnom su odgovorni za transdukciju somatosenzornih informacija interakcijom sa somatosenzornim receptorima. Somatosenzorni je složeni osjetni neuronski put koji, uglavnom, reagira na vanjske promjene, naime, površinski dodir, slušni i vizuelni podražaj. Somatosenzorni receptori mogu se aktivirati ovim različitim stimulusima koji djeluju na mehanoreceptore (uključujući propriocepciju), nociceptore, termoreceptore i hemoreceptore.

Akcijski potencijal

Oslobađanje neurotransmitera na terminalu aksona pokreće se na ulazu Ca^{2+} , a nociceptivni signali se, zatim, prenose i šalju preko različitih neurona pomoću akcijskog potencijala. Postoje dva velika potencijala za igranje jedinstvene uloge u nastanku akcijskog potencijala, koji omogućava prijenos signala kroz neurone. Oni su poznati kao potencijal mirovanja i prag potencijala neurona. U aksonu tipičnog neurona, potencijal mirovanja i potencijal praga su približno -70 i -55 mV, respektivno. Van ćelije se akumulira više Na^+ nego K^+ unutar ćelije, pa je potencijal ćelija u mirovanju negativno nabijen. Kretanje ovih jona kroz dvoslojnu membranu lipida neurona strogo ovisi o aktivaciji različitih jonskih kanala. Konformacija jonskih kanala može se promijeniti kako bi se aktivirala ili deaktivirala, dopuštajući tako priliv ili odliv specifičnih jona.



Slika 4. Akcijski potencijal u neuronima

Nakon što su nociceptori stimulirani štetnim podražajem, u brežuljku aksona generiraju se i sažimaju dvije vrste potencijala: inhibitorni postsinaptički potencijali (IPSP) i pobudni postsinaptički potencijali (EPSP). Kada se dostigne prag okidanja, akcijski potencijal zatim se širi kroz akson duž neurona. Općenito, akcijski potencijal počinje kada Na^+ uđe kroz Na^+ kanal aktiviran naponom (Nav), što stvara depolarizirajući karakter membranskog potencijala. Kada se postigne prag potencijala, svi Nav kanali koji se nalaze u brežuljku aksona stimuliraju se na otvaranje, što dovodi do potpune depolarizacije, do postizanja vršnog potencijala (+40 mV) neurona. U ovom trenutku, Nav kanali se vraćaju u stanje mirovanja, a naponski aktivirani K^+ kanali (Kv) se aktiviraju i otvaraju kako bi omogućili istjecanje K^+ , uzrokujući repolarizaciju neurona. Oblik akcijskog potencijala je stereotipan, što znači da su amplituda i vremenski tok za sve akcijske potencijale koji se javljaju u ćelijama isti. Kontinuirani odljev K^+ kroz kanale propuštanja Kv i K^+ uzrokuje hiperpolarizaciju membranskog potencijala, tokom navodno refraktornog razdoblja neurona. Na kraju se K^+ kanali zatvaraju, a transporteri Na^+/K^+ obnavljaju potencijal mirovanja dopuštajući ulaz tri Na^+ i izlaz dva K^+ . Kada akcijski potencijal putuje do aksonskog terminala, Ca^{2+} ulazi u presinaptički terminal preko Ca^{2+} kanala upravljanih naponom (VOCC), pa uzrokuje sinaptički prijenos.

Sinaptički prijenos impulsa

Sinaptički prijenosi su hemijski događaji koji se koriste za prijenos impulsa između neurona. Postoji jaz između presinaptičke i postsinaptičke membrane, poznat kao sinaptička pukotina, gdje dolazi do hemijske sinapse. Sinaptički prijenos počinje dolaskom akcijskog potencijala na presinaptički terminal aksona. Akcijski potencijal na presinaptičkom terminalu stvara depolarizaciju membrane, što uzrokuje otvaranje Nav kanala na terminalu. Unos Na^+ dovodi do daljnje aktivacije VOCC -a, dopuštajući Ca^{2+} da uđe u terminal aksona. Ti se kalcijevi joni vežu za protein osjetljiv na kalcij koji se nalazi na spomenutom terminalu, a koji, potom, stupa u interakciju s topljivim proteinima receptora za aktiviranje proteina receptora (SNARE) osjetljivog na N-etilmaleimid. Primarna uloga proteina SNARE je promicanje fuzije sinaptičkih vezikula (poznatih i kao mjehurići neurotransmitera) s presinaptičkom završnom membranom aksona u neuronima, što uzrokuje trenutno oslobađanje njihovog sadržaja, uključujući neurotransmitere i Ca^{2+} u sinaptičku pukotinu putem egzocitoze. Slobodni neurotransmiteri difundiraju kroz sinaptički rascjep i vezuju se za svoje srodne jonske kanale s ligandima koji se nalaze na membrani susjednog postsinaptičkog neurona, uzrokujući lokalizirani akcijski potencijal na aksonu drugog neurona. Impulsni signali na ovom putu mogu se prenijeti s jednog neurona na u jednostranom smjeru.

Postoje četiri moguća načina da se prekine oslobađanje neurotransmitera. Ove metode uključuju: (1) udaljavanje neurotransmitera od sinaptičke pukotine nakon odvajanja od njegovih receptora; (2) uklanjanje neurotransmitera astroglijama (glija ćelijama) koje se nalaze u sinaptičkom rascjepu; (3) enzimska degradacija neurotransmitera; i (4) ponovni unos neurotransmitera u terminal aksona koji ih oslobađa.

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

1. **Neuron prvog reda** je ćelija čije se tijelo nalazi se u spinalnim senzornim ganglijama; to je primarni aferentni periferni neuron somatosenzornog puta. Aksoni ovih neurona su u komunikaciji s nociceptorima na periferiji. Neuroni prvog reda kodiraju informaciju o nadražaju bola i dalje je prenose do zadnjih rogova sive mase kičmene moždine i dalje do CNS.
2. **Neuron drugog reda** nalazi se u kičmenoj moždini (anterolateralni sistem) ili u moždanom stablu (*lemniscus medialis*). Ovaj neuron prima informacije iz neurona

prvog reda i dalje ih prenosi do talamusa. Aksoni neurona drugog reda prelaze na suprotnu stranu. To znači da se somatosenzorna informacija iz jedne polovine tijela prenosi u suprotni talamus.

Postoje dva sistema za prijenos somatosenzornih informacija:

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

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

Aksoni sekundarnih osjetnih neurona, smještenih u različitim Rexedovim slojevima, oblikuju anterolateralni sistem za prijenos osjeta bola i temperature, sastavljen od četiriju uzlaznih puteva:

- a) ***Tractus spinothalamicus lateralis*** – to je glavni put koji polazi od sekundarnih osjetnih neurona u Rexedovim slojevima I i IV–VIII, prelazi na kontralateralnu stranu još u moždini i završava u VPL jezgri talamusa. To je filogenetski najmlađi (neospinothalmički) sistem za prijenos osjeta bola i temperature. U ljudskom mozgu, neospinothalmički sistem sastoji se od oko 2.000 mijeliniziranih aksona (prečnika 4–6 μm) i samo taj sistem zadržava topografski raspored u talamusu i moždanoj kori.
- b) ***Tractus spinoreticularis*** – polazi od neurona VII i VIII. Rexedovog sloja i također uzlazi kroz anterolateralni funikul, ali je bilateralan (ima i ukrštena i neukrštena vlakna) i završava u retikularnoj formaciji moždanog stabla.
- c) ***Tractus spinomesencephalicus*** polazi iz I i V Rexedovog sloja i završava u srednjoj sivoj supstanci i retikularnoj formaciji mezencefalona te u dubokim slojevima gornjih kolikula.

d) *Tractus spinocervicalis* – neki neuroni III i IV Rexedovog sloja (što su, inače, primarno mehanoreceptivni slojevi) šalju aksone do *nucleus cervicalis lateralis* (jezgra smještena u segmentima C1-C4). Od te jezgre idu novi aksoni koji se ukrštaju i prelaze na drugu stranu, do jezgara mezencefalona i do talamusa.

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

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

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

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

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

U osnovi, prijenos bola strogo ovisi o ravnoteži ekscitacijskih i inhibitornih uticaja koji djeluju na neuronske krugove somatosenzornog sistema. U prijenosu bola uključeno je više nivoa CNS-a. To uključuje leđnu moždinu (supraspinalnu), moždano stablo (srednji mozak, produžena moždina i most) i kortikalna područja (moždana kora). Obično stražnji rog kičmene moždine igra ključnu ulogu u integraciji više impulsa koji ulaze u kičmenu moždinu, uključujući primarne aferentne neurone i lokalne interneuronske mreže, a također je odgovoran za silazne signale iz supraspinalnog centra.

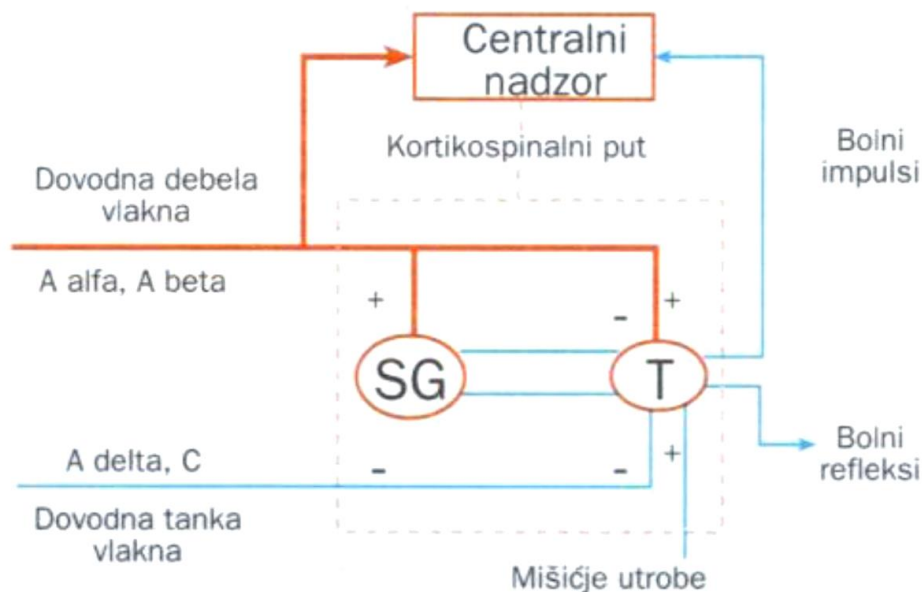
Unutar uzlaznog sistema, primarni aferentni nociceptori odgovorni su za prenošenje štetnih informacija primljenih na projekcijske neurone u stražnji rog kičmene moždine. Nakon toga, podskup ovih projekcijskih neurona zauzvrat prenosi ove osjetilne informacije do talamusa, koji dopijeva do somatosenzornog korteksa kroz spinotalamički trakt, pružajući tako informacije o intenzitetu i lokaciji štetnog podražaja. Spinotalamički trakt nalazi se u bijeloj

tvori kičmene moždine i sastoji se od dvaju dijelova – bočnih spinothalamičnih i prednjih spinothalamičkih trakata koji imaju različite funkcije. Bočni spinothalamički trakt fokusira se na prijenos bola i osjećaja temperature, dok prednji spinothalamički trakt prenosi informacije vezane za grubi dodir i osjet čvrstog pritiska prema talamusu u mozgu.

Ostali projekcijski neuroni zahvaćaju cingularne i otočne kortekse putem veza u parabrahijalnom jezgru i amigdali, doprinoseći tako bolnim iskustvima. Ove uzlazne informacije pristupaju neuronima periakveduktalno sive (PAG) i rostralne ventralne medule (RVM) koji se nalaze u srednjem mozgu kako bi uključili silazne sisteme povratne sprege i kako bi regulirali izlaz iz leđne moždine. Osnovna funkcija PAG-a je integrirati informacije primljene iz viših centara mozga, uključujući hipotalamus, amigdalnu i frontalni režanj, kao i primanje uzlaznog nociceptivnog unosa od stražnjeg roga. PAG regulira obradu nociceptivnih informacija u stražnjem rogu kičmene moždine putem projekcijskih neurona na RVM i dorzolateralni pontinski tegmentum (DLPT). Endogeni opioidni i kanabinoidni sistemi i drugi neurotransmiteri, poput 5-hidroksitriptamina (5-HT) i norepinefrina (NE), jako su izraženi putem PAG/RVM puteva.

Nadzor osjeta bola

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



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

Prema teoriji kontroliranog ulaza, za modulaciju prijenosa osjeta bola bitne su interakcije četiriju grupa neurona, tj. aferentnih vlakana:

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

Tanka nocicepcijska A-delta i C-vlakna dijele se, nakon ulaska u kičmenu moždinu, na ulaznu i silaznu granu, koje sežu kroz nekoliko segmenata kao dio dorzolateralnog snopa, a njihovi odvojeci ulaze u sivu tvar i sinaptično završavaju na neuronima stražnjeg stupa. U gornjim odsječcima vratnog dijela kičmene moždine osjetnim vlaknima terminalne zone priključuju se vlakna spinalnoga snopa trigeminalnog nerva [13].

Temeljem opsežnih istraživanja danas je uvedena citoarhitektonička podjela sive tvari kičmene moždine na deset Rexedovih područja prema citološkoj slici, odnosno obliku i veličini te rasporedu i gustini neurona. Prva četiri sloja pripadaju glavi stražnjega stupa i glavno su prihvatno područje kožnih primarnih aferentnih neurona i njihovih ogranaka. Pritom, drugi sloj i cijeli treći ili dio toga sloja tvore tzv. hladetinastu tvar (*substantia*

gelatinosa), gdje se nalaze uklopljeni enkefalinski neuroni (SG-ćelije), a vlastita jezgra (*nucleus proprius*) djelimično pripada trećem i četvrtom sloju.

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

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

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

Na prijenos impulsa djeluju uklopljene inhibicijske ćelije hladetinaste tvari (želatinozni sekretorni interneuroni – SG-neuroni) koji oslobađaju enkefalin koji priječi prijenos impulsa T-neuronima. Istovremeno djelovanje imaju i silazna vlakna koja dovode povratne impulse iz viših središta CNS. Deblja mijelinizirana nervna vlakna A-grupe brzo se prilagođavaju na podražaje, pa njihovo kočeće djelovanje prestaje, te govorimo o fazičkoj bolnoj informaciji koja vrlo kratko traje. Tome nasuprot, tanka se nervna vlakna C-grupe znatno sporije prilagođavaju podražajima, i to omogućava dugotrajniji tonički priljev bolnih impulsa te se kontrolni sistem ulaza u CNS održava razmjerno otvorenim.

Zaključak

Razumijevanje složenih mehanizama bola nesumnjivo je neophodno za istraživanje bola i upravljanje bolom. Glavne vrste neurotransmitera uključenih u transdukciju, prijenos i modulaciju bola potpuno su razrađene zajedno s njihovom lokacijom i mogućim farmakološkim učincima.

Skraćenice

IASP – International Association for the Study of Pain

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

CNS – centralni nervni sistem

PNS – periferni nervni sistem

NMDA – N-metil-D-aspartat

GABA – gama-aminobuterna kiselina

CGRP – kalcitonin genski srodni peptid

Literatura

1. Bonica JJ. Cancer pain. In: The management of pain, Lea Febiger, Pennsylvania 1990; 1: 400–460.
2. Bonica JJ. The management of pain. Malvern: Lea and Fabiger, 1990: 1–208.
3. Božičević D. Bol – opći dio. U: Barac B. i sur. Neurologija. Zagreb: 1992.
4. Božičević D. Bol. – Neurologija, 2. izd. Zagreb: AG Matoš 1997: 116–138.
5. Bulat M. Farmakologija analgetika. Medicus. Višestrani pristup boli. Vol. 8. br. 1.
6. Bushnell CM, M ved. Marchaud S, Tremblay N, Dubcan G. electrical stimulation of peripheral and central pathways for the relief of musculoskeletal pain. Can J Physiol Pharmacol 1991; 69: 697–703.
7. Bushnell CM, M ved. Marchaud S, Tremblay N, Dubcan G. electrical stimulation of peripheral and central pathways for the relief of musculoskeletal pain. Can J Physiol Pharmacol 1991; 69: 697–703.
8. Casey K. Pain in central nervous system disease: a summary and overview. New York: Raven Press 1991.
9. Ferrante MF, Vadeboncouer TR. Postoperative pain management. New York: Churchill – Livingstone, 1993: 17–68.
10. Gamulin S, Marušić M, Kovač K i sar. Patofiziologija. 7. izdanje, Medicinska naklada Zagreb, god. 2011. ISBN 978-953-176-492-6

11. Gebhart GF. Research in pain. *Current opinion in neurology and neurosurgery* 1990; 3: 255–261.
12. Guyton A, Hall J, *Medicinska fiziologija, deseto izdanje, Savremena administracija, Beograd, 2003.*
13. Kayea (ed.). *Essential neurosurgery*. New York: Churchill Livingstone 1991.
14. Keros P, Božičević D, Stipić I, Kelović Z. Sustav provođenja boli. U: *Okrugli stol o bolu*. Zadar: Krka 1982: 7–17.
15. Koyama T. A possible neurophysiological basis for psychological pain. *Med Hypotheses* 1998; 51 (5):439–440.
16. Krmptić – Nemanić J. *Anatomija čovjeka*. Zagreb: Jumeni 1991.
17. Melzac R. Central pain syndromes and theories of pain. In: Casey KL. (Ed.) *Pain and central nervous system disease*. Raven Press, New York, 1991: 59–64.
18. Merskey H, Boyduk N. *Classification of chronic pain, 2nd ed*. International Association for Study of Pain 1994.
19. Petz, B (1992.) : *Psihologijski rječnik*, Zagreb, Prosvjeta.
20. Poeck K. *Neurologija*. Zagreb; Školska knjiga 1994.
21. Rang HD, Dale MM, Ritter JM, Moore PK, (2005), *Farmakologija, peto izdanje*. Beograd, Datastatus.
22. Rosenov D. *Physiology of pain*. U: Palmer N (ed.). *Neurosurgery* 96. New York, Edinburgh: Churchill Livingstone 1996; 825–830.
23. Sukiennik AW, Kream RM. N-methyl-d-aspartate receptor and pain. *Current Opinion in Anesthesiology* 1995; 8:445–449.
24. Varagić VM, Milošević MP, *Farmakolgija, 21., prerađeno i dopunjeno izdanje*. Beograd, Elit medica, 2007.
25. Weiner RS. *Pain management*. Boca Raton: St Lucas Press, 1998: 3–15.
26. Yam MF, Loh YC, Tan CS, Khadijah Adam S, Abdul Manan N, Basir R. General Pathways of Pain Sensation and the Major Neurotransmitters Involved in Pain Regulation. *Int J Mol Sci*. 2018;19(8):2164. Published 2018 Jul 24. doi:10.3390/ijms19082164

Klasifikacija i kvantifikacija bola

Nermina Hadžigrahić, Jasmina Smajić

Bol je fiziološki simptom koji upozorava na moguć nastanak patofizioloških procesa koji bi mogli oštetiti organ ili organizam. Bol je neugodan osjetilni i emotivni doživljaj, povezan sa stvarnim ili mogućim oštećenjem tkiva ili opisan u smislu tog oštećenja. Bol ima i zaštitnu ulogu jer upozorava na moguće oštećenje tkiva i uvijek je subjektivan. Pomaže da održimo funkciju organa i organizma kao cjeline, ali također remeti san, otežava kretanje, onemogućava rad i izaziva patnju. Bol može umanjiti i oslabiti kvalitet života, stoga je vrlo važno otkriti njegov uzrok, put prijenosa bolnog podražaja, patofiziološka zbivanja unutar organizma, te odabrati najbolji način liječenja bola.

Neprepoznati i neliječeni bol djeluje na funkcioniranje čitavog organizma, te narušava homeostazu. Zbog važnosti u svakodnevnom funkcioniranju osobe i samom procesu liječenja, bol se, uz pritisak, puls, temperaturu i disanje, smatra petim vitalnim znakom. Bol je najučestaliji simptom u kliničkoj praksi, čest uzrok nemogućnosti normalnog funkcioniranja i najčešći razlog zbog kojeg se traži medicinska pomoć.

Klasifikacija bola

Bol se može klasificirati prema trajanju, patofiziološkim promjenama te etiologiji.

1. Prema trajanju, bol se dijeli na akutni i hronični.

- *Akutni bol*: ima zaštitnu ulogu, nastaje iznenada i traje nekoliko sati do nekoliko dana, pacijent ga teško podnosi, najčešće oštar, probadajući, nastaje aktivacijom nociceptora pri oštećenju tkiva, nekada se vremenski ograničava na 6 mjeseci, danas se ograničava na 3 mjeseca.
- *Hronični bol*: bol koji traje duže od 3 ili 6 mjeseci, razvija se postupno i traje mjesecima i godinama, karakterizira ga „tupi“ osjećaj ili pritisak, teško se lokalizira, širi se u okolinu i teško se liječi; liječenje hroničnog bola je dugotrajno i velik je socio-ekonomski problem, (bolovanje, egzistencija, socijalni status), izaziva loše raspoloženje, strah i uznemirenost.

2. Prema patofiziološkim promjenama, bol može biti somatski, visceralni i neuropatski.

- *Somatski bol*: nastaje podraživanjem perifernih nociceptora u oštećenom tkivu, najčešće je kontinuiran, dobro lokaliziran, ali se može javiti i intermitentno.
- *Visceralni bol*: Nastaje zbog ozljede unutarnjih organa koje inervira simpatički živčani sistem. Ti podražaji najčešće se manifestiraju kao distenzija, kontrakcija, ishemija, hemijska stimulacija, torzija, nekroza itd. Kontinuirani visceralni bol je bol organa. Može biti površan ili dubok, loše se lokalizira, često je iradirajući (širi se) i znatno udaljen od izvora bolnog podražaja (preneseni bol).

Preneseni bol (engl. *referred pain*) je onaj koji se pojavljuje na površini tijela koja nije oštećena, a javlja se u slučaju bolesti simpatički inerviranih visceralnih (unutarnjih) struktura. Smatra se da je posljedica podraživanja centralnih aferentnih niti u stražnjem rogu leđne moždine zbog njihove konvergencije s kožnim nociceptorima, koji dio bolnog podražaja prenose na kožu. Takav je, primjerice, bol u lijevom ramenu i ruci kod angine pectoris. Poznavanje ovoga patofiziološkog mehanizma može poslužiti kod postavljanja dijagnoze bolesti unutarnjih organa. Segmentalna projekcija korjenova leđne moždine na površini tijela naziva se dermatom.

Intermitentni visceralni bol je onaj koji se javlja povremeno, s prekidima, vrlo je jak i najčešće uzrokovan intestinalnom (crijevnom) opstipacijom i urogenitalnim spazmima.

- *Neuropatski bol* – uzrokovan je oštećenjem perifernih živčanih struktura (periferni živci, živčani pleksusi, pritisak na spinalnu moždinu). Duboka oštećenja mijenjaju neurofiziološke i biohemijske karakteristike živčanog tkiva, te dolazi do neuroplastičnih promjena, što znatno utiče na mehanizam nastanka, prijenosa i karaktera bola. Percepcija i detekcija bolnog podražaja su nepredvidive, a učestala je i pojava hiperalgezije (pojačan odgovor na normalne bolne podražaje) i alodinije (bol koji nastaje na stimulaciju koja inače ne izaziva bol). Prema osnovnim karakteristikama, bol je kontinuiran ili paroksizmalan (u napadima) i jakog je intenziteta. Iradijacija (širenje) bola i senzorni deficit (manjak osjeta) uglavnom prate zahvaćene neuromotorne strukture.

3. S obzirom na uzročne faktore, bol može nastati zbog same bolesti, metoda dijagnostike i liječenja, opće slabosti organizma ili uopće nema direktne veze s osnovnom bolešću. Kad govorimo o ovoj podjeli, najčešće se govori o malignom bolu. Bol je i dalje najučestaliji i

najneugodniji simptom koji se javlja u bolesnika s malignom bolešću. Prema statističkim podacima Američkog društva za tumore, 50–70% ljudi s malignom bolešću trpi određeni stepen bola, koji se povisuje s napredovanjem bolesti. Incidencija bola u uznapredovanom stadiju karcinoma iznosi do 80%, a ako se tom bolu pribroji i bol uzrokovan provođenjem dijagnostičko-terapijskih postupaka, možemo reći da svaki bolesnik s malignom bolešću trpi bol.

Značaj bola

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) i Evropsko udruženje za palijativnu njegu navode da je učinkovito liječenje bola moguće provesti u 70–90% bolesnika s malignim bolestima, no ono se nedostavno provodi u čak 40% takvih bolesnika. SZO je u postupku antitumorskog liječenja terapiju karcinomskog bola postavila na četvrto mjesto (1. prevencija, 2. rana detekcija, 3. uspješno izlječenje, 4. terapija bola) i time upozorio na njezinu važnost.

Bol igra važnu ulogu u životima ljudi. Pretpostavlja se da nas štiti od štete tjerajući nas da povežemo određene štetne radnje s osjećajem bola i da nas upozori na bolesti ili stanja koja možda imamo. Bol služi kao upozorenje na potencijalno ili stvarno oštećenje tijela. Definicija štete prilično je široka; bol može nastati usljed ozljede, kao i bolesti. Bol koji djeluje kao upozorenje naziva se produktivnim bolom. Nakon što je poruka primljena i protumačena, daljnji bol ne nudi nikakvu stvarnu korist. Bol može imati negativan utjecaj na kvalitetu života osobe i spriječiti oporavak od bolesti ili ozljede. Neublaženi bol može sam po sebi postati sindrom i uzrokovati štetne promjene u zdravlju i izgledu osobe. Pravilno liječenje bola olakšava oporavak, sprečava dodatne zdravstvene komplikacije i poboljšava kvalitet života osobe.

Dugo se godina vjerovalo da dojenčad ne osjećaju bol na način na koji to čine starija djeca i odrasli. Međutim, od početka 2000-ih, došlo je do boljeg razumijevanja problema bola, čak i u djetinjstvu.

Psihološke odrednice bola

Emocionalna stanja i bol

Stanja jake emotivne napetosti i uzbuđenja mogu potisnuti bolne senzacije. Tako, često, povrede koje se događaju sportistima u borilačkim sportovima ne izazivaju bol odmah, nego se on javlja kasnije kada emotivno uzbuđenje, vezano uz sam meč, oslabi ili nestane.

Emocije, posebno one neugodne, smatraju se bitnim faktorom u percepciji bola i načinu nošenja s njim. Osobe koje pate od hroničnog bola često pokazuju znatnu anksioznost, strahove i brigu u vezi sa svojim zdravstvenim stanjem, visoku depresivnost u vezi s ograničenim mogućnostima svakodnevnog funkcioniranja i snažnu ljutnju zbog prijašnjih neuspjelih pokušaja da ovladaju bolom.

Smatra se da je najmanje 50% pacijenata s hroničnim bolovima ujedno i klinički depresivno. Uočeno je da smanjenje depresivnosti dovodi do smanjenja jačine bola, dok povećan stepen depresivnosti dovodi do pojačanog doživljaja bola.

Slično je i s anksioznošću. Naime, smatra se da anksioznost može sniziti prag tolerancije za bol, istovremeno bitno povećavajući sam doživljaj bola. Nasuprot tome, eksperimentalna istraživanja pokazuju da manipulacije ugodnim emocijama općenito dovode do smanjenja bola. Prema, tome, kao što neugodne emocije i sniženo raspoloženje imaju tendenciju pojačati doživljaj bola, tako i ugodne emocije i pozitivno raspoloženje dovode do smanjenja doživljaja bola.

Prethodna iskustva i bol

Situacije u kojima smo ranije iskusili bol doživljavamo prijetećima, one pobuđuju neugodne emocije i snižavaju našu toleranciju na bol. Osim toga, naše životno iskustvo utiče na percepciju i nivo tolerancije bola.

Stoga se može reći da je doživljavanje i ponašanje u bolnim situacijama u velikoj mjeri određeno prijašnjim iskustvima, posebno onim iskustvima u ranoj životnoj dobi.

U djetinjstvu presudan uticaj na formiranje stavova prema bolu i povredama imaju roditelji. Neki roditelji iskazuju veliku zabrinutost i burne reakcije već pri neznatnim ozljedama, dok kod drugih nalazimo vrlo malo razumijevanja i za puno teže ozljede. Ovi odgojni obrasci imaju uticaj na doživljavanje bola i u odrasloj dobi.

Očekivanja i bol

Informiranje pojedinca o uzrocima bola, o trenutku kada će se on javiti, koliko će biti intenzivan i koliko će trajati, u velikoj mjeri utiče na način nošenja s bolom. Smatra se da ljudi bolje podnose bol ako znaju kada će se on javiti i/ili ako očekuju bol određene jačine u određeno vrijeme. Pri tome je važno da to bude u skladu s dominantom strategijom pojedinca

za suočavanje s bolom jer postoje osobe koje takve informacije plaše i ne žele ih uopće znati, te je to u njihovom slučaju kontradiktorno.

Također, i neki sasvim bezbolni terapijski zahvati mogu kod bolesnika izazvati doživljaj bola ukoliko je on uvjeren da će se bol pojaviti.

Pažnja i bol

Jedan od najviše istraživanih psiholoških faktora u modulaciji doživljaja bola sigurno je pažnja. Poznata je činjenica da pojedinac posjeduje ograničen kapacitet usmjeravanja pažnje na vanjske podražaje, te da usmjeravanje pažnje na neke podražaje dovodi do redukcije obrade drugih prisutnih podražaja. U tom smislu tumači se i pojačan i snižen doživljaj bola pod uticajem pažnje. Tako, ukoliko usmjerimo pažnju na bolni podražaj, bol ćemo doživjeti jačim, a ukoliko usmjerimo svoju pažnju na bolni podražaj nečim drugim, moguće je značajno manje doživjeti bol ili ga čak i ne doživjeti uopće. Dakle, visok stepen hotimične pažnje, koja je usmjerena na neke druge sadržaje, može umanjiti doživljaj bola, te su se u kliničkoj praksi takvi postupci pokazali vrlo uspješnim.

Sugestija i bol

Još od vremena Franza Antona Mesmera poznata je uspješnost „tretmana bez tretmana“. Naime, u cilju liječenja brojnih simptoma bolesti, Mesmer se služio prilično nedjelotvornim metodama liječenja – s priličnim uspjehom. Kasnije je njegov uspjeh u liječenju pripisan sugestivnom djelovanju.

Neki ljudi su više, a neki manje sugestibilni. Oko 10% ljudi je izrazito nesugestibilno, 5–15% izrazito sugestibilno, a većina je umjereno sugestibilna

Bez obzira na tu činjenicu, u literaturi često nailazimo na mišljenje da je sugestija jače sredstvo protiv bola od analgetika, te da stanja jake sugestibilnosti (poput hipnoze) mogu dovesti do potpunog uklanjanja bola.

Osobine ličnosti i bol

Odnos osobina ličnosti i doživljaja bola može se posmatrati na dva načina: da se na osobine ličnosti gleda kao na odrednice doživljaja bola ili kao na posredne faktore u tome kako će se

neko nositi s bolom. Prema Eysenckovoj teoriji ličnosti, ekstrovertne, društvene osobe, mnogo bolje podnose bol nego introvertne, nesocijalne osobe.

No, kako rezultati istraživanja u tom području nisu jednoznačni, prihvaćeno je stajalište da se na temelju njih ne može donijeti zaključak o uzročno-posljedičnoj vezi između osobina ličnosti i doživljaja bola. Što se tiče drugog gledišta, u kome su osobine ličnosti posrednici u načinu suočavanja, neka istraživanja pokazala su da s porastom stepena neuroticizma raste i upotreba pasivnih, izbjegavajućih strategija suočavanja, te se smatra da je neuroticizam povezan s nekim specifičnim strategijama suočavanja, poput hostile reakcija, maštanja o bježanju iz stvarnosti, samookrivljanja, pasivnosti, povlačenja iz situacije, kao i maštanja o pozitivnim događajima

Smatra se da sklonost tjeskobi i potištenosti, kao i histerične i hipohondrijske osobine ličnosti, značajno pojačavaju bolne senzacije. Hipohondrični bolesnici pokazuju pretjeran strah od bolesti, koji ponekad prelazi i u pravu paniku. Uvjereni su da svaka, pa i najmanja tegoba, ukazuje na neku tešku i neizlječivu bolest. Takve osobe, u pravilu, ne simuliraju pojavu bola, već ga doista i doživljavaju. Isto tako, histerične osobine ličnosti koje se ogledaju u psihološkoj nezrelosti, egocentrizmu, slabom uvidu u vlastite motive i osjećaje, također se povezuju sa slabijim podnošenjem bola.

Dakle, kod mnogih hroničnih bolesnika prisutne su neke od ovih neurotskih crta, ali ostaje otvoreno pitanje šta je uzrok, a šta posljedica, tj. da li ove osobine izazivaju hronični bol, ili je hronični bol uzrok razvijanja neurotskih osobina. Ipak, odgovor na to pitanje i dalje ostaje nepoznat zbog velike specifičnosti fenomena bola.

Mjerenje intenziteta bola (kvantifikacija)

Intenzitet bola, invaliditet povezan s bolom, trajanje bola i uticaj bola aspekti su koji definiraju bol i njegove posljedice. Za svaki od ovih aspekata postoje različiti instrumenti procjene koji se razmatraju u smislu prednosti i nedostataka.

Objektivno mjerenje bola ne postoji, nego se procjena intenziteta bola temelji na doživljaju samog bolesnika. Stoga je pri procjeni intenziteta bola važno uzeti u obzir kulturno i socijalno okruženje bolesnika, vjeru, somatizaciju bolnih senzacija te kognitivni status bolesnika (status mentalnih procesa za koje se pretpostavlja da ističu ponašanje). Mjerenje intenziteta bola i dokumentiranje vrijednosti temelj su učinkovita liječenja.

Mjerenje intenziteta bolnih senzacija omogućuju jednodimenzionalne i multidimenzionalne ljestvice za određivanje intenziteta bola.

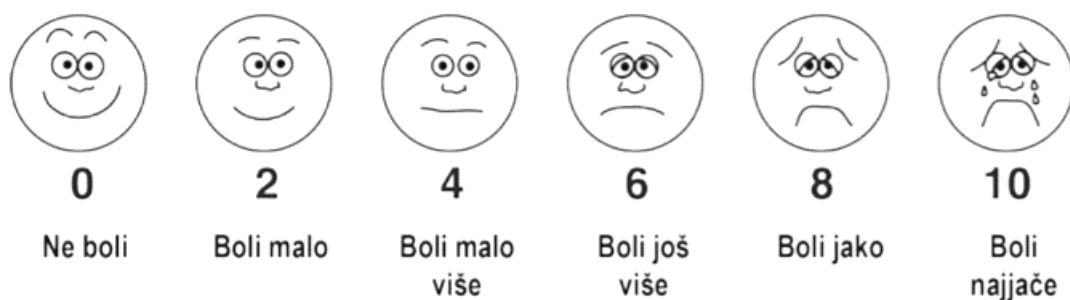
- Jednodimenzionalne ljestvice

- Vizuelno-analogni skala (VAS) je najčešće u upotrebi. VAS se sastoji od ravne linije s krajnjim tačkama koje definiraju ekstremne granice, kao što su „bez bola“ i „najjači mogući bol“ (slika 1). Od pacijenta se traži da označi nivo bola na liniji između dviju krajnjih tačaka. Razdaljina između „bez bola“ i oznake tada definira bol pojedinca. Ovaj je alat prvi put u psihologiji koristio Freyd 1923. godine. Dužina linije od 10 ili 15 cm pokazala je najmanju grešku mjerenja u odnosu na verzije od 5 i 20 cm i čini se da je to najpogodnije za ispitanike.



Slika 1. Vizuelno-analogni skala (prilagođeno prema: Suresh S. et al. Gender based comparison of impact of dental pain on the quality of life among out patients of a private dental college in Tamil Nadu)

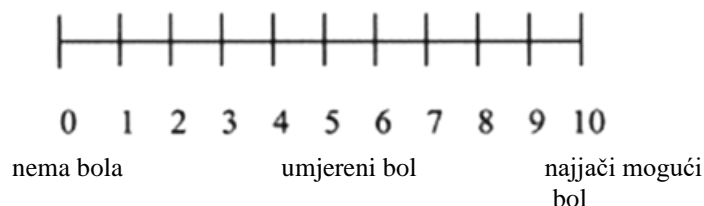
- Wong-Baker FACES Scale – to je, ustvari, vizuelno analogni skala bola ilustrirana crtežima lica koja mimikom odaju dojam emocionalnog stanja povezanog s odsutnošću ili prisutnošću određenog nivoa bola (slika 2). Češće se koristi na pedijatrijskim odjelima ili u radu sa slabije kontaktibilnim pacijentima.



Slika 2. Wong-Baker FACES skala bola (prema: Wong, 2001)

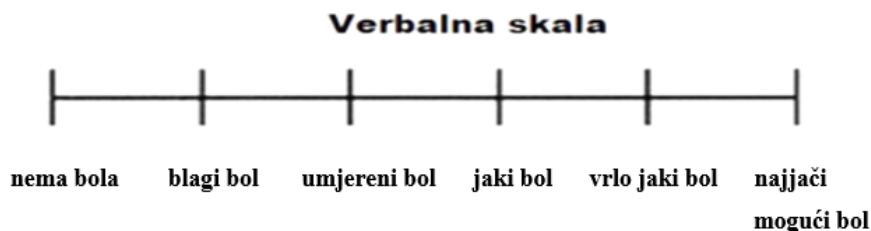
Od ostalih jednodimenzionalnih ljestvica postoje:

- numerička skala (Numerical Rating Scale – NRS) – NRS je segmentirana numerička verzija vizuelne analogne skale u kojoj ispitanik odabire cijeli broj (0–10 cijelih brojeva) koji najbolje odražava intenzitet njegovog bola. Uobičajeni format je vodoravna traka ili linija. Podijeljena je na dijelove: 0 = bez bola; 1, 2, 3 = blagi bol; 4, 5, 6 = umjereni bol i 7, 8, 9, 10 = jaki bol.



Slika 3. Numerička ljestvica (prilagođeno prema: Suresh S. et al. Gender based comparison of impact of dental pain on the quality of life among out patients of a private dental college in Tamil Nadu)

- verbalna skala ocjene bola – u Verbal Rating Scale (VRS) pridjevi se koriste za opisivanje različitih nivoa bola. Od ispitanika se traži da označi pridjev koji najbolje odgovara intenzitetu bola. Kao i u VAS -u, treba definirati dvije krajnje tačke, poput „bez bola“ i „najjači mogući bol“. Između ovih ekstrema, različiti pridjevi koji opisuju različite nivoe intenziteta bola poredani su prema jačini bola. U kliničkim ispitivanjima uglavnom se koristi VRS s četiri do šest tačaka (VRS 4 = nema bola, malo boli, mnogo boli, jako boli; VRS 5 = blagi bol, neugodni bol, prisutni bol, jaki bol, mučni bol). Drugačiji oblik VRS-a je skala za ocjenjivanje ponašanja gdje su različiti nivoi bola opisani rečenicama, uključujući parametre ponašanja.



Slika 4. Verbalna skala procjene bola (prilagođeno prema: Suresh S. et al. Gender based comparison of impact of dental pain on the quality of life among out patients of a private dental college in Tamil Nadu)

Kao i VAS, pokazalo se da VRS snažno korelira s drugim alatima za procjenu bola. U usporedbi s drugim instrumentima, usklađenost ispitanika često je jednako dobra ili čak i bolja, iako ispitanici moraju pročitati cijeli popis prije odgovora, što oduzima mnogo vremena. Zbog ograničenog broja mogućih kategorija odgovora, neki pacijenti mogu imati problema u definiranju odgovora koji najbolje odgovara njihovoj bolnoj situaciji. Osim toga, razmaci između različitih pridjeva koji opisuju bol ne moraju biti jednaki što može smanjiti nivo podataka o procjeni na razinu običnih podataka. Različiti pojmovi koji se koriste za opisivanje bola mogu dalje biti različito tumačeni od strane ispitanika. Stoga, tumačenje VRS-a ne dopušta uvijek donošenje zaključaka o veličini promjene intenziteta bola između dviju procjena jer je, naprimjer, usporedba prije i poslije operacije i među ispitanicima problematična.

- Multidimenzionalne ljestvice

McGill Pain Questionnaire (MPQ) najčešće je korištena multidimenzionalna ljestvica. Sastoji se od niza pitanja koja su međusobno povezana u sklopove. MPQ, također poznat kao McGill Pain Index, ljestvica je ocjenjivanja bola koju su na Univerzitetu McGill razvili Melzack i Torgerson 1971. god. To je upitnik za samoizvještavanje koji omogućava pojedincima da svom ljekaru daju dobar opis kvaliteta i intenziteta bola koji osjećaju. MPQ se sastoji od 78 riječi u 20 različitih odjeljaka, od kojih ispitanici biraju one koje najbolje opisuju njihovo iskustvo bola. Ova skala bola pokazuje da se različiti bolni sindromi/stanja mogu dosljedno opisati posebnim grupama pridjeva. Sedam riječi je odabrano iz sljedećih kategorija:

- dimenzija 1 do 10 (deskriptori bola), tri riječi;
- dimenzije 11 do 15 (afektivne komponente bola),
- dimenzija 16 (procjena bola) jedna riječ,
- dimenzija 17 do 20 (ostalo) jedna riječ.

Rezultati se tabelarno zbrajaju i to zbrajanjem vrijednosti povezanih sa svakom riječju; rezultati se kreću od 0 (bez bola) do 78 (jaki bol). Kvalitativne razlike u bolu mogu se odraziti na odabir riječi ispitanika. Taj način mjerenja intenziteta bola primarno se koristi kod bolesnika s hroničnim bolom malignog ili nemalignog porijekla. Bolesnik označava tip analgezije (ublažavanja bola) i uticaj bola na sposobnost obavljanja dnevnih aktivnosti. Procjenjujući jačinu bola, ujedno procjenjujemo i učinkovitost primijenjene analgetske terapije.

Procjena bola kod nekomunikativne osobe

Neverbalni ljudi ne mogu koristiti riječi kako bi rekli drugima da osjećaju bol. Međutim, oni mogu biti u mogućnosti komunicirati na druge načine, poput treptanja, pokazivanja ili klimanja glavom.

Kod nekomunikativne osobe promatranje je izuzetno važno, a specifična ponašanja mogu se pratiti kao pokazatelji bola. Ponašanje poput grimasa i čuvanja lica (pokušavajući zaštititi dio tijela od sudara ili dodira) ukazuju na bol, kao i na povećanje ili smanjenje vokalizacije, promjene u rutinskim obrascima ponašanja i promjene mentalnog statusa. Pacijenti koji osjećaju bol mogu pokazati povučeno društveno ponašanje i vjerovatno imati smanjen apetit i smanjen unos hrane. Promjena stanja koja odstupa od početne vrijednosti, poput stenjanja pri kretanju ili prilikom manipulacije dijelom tijela, te ograničeni raspon pokreta, također su potencijalni pokazatelji bola. Kod pacijenata koji se ne mogu učinkovito izraziti, poput onih s demencijom, povećanje zbunjenosti ili pokazivanje agresivnog ponašanja ili uznemirenosti može signalizirati da postoji nelagoda, pa je potrebna daljnja procjena. Promjene u ponašanju mogu primijetiti skrbnici koji su upoznati s normalnim ponašanjem osobe.

Tabela 1. Pain Assessment IN Advanced Dementia (PAINAD) za procjenu bola dementnih osoba.

	0	1	2	Skor
Disanje, neovisno o vokalizaciji	Normalno	Povremeno naporno disanje. Kratka razdoblja hiperventilacije.	Bučno i teško disanje. Duga razdoblja hiperventilacije. Cheyne-Stokes disanje.	
Negativna vokalizacija	Ne	Povremeno stenjanje ili jecanje. Nizak nivo govora negativne ili neodgovarajuće kvalitete	Ponavljajuće i teško dozivanje. Glasno stenjanje ili jecanje. Plač.	
Izraz lica	Smiješak ili bez izraza	Tuga, strah, namrštenost.	Grimase	

Govor tijela	Relaksiran	Napetost, tjeskobno ponašanje, vrpoljenje.	Rigidnost. Stisnute šake. Flektirana koljena. Povlačenje ili odgurivanje. Gubitak kontakta.	
Utješivost	Nije potrebno tješiti.	Smetenost ili razuvjeravanje nakon glasa ili dodira	Ne može se utješiti, prizvati ili razuvjeriti.	
Ukupno				

Ukupan rezultat kreće se od 0 do 10 bodova. Moguće tumačenje rezultata je: 1–3 = blagi bol; 4–6 = umjeren bol; 7–10 = jaki bol. Ovi rasponi temelje se na standardnoj skali bola 0–10, ali nisu potvrđeni u literaturi za ovaj alat.

Novorođenčad osjećaju bol, ali ne mogu verbalizirati, pa plačem komuniciraju uznemirenost. Neophodno je provesti neverbalnu procjenu bola koja uključuje roditelje, koji će primijetiti promjene u dojenčadi koje možda nisu očite davatelju zdravstvene zaštite. Nedonoščad su osjetljivija na bolne podražaje od novorođenčadi koja nisu nedonoščad.

Drugi pristup, kada se sumnja na bol, jeste dati osobi analgeziju, zatim promatrati da li se sumnjivi pokazatelji bola smanjuju.

Zaključak

Bol je jedan od stimulansa koji aktivira niz patofizioloških promjena u organizmu, kao dio odgovora na stres i traum. Reakcija na percepciju bola manifestira se kao patnja i indikator je ponašanja izazvanog tim bolom.

Neliječeni snažni bol uzrok je niza patofizioloških promjena u brojnim organskim sistemima (respiracija, cirkulacija, metabolizam, imunosni sistem i slično), što usporava oporavak i pojačava obolijevanje bolesnika. Upravo zbog toga, blagovremeno prepoznavanje postojanja bola, njegova kvantifikacija i pravovaljano uklanjanje bola (akutnog i hroničnog) mora biti sastavni dio liječenja bolesti.

Skraćenice

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

VAS – vizuelno-analogna skala

NRS – Numerical Rating Scale

VRS – Verbal Rating Scale

MPQ – McGill Pain Questionnaire

PAINAD – Pain Assessment IN Advanced Dementia

Literatura

1. Aubrun F, Langeron O, Quesnel C, Coriat P, Riou B. Relationships between measurement of pain using visual analog score and morphine requirements during postoperative intravenous morphine titration. *Anesthesiology* 2003; 98: 1415–1421.
2. Boonstra AM, Schiphorst Preuper HR, Reneman M, Posthumus JB, Stewart RE: Reliability and validity of the visual analogue scale for disability in patients with chronic musculoskeletal pain. *Int J Rehabil Res* 2008;31:165-169. [PubMed] [Google Scholar]
3. Couper M, Tourangeau R, Conrad F, et al. : Evaluating the effectiveness of visual analog scales: A web experiment. *Soc Sci Comput Rev* 2006;24:227–245.
4. DeLoach LJ, Higgins MS, Caplan AB, Stiff JL. The visual analog scale in the immediate postoperative period: intrasubject variability and correlation with a numeric scale. *Anesth Analg* 1998; 86: 102–638.
5. Farrar JT, Young JP Jr, LaMoreaux L, Werth JL, Poole RM. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* 2001;94:149–158.
6. Ferraz MB, Quaresma MR, Aquino LR, Atra E, Tugwell P, Goldsmith CH. Reliability of pain scales in the assessment of literate and illiterate patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1990;17:1022–1024
7. Gerbershagen HJ, Rothaug J, Kalkman CJ, Meissner W. Determination of moderate to severe postoperative pain on the numeric rating scale: a cut-off point analysis applying four different methods. *Br J Anaesth* 2011; 107: 619–626.

8. Gerbershagen HJ, Aduckathil S, vanWijck AJ, Peelen LM, Kalkman CJ, Meissner W. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. *Anesthesiology* 2013;118:934-944
9. Hawker GA. Measures of Adult Pain. *Arthritis Care & Research* 2011; 63,S240–S252
10. Hjermstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, et al. 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: 1073–1093
11. <http://pravorjesenje.com/hr/news/10853/bol-i-psiholoske-odrednice-boli/?print=1>
12. Hush JM, Refshauge KM, Sullivan G, De Souza L, McAuley JH. Do numerical rating scales and the Roland-Morris Disability Questionnaire capture changes that are meaningful to patients with persistent back pain? *Clin Rehabil* 2010;24:648–657.
13. International Association for the Study of Pain (IASP). IASP terminology. 2017. Available at: <https://www.iasppain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698&navItemNumber=576>. Accessed June 2020.
14. Lewis SM, Bucher L, Heitkemper MM, Harding M. *Medical-surgical nursing: Assessment and management of clinical problems* (10th ed.). St. Louis, Missouri, 2017: Elsevier. p. 126. ISBN 9780323328524. OCLC 944472408.
15. Melzack, R. „The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods.“ *Pain* 1975 1(3): 277–299
16. Murphy P. Somatic Pain. In: Schmidt R & Willis W (eds). *Encyclopedia of Pain*. Heidelberg, Germany: Springer; 2007:2190–2191.
17. Orr PM et al. *Crit Care Nurs Clin N Am*. 2017;29:407–418.
18. Rodriguez CS. Pain measurement in the elderly: a review. *Pain Manag Nurs* 2001;2:38–46
19. Stanos S et al. *Postgrad Med*. 2016;128(5):502–515.
20. Warden V, Hurley AC, Volicer L. Development and psychometric evaluation of the Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD) scale. *J Am Med Dir Assoc*. 2003;4(1):9-15.

Reakcija organizma na bolni stimulus

Jasmina Smajić, Ena Smajić

Djelovanjem različitih faktora koji predstavljaju prijetnju za integritet organizma dolazi do pokretanja niza mehanizama i ispoljavanja odgovarajućih reakcija u organizmu. Djelovanje tih faktora i odgovor organizma na njih je stres. Stres je skup noxi koje nepovoljno djeluju na organizam: trauma, šok, hirurška intervencija, bol. Prijeteći faktori, odnosno štetni uticaji, nazivaju se stresori, a reakcija organizma na njih je sindrom adaptacije. Kritična stanja, teške povrede, infekcija, trauma i veliki operativni zahvati su stanja koja mogu uzrokovati značajne fiziološke promjene. Odgovor organizma na stres ovisi o jačini stresora, te od stanja organizma prije djelovanja stresnog agensa. Što je organizam zdraviji i u boljoj kondiciji uslijedit će burniji odgovor na stresno stanje. Stresni odgovor organizma podrazumijeva nastanak hormonalnih i metaboličkih promjena nakon povrede ili trauma i obuhvata širok opseg endokrinih, imunoloških i hematoloških efekata. Sistemski odgovor na hiruršku traumu podrazumijeva aktivaciju simpatičkog nervnog sistema, endokrini „stresni odgovor“ (sekrecija hormona hipofize, inzulinska rezistencija), imunološke i hematološke promjene (produkcija citokina, reakcija akutne faze, neutrofilna leukocitoza, proliferacija limfocita).

Bol, koji je uzrokovan neugodnim (štetnim) podražajem, stresor je koji može ugroziti homeostazu. Prilagodljivi odgovor tijela na bol uključuje fiziološke promjene, koje su korisne i potencijalno spas u životu u početnim fazama. Ako se adaptivni odgovor nastavi, mogu nastati štetni i po život opasni učinci. Bol je štetan, što ga čini snažnom zaštitnom silom: doista je nemogućnost osjećaja bola povezana sa skraćenim očekivanim životnim vijekom. Nakon ozljede, bol nas potiče na usvajanje ponašanja koja pomažu procesu ozdravljenja; naprimjer, odmaranje bolnog dijela tijela. Bol je primarni simptom koji tjera pacijente da traže medicinsku pomoć, a ublažavanje bola obično definira uspješan ishod. Bol je, također, vodeći uzrok invaliditeta, smanjenja produktivnosti rada, loše kvalitete života i sve većih zdravstvenih troškova. Reakcija na stres izazvana bolom izaziva se pojačanom percepcijom bola kao prijetećeg ili opasnog (katastrofiziranje) i često se manifestira kao strah i izbjegavanje podražaja koji izazivaju bol. Podaci iz literature pokazuju da su pretjerani psiho-socijalni odgovori na akutni bol su neprilagodljivi i vjerojatno će pojačati iskustvo bola i ometati oporavak. Veliki broj studija koje ispituju faktore rizika za bol prijavljuju povezanost između mišićno-koštanog bola i psiho-socijalnog stresa povezanog s bolom, poput straha,

katastrofiranja i negativnog suočavanja. Model izbjegavanja straha (engl. *fear-avoidance model* – FAM) opisuje dva alternativna odgovora na iskustvo bola; odgovor na izbjegavanje straha ili katastrofiranje može produžiti iskustvo bola i povećati ciklus hroničnog bola i invaliditeta, dok sučeljavanje može prekinuti ciklus izbjegavanja straha od bola i pospješiti oporavak. Razumijevanje štetne uloge pretjeranog odgovora na bol ili stresore koji nisu povezani s bolom u održavanju hroničnog bola i invaliditeta zahtijeva široko razumijevanje osnovnih simpatičkih i neuroendokrinih mehanizama koji su uključeni.

Hipotalamo-hipofizno-adrenalna osovina (HHA osovina)

Hipofiza ili pituitarna žlijezda smještena je u hipofiznoj jami u tzv. turskom sedlu na gornjoj strani klinaste kosti, tj. na bazi lobanje. S gornje strane prekrivena je listom tvrde moždane opne (dijafragma sedla) na čijoj sredini se nalazi mali otvor za prolaz peteljke kojom je hipofiza povezana s hipotalamusom. Hipofiza teška oko 0,5 g i hipotalamus težak oko 4 g opisuju se kao jedna endokrinološka cjelina. Neuron hipotalamusa imaju nervne ali i sekretorne funkcije koje su dio osovine: centralni nervni sistem (CNS) – hipofiza – odgovarajuća endokrini žlijezda. Svi sastavni dijelovi ove osovine recipročno utiču jedni na druge u toku regulacije tjelesnih funkcija i homeostatskih mehanizama. Svaki dio spomenute osovine djeluje na ostale sistemom negativne povratne sprege.

Hipofiza se sastoji od prednjeg dijela ili adenohipofize i stražnjeg dijela ili neurohipofize. Opisuje se i srednji režanj, koji je kod čovjeka slabije razvijen. Adenohipofiza sintetizira i izlučuje slijedeće hormone: tireo-stimulirajući hormon (TSH), luteinizirajući hormon (LH), folikulo-stimulirajući hormon (FSH), melano-stimulirajući hormon (MSH), adreno-kortikotropni hormon (ACTH), somatotropni hormon (STH) i prolaktin. Neurohipofiza se sastoji od posebnih glija ćelija koje se nazivaju pituiciti. U hipotalamusu se sintetiziraju, a u neurohipofizi skladište i, po potrebi, iz nje izlučuju, dva hormona: vazopresin ili antidiuretski hormon (ADH) i oksitocin. Sekretiju hormona neurohipofize nadziru živčana vlakna koja potječu iz hipotalamusa, a završavaju u neurohipofizi. Sekretiju adenohipofize kontroliraju hipotalamički hormoni (ili faktori) koji oslobađaju ili inhibiraju: tireotropin-oslobađajući hormon (TRH), kortikotropin-oslobađajući hormon (CRH), hormon koji oslobađa hormon rasta (GHRH), lutein-oslobađajući hormon (LRH), prolaktin-inhibirajući hormon (PIH) – luče se u hipotalamusu a zatim se putem hipotalamičko-hipofiznih portalnih krvnih sudova prenose u adenohipofizu. Hipotalamus prima obavijesti iz gotovo svih izvora u nervnom sistemu. Endokrini odgovor aktivira se aferentnim nervnim impulsima s mjesta ozljede. Ovi impulsi

prenose se senzornim nervnim vlaknima i preko stražnjih korjenova kičmene moždine ulaze u centralni nervni sistem, te se preko medule prenose do hipotalamusa. Stresni odgovor na hiruršku traumu karakteriziran je povećanom sekrecijom hormona hipofize i aktivacijom simpatikusa. Promjena u sekreciji hormona hipofize ima sekundarne efekte na sekreciju hormona iz ciljnih organa.

Hipotalamus kontrolira sekreciju ACTH iz adenohipofize što stimulira koru nadbubrežne žlijezde na lučenje glukokortikoida, prvenstveno kortizola. Osnovni hipotalamički stimulus na hipofizno-adrenalnu osovinu je CRH, peptid građen iz 41 aminokiseline. Snažno sinergističko djelovanje sa CRH ima arginin-vazopresin (AVP). Ako djeluje sam, AVP ima mali stimulatívni učinak na sekreciju ACTH. Osim toga, smatra se da postoji recipročna pozitivna interakcija tih dvaju neuropeptida na nivou hipotalamusa, gdje jedan stimulira sekreciju drugog. U nestresnim situacijama sekrecija CRH i AVP ima cirkadijalni, pulsni ritam s frekvencom od dvije do tri sekretorne epizode na sat. U stanju mirovanja, amplituda oslobađajućih impulsa CRH i AVP je u porastu u ranim jutarnjim satima što rezultira oslobađanjem ACTH i kortizola u sistemsku cirkulaciju. Ove dnevne varijacije su poremećene u stanjima poremećene ishrane, pri povećanoj aktivnosti, i prekinute su u stresnim situacijama. U akutnom stresu amplituda i sinhronizacija CRH i AVP impulsa u hipotalamičkim portalnim sudovima značajno raste rezultirajući porastom sekrecije ACTH i kortizola. Ovisno o vrsti stresa, luče se i drugi faktori, kao što su AVP porijeklom od magnocelularnog neurona, angiotenzin II, različiti citokini, lipidni medijatori inflamacije i djeluju na hipotalamičke, hipofizne i adrenalne komponente HHA osovine pojačavajući njenu aktivnost. Cirkulirajući ACTH je ključni regulator sekrecije kortizola iz kore nadbubrežne žlijezde. I drugi hormoni i citokini, bilo da potječu iz srži nadbubrežne žlijezde bilo da potječu iz cirkulacije, kao i nervni impulsi iz autonomne inervacije kore nadbubrežne žlijezde, također mogu uticati na regulaciju sekrecije kortizola. Glukokortikoidi su glavni efektori HHA osovine i učestvuju u kontroli cjelokupne homeostaze organizma i odgovoru organizma na stres. Oni imaju ključnu regulatornu ulogu na bazalnu aktivnost HHA osovine i na završetak stresnog odgovora djelovanjem na ekstrahipotalamičke centre, hipotalamus i hipofizu. Inhibitorna povratna sprema glukokortikoida na sekreciju ACTH djeluje da ograniči trajanje izloženosti tkiva glukokortikoidima i time minimizira kataboličke, antireproduktivne i imunosupresivne efekte ovih hormona.

Autonomni nervni sistem osigurava mehanizme koji brzo reagiraju i time kontrolira širok raspon funkcija. Kardiovaskularni, respiratorni, gastrointestinalni, renalni, endokrini i drugi sistemi regulirani su simpatičkim ili parasimpatičkim nervnim sistemom. Već dugo je poznato da je stres, bilo da je inflamatorni bilo traumatski bilo fiziološki, povezan s aktivacijom

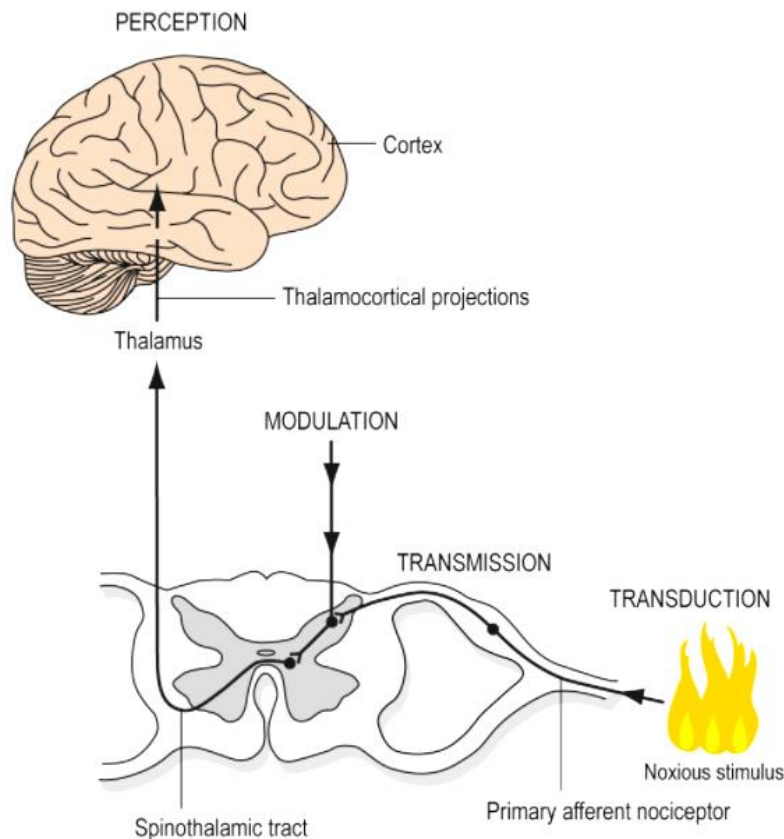
HHA osovine. Još od početka 1990-ih godina poznato je da su citokini i drugi humoralni medijatori potentni aktivatori centralnog stresnog odgovora, stvarajući aferentni dio povratne sprege preko koje inflamatorni/imunološki i centralni nervni sistem komuniciraju. Sva tri inflamatorna citokina, *tumor necrosis factor* (TNF), interleukin-1b interleukin-6 (IL-6) mogu uzrokovati stimulaciju HHA samostalno ili u sinergizmu jedan s drugim.

Posmatrano s neurološkog aspekta, ljudi funkcioniraju na kontinuumu između simpatikusa (borba ili bijeg) i parasimpatikusa (odmor i probava). Simpatički živčani sistem potiče razgradnju kataboličkog tkiva i metabolizam masti kako bi mobilizirao glukozu za energiju i potaknuo uzbuđenje, budnost, motivaciju i ciljno ponašanje. Na drugom kraju spektra, parasimpatički živčani sistem potiče zacjeljivanje, popravak, imunitet i anabolički rast potreban za obnovljene rezerve energije i dugovječnost. Ravnoteža između simpatičke i parasimpatičke aktivnosti je presudna za dugoročno tjelesno i psihološko zdravlje.

Kortizol je vitalni katabolički hormon koji proizvodi kora nadbubrega. Otpušta se dnevno, a nivo krvi doseže vrhunac ujutro kako bi se olakšalo uzbuđenje i nakon toga neprestano opada. Tokom cijelog dana, kortizol održava glukozu u krvi i suzbija nevitalne organske sisteme da daju energiju aktivno djelujućem mozgu i neuro-mišićnom sistemu. Kortizol je, također, snažan protuupalni hormon; sprečava rašireno oštećenje tkiva i živaca povezano s upalom. Pored svoje najvažnije uloge u normalnoj dnevnoj funkciji, kortizol je ključni igrač u odgovoru na stres. U prisutnosti fizičke ili psihološke prijetnje, nivo kortizola raste kako bi se osigurala energija i supstrat potrebni za suočavanje s podražajima koji izazivaju stres ili za bijeg od opasnosti. Međutim, iako je pojačano lučenje kortizola izazvano stresom prilagodljivo kratkotrajno, prekomjerno ili produženo lučenje kortizola može imati štetne učinke, kako fizički tako i psihološki.

Transmisija bola

Početne fiziološke promjene koje se događaju u tijelu nakon podražaja bola odnose se na prijenos bola, koji uključuje četiri faze: transdukciju, prijenos, percepciju i modulaciju.



Slika 1. Transmisija osjeta bola

Transdukcija

Tokom transdukcije, podražaj bola pretvara se u nervni impuls. Receptori na površini nervnih završetaka, nazvani nociceptori, reagiraju na štetne podražaje, koji mogu biti toplinski (temperatura iznad 40 °C), mehanički (ekstremni pritisak na malom području) ili hemijski (jaka kiselina ili baza). Podražaj komunicira s receptorima, uzrokujući hemijske promjene koje vode nerv da stvara električni signal (akcijski potencijal). Osjetilna nervna vlakna stvorit će akcijski potencijal samo ako je podražaj dovoljno jak. Veliki podražaj stvara veću učestalost akcijskih potencijala, što se, na kraju, doživljava kao jači bol.

Podražaj uzrokuje da nerv i obližnji mastociti oslobađaju hemijske medijatore bola, kao što su prostaglandin, bradikinin, serotonin, tvar P i histamin, koji:

- aktiviraju više receptora na nervnom vlaknu, povećavajući vjerovatnost da će se doseći prag akcijskog potencijala – to se naziva primarnom senzibilizacijom;
- izazivaju promjene na zidovima lokalnih krvnih sudova, povećavajući opskrbu krvlju i omogućujući bijelim stanicama da se presele u vanćelijsku tekućinu – ovo je upalni odgovor, važan dio zacjeljivanja.

Bol se može ublažiti smanjenjem senzibilizacije i aktiviranjem živčanih završetaka; naprimjer, nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) mogu inhibirati proizvodnju prostaglandina, jednog od glavnih senzibilizirajućih medijatora, dok opiodi mogu otežati nervu stvaranje akcijskog potencijala.

Prijenos osjeta bola

Električni signal provodi se duž nerva kruženjem natrijevih i kalijevih jona između vanćelijske i unutarćelijske tekućine. Prijenos je najbrži duž vlakana koja su mijelinizirana: A-delta vlakna su lagano mijelinizirana, pa prenose signale bola brže od C-vlakana. A-delta vlakna prenose „prvi bol“ – oštar doživljaj, koji se osjeća odmah nakon ozljede. C-vlakna prenose „drugi bol“ – osjećaj pečenja koji slijedi.

Kad signal dosegne kraj dugog aksona primarnog aferentnog vlakna (PAF), koji se proteže od periferije do leđne moždine, prelazi u sinapsu gdje se oslobađaju neurotransmiteri, koji difundiraju po sinapsi i aktiviraju receptore na sljedećem neuronu u lancu (sekundarni neuron), kao i na obližnjim glijalnim stanicama i interneuronima. Snažan signal bola uzrokuje oslobađanje dovoljno neurotransmitera za aktiviranje sekundarnog neurona, a signal, zatim, putuje dalje u mozak, gdje stimulira stanice u moždanom stablu, talamusu i kori.

Percepcija

Percepcija, kada bol postaje svjesno iskustvo, uključuje prepoznavanje, definiranje i reagiranje na bol. Odvija se u korteksu (motorički odgovor), limbičkom sistemu (emocionalni odgovor) i retikularnom sistemu (odgovor uzbuđenja). Prijenos signala bola može se zaustaviti primjenom lokalnog anestetika blizu nervnog snopa, a može se usporiti primjenom antikonvulziva, poput gabapentina ili pregabalina. Postoje neki dokazi da ti lijekovi pomažu u smanjenju neuropatskog bola, ali sve je veća zabrinutost da neki ljudi mogu postati ovisni o njima, pogotovo ako imaju historiju ovisnosti o opioidima.

Modulacija

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

senzitivizacije, te descendentne inhibicije. Osjet bola se ili pojačava ili slabi silaznim (od mozga do leđne moždine) i uzlaznim (od leđne moždine do mozga) mehanizmima.

Signali bola aktiviraju moždano deblo koje pokreće silazna živčana vlakna kako bi se oslobodili endogeni opiodi (endorfin i encefalin), serotonin, noradrenalin, gama-amino-buterna kiselina (GABA) i neurotenzin. Ti hemijski medijatori aktiviraju receptore na PAF-u i sekundarnom neuronu kako bi inhibirali oslobađanje neurotransmitera i otežali sekundarnom neuronu stvaranje akcijskog potencijala. Ovaj proces, poznat kao silazna inhibicija bola, korteks aktivira kada je suzbijanje bola važno – naprimjer, kada je u opasnosti.

Silazna inhibicija bola može se potaknuti ili pojačati primjenom sintetičkih inačica molekula koje proizvodi tijelo; naprimjer, opijatni morfij, antidepresiv duloksetin ili antikonvulzivni gabapentin. Silazna inhibicija bola može se potaknuti i hipnozom (duboko opuštanje), koja se koristi s dobrim učinkom kod akutnog i dugotrajnog bola, kao i kod bolesnika s fobijom od igle. Proizvodnja endogenih opioda može se potaknuti akupunkturom, vježbanjem i transkutanom električnom stimulacijom nerva (TENS).

Bol se također može modulirati uzlaznim mehanizmima. Aktivirana dodirnom ili pritiskom, A-beta vlakna pokreću iste sekundarne neurone kao i C-vlakna. Kada C-vlakno aktivira sekundarni neuron, stvoreni signal predstavlja bol, ali kada beta-vlakno aktivira sekundarni neuron, stvoreni signal predstavlja dodir. Beta i C-vlakna natječu se za aktiviranje sekundarnog neurona, a samo jedno od njih može pobijediti. Ako se aktivira mnogo A-beta-vlakana, signalizacija bola se smanjuje; ovo je princip teorije upravljanja vratima.

Akutni stresni odgovor

„Stresor“ je svaki podražaj ili događaj koji izaziva fiziološki odgovor na stres, koji se obično naziva stanjem „stresa“ ili „tjeskobe“. Stresor može predstavljati fizičku ili psihološku prijetnju sigurnosti, statusu ili dobrobiti; fizičke ili psihološke zahtjeve koji premašuju raspoložive resurse; nepredvidive promjene u okruženju ili neusklađenost između očekivanja i ishoda. Bez obzira je li stresor bol ili nije povezan s bolom (npr. preopterećenje radom, finansijske nevolje, socijalna sramota), percepcija nekontroliranih ili nepredvidivih zahtjeva okoline, koji premašuju resurse za suzbijanje, vjerojatno će izazvati fiziološki odgovor na stres, koji se manifestira kao osjećaj nelagode ili nadolazeće propasti, preživljavanja ili zabrinutosti te izbjegavanje podražaja koji izazivaju stres. Međutim, percepcija okolišnih podražaja kao prijetećih ili zastrašujućih varira od osobe do osobe; stoga, isti stresor zasnovan na strahu, koji

kod jedne osobe izaziva reakciju na stres, može biti bezazlen za drugu. Strah od najgoreg mogućeg ishoda (npr. nezaposlenost, bankrot), strah od socijalne neugode, strah od bola ili strah od neuspjeha aktivira amigdalnu, dio limbičkog sistema mozga. Amigdala reagira na strah ili opasnost pokretanjem neposrednog simpatičkog odgovora, a ubrzo nakon toga neuroendokrinog odgovora, u instinktivnom pokušaju obnavljanja homeostaze i promicanja preživljavanja. Neadaptivne kognitivne procjene ili uvjerenja u vezi s prijetećom prirodom potencijalnih stresora mogu promovirati pretjerani fiziološki odgovor na stres koji će vjerojatno inicirati, pogoršati ili produžiti iskustvo bola. Važno je da je bol sam po sebi potencijalni stresor, a neprilagođena percepcija bola kao prijetećeg ili zastrašujućeg može izazvati pretjerani fiziološki odgovor na stres, time nastavljajući hronični bol i invaliditet.

U početnoj fazi akutnog odgovora na stres, amigdala signalizira moždanom stablu da oslobađa simpatičke adrenergičke kateholamine, noradrenalin i epinefrin. Jednom pušteni u protok krvi, kateholamin neurotransmiteri povećavaju broj otkucaja srca, krvni pritisak i disanje; izazivaju vazokonstrikciju arteriola, potiču lučenje znoja i širenje zjenica. Važno je da je ovaj kratkotrajni simpatički odgovor proupalni, djelujući tako da uništava antigene, patogene ili strane uljeze; Pokazalo se da antagonisti adrenoreceptora inhibiraju upale izazvane stresom i proizvodnju citokina blokirajući proupalne učinke noradrenalina.

Da bi odgovorio na prijetnju – borio se ili pobjegao – simpatički sistem uzrokuje divergentne učinke jer se mnoštvo različitih efektorskih organa aktivira zajedno i u zajedničku svrhu. Treba osigurati više kisika i dostaviti ga u skeletne mišiće. Respiratorni, kardio-vaskularni i mišićno-koštani sistem aktiviraju se zajedno.

Simpatikus (SNS) je uključen u neposredni odgovor tijela na hitne slučajeve, uključujući jake i akutne bolove; njegova reakcija na bol ili strah poznata je kao odgovor „borbe ili bijega“. Kad se aktivira, SNS stimulira stanice moždanog stabla koje kontroliraju silazne mehanizme bola da oslobode noradrenalin, serotonin i endogene opioide u leđni rog. SNS se bavi regulacijom vaskularnog tonusa, krvotoka i krvnog pritiska jer simpatički nervi imaju stimulativne učinke na srce (poboljšava cirkulaciju) i dišni sistem (povećava unos kisika). Bol, stoga, povećava puls, krvni pritisak i brzinu disanja. Ako se ovi fiziološki odgovori produžavaju, posebno u osobe s lošim fiziološkim rezervama, to može dovesti do ishemijske štete.

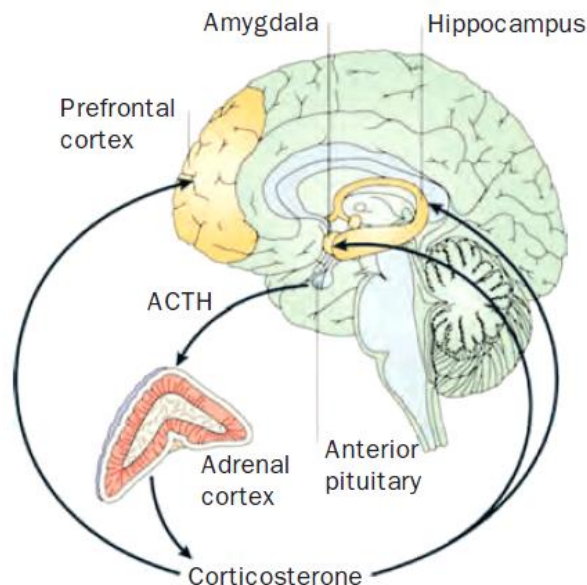
SNS, također, inhibira učinak na probavu, smanjujući ili sprečavajući lučenje probavnih enzima u probavnom sistemu i peristaltičko djelovanje na zid crijeva. Probavni sistem se isključuje tako da se u krv ne apsorbiraju hranjive tvari, a kako bi se osigurale rezerve kisika

za skeletne mišiće. Bol, stoga, može dovesti do smanjene sposobnosti probave hrane, što zauzvrat može uzrokovati mučninu, povraćanje ili zatvor. Znojenjem se zadržava višak topline koja dolazi od kontrakcije mišića zbog čega se tijelo pregrijava. Da bi se koordinirali svi ovi odgovori, veze u simpatičkom sistemu divergiraju se od ograničenog područja centralnog nervnog sistema (CNS) do širokog spektra ganglija koji istovremeno projiciraju na mnoge efektorske organe. Složeni skup struktura koje čine izlaz simpatičkog sistema omogućuju da se ovi različiti efektori okupe u koordiniranoj, sistemskoj promjeni. Učinci ovih promjena na tjelesne sisteme sažeti su u tabeli 1.

Tabela 1. Fiziološki učinci kateholamina

ORGAN	UČINAK
Mozak	Aktivacija amigdale, locus ceruleusa i periakveduktalne sive mase. Poremećena ravnoteža između limbičke i frontokortikalne kontrole mokrenja.
Srce	Ubrzana frekvencija Pojačana kontraktilnost Ubrzana provodljivost
Krvni sudovi	Konstrikcija krvnih sudova u koži Dilatacija krvnih sudova u mišićima
Bubrezi	Konstrikcija krvnih sudova u bubrezima Povećana produkcija antidiureznog hormona Povećana produkcija renina Retencija soli
Probavni sistem	Smanjen motilitet želuca i crijeva
Jetra/pankreas	Pretvaranje glikogena u glukozu Smanjen metabolizam Smanjena produkcija inzulina Hiperglikemija
Koža	Konstrikcija krvnih sudova u koži Hiperhidroza Piloerekcija
Skeletni mišići	Ritmične kontrakcije Povećan tonus

Dok simpatički neurotransmiteri reguliraju početnu fazu akutnog odgovora na stres, neuroendokrini odgovor slijedi odloženo, ali produženo i genetski posredovano. Nakon percepcije stresa, amigdala aktivira HPA signalizirajući hipotalamusu da oslobađa kortikotropin-oslobađajući hormon (CRH). Ovaj hormon tada pokreće oslobađanje adreno-
-kortikotropnog hormona (ACTH) iz prednjeg dijela hipofize, a ACTH potiče oslobađanje kortizola iz kore nadbubrežne žlijezde. Otprilike, 15 minuta nakon pojave stresa, nivo kortizola raste sistemski i ostaje povišen nekoliko sati. To mobilizira glukozu kako bi povećala količina energije dostupne za odgovor „borbe ili bijega“ i djeluje protuupalno inhibiranjem prostaglandina. Nivo kortizola u krvi pruža povratni mehanizam hipotalamusu, čime se sprečava prekomjerno oslobađanje.

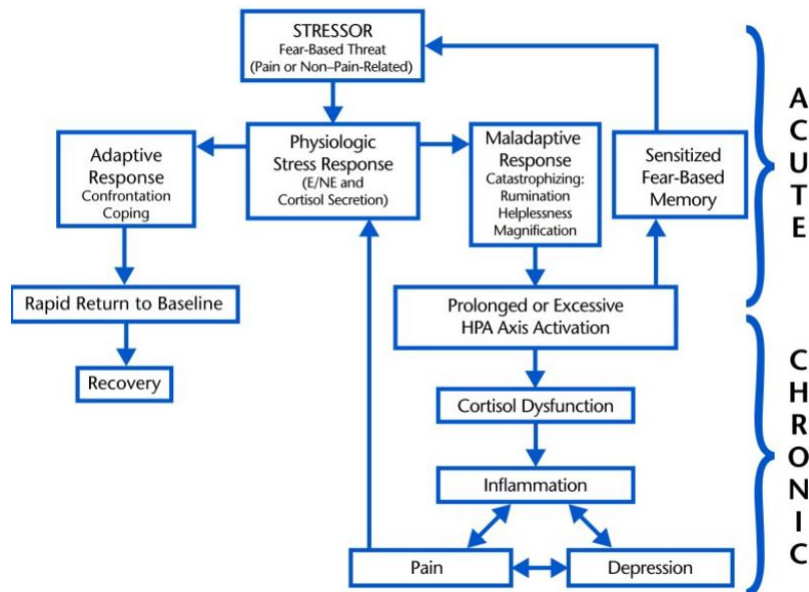


Slika 2. HHA regulira sekreciju kortizola

Kada dobro funkcionira, ovaj mehanizam smanjuje bol i regulira upalni odgovor. Međutim, dugotrajni bol i stres mogu smanjiti sposobnost tijela da regulira upalni odgovor. U dugotrajnom stresu i/ili bolu, stalna proizvodnja kortizola dovodi do rezistencije u glukokortikoidnim receptorima. Posljedično, povratne informacije o hipotalamusu su oslabljene i kortizol gubi sposobnost da drži upalu pod kontrolom. Neki ljudi s dugotrajnim bolom imaju viši nivo upalnih medijatora u krvi, što može pridonijeti depresiji, anksioznosti i problemima sa spavanjem.

I hormon rasta direktno utiče na staničnu aktivnost i metabolizam bjelančevina, ugljikohidrata i masti. Bol povećava izlučivanje hormona rasta, što pridonosi povećanju razine glukoze u krvi i rezistencije na inzulin. Nedostatak hormona rasta uzrokuje mišićnu slabost i umor, što su također simptomi sindroma bola koji se naziva fibromialgija i utvrđeno je da ljudi s fibromialgijom imaju niži nivo ovog hormona, a njegovom supstitucijom smanjuje se bol i poboljšava kvalitet života.

Bol je sam po sebi stres, a neprilagođeni odgovor na akutni bol može pojačati iskustvo bola i uvjetovati senzibilizirani fiziološki odgovor na stres, na podražaje koji izazivaju bol. Pretjerana, produžena ili ponavljajuća aktivacija senzibiliziranog odgovora na stres, na bolove ili stresore koji nisu povezani s bolom, mogu inicirati ili pogoršati bol i invalidnost. Iako je veza između bola i stresa široko prihvaćena, osnovni neuroendokrini mehanizmi koji su uključeni manje su razumljivi.



Slika 3. Aktivacija HTPA osovine bolnim stimulusom

Lokalni i sistemski odgovor organizma na bolni stimulus

Održavanje života omogućeno je održavanjem kompleksnog dinamičkog ekvilibrija ili homeostaze koja je konstantno izložena djelovanju kako vanjskih tako i unutrašnjih sila koje djeluju kao stresori. Inflamacija je stereotipni, obično lokalni odgovor organizma praćen sistemskim znacima različitog intenziteta, inducirana oštećenjem tkiva ili destrukcijom. Njen glavni cilj je da uništi, ublaži ili eliminira provocirajuće nokse ili da ograniči zahvaćeno tkivo s pratećom reparacijom defekta. Inflamatorni odgovor predstavlja biohemijske i ćelijske procese koji se javljaju u vaskulariziranom tkivu kao odgovor na povredu ili djelovanje infektivnog agensa. Obuhvata niz događaja od temeljne važnosti za sposobnost ljudskog organizma da se zaštiti od štetnih i infektivnih agenasa. Inflamatorni odgovor obuhvata koordiniranu interreakciju lokalnih ćelija u tkivima (makrofagi, mastociti, fibroblasti), vaskularnih endotelnih ćelija, medijatorskih sistema plazme, leukocita). Skup svih reakcija koje nastaju u organizmu kao odgovor na djelovanje stresnog agensa označavaju se kao inflamatorni odgovor organizma koji ima za cilj uništiti, ublažiti ili eliminirati štetnu noksu i reparirati oštećeno tkivo. Inflamatorna reakcija sastoji se od:

- vazodilatacije, kojom se omogućava dotok veće količine krvi u ciljno tkivo i povećava snabdijevanje inflamatornim ćelijama, medijatorima i faktorima koji su neophodni za odvijanje inflamatornog procesa;

- povećane permeabilnosti kapilarnog zida kojom je omogućen prelazak difuzibilnih komponenti inflamatorne reakcije u ciljno tkivo;
- migracije ćelija (makrofaga, limfocita, neutrofila) u ciljno tkivo – infiltracija je uzrokovana i regulirana hemotaksijskim stimulusima;
- promjene biosintetičkih, metaboličkih i kataboličkih profila mnogih organa (jetra, slezena, limfno tkivo);
- aktivacije imunološkog sistema uključujući i ćelije i enzimske sisteme u plazmi (komplement, koagulacija); što je oštećenje tkiva veće to je i aktivacija imunog sistema snažnija.

Lokalni znaci inflamacije – toplina, crvenilo, otok, bol i poremećena funkcija su posljedica spomenutih promjena.

Ukoliko inflamatorna reakcija organizma nije lokalizirana, nego obuhvata cijeli organizam, govorimo o *sistemskom inflamatornom odgovoru organizma* (engl. *systemic inflammatory stress response*). Sistemski inflamatorni odgovor organizma odraz je djelovanja kompleksa unutrašnjih medijatora reakcije akutne faze. Kriteriji za dijagnozu sindroma sistemskog inflamatornog odgovora organizma (SIRS) dogovoreni su na Konferenciji Američkog udruženja torakalnih liječnika i Udruženja intenzivne medicine 1992. godine. SIRS kriteriji podrazumijevaju:

- tjelesnu temperatura višu od 38 °C ili nižu od 36 °C;
- srčanu frekvencu veću od 90 otkucaja u minuti;
- respiratornu frekvencu veću od 20 udisaja u minuti ili PaCO₂ manji od 32 mmHg (4,3 kPa)
- abnormalne vrijednosti leukocita (>12,000/μL ili <4,000/μL ili >10% nezrelih formi).

Za dijagnozu SIRS-a potrebno je prisustvo dviju ili više varijabli. SIRS je nespecifična reakcija uzrokovana akutnom opasnošću po organizam, koja dovodi do odbrambene reakcije organizma s ciljem lokaliziranja i eliminacije endogenog ili egzogenog inzulta. U odnosu na reakciju akutne faze, SIRS je kompleksnija i intenzivnija reakcija. SIRS je nespecifičan i može biti uzrokovan ishemijom, inflamacijom, traumom, infekcijom, ili kombinacijom nekoliko inzulta. Bez obzira na uzročni faktor, SIRS ima iste patofiziološke karakteristike s minimalnim razlikama u početnim fazama. Inflamacija je odgovor organizma na nespecifični inzult koji potječe od hemijskog, traumatskog ili infektivnog stimulusa. Inflamatorna kaskada je

kompleksan proces koji obuhvata humoralni i celularni odgovor, komplement i citokinsku aktivnost. Odnos između ovih kompleksnih interakcija i SIRS-a najbolje je sažeo Bone prikazavši ih kroz tri faze.

1. Faza I – Nakon djelovanja inzulta, produciraju se lokalni citokini s ciljem započinjanja inflamatornog odgovora i aktiviranje retikuloendotelnog sistema.
2. Faza II – Male količine lokalnih citokina oslobađaju se u cirkulaciju kako bi poboljšali lokalni odgovor. Ovo dovodi do stimulacije faktora rasta i aktiviranja makrofaga i trombocita. Ovaj odgovor akutne faze je dobro kontroliran padom proinflammatoryh medijatora i oslobađanjem endogenih antagonista. Cilj je održavanje homeostaze.
3. Faza III – Integritet homeostaze nije očuvan i nastaje značajna sistemska reakcija. Oslobađanje citokina dovodi prije do destrukcije nego do protekcije. Posljedica ovoga je aktivacija brojnih humoralnih kaskada i aktivacija retikuloendotelnog sistema i gubitak cirkulatornog integriteta. Ovo vodi u disfunkciju organa (Bone i sar., 1992; Street i sar., 2000; Fung i sar., 2008).

Patofiziologija SIRS-a

Trauma, inflamacija ili infekcija dovode do aktiviranja inflamatorne kaskade. Tkivni makrofagi, monociti, mastociti, trombociti i endotelne ćelije mogu producirati različite citokine. Prvo se oslobađaju citokini tkivni nekrotizirajući faktor – α (TNF- α) i interleukin 1 (IL-1) i započinju nekoliko kaskada. Oslobađanje IL-1 i TNF- α (ili prisustvo endo ili egzotoksina) dovodi do cijepanja inhibitora nuklearnog faktora-k B (NF-k B). Kada je inhibitor otklonjen, NF-k B inicira produkciju mRNA koja inducira produkciju ostalih proinflammatoryh citokina. Ako je SIRS induciran virusnom infekcijom, glavni stimulus je interferon gama (IFN γ) oslobođen iz ćelija inficiranih i razorenih virusom. IL-6, IL-8 i IFN γ su primarni proinflammatory medijatori inducirani sa NF-k B. Istraživanja *in vitro* pokazala su da glukokortikoidi djeluju inhibirajući NF-k B. TNF- α i IL-1 se oslobađaju u velikim količinama unutar jednog sata od djelovanja inzulta i imaju i lokalne i sistemske efekte, odgovorni su za porast tjelesne temperature i oslobađanje stres hormona (noradrenalin, vazopresin, aktiviranje renin-angiotenzin sistema). Ostali citokini, naročito IL-6, stimuliraju oslobađanje proteina akutne faze, kao što je C-reaktivni protein (CRP). Infekcija u odnosu na traumu uzrokuje veće oslobađanje TNF- α , što dovodi i do većeg oslobađanja IL-6 i IL-8. Ovime se objašnjava zašto

je u infekciji tjelesna temperatura viša nego nakon traume. Proinflammatorni citokini djeluju ili direktno na tkivo ili preko sekundarnih medijatora kojima se aktivira koagulacijska kaskada, sistem komplementa, oslobađa azotni oksid, faktor aktivacije trombocita, prostaglandini i leukotrieni. Brojni su proinflammatorni polipeptidi koji učestvuju u komplementnoj kaskadi. Dosta su proučavane C3a i C5a komponente komplementa koje direktno doprinose dodatnom oslobađanju citokina i uzrokuju vazodilataciju i porast vaskularne permeabilnosti. Prostaglandini i leukotrieni započinju endotelno oštećenje, što vodi u organsku disfunkciju. Za razvoj SIRS-a veoma je značajno razumijevanje korelacije između inflamacije i koagulacije. IL-1 i TNF- α direktno djeluju na površinu endotela dovodeći do ekspresije tkivnog faktora. Tkivni faktor započinje produkciju trombina i time potiče koagulaciju, a i sam je proinflammatorni medijator. Fibrinoliza je smanjena djelovanjem IL-1 i TNF- α na produkciju inhibitora aktivacije plazminogena. Proinflammatorni citokini, također, cijepaju antiinflamatorne medijatore antitrombin i aktivirani protein C (APC) koji su normalno prisutni u plazmi. Ova koagulacijska kaskada dalje vodi u nastanak komplikacija u smislu pojave mikrovaskularnih tromboza, uključujući i organsku disfunkciju. U ovoj koagulacijskoj kaskadi značajnu ulogu ima i sistem komplementa. Kumulativni efekt ove inflamatorne kaskade je nestabilno stanje s dominacijom inflamacije i koagulacije. Prokoagulantna aktivnost, koja je uzrokovana infekcijom, uopćeno je izraženija nego kada je uzrokovana traumom.

Uticaj bola na raspoloženje

Bol također pokreće emocionalne reakcije koje budu pokrenute impulsima iz različitih područja korteksa, amigdala, hipotalamusa, raznih struktura moždanog stabla i nerava u silaznom modulacijskom sistemu. Ovisno o okolnostima, anksioznost i depresija mogu ili povećati ili smanjiti bol. Visok nivo prijetnje izaziva snažne emocije, poput straha ili intenzivne tjeskobe, što dovodi do stanja visoke uzbuđenosti, svjesnosti i/ili budnosti, što zauzvrat smanjuje osjetljivost na bol. Nizak ili umjeren nivo prijetnje uzrokuje manje intenzivan odgovor, poput anksioznosti ili depresije na niskom nivou, što uzrokuje nisko do umjereno stanje uzbuđenja u kojem se lakše osjeća bol.

Procjena raspoloženja je važan dio holističke procjene bola. Anksioznost i depresija otežavaju upravljanje akutnim i hroničnim bolom. Preoperativna procjena i psihološka podrška koja pomaže pacijentima da razviju učinkovite strategije suočavanja pomoći će ublažiti postoperativni bol.

Zaključak

Neliječeni bol dovodi do narušavanja homeostaze, ali isto tako, neliječeni akutni bol prelazi u hronični oblik te tada prestaje biti simptom, već postaje bolest. Bol izaziva niz međusobno povezanih promjena u nekoliko organskih sistema. U akutnoj fazi, većina bolnih impulsa je prilagodljiva i korisna, ali dugoročno gledano, svi su potencijalno štetni, posebno u bolesnika čije su rezerve ionako niske. Adekvatno i pravovremeno ublažavanje bola stoga je presudno.

Bol često uzrokuje prepoznatljive fiziološke i promjene u ponašanju, ali izostanak tih promjena ne znači odsutnost bola. Obično će ljudi koji osjećaju akutni bol imati povišenu brzinu otkucaja srca, krvni pritisak i brzinu disanja; mogu se tresti ili drhtati, imati blijedu kožu. Što su jači bolovi, to su ti znakovi i simptomi vidljiviji. Hronični bol obično ne prate fiziološke ili promjene ponašanja, ali one će se pojaviti tokom pogoršanja. Takve promjene također se mogu povezati sa stanjem i liječenjem osobe, što ih čini nepouzdanim pokazateljima, pa je od vitalne važnosti redovno procjenjivati bol.

Složenost fiziologije bola otežava upravljanje nekim bolovima od drugih. Dobro upravljanje bolom, temeljeno na zdravom razumijevanju fizioloških učinaka bola, bitan je element njege. Razumijevanje fiziologije bola pomoći će u odabiru i kombinaciji najučinkovitijih intervencija.

Skraćenice

FAM – *fear-avoidance model*

CNS – centralni nervni system

HHA – hipotalamo-hipofizno-adrenalna osovina

TSH – tireostimulirajući hormon

LH – luteinizirajući hormone

FSH – folikulostimulirajući hormon

MSH – melanostimulirajući hormon

ACTH – adreno-kortikotropni hormon

STH – somatotropni hormon

ADH – antidiuretski hormon

TRH – tireotropin-oslobađajući hormon

CRH – kortikotropin-oslobađajući hormon

GHRH – hormon koji oslobađa hormon rasta
LRH – lutein-oslobađajući hormon
PIH – prolaktin-inhibirajući hormon
AVP – arginin vazopresin
TNF – *tumor necrosis factor*
IL – interleukin
NSAID – nesteroidni protuupalni lijekovi
PAF – primarno aferentno vlakno
GABA – gama-amino-buterna kiselina
TENS – transkutana električna stimulacija nerva
SNS – simpatički nervni system
CNS – centralni nervni system
SIRS – *systemic inflammatory stress response*
CRP – C-reaktivni protein
APC – aktivirani protein C
IFN – interferon

Literatura

1. Blackburn-Munro G, Blackburn-Munro R. Pain in the brain: are hormones to blame? *Trends Endocrinol Metab.* 2003;14:20–27.
2. Gerdle B et al. Signs of ongoing inflammation in female patients with chronic widespread pain: a multivariate, explorative, cross-sectional study of blood samples. *Medicine.* 2017; 96: 9, e6130.
3. Greisen J et al. Acute pain induces insulin resistance in humans. *Anesthesiology,* 2001; 95: 3, 578.
4. Hannibal KE, Bishop MD. Chronic stress, cortisol dysfunction, and pain: a psychoneuroendocrine rationale for stress management in pain rehabilitation. *Phys Ther.* 2014;94(12):1816-1825. doi:10.2522/ptj.20130597
5. Jankord R, Herman JP. Limbic regulation of hypothalamo-pituitary-adrenocortical function during acute and chronic stress. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1148:64–73.
6. McMahon SB et al. Crosstalk between the nociceptive and immune systems in host defence and disease. *Nature Reviews Neuroscience,* 2015; 16: 389–402.

7. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*, 1965; 150: 971–979.
8. Middleton C. Understanding the physiological effects of unrelieved pain. *Nurs Times*. 2003 Sep 16-22;99(37):28–31.
9. Smajić J. Klinički značaj parametara koagulacije u procjeni inflamatornog odgovora organizma hirurških pacijenata. Doktorska disertacija. 2014. Tuzla, Medicinski fakultet Univerziteta u Tuzli.
10. Swift A. Understanding pain and the human body's response to it. *Nursing Times* [online], 2018; 114: 3, 22–26
11. Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res*. 2002;53:865–871.
12. Uceyler N et al. Mode of action of cytokines on nociceptive neurons. *Experimental Brain Research*, 2009; 196: 1, 67–78.
13. Wiech K, Tracey I. The influence of negative emotions on pain: behavioral effects and neural mechanisms. *Neuroimage*. 2009 Sep;47(3):987–94. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.05.059. Epub 2009 May 28. PMID: 19481610.

Kardijalni bol

Jasmin Čaluk

Kardijalni bol najčešće je prouzrokovan koronarnom bolešću, a može se javljati i kod oštećenja velikih vaskularnih struktura (npr. aorte), kao i nadražaja perikarda. Drugi uzroci kardijalnog bola su vrlo rijetki. Neki, pak, kardijalni poremećaji koji se često sreću u kliničkoj praksi, ne uzrokuju bol. Takvi su: srčano popuštanje, valvularni poremećaji i sl.

Koronarna bolest kao uzrok bola

Koronarna bolest jedan je od vodećih uzroka smrtnosti i pobolijevanja u razvijenim, a naročito u zemljama u razvoju. Imajući u vidu da je posrijedi skupina poremećaja koji se mogu uspješno i efikasno liječiti, a da pritom od te vrste poremećaja obolijeva visok postotak stanovništva, farmaceutska i industrija medicinskih uređaja izrazito su motivirane za napredak u tretmanu ovih bolesti. Ta motivacija, zajedno s entuzijazmom medicinskih profesionalaca, dovela je do znatnog smanjenja smrtnosti i onesposobljenosti zbog koronarne bolesti u razvijenim zemljama. Istovremeno, sistematično provođenje programa prevencije smanjuje i stopu pobolijevanja od ovih poremećaja. U zemljama u razvoju donekle se kasni s ovim programima, ali je jasno da se i u njima bilježi napredak.

Koronarna bolest ispoljava se u vidu triju osnovnih kliničkih slika: akutnog infarkta miokarda, *anginae pectoris* i ishemijske srčane slabosti. Najčešći uzrok koronarne bolesti je koronarna ateroskleroza, iako se koronarna bolest, pa i bolni sindrom koronarnog porijekla, može javiti i u drugim, neaterosklerotskim poremećajima: vazospazmu, mikrovaskularnoj disfunkciji, zloupotrebi nekih narkotika, emboliji u koronarni sistem, upalnoj bolesti arterija itd.

Ateroskleroza je hronični upalni proces u subendotelnom sloju zidu arterija (u ovom slučaju, koronarnih) kompliciran odlaganjem holesterola, kalcija, fragmenata staničnog raspada (fr. *debris*), migracijom glatkih mišićnih stanica u subendotelnu regiju i infiltracijom upalnih stanica. Ovakvi lokalizirani, a u nekim slučajevima i difuzni depoi stanica, fragmenata i produkata metabolizma, dovode do zadebljanja subendotelnog sloja. Odbrambeni mehanizmi remodeliranja žile isprva potiskuju ova subendotelna zadebljanja centrifugalno, pa ateroskleroza progredira, često i godinama, bez opstrukcije arterijskog protoka. Nakon iscrpljivanja tih odbrambenih kapaciteta i dostizanja nemogućnosti da se daljnje nakupljanje i mikroinflamacija potiskuju van lumena arterije, progresivno zadebljavanje ovih nakupina –

aterosklerotskih plakova (od *plaque* – fr. *ploča*) napreduje ka lumenu arterije i počinje ga sužavati, ometajući arterijski protok. Smanjenje poprečnog presjeka koronarne arterije (stenozama) do oko 50% rijetko će prouzrokovati ishemiju miokarda distalno od plaka, ali pri stenozama 50% i više povećava se mogućnost razvoja koronarne ishemije, naročito u okolnostima povećanih zahtjeva miokarda za kisikom i hranjivim tvarima, npr. u tjelesnom naporu. Ishemija miokarda uzrok je torakalnog bola u angini pektoris. Takva intermitentna miokardna ishemija postaje izraženija pri stenozama od 70% i više, što je obično i prag za mehaničku revaskularizaciju miokarda, naravno, ovisno o kliničkim okolnostima i tehničkim mogućnostima. Anginozni bol naročito je izražen pri stenozama od 90% i više. U progresiji ateroskleroze, na površini aterosklerotskog plaka formira se „kapa“ koja subendotelni sadržaj odvaja od lumena arterije i krvi. Ateroskleroza u fazi progresije može ići u smjeru stabilizacije ili u smjeru komplikacije. Stabilizacija se karakterizira formiranjem čvrste i debele kape plaka, koja je i mehanički otporna. Tako se formira fiksna koronarna stenozama koja obično korelira s kliničkom slikom stabilne angine pektoris ili ishemijske srčane slabosti. No, moguća je i progresija koronarne ateroskleroze karakterizirana formiranjem tankog pokrova aterosklerotskog plaka, čija je mehanička i metabolička otpornost niska. Stoga je moguća disrupcija (puknuće) ovog pokrova (kape), čime se krvotoku ekspozira subendotelna struktura plaka. Čim krv dođe u kontakt s nekom površinom koja nije endotel, a to je u ovim okolnostima unutrašnjost aterosklerotskog plaka, aktiviraju se mehanizmi koagulacije krvi i agregacije trombocita. Formiranje tromba brzo napreduje i dovodi do nagle, parcijalne ili potpune opstrukcije koronarnog protoka, što klinički korelira sa slikom akutnog koronarnog sindroma.

Mehanizam kardijalnog bola u koronarnoj bolesti često je rezultat ishemijskih epizoda koje pobuđuju hemosenzitivne i mehanoreceptivne receptore u srcu. Ishemijske epizode oslobađaju spektar hemikalija, uključujući adenzin i bradikinin, koje ekscitiraju receptore simpatičkih i vagalnih aferentnih puteva, šaljući do mozga signal ekscitacije, koji mozak dešifrira kao bol. Iako postoje i drugi putevi transmisije kardijalnih bolnih signala, najbitniji je vjerojatno spinotalamički put – ekscitacija stanica spinotalamičkog puta u gornjim torakalnim i nižim cervikalnim segmentima, izuzev segmenata C7 i C8, doprinosi anginoznom bolu koji se osjeti u prsima i ruci. Kardijalne vagalne aferentne niti imaju sinapse u *nucleus tractus solitarius medule* i onda silaze da ekscitiraju gornje stanice cervikalnog spinotalamičkog trakta. Ova inervacija doprinosi anginoznom bolu koji se osjeti u vratu i vilici. Spinotalamički trakt projicira se u medijalni i lateralni talamus i, prema studijama pozitronske emisijske

tomografije, aktivira nekoliko kortikalnih areja, uključujući prednji cingulatni girus, lateralni bazalni frontalni korteks i meziofrontalni korteks.

Akutni koronarni sindrom

Akutni koronarni sindrom javlja se u trima oblicima: instabilna angina, akutni infarkt miokarda koji u elektrokardiogramu (EKG) nije praćen elevacijom ST-segmenta – NSTEMI (ne-ST-elevacijski miokardni infarkt) i akutni infarkt miokarda koji je u EKG-u praćen elevacijom ST-segmenta – STEMI (ST-elevacijski miokardni infarkt).

1. Akutni infarkt miokarda sa ST-elevacijom u elektrokardiogramu

Akutni ST-elevacijski miokardni infarkt (STEMI) nastaje nakon puknuća kape aterosklerotičkog plaka, pri čemu se na toj površini brzo akumuliraju aktivirani trombociti. Njihova agregacija, kao i aktivacija sistema koagulacije krvi, rapidno napreduje u lumenu koronarne arterije i ubrzo ga potpuno zatvori, blokirajući protok krvi distalno od mjesta incidenta. Nagli prestanak protoka krvi ima za posljedicu nekrozu miokardnih stanica, pri čemu se unutarstanični sadržaj „izlije“ u cirkulaciju, što je temelj laboratorijske dijagnostike miokardnog infarkta – u krvi se detektiraju prvo nespecifični mioglobin, vrlo brzo potom i visokospecifični kardijalni troponin, zatim miokardna forma kreatin kinaze (CK-MB, od engl. creatin-kinase – *myocardial body*), nešto kasnije aspartat-aminotransferaza (AST) i alanin-aminotransferaza (ALT), a još kasnije laktat-dehidrogenaza (LDH). Potpuna opstrukcija koronarnog protoka ima za posljedicu leziju miokarda, koja često, iako ne uvijek, obuhvata čitavu debljinu miokardnog zida, što je razlog zbog kojeg se ovaj tip infarkta ranije nazivao transmuralnim. Ishemija, potom lezija, a onda i nekroza miocita, mijenjaju njihovu električku aktivnost, pa nastaju promjene u EKG-u, od kojih je najupadljivija tzv. „struja lezije“ – elevacija ST-segmenta u odgovarajućim odvodima. Tako je ovaj tip infarkta i dobio ime. Varijacija ovih promjena u EKG-u je proširenje QRS-kompleksa koje formira sliku novonastalog bloka grane. U ehokardiogramu postaje vidljiv segmentni poremećaj kinetike miokarda koji progresivno napreduje, od asinergije, preko hipokinezije, do akinezije, a u nekim slučajevima i diskinezije zahvaćene regije. Neposredno nad infarciranim miokardom javlja se i jak nadražaj perikarda koji kasnije može progredirati u epistenokardični perikarditis. No, i bez te progresije, perikardni nadražaj smatra se značajnim elementom u nastanku torakalnog bola koji se javlja pri akutnom infarktu miokarda – perikard je, naime, vrlo bogat nervnim završecima koji prenose osjet bola. Sam miokard nema ovu vrstu inervacije, ali smatra se da,

kako je već pojašnjeno, ishemija i potom nekroza miocita može doprinijeti pojavi infarktne bola. Infarkt miokarda je visokosmrtonosan.



Slika 1. Perkutana koronarna intervencija u STEMI; stanje prije implantacije stenta s totalnom okluzijom cirkumfleksne koronarne arterije i stanje nakon implantacije stenta s rekanaliziranom cirkumfleksnom koronarnom arterijom Autor: Jasmin Čaluk

Od značaja za tretman, slika STEMI navodi kliničare da se poduzmu karakteristični koraci u tretmanu ovog stanja. Idealno: urgentna koronarna angiografija i perkutana koronarna intervencija (PCI, od engl. *percutaneous coronary intervention*) s implantacijom jednog ili više koronarnih stentova (slika 1). Vrijeme je u ovim okolnostima iznimno važno i PCI je efektivnija u liječenju što se prije poduzme. Odlaganje intervencije rezultira povećanjem mogućnosti trajnog i obimnog oštećenja miokarda, kasnijeg tjelesnog onesposobljenja zbog zaostale niske ejijske frakcije lijevog ventrikula, mogućnosti pojave reinfarkta, pa i smrtnog ishoda. Najveća je dobit ako se intervencija otpočne unutar 3 sata od početka simptoma, značajna korist za pacijenta može se očekivati i u prvih 6 sati, a moguća je korist i do 24 sata od početka tegoba. Ukoliko ne postoji mogućnost da se brzo pristupi PCI, alternativa je fibrinoliza: intravensko ordiniranje medikamenata poput rekombiniranog tkivnog aktivatora plazminogena, reteplaze, alteplaze, streptokinaze ili urokinaze. Fibrinolitici aktiviraju plazminogen u krvi pretvarajući ga u plazmin, a ovaj enzimatski cijepa fibrinske niti u formiranom ugrušku (otud i naziv: fibrinoliza, sinonim: tromboliza). Kako se tromb od svog nastanka ubrzano organizira i postaje čvršći i otporniji, kašnjenje s fibrinolizom od 6 sati i više nakon nastanka prekordijalnog bola značajno smanjuje mogućnosti reperfuzije koronarne arterije, iako su određene koristi moguće i unutar prvih 24 sata. Danas, smjernice za tretman infarkta miokarda preporučuju da se brza

koronarna angiografija (koronarografija) učini i nakon naizgled uspješno sprovedene fibrinolize, jer je sasvim moguće da i tad postoje zaostaci materijala koji ometaju koronarni protok i mogu dovesti do novih koronarnih incidenata. Nakon završene reperfuzije koronarne arterije, pacijentima se preporučuje trajna medikamentna terapija koja povećava izgleda za bolje dugoročno preživljavanje, a smanjuje stopu novih koronarnih incidenata. Ta terapija obuhvata antitrombocitne lijekove (isprva u vidu dvojne antitrombocitne terapije: acetilsalicilna kiselina u kombinaciji s prasugrelom, tikagrelorom ili klopido-grelom, a kasnije sama acetilsalicilna kiselina doživotno), statine, tj. inhibitore hidroksimetil-glutaril-koenzim A reduktaze, kao i inhibitore angiotenzin-konvertaza enzima ili blokatore receptora angiotenzina-II. Ovi medikamenti svojim direktnim indirektnim i metaboličkim djelovanjem mijenjaju nabolje prognozu pacijenata nakon akutnog infarkta. Ako pacijent ima i postinfarktne srčane slabosti, terapiji se pridodaju beta-blokatori i eventualno inhibitori neprilizina i/ili antagonisti aldosterona za poboljšanje preživljavanja i sistoličke funkcije, kao i eventualno drugi medikamenti koji ublažavaju tegobe, a ne utječu direktno na dugoročnu prognozu.

Klasična literatura navodi smrtnost od infarkta od oko 30%, od čega polovina pacijenata umire u prvih sat vremena, prije nego uopće stignu do bolničke ustanove – obično od malignih ventrikularnih aritmija ili, nešto rjeđe, od mehaničkih komplikacija, poput rupture miokarda. Preostalih 15% umire u bolnici ako se tretiraju konvencionalnim, konzervativnim medikamentnim metodama. No, uvođenje primarne PCI s urgentnom implantacijom koronarnih stentova u rutinsku praksu liječenja akutnog infarkta miokarda drastično je reduciralo bolničku smrtnost i svelo je na oko 5%, a u centrima s dobro utreniranim intervencijskim timovima i velikim brojem slučajeva, i na samo 2%.

Karakteristike torakalnog bola koji je posljedica STEMI infarkta izrazito variraju u prezentaciji. Većina pacijenata zadobije naglo nastali, razarajući bol pod sternumom koji ne popušta na primjenu nitroglicerina. Bol se nerijetko širi u susjedne regije: ka vratu i donjoj vilici, u jedno ili oba ramena i niz lijevu ili obje ruke. U slučaju dijafragmalnog infarkta, bol može iradirati i prema epigastriju. Aktivacija vagusa pri okluziji desne koronarne arterije ili posteriorne descendente grane, koja je nekad i ogranak cirkumfleksne koronarne arterije, može dovesti do konkomitantnih tranzitornih srčanih blokova, nekad i do potrebe za implantacijom privremenog elektrostimulatora srčanog ritma (engl. *pacemaker*). Istovremeno, snažna aktivacija vagusa zna inicirati mučninu i povraćanje uz ovu lokalizaciju infarkta, pa se isti često zamijeni s gastroenteralnim tegobama. Infarkti posteriornog zida nekad se javljaju s bolovima među plečkama. U rijetkim slučajevima može se javiti samo bolnost u ruci ili u

radiokarpalnom zglobu. Bol koji pacijent pri infarktu (ali i angini pektoris) locira u ramenu ili ruci posljedica je karakteristične intervencije srca: pojednostavnjeno rečeno, iz istih osnova polaze nervi za srce i ruke još tokom embriofetalnog razvoja. Rastom jedinke, srce se spušta u torakalnu duplju, ali nervi za ruke i srce i dalje imaju istu osnovu, pa mozak percipira kardijalnu bol kao bol koji potječe iz regije ruke. Ovo je, također, čest uzrok zabune kliničara. Stoga je od iznimne važnosti pri sumnji na koronarne incidente ili nerazjašnjenom bolu u vratu, vilici, ramenima ili rukama, kao i bolu u epigastriju, snimiti EKG i iz uzorka krvi analizirati markere miokardnog oštećenja, npr. kardijalni troponin. Infarktni bol traje svakako preko 5 minuta i može potrajati znatno duže. No, postoji mogućnost i jenjavanja bolnih senzacija, naročito ako endogenim fibrinolitički mehanizmi rekanaliziraju koronarnu arteriju i uspostave koronarni protok. Nekad postoje intermitentne okluzije i reperfuzije dok se međusobno bore protrombotički i fibrinolitički procesi, što klinički korelira s intermitentnim prekordijalnim bolom. U velikom broju slučajeva STEMI, infarktni bol popušta tek s mehaničkom rekanalizacijom koronarne arterije (PCI) ili uspješnom medikamentnom fibrinolizom.

Zbrinjavanje infarktnog bola u idealnim okolnostima, kao i za druge vrste bolova, podrazumijeva tretman uzroka bola. Dakle, reperfuzijom miokarda rekanalizacijom okludirane koronarne arterije bol jenjava i ubrzo sasvim prestaje. To se najjasnije vidi kad je pacijent na kardioangiografskom stolu, podvrgnut primarnoj PCI: prekordijalni bol gotovo trenutno nestaje s uspješnom rekanalizacijom okludirane arterije i uspostavom brzog antegradnog protoka krvi. No, u prvoj fazi, dok pacijent ne dođe do kateterizacijskog laboratorija, na bol se može djelovati jakim direktnim analgetikom (morfij) i pomoćnim sredstvima koja ublažavaju ishemijsku: antitrombotička terapija, kisik i nitrati.

Morfij se u STEMI ordinira u dozi 4–8 mg intravenski (i. v.), pritom u starijih pacijenta treba razmotriti nižu dozu, npr. 2–5 mg. Doza 2–8 mg i. v. može se potom ponavljati svakih 5–15 minuta, po potrebi. Kontraindikacije za ordiniranje morfija su poznata alergija, letargija, hipotenzija i bradikardija. Morfij se smatra analgetikom izbora u STEMI, a ako je nedostupan, alternativno se mogu ordinirati i drugi analgetici.

Antitrombotička terapija podrazumijeva primjenu acetilsalicilne kiseline 300 mg. Smatra se da bi pacijenti odmah trebali biti usmjereni na urgentnu koronarnu angiografiju i potom primarnu PCI, pa se mogu dodatno premedicirati i inhibitorom P₂Y₁₂ trombocitnih receptora, a opcije su: a) prasugrel u inicijalnoj dozi od 60 mg peroralno – kasnije će se nastaviti 10 mg dnevno, b) tikagrelor u inicijalnoj dozi od 180 mg peroralno – kasnije će se nastaviti 2 x 90 mg, ili c)

klopidogrel u inicijalnoj dozi 600 mg – kasnije će se nastaviti u dozi 1 x 75 mg. Od velike je pomoći i primjena heparina. Ranije se koristio nefrakcionirani heparin, a danas sve više niskomolekularni heparin, preferabilno enoksaparin, a kao alternativa njemu: fondaparinuks.

Kisik se ordinira u dozi 3–6 l/min, a po nekim protokolima i 8 l/min. Primjenjuje se preko nazalne kanile ili preko zatvorene kisične maske. Ovo naročito ima smisla u hipoksemičnih pacijenata (saturacija kisikom <90%) da bi se povećala opskrba kisikom vitalnih tkiva, poput miokarda, mozga, ali i drugih organa.

Nitrati se najčešće ordiniraju u vidu nitroglicerina, i to kao gliceril-trinitrat i. v. 5 µg/min s titriranjem svakih 5 min po 5–10 µg/min, pazeći da sistolički arterijski tlak ne pada ispod 90 mmHg. Prema nekim studijama, intravenska infuzija nitroglicerina rezultira manjom veličinom infarktne zone, boljom regionalnom i globalnom kontraktilnošću, manjim remodelingom, manjom stopom intrahospitalnih komplikacija, pa čak i manjom smrtnošću, intrahospitalno i u praćenju od godinu dana.

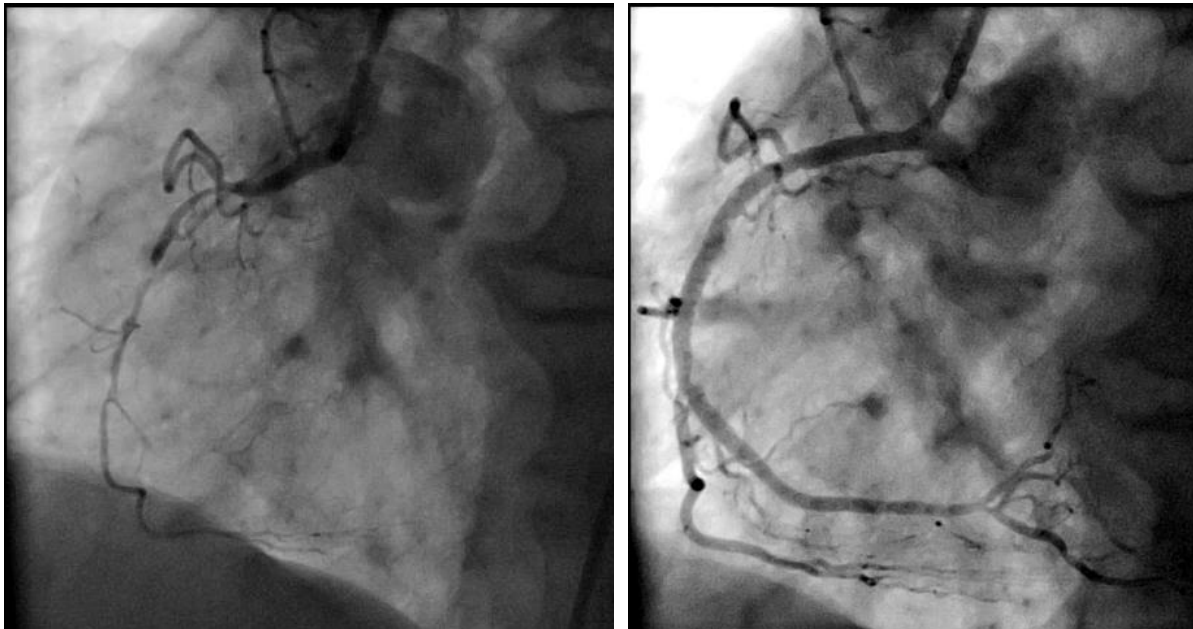
2. Akutni infarkt miokarda bez ST-elevacije u elektrokardiogramu

Akutni ne-ST-elevacijski miokardni infarkt (NSTEMI) karakteriziran je tipičnim kliničkim sindromom prekordijalnog bola, obično visokog intenziteta, a isti se prostire u tjelesnim zonama kao i bol kod STEMI. Simptomi su, u laboratorijskoj dijagnostici, praćeni pojavom markera miokardnog oštećenja u krvi, također kao pri STEMI. No, u elektrokardiogramu u akutnoj fazi nema elevacije ST-segmenta niti novonastalog bloka grane. Druge varijacije u EKG-u mogu biti prisutne, uključujući sve ili samo neke: depresija ST-segmenta, inverzija ili aplatiranost T-vala, bifazan T-val itd. Na razini koronarne cirkulacije mogući su različiti scenariji: intermitentna okluzija koronarne arterije, subokluzija koronarne arterije, multiple okluzije koronarnih arterija na više mjesta uz istovremeno postojanje kolateralne cirkulacije koja ne dopušta pojavu teške ishemije i lezije miokarda, aktivacija kombiniranih aterosklerotskih plakova itd. Međutim, NSTEMI se smatra nedovršenim koronarnim događajem, nakon kojeg, ukoliko se ne poduzme revaskularizacija i optimiziran medikamentni tretman, u većem postotku uslijedi reinfarkt s mogućim ozbiljnim neželjenim ishodom, uključujući i smrtni ishod.

Zbrinjavanje ovog tipa infarkta, za razliku od STEMI, ne vrši se fibrinolizom zbog drukčije patofiziologije dešavanja na koronarnoj razini. Fibrinoliza nije pokazala dobiti za pacijente u preživljavanju niti u smanjenju stope reinfarkta. Koronarna angiografija jest višeg stupnja hitnosti, ali zbog difuzne aktivacije koagulacijskih mehanizama potrebna je adekvatna

antitrombotička premedikacija i, u idealnim okolnostima, prvo klinička stabilizacija. Medikamentno zbrinjavanje NSTEMI je slično medikamentnoj terapiji u STEMI, izuzev, kako je već spomenuto, fibrinolitičke terapije.

Infarktini bol u NSTEMI u inicijalnoj fazi i ovdje se kupira direktnom analgezijom – lijek izbora: morfij, kao i primjenom antitrombotičke terapije (acetilsalicilna kiselina, P₂Y₁₂ inhibitori, heparin – najčešće niskomolekularni, konkretno: enoksaparin ili eventualno fondaparinuks), kisika, nitrata i visokih doza statina, npr. atorvastatin 80 mg ili rosuvastatin 40 mg. Ako se agresivnom medikamentnom terapijom ne stabilizira stanje pacijenta, onda se ubrzava invazivni pristup i pacijent se podvrgava urgentnoj koronarnoj angiografiji i perkutanoj koronarnoj intervenciji (slika 2).



Slika 2. Perkutana koronarna intervencija u NSTEMI, stanje prije implantacije stenta sa subokluzijom desne koronarne arterije i stanje nakon implantacije stenta s rekanaliziranom desnom koronarnom arterijom. Autor: Jasmin Čaluk

3. Instabilna angina pectoris

Instabilna angina pectoris je vrsta angine koja se javlja u formi novonastale angine, pojačavajuće (ital. *crescendo*) angine, angine koja se javlja sve češće i pri sve manjim naporima, nekad i s progresivno većim intenzitetom bola, ili se javlja bez naročite pravilnosti, pa i u mirovanju. Moguće su promjene ST segmenta i T-vala koje su tranzitorne i iščezavaju pri nepostojanju miokardne ishemije, ali u nekih pacijenata ostaje trajna ST-depresija, descendenta ST-spojnika, aplatiranost ili inverzija T-vala i sl. Važna karakteristika ovog

sindroma je izostanak miokardne nekroze, pa stoga u krvi nema patološkog povećanja koncentracija markera miokardnog oštećenja. Ipak, s povećanjem osjetljivosti eseja za detekciju ovih tvari u krvi, sve je manji broj pacijenata koje bi se moglo uvrstiti među one s nestabilnom anginom, a da nemaju barem sitan porast visokosenzitivnog troponina.

Na razini koronarnih arterija, obično je posrijedi dinamika na aterosklerotskom plaku koji može akutno rasti, npr. zbog napuknuća kape plaka i krvarenja u plak, zbog napuknuća kape plaka i agregacije trombocita koji uzrokuju rapidno povećanje intenziteta stenoze, ali ne dovode do abruptne koronarne okluzije, a time ni do nekroze miocita, u nekim slučajevima moguća je i postupna koronarna okluzija, ali s već razvijenim kolateralnim žilama koje osiguravaju kakvu-takvu opskrbu kisikom i hranjivim tvarima i čuvaju miokard od nekroze itd.

Lokalizacija torakalnog bola u instabilnoj angini je kao i kod drugih formi koronarnog bola (lokalizacija već opisana u segmentu o STEMI), ali bol traje kraće nego infarktna (1–2, eventualno do 5 minuta) i povlači se na ordiniranje nitrata.

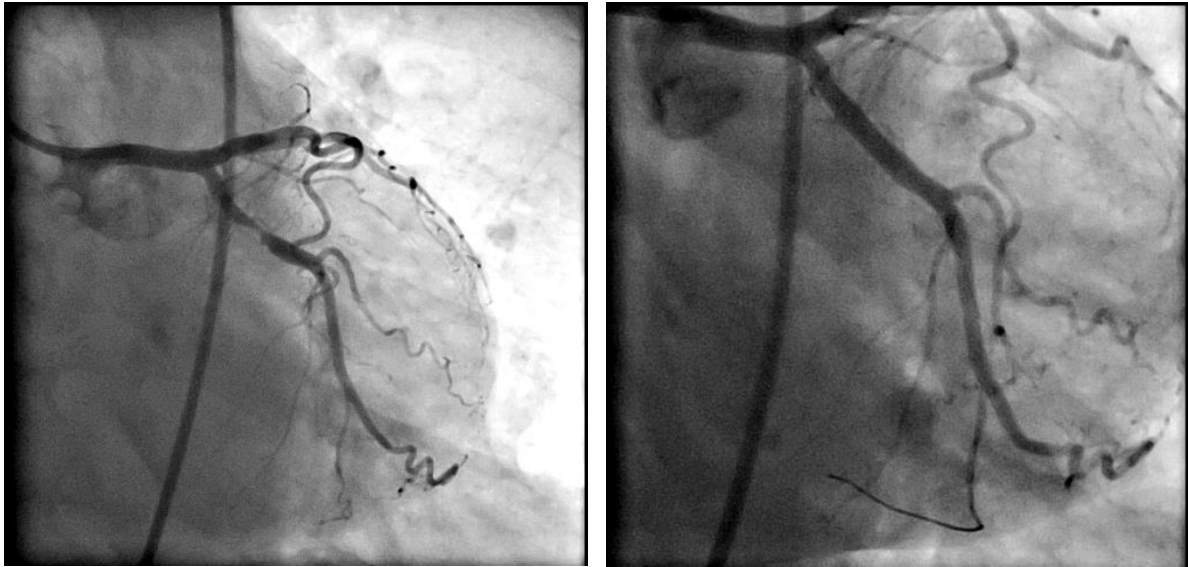
Tretman instabilne angine, koja se zajedno s NSTEMI podvodi pod akutni koronarni sindrom bez ST-elevacije (NSTEAKS – ne-ST-elevacijski akutni koronarni sindrom), praktično je isti kao i kod NSTEMI: pokušati stabilizirati pacijenta medikamentno (i medikacija suštinski kao kod NSTEMI), a ako se u tome ne uspije, uputiti ga na koronarnu angiografiju višeg stupnja hitnosti i potom na revaskularizaciju miokarda.

Hronični koronarni sindrom – stabilna angina pectoris

Hronični koronarni sindrom jedinstveni je naziv koji se danas favorizira u odnosu na ranije sinonime (stabilna koronarna bolest, stabilna ishemijska bolest srca) da bi se naglasila hronična priroda bolesti, ali i da se bude svjesno da sindrom nije obavezno stabilan, već s potencijalom destabilizacije i razvoja akutnog koronarnog sindroma. Vjerovatnost da se to dogodi je niža ako pacijent ima optimiziran medikamentni tretman i korigirane faktore rizika (prestanak pušenja, optimiziran tretman dijabetesa, dobra kontrola nad razinom holesterola, redovne tjelesne aktivnosti, optimalna kontrola hipertenzije itd.). Medikamentni tretman hroničnog koronarnog sindroma je dvojak: a) terapija koja utječe na prognozu, prije svega mortalitet i mogućnost pojave akutnog koronarnog sindroma: antitrombotička terapija, statini i inhibitori angiotenzin-konvertaza enzima ili blokatori receptora angiotenzina II, te b) terapija za olakšanje simptoma (anginoznih tegoba – prekordijalnog bola, zamorljivosti i/ili dispneje provocirane

naporom): nitrati kratkog i dugog djelovanja, beta-blokeri, kalcijski antagonisti i antianginici nove generacije: trimetazidin, ranolazin, ivabradin, nikorandil i dr.

Bol u hroničnom koronarnom sindromu je tipični bol stabilne *anginae pectoris*: nastaje najčešće u širokoj zoni pod sternumom, a može se širiti ka vratu, lijevom, desnom ili oba ramena, lijevoj, desnoj ili objema rukama, ka donjoj vilici ili ka epigastriju. Nekad se javlja samo u ovim sekundarnim regijama. Bol je provociran tjelesnim naporom i to tako da pacijent vremenom može naučiti koji je intenzitet tjelesnih aktivnosti koji će provocirati bolnu nelagodu, npr. na koji se sprat treba popeti do pojave tegoba. Bol je, zbog reaktivnog vazospazma, često jači i ranije se javi pri izlaganju hladnoći. Traje kratko, najčešće 1–2, eventualno do 5 minuta i prolazi s prekidom tjelesne aktivnosti, a ordiniranje nitrata obično ga efikasno otklanja. Nitroglicerina se, u formi lingvaleta ili spreja, ordinira sublingvalno, gdje se nalazi splet vena koje u postavljene vrlo površno pod sluznicu. Sitna molekula nitroglicerina s lakoćom prolazi u krvotok i kad se nađe u cirkulaciji, oslobađajući nitrični oksid, djeluje trojako na smanjenje anginoznog bola: koronarna dilatacija poboljšava koronarni protok i opskrbu miokarda kisikom, venodilatacija smanjuje *preload*, a arterijska dilatacija smanjuje *afterload* ublažavajući metaboličke zahtjeve koji se postavljaju pred miokard. Bol ovog tipa može se u znatnoj mjeri preduprijeti redovnim uzimanjem nitrata dugog djelovanja, beta-blokera, kalcijskih antagonista i nove generacije antianginika. Ultimativno rješenje za uporni anginozni bol s dokazanom ishemijom miokarda i/ili dokazanom redukcijom koronarnog protoka distalno od mjesta stenozе (metodom zvanom *test frakcijske rezerve protoka*) u stabilnoj angini je revaskularizacija miokarda, češće implantacijom koronarnih stentova (slika 3), ali nekad i kardiohirurškom revaskularizacijom miokarda, naravno, ukoliko su detektirane signifikantne koronarne stenozе, a da su koronarne arterije dostupne implantaciji stentova, odnosno da su grafitabilne, ako se planira operacija.



Slika 3. Perkutana koronarna intervencija u hroničnom koronarnom sindromu – stabilnoj angini pektoris, stanje prije implantacije stenta sa značajnom stenozom cirkumfleksne koronarne arterije i stanje nakon implantacije stenta s rekanaliziranom cirkumfleksnom koronarnom arterijom Autor: Jasmin Čaluk

Mehanizam anginoznog bola u kardijalnom sindromu X

Neki pacijenti s tipičnim anginoznim simptomima na koronarnoj angiografiji pokazuju sasvim uredan nalaz s glatkim lumenom koronarnih arterija i brzim antegradnim protokom. Za one kod kojih se pritom utvrdi da imaju metabolički ili EKG dokaz miokardne ishemije, smatra se da imaju mikrovaskularnu disfunkciju. Ovaj poremećaj označen je kao kardijalni sindrom X, koji se karakterizira anginom pri naporu, EKG znacima ishemije na ergometriji, angiografski „čistim“ koronarnim arterijama, a bez drugog prepoznatog uzroka bola u prsima. Jedan dio ove populacije, međutim, kroz nekoliko studija nema metabolički dokaz ishemije. Dio tih pacijenata je ipak pribrojen među one koji imaju miokardnu ishemiju, jer se novijim dijagnostičkim metodama pokazalo da imaju defekte perfuzije na magnetnoj rezonanci, da produciraju markere oksidativnog stresa tokom elektrostimulacijom inducirane angine te da razviju redukciju fosfata bogatih energijom na nuklearnoj magnetnoj spektroskopiji.

No, ima i istraživača koji podržavaju neishemijsku hipotezu o bolu u prsima u pacijenata s normalnim elektrokardiogramom. Ta hipoteza naročito dobiva na snazi demonstriranjem alterirane percepcije bola u pacijenata sa sindromom X. Nekoliko studija koje su istraživale ovaj poremećaj pokazale su u ovih osoba povećanu senzitivnost na bol pri primjeni kardijalnih stimulusa, poput intrakardijalne manipulacije kateterima, ubrizgavanja radiokontrastnog

sredstva, intravenskoj primjeni adenzina, kao i elektrostimulaciji atrija i ventrikula. Dodatne studije sugeriraju abnormalnu percepciju bola kao generalizirani fenomen, pokazujući povećanu senzitivnost na bol pri raznim perifernim stimulusima, uključujući aplikaciju poveske (fr. *tourniquet*) i električnu i termalnu stimulaciju kože.

Mehanizam odgovoran za povećanu senzitivnost na bol u pacijenata sa sindromom X vjerojatno involvira defekt nociceptivnih puteva odgovornih za anginu pektoris. Stimulusi (najvjerojatnije adenzin, iako moguće i neki drugi) aktiviraju nociceptivne receptore u senzornim završecima tankih mijeliniziranih A δ i nemijeliniziranih C-afherentnih vlakana. Ovaj algogeni efekt posredovan je A1-receptorima na perivaskularnim simpatičkim nervima i neovisan je o vazodilatirajućim efektima adenzina posredovanim A2-receptorima. Stimulirana aferentna vlakna za kardijalni bol predominantno idu ka simpatičkim ganglijima C7–T4 i sinaptiraju u dorzalnom dijelu leđne moždine zajedno s drugim pristižućim aferentnim nociceptivnim vlaknima. Zatim se nociceptivna transmisija modulira ovim konvergentnim impulsima i descendentnim neuralnim impulsima. Spinotalamički putevi propagiraju impulse u posteriorni talamus, gdje se javlja daljnja modulacija signala prije kortikalnog prepoznavanja bola u somatosenzornom cingulatnom korteksu. Pretjeran odgovor na eksperimentalnu stimulaciju adenzinom u pacijenata s kardijalnim sindromom X mogao bi objasniti abnormalnost na razini adenzinskog receptora. No, to nije jedini mehanizam, jer specifična inhibicija ovih receptora bamifilinom nije alterirala prag za anginu. S druge strane, stimulacija leđne moždine ublažava tešku anginu u sindromu X, ali koristi od ovog su kompleksne, jer ta metoda također izgleda da ima i antiishemijska svojstva, moguće modulirana alteracijama kardijalne autonomne funkcije. Posljednjih godina pokazalo se da i centralni nervni mehanizmi igraju važnu ulogu u torakalnom bolu u sindromu X: postoji selektivan porast protoka krvi u desni anteriorni insularni korteks u ovih pacijenata nakon dobutaminskog stres-testa. Predložen je mehanizam „neefektivne talamičke kapije“ koji dozvoljava nereguliranu transmisiju nociceptivnih impulsa u korteks, što je obično inhibirano u zdravih individua, pa se fokus pomjerio „sa srca na glavu“.

Uzevši u obzir trenutne dokaze, savremena hipoteza implicira i mikrovaskularnu disfunkciju, ali i alteriranu nociceptivnu percepciju.

Perikardni bol

Perikard ili srčana ovojnica je zatvorena vreća koja ovija srce. Sastoji se iz dvaju slojeva. Parijetalni perikard smješten je s vanjske strane i prelazi na početak velikih krvnih žila. Visceralni perikard sastoji se iz samo jednog sloja mezotelnih stanica koji oblaže vanjsku stranu srca, ka početku velikih krvnih žila, idući ka gore, posuvrati se natrag i tvori duplikaturu te s unutarnje strane oblaže parijetalni perikard. U perikardnoj vreći nalazi se mala količina (15–50 ml) tekućine. Perikardna tekućina je ultrafiltrat plazme.

Perikardni sindromi obuhvataju sljedeće skupine perikardnih poremećaja: akutni perikarditis, tamponada srca, hronični perikarditis – konstriktivni, efuzivni i adhezivni perikarditis u trajanju ≥ 3 mjeseca, rekurentni perikarditis i skupinu ostalih perikardnih poremećaja (ciste i tumori). Torakalni bol vezan za perikard najčešće je posljedica akutnog perikarditisa. Drugi perikardni sindromi daju spektar tegoba koje su posljedica hemodinamske kompromitacije i uključuju dispneju, hipotenziju, otoke oko gležnjeva, nekad ascites i niz drugih tegoba i znakova, no torakalni bol se u velikom broju tih perikardnih sindroma ne javlja.

Akutni perikarditis dijagnosticira se na temelju kliničkog nalaza, EKG-a, ehokardiografskog pregleda i laboratorijskih parametara. Torakalni bol u akutnom perikarditisu može biti visokog intenziteta, a varijabilna u ovisnosti o fazi perikarditisa i obično je izraženija na početku upale, kao i u fazi regresije, kad ogrubjeli listovi perikarda počinju formirati priraslice i kad se javlja perikardno trenje. Bol je povezan s činjenicom da je perikard bogato inerviran vlaknima koja prenose osjet bola. Bol u perikarditisu na prvi pogled liči na anginoznu: prostire se u širokoj zoni pod sternumom, može iradirati ka leđima i ka ramenima, ali pažljivom anamnezom otkrivaju se njene posebnosti. Bol pri perikarditisu je po karakteru oštar i probadajući i obično brzo dolazi, nekad nastaje naglo. Perikardni torakalni bol, za razliku od anginoznog, nema karakteristiku pritiska na prsni koš, nema konstriksijske ili opresivne osobine kakve se viđaju kod ishemijskog miokardnog bola. Nadalje, karakteristično za anginu je da se bol provocira naporom, dok je u perikarditisu prisutna i u mirovanju, štaviše, zna biti konstantna. Perikardni bol je ovisan i o položaju pacijenta i izraženija je ako se pacijent nasloni u poluležeći položaj ili legne na leđa. Perikardni bol se ublaži ili iščezne kad se pacijent prsnim košem nagne ka naprijed. U fazi razvijene efuzije, kad nema perikardnog trenja, a listovi perikarda još nisu ogrubjeli ni formirali priraslice, perikardni bol može izostati, a da do izražaja više dođu simptomi dispneje, hipotenzije, edema i sl.

Dijagnostički put u akutnom perikarditisu podrazumijeva nekoliko segmenata. Auskultacijski se čuje perikardno trenje, a u iole izraženijoj efuziji srčani tonovi mogu biti utišani, jer efuzija posluži kao akustički izolator. U EKG-u se javljaju promjene koje ovise o fazi perikarditisa: I stadij: anteriorno i inferiorno konkavna ST-elevacija, PR segment s devijacijom obratno od polariteta P-vala. II stadij (rani): sve ST spojnice vraćene na izoelektričnu liniju, devijacija PR segmenata. II stadij (kasni): progresivno zaravnjenje i inverzija T-valova. III stadij: generalizirana inverzija T-valova u većini ili svim odvodima. IV stadij: EKG se vraća u stanje prije perikarditisa. Laboratorijski nalazi pokazuju povišene koncentracije markera inflamacije (sedimentacija eritrocita, C-reaktivni protein, LDH, leukociti) i markera ozljede miokarda (troponin I, CK-MB), što može zbuniti ordinarijusa i navesti na pogrešnu dijagnozu akutnog infarkta, naročito ako je EKG u fazi ST-elevacije. Na rendgenskoj snimci srce – pluća, srce varira od normalne do vrećaste forme. Ehokardiografski se nađe perikardna efuzija, u nekim slučajevima i znaci tamponade. Ehokardiografija precizno otkriva veličinu perikardne efuzije. Prisutnost fibrina, ugrušaka, tumora, zraka i kalcija također se ehokardiografski detektira. Perikardna efuzija mora se znati odijeliti od pleuralne efuzije, ascitesa, atelektaza ili epikardnog masnog tkiva. Transezofagealna ehokardiografija korisna je u otkrivanju lokaliziranih efuzija, intraperikardnih ugrušaka, metastaza i perikardnih zadebljanja. Nakon perikardiocenteze ili drenaže, treba uputiti dobivenu perikardnu tekućinu na laboratorijsku dijagnostiku za etiopatogenetsku klasifikaciju infekcije ili neoplazme. Perikardna efuzija javlja se kao transudat (hydropericardium), eksudat, pyopericardium, haemopericardium, ili mješavina navedenih. Velike efuzije sugeriraju na ozbiljnu bolest i česte su u sklopu neoplazije, tuberkuloze, hiperholesterolemije, uremije, miksedema i parazitoza. Ako se perikardna efuzija razvija sporo, pacijenti mogu biti asimptomatični. Postoje izvještaji i o efuzijama >2 litra volumena, koje nisu producirale kardijalne simptome. S druge strane, brzi razvoj efuzije može producirati klinički sindrom tamponade i s mnogo manjim volumenima u perikardnoj vreći. „Hirurška tamponada“ (npr. hemoragija) može brzo prevazići ionako limitirane kompenzatorne mehanizme.

Tamponada srca je urgentno stanje u medicini i njena dijagnoza je od velikog kliničkog značaja. Ne mora biti praćena torakalnim bolom, a klinička prezentacija obuhvata: povišen sistemski venski tlak, hipotenziju, paradokсни puls, tahikardiju, tahipneju, dispneju, auskultatorno „čista“ pluća. Precipitirajući faktori su neki lijekovi (ciklosporin, antikoagulansi, trombolitici itd.), recentna operacija srca, tupa trauma prsa, maligni tumori, bolesti vezivnog tkiva, renalna insuficijencija, septikemija. EKG: može biti normalan ili nespecifično (ST-T)

izmijenjen, električki alternans, bradikardija (krajnji stadij), elektromehanička disocijacija (agonalna faza). Ultrazvukom srca nađu se: dijastolički kolaps slobodnog zida desnog ventrikula, kolaps desnog atrija, lijevog atrija i rijetko lijevog ventrikula, dilatacija donje šuplje vene (bez kolapsa u inspiriju), njišuće srce („swinging heart“), kao i pojačanje trikuspidnog, a smanjenje mitralnog protoka u inspiriju – obrnuto u ekspiriju.

Konstriktivni perikarditis uzrokuje poremećaj punjenja srca i reducira funkciju ventrikula. Tuberkuloza, ozračenje medijastinuma i ranija operacija srca su najčešći uzroci. Diferencijalna dijagnoza uključuje pulmonalni embolizam, infarkt desnog ventrikula, hroničnu opstruktivnu bolest pluća i restriktivnu kardiomiopatiju. Obično nije praćen bolnim tegobama, a prisutne su: teška hronična sistemska venska kongestija s niskim minutnim volumenom, distenzija jugularnih vena, hipotenzija s niskim pulsom, distenzija abdomena, edemi, smanjenje muskularne mase.

Većina perikardnih poremećaja liječi se nesteroidnim antiinflamacijskim lijekovima (NSAIL) za akutni, antibioticima i drenažom za purulentni, a kortikosteroidima za sistemske autoimuni perikarditis. Ibuprofen 3–4 x 300–800 mg se preferira zbog minimalnih propratnih efekata u odnosu na druge NSAIL, relativno povoljnih efekata na koronarni protok i velikog raspona doze. U novije vrijeme primjenjuje se i kolhicin u dozi 2 x 0,5 mg u trajanju od 3 mjeseca, solitarno ili kao dodatak NSAIL. Sistemske kortikosteroidne tretman (1–1,5 mg/kg/dan) treba biti ograničen na utvrđene bolesti vezivnog tkiva, uremijski perikarditis i teško simptomatičan rekurentni perikarditis. Pri tome je skoro uobičajena greška prebrzo snižavanje doze kortikosteroida pred isključenje. Uz oprezno i sporo smanjenje doze prednizona pri planiranom isključenju, poželjno je uvesti ibuprofen da se olakša proces „skidanja“ s kortikosteroida. Eventualna perikardiocenteza treba biti vođena ehokardiografski. Fluoroskopski vođena perikardiocenteza također je opcija. Aortna disekcija je apsolutna kontraindikacija za perikardiocentezu. Relativne kontraindikacije su: nekontrolirana koagulopatija, antikoagulacijska terapija, trombocitopenija $<50.000/\text{mm}^3$ i male, posteriorno lokalizirane efuzije. U akutnom traumatskom i purulentnom perikarditisu prikladnija je hirurška drenaža. Perikardiektomija ostaje rezervirana za signifikantnu perikardnu konstrikciju i rezistentne bakterijske infekcije.

Bolesti torakalne aorte

Akutni aortni sindrom obuhvata skupinu međusobno povezanih, po život opasnih poremećaja: aortna disekcija, intramuralni hematomi i penetrirajući aterosklerotski ulkus. Incidenca akutnog aortnog sindroma u općoj populaciji je 4–6 slučajeva na 100.000 osoba – godina, ali raste na 30 ili više u osoba starijih od 65 godina.

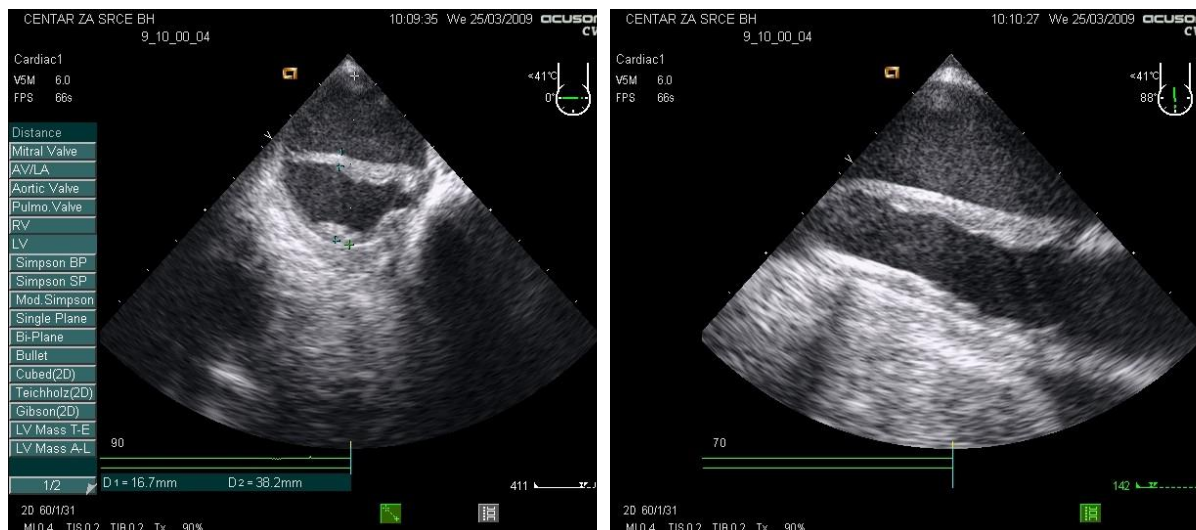
Aortna disekcija

Akutna disekcija aorte je relativno rijetka, ali krajnje ozbiljna klinička prezentacija praćena visokim mortalitetom, naročito ako se kasni s definitivnim zbrinjavanjem. Aortna disekcija klasificira se, po novijoj i popularnijoj klasifikaciji Stanford, na tip A (disekcije ascendentne aorte) i tip B (disekcije samo descendentne aorte). Starija, DeBakey klasifikacija, dijeli ih u tip I (disekcija koja počinje u ascendentnoj aorti i aficira sve segmente aorte), tip II (manje ekstenzivna, aficira samo ascendentnu aortu) i tip III (disekcija samo descendentne aorte). Po vremenu od nastupa simptoma, disekcije aorte su akutne, s prezentacijom do jedne sedmice od početka tegoba, subakutne, s prezentacijom od jedne sedmice do jednog mjeseca, i hronične, preko mjesec dana. Moguće komplikacije aortne disekcije uključuju smrtonosni malperfuzijski sindrom, aortnu regurgitaciju, srčano popuštanje zbog infarkta ili tamponade i moždani udar.

Čak i u starijih pacijenata s drugim komorbiditetima, hirurška reparacija je metoda izbora pri aortnoj disekciji akutnog tipa A. Pacijenti s disekcijom tipa B obično se tretiraju medikamentno, osim ako se klinički tok komplicira stanjem opasnim po život, poput malperfuzijskog sindroma. Glavni cilj medikamentne terapije je umanjiti smičuće sile stresa na oštećeni zid aorte redukcijom arterijskog tlaka i srčane frekvence, kao i reducirati bol.

Zbog teških komplikacija, mortalitet od aortne disekcije je visok. Pri disekciji tipa A – najteža forma – mortalitet seže do 26% za operirane pacijente, ali i do 58% ako se mogu tretirati samo neinvazivno zbog uznapredovane dobi ili prisutnosti komorbiditeta. No, napredak u hirurškoj tehnici i poboljšanja u postoperacijskom zbrinjavanju pacijenata smanjili su mortalitet na 12% u posljednjoj deceniji. Rano preživljavanje pacijenata s disekcijom tipa A ovisi o uvjetima prije operacije: raniji replasman aortne valvule, migrirajući bol u prsima, predoperacijska ishemija ekstremiteta, hipotenzija pri prvom pregledu, šok i kardijalna tamponada. Dugoročno preživljavanje je pod utjecajem drugih faktora: renalna insuficijencija, reducirana ejectiveska frakcija i uznapredovana životna dob. Pacijenti s disekcijom tipa B imaju niži mortalitet: 11%, no on može narasti na 31% ako se podvrgavaju operaciji zbog komplikacija.

Patogenetski, aortna disekcija počinje rascjepom aortne intime i ekspozicijom medije pulsatilnom krvotoku. Rascjep se obično nađe na segmentu aorte koji je najizloženiji mehaničkom stresu: desni lateralni zid nasuprot pulmonalnoj arteriji ili početni dio descendentne aorte. Separacija slojeva zida napreduje i formira se lažni lumen (slika 4), koji može dovesti do rupture aorte ako disruptira adventicija, ili ponovnim uvodom u stvarni lumen ako nastane još jedan intimalni rascjep. Ruptura aorte brzo dovodi do eksangvinacije i smrti, a u slučaju povrata krvi u stvarni lumen kroz fenestraciju, pacijent može ostati relativno stabilan. Ako lažni lumen završava slijepo, može se formirati krvni ugrušak. Rijetko se tromb uspije formirati rano nakon disekcije, što rezultira lažnim lumenom manjim od stvarnog. Inače, kako odmiče vrijeme, lažni lumen raste tokom zgrušavanja i komprimira stvarni lumen, pa može uslijediti sistemska hipoperfuzija. Propagacija disekcije u grane aorte povećava rizik od smrtnog ishoda, naročito ako uključuje koronarne arterije. Vulnerabilni lokus na kojem nastaje aortna disekcija obično je osiromašen ekstracelularnim matriksom u intermelarnom prostoru medije, a disruptirane i fragmentirane elastične lamele često prate spiralne kolagenske fibrile. Na molekularnoj razini, disekciji prethodi remodeliranje strukture aortnog zida inflamacijom i degradacijom ekstracelularnog matriksa, što je posredovano matriks-metaloproteinazama i pro-inflamacijskim citokinima s posljedičnom proteolitičkom dominacijom u tim lokusima.

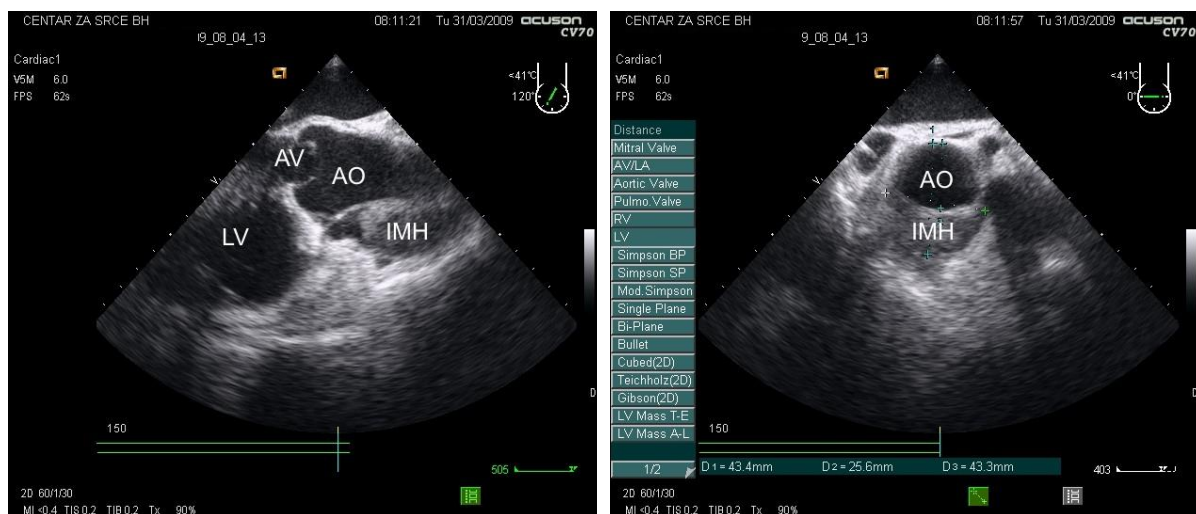


Slika 4. Aortna disekcija, transezofagealna ehokardiografija; poprečni presjek i uzdužni presjek, jasno vidljiva dva lumena – stvarni i lažni. Autor: Jasmin Čaluk

Najvažniji faktor rizika za aortnu disekciju je loše kontrolirana hipertenzija. Muškarci su češće pogođeni, a rizik raste sa životnom dobi. Faktori rizika za aortnu disekciju inače su: muški spol, životna dob >65 godina, hipertenzija, pušački status, aneurizma, kongenitalni poremećaji (Marfanov sindrom, Loeys-Dietzov sindrom, vaskularni Ehlers-Danlosov sindrom, bikuspidna

aortna valvula) i inflamacijski poremećaji (aortitis, gigantocelularni arteritis, Takayasu arteritis i sistemski eritematozni lupus). Pacijenti s tipom A su obično mlađi od onih s tipom B disekcije.

Klinička prezentacija aortne disekcije je varijabilna pošto se aortna disekcija može dogoditi na bilo kojem segmentu aorte. Intenzivni bol u prsima i/ili leđima je najčešća tegoba pri akutnoj disekciji. Opisuje se kao oštri ili probadajući, s naglim početkom. Bol može biti i cijepajući po karakteru. Po lokaciji, može iradirati i ka lopaticama. U manje od 50% pacijenata s tipom A nađe se deficit pulsa, šum aortne regurgitacije, hipotenzija, sinkopa ili druge neurološke posljedice. Pri disekciji tipa B, češći su abdominalni bol i hipertenzija. Simptomi nerijetko imitiraju neka češća stanja, poput infarkta miokarda ili pulmonalne embolije. Tipičan fizikalni nalaz može biti i odsutan, što aortnu disekciju čini teškom za dijagnosticiranje. Za svakih sat vremena koji se izgubi od početka simptoma do adekvatnog (često hirurškog) tretmana, letalitet raste za po 1%. Na radiografiji toraksa, u oko 50–60% pacijenata vidi se proširen medijastinum ili abnormalna aortna kontura. U EKG-u se može naći niz nespecifičnih ST ili T promjena, rijetko znaci akutnog infarkta ako je posrijedi disekcija tipa A s kompromitacijom koronarnog protoka (slika 5).



Slika 5. Intramuralni hematom s kompromitacijom protoka kroz desnu koronarnu arteriju i kliničkom imitacijom akutnog koronarnog sindroma, transezofagealna ehokardiografija

Legenda: AO – aortni lumen, AV – aortna valvula, IMH – intramuralni hematom, LV – lijevi ventrikul Autor: Jasmin Čaluk

Transtorakalnom ehokardiografijom omogućena je brza i neinvazivna procjena nekoliko segmenata aorte, naročito korijena i proksimalog ascendentnog dijela. No, negativan nalaz ne isključuje uvijek aortnu disekciju. Transtorakalna ehokardiografija limitirana je u pacijenata s abnormalnostima torakalnog zida, gojaznih, onih s pulmoanlnim emfizemom i onih na

mehaničkoj ventilaciji. Transezofagealna ehokardiografija (slika 4, slika 5) prevazilazi limitacije transtorakalne, ali ovisi o operateru i njegovom iskustvu. Magnetna rezonanca smatra se najpreciznijom dijagnostičkom tehnikom, ali se rijetko koristi kao inicijalna dijagnostička metoda zbog manje dostupnosti, vremenske odgode, inkompatibilnosti s metalnim implantatima i poteškoćama u monitoringu nestabilnih pacijenata. Kontrastna kompjuterizirana tomografija je vjerojatno najšire korištena dijagnostička metoda u aortnoj disekciji. Brza je i precizna u postavljanju dijagnoze, ali uz rizik od alergijske reakcije na kontrastno sredstvo i renalne komplikacije u pacijenata s renalnom insuficijencijom. Cirkulirajući biomarkeri ne igraju značajnu ulogu u dijagnostici disekcije aorte.

Zbog ekstremno visokog letaliteta od 1 do 2% po satu nakon početka simptoma u netretiranih pacijenata, aortna disekcija mora se imati na umu pri evaluaciji pacijenata s akutnim bolom u prsima. Kašnjenje u dijagnostici češće se viđa u netercijarnim centrima u kojima se rjeđe sreće ovakva patologija. U slučaju da se nađe tipičan nalaz akutne aortne disekcije na transtorakalnoj ehokardiografiji, pacijent se mora direktno premjestiti na odjel kardiotorakalne ili kardiovaskularne hirurgije radi urgentnog hirurškog tretmana. Rizik je posebno visok za pacijente kod kojih se nađe perikardna efuzija, sa ili bez zakova tamponade, kao i aortna regurgitacija. Medikamentno zbrinjavanje akutne aortne disekcije tipa A ne bi trebalo odložiti definitivni hirurški tretman. Do operacije, inicijalno medikamentno zbrinjavanje treba prevenirati rupturu aortnog zida. Arterijski tlak i EKG pacijenta moraju se kontinuirano monitorirati. Potrebno je uspostaviti kontrolu bola, arterijskog tlaka i srčane frekvence. Preporučuje se intravenska primjena beta-blokera s ciljnim sistoličkim arterijskim tlakom 100–120 mmHg i ciljnom frekvencom 60/min. Pritom, treba ehokardiografski isključiti značajnu aortnu regurgitaciju prije uvođenja beta-blokera jer oni inhibiraju kompenzacijsku tahikardiju. U tom slučaju treba ordinirati nedihidropiridinske kalcijске antagoniste (npr. verapamil ili diltiazem). Za razliku od primjene beta-blokera, ordiniranje ACE-inhibitora u ranoj fazi ne pokazuje dobiti u preživljavanju kod ovih pacijenata, ali mogu se koristiti dodatno na beta-blokere ako se samim beta-blokerom ne postiže ciljna vrijednost arterijskog tlaka. Za slučaj da postoji tamponada srca hemoperikardom praćena hipotenzijom, potrebno je ordinirati intravensku nadoknadu volumena, a hirurški tretman osigurati odmah. Nekad nije moguće izbjeći vazopresore, ali treba znati da oni mogu povećati rizik od rupture zida aorte. Jedini efektivan tretman perikardne tamponade u ovim okolnostima je hirurški zahvat, a svaka sekunda može biti važna. Operacija je jedini efikasan tretman za akutnu aortnu disekciju tipa A. Čak i za pacijente starosti >70 godina, operacijski tretman je superioran u odnosu na

medikamentni. Hirurško zbrinjavanje treba jedino izbjeći u pacijenata s multiplim cerebralnim infarktima i onih s prolongiranom ishemijom crijeva. Operacijski mortalitet za akutni tip A je oko 20% i pod visokim je utjecajem iskustva operatera. Pacijenti koji prežive operaciju imaju dobro ukupno preživljavanje, oko 90% na 3 godine. Operacija se izvodi kroz medijanu sternotomiju i upotrebu izvantjelesnog krvotoka, pod umjerenom ili dubokom hipotermijom. Postoji više hirurških tehnika, ali sve nastoje zamijeniti dio aorte u kojem se nalazi intimalni rascjep. Primjene pojedinih tehnika ovise o lokaciji disekcije, njenoj distalnoj propagaciji, morfologiji aortne valvule i intenzitetu aortne regurgitacije. U slučaju oštećenja i značajne aortne regurgitacije, radi se i replasman aortne valvule. U disekciji ascendentne aorte, pri operaciji treba inspicirati i aortni luk, ponekad je potreban i replasman poluluka. Ako se disekcija propagira u supraaortne grane, potrebno je termino-terminalno graftiranje, kontinuirano monitorirajući cerebralnu oksigenaciju. Endovaskularni tretman za akutnu disekciju tipa A rađen je u eksperimentalnoj formi, ali trenutno nije standardiziran. Sasvim je drukčija situacija za aortnu disekciju tipa B. Endovaskularna intervencija primjenjuje se za tip B akutne aortne disekcije i standard je u kompliciranoj disekciji, jer povećava preživljavanje pacijenata, dok nema dobiti u preživljavanju za nekomplicirane pacijente. Postoje naznake da je superiorna za tip B u odnosu na otvorenu operaciju. Torakalna endovaskularna aortna reparacija (TEVAR) obliterira proksimalni intimalni rascjep i drži krv u stvarnom lumenu. U tipu B aortne disekcije, prirodni tok je, inače, znatno benigniji od tipa A. Medikamentni tretman vodi se istim principima. Komplicirana disekcija tipa B povezana je s nekim od sljedećih komplikacija: malperfuzija, refrakтерна hipertenzija, povećanje periaortnog hematoma ili hemoragijska pleuralna efuzija – naznaka aortne rupture. U ovim slučajevima, kako je već rečeno, treba pristupiti invazivnom zbrinjavanju, a TEVAR je zlatni standard s perioperacijskim mortalitetom 7–9% i stopom spinalne ishemije od 1,9%. Konvencionalna operacija nosi visoki rizik mortaliteta (15–20%) i morbiditeta (ishemija leđne moždine u 4–7% pacijenata). Ukratko, ovom metodom se disecirani segment zamijeni dakronskom cijevi, a lažni lumen se zatvara na mjestu distalne anastomoze.

Preventivnim mjerama preegzistirajućih stanja može se smanjiti rizik od razvoja aortne disekcije kod osoba koje naginju ovoj komplikaciji: adekvatan tretman hipertenzije, preventivna operacija u pacijenata s Marfanovim sindromom i bikuspidnom aortnom valvulom ako aortni dijametar prelazi 5 cm, odn. 5,5 cm respektivno itd. Imajući u vidu zahtjevnost akutnog zbrinjavanja akutne aortne disekcije i sve veću kompleksnost dostupnih hirurških i intervencijskih modaliteta tretmana, preporučuje se da se ovi pacijenti tretiraju u

specijaliziranim centrima i od strane iskusnih timova, koji se sreću s ovim patološkim entitetima relativno često i mogu osigurati odgovarajuće modalitete tretmana.

Aneurizma torakalne aorte

Normalni dijametar ascendentne aorte ovisi o dobi pacijenta, spolu i veličini tijela. Aorta se smatra aneurizmatičnom ako joj je dijametar 1,5 puta veći od normalnog. Realno, nema specifične granične vrijednosti za dilataciju ili aneurizmu aorte jer postoji znatna varijabilnost u normalnoj veličini aorte. No, zgodno je aneurizmom ascendentne aorte smatrati uvećanje njenog dijametra na 5 cm ili više. Normalni dijametar ascendentne aorte konvencionalno je do 3,7 cm, laka dilatacija bila bi uvećanje dijametra na 3,8–4,0 cm, a umjerena dilatacija ascendentne aorte prisutna je s dijametrom 4,1–4,9 cm. Dimenzije se mogu procijeniti transtorakalnom ehokardiografijom, iako limitirano, jer se i u pacijenata s dobrim eho-prozorom uglavnom vidi bulbus aorte, sinotubularni prijelaz i svega nekoliko centimetara početnog dijela ascendentne aorte. Luk aorte i dio descendentnog segmenta mogu se vizuelizirati iz suprasternalnog prozora. Precizna metoda za evaluaciju aorte je kontrastna CT, koristi se i magnetna rezonanca. „Staromodna“ kateterska aortografija sve se manje koristi, a osigurava oštru sliku kontura aortnog lumena. Aortne aneurizme u pravilu rastu sporo, oko 1 mm godišnje u prosjeku, ali brže u nekim stanjima (Loeys-Dietzov sindrom, npr.). Pritom se mora znati da veličina nije jedini bitan kriterij za procjenu statusa aorte – bitan je i oblik, naročito gubitak normalnog „struka“ aorte na sinotubularnom prijelazu. Gubitak ove normalne indentacije je indikacija intrinzične bolesti aorte, što bi trebalo usmjeriti pažnju na moguće buduće kliničke događaje.

Najčešći uzrok aneurizme torakalne aorte je proces cistične degeneracije medije, u kojem elastična vlakna u zidu aorte degeneriraju, slabeći strukturu aortnog zida i dovodeći do dilatacije. Taj proces obično se dešava kasnije u životu, s oko 60–70 godina, a rizik povećavaju pušački status i hipertenzija. U mlađih pacijenata, torakalna aortna aneurizma često je posljedica genetskih poremećaja, uključujući Marfanov sindrom, Loeys-Dietzov sindrom i vaskularni Ehlers-Danlosov sindrom. Nekad se cistična degeneracija medije viđa i kad nema specifičnog poremećaja vezivnog tkiva, ali ipak postoji genetska predispozicija – tad se govori o familijarnom sindromu aneurizme torakalne aorte. U nekim slučajevima, torakalna aortna aneurizma je povezana s bikuspidnom aortnom valvulom – tad su oko 44% slučajeva aneurizme locirane na ascendentnoj aorti, a u 20% je involviran bulbus. I aortitis može dovesti do torakalne aortne aneurizme, bez obzira je li u podlozi infekcija (npr. sifilis) ili ne (npr.

Takayasu arteritis, gigantocelularni arteritis i sl.). Ateroskleroza vremenom može dovesti do aneurizme, posebno na descendentnoj aorti i na luku, a nekad je aneurizma posljedica deceleracijske traume, npr. u prometnim nezgodama – tipično locirana neposredno nakon aortnog luka.

Većina pacijenata s aneurizmom torakalne aorte nema simptome i aneurizme se nađu incidentalno. Neki od pacijenata, međutim, mogu imati bol u sredini ili gornjem dijelu prsa, kao i bol u gornjem dijelu leđa, među lopaticama. Ovaj bol nastaje zbog pritiska na okolne strukture u blizini same aneurizme, a nekad se javlja i pri uvećanju dijametra aneurizme, ukoliko ista raste brže nego što je uobičajeno. Aneurizme aortnog bulbosa mogu dovesti do aortne regurgitacije, ali najozbiljnija konsekvencija aneurizme torakalne aorte je disekcija ili ruptura aorte. Rupture aorte su najčešće fatalne, a simptomi rupture uključuju jaki bol u prsima ili leđima s vrlo niskim arterijskim tlakom, pri čemu uslijedi šok. Važno je prepoznati znake rupture aorte čim je prije moguće. Dijagnoza se postavlja radiografijom prsnog koša, ehokardiografijom, CT-angiografijom i magnetnom rezonantnom angiografijom.

Medikamentni tretman aneurizmi torakalne aorte ima za cilj usporiti rast aneurizme i prevenirati disekciju i rupturu. Koriste se beta-blokeri, antihipertenzivi tipa ACE-inhibitora ili ARB (angiotenzin-receptor bloker). Arterijski tlak treba držati do 120/80 mmHg. Kako su aneurizme luka i descendentne aorte često povezane s aterosklerozom, dodatna medikacija u ovom kontekstu također je preporučljiva, prije svega statini. Ateroskleroza se povezuje s rizikom od infarkta miokarda i cerebrovaskularnog insulta, pa se u ovih pacijenata primjenjuju i antiagregansi (aspirin, a prema indikacijama i drugi). Ključno je obustaviti pušenje ukoliko je pacijent pušač. Za pacijente s dijabetesom potrebna je dobra kontrola glikemije. Važno je održavati i normalnu tjelesnu masu. Kontrolni pregledi rade se obično 6 mjeseci nakon inicijalne dijagnoze, a potom jednom godišnje, češće ako je pacijent s povišenim rizikom.

Godišnji rizik od rupture ili disekcije aneurizme torakalne aorte je oko 2% za dijametar <5 cm, 3% za dijametar 5–5,9 cm, a 7% za dijametar >6 cm. Operacija je, balansirajući ove rizike, obično indicirana za aneurizme torakalne aorte dijametra 5,5 cm i veće. Međutim, rizik za rupturu može biti znatno veći i na nižim dijametrima u nekim genetskim poremećajima. Tako se hirurška reparacija preporučuje već pri $\geq 4,5$ cm za pacijente s Marfanovim, odnosno $\geq 4,0$ cm s Loeys-Dietzovim sindromom. Ako pacijent s torakalnom aortnom aneurizmom ima konkomitantno i bikuspidnu aortnu valvulu, indikacija za operaciju je dijametar aorte $\geq 5,5$ cm, a u mnogim centrima i $\geq 5,0$ cm. Za većinu aneurizmi aorte na descendentnom torakalnom

dijelu, dimenzija koja je indikacija za operaciju je oko 6 cm. Za sve pacijente kojima aneurizma raste za 0,5 cm/god. ili brže, preporučuje se hirurška reparacija.

Hirurške opcije ovise o lokaciji aneurizme. Aneurizme ascendentne aorte obično iziskuju sternotomiju i operaciju uz korištenje izvantjelesnog krvotoka. Oboljeli segment zamijeni se cjevastim graftom (engl. *tube replacement*). Ako aneurizma zahvaća i bulbus, a naročito ako je aortna valvula disfunkcionalna, pribjegava se Bentall proceduri, pri čemu se, uz zamjenu aortne cijevi, učini još i zamjena aortne valvule. Mortalitet na elektivnim operacijama je 3–5%. Za aneurizme descendentne aorte u torakalnom segmentu, primarna terapijska opcija je TEVAR, koji ima niži mortalitet i kraći boravak u bolnici u odnosu na otvorenu operaciju. Stopa spinalnih komplikacija također je niža, a TEVAR se rijetko konvertira u klasičnu, otvorenu operaciju.

Kardiovaskularna trauma

Jedan od očitih uzroka pojave bola u torakalnoj regiji je i trauma. Bol ovisi o načinu, primarnoj lokaciji i prostiranju ozljeda. Ozljede samog srca u nekim okolnostima mogu biti direktni uzrok smrti, pa ih treba posebno razmotriti. Trauma je, inače, vodeći uzrok smrti u osoba mlađih od 40 godina. Torakalna trauma uzrok je 25% smrtnih ishoda pri prometnim nezgodama, a četvrtina ovih smrti posljedica su kardijalne ozljede.

Kardijalna trauma

Ozljede srca čine 10% smrti od vatrenog oružja. Penetrirajuća ozljeda srca je visokoletalna: prema studiji iz Južnoafričke Republike, svega 6% osoba s penetrirajućim ozljedama srca stigne do bolnice s nekim znacima života. Kardijalne ozljede dijele se na: penetrirajuće, nepenetrirajuće, jatrogene, metaboličke i druge.

Penetrirajuća trauma je najčešći uzrok ozljede srca, predominantno prouzrokovana vatrenim oružjem ili nožem. S obzirom na anatomsku lokalizaciju, ozljede desnog ventrikula čine 40% slučajeva, ozljede lijevog ventrikula 40%, desnog atrijsa 24%, a lijevog atrijsa 3%. Trećina kardijalnih ozljeda uključuje više kardijalnih struktura: koronarne arterije, valvularni aparat i dr. Ozljede koje uključuju prekordijalnu „kutiju“, anatomsko područje koje uključuje epigastrij i prekordij unutar 3 cm od sternuma, nose visoku incidencu ozljede srca. Probodne ozljede prezentiraju predvidljiviji put rane u odnosu na ozljede vatrenim oružjem. Oko 80% probodnih rana rezultira tamponadom srca. Kad se nakon ozljede perikarda i srca oružje izvuče van, perikard se često spontano zalijepi i može se dogoditi da ne dozvoli krvi da „pobjegne“. Brzo

krvarenje u perikard favorizira zgrušavanje prije nego defibrinaciju. Kako se akumulira perikardna tekućina (u ovom slučaju, krv), smanjuje se punjenje ventrikula i pada udarni volumen. Slijedi kompenzatorni porast kateholamina, što rezultira tahikardijom i porastom tlaka punjenja desnog srca. Dosežu se limiti distenzibilnosti. Ventrikularna funkcija deteriorira vodeći u ireverzibilni šok. Nekad svega 60–100 ml krvi u perikardu može dovesti do tamponade srca. Nasuprot probodnim ranama, rane srca od vatrenog oružja češće su povezane s hemoragijom, nego s tamponadom

Nepenetrirajuća ili tupa ozljeda srca (stari izraz: *kontuzija srca*) opisuje ozljede u rasponu od manjih „uboja“ miokarda, pa do ruptur srca. Uzrokuje ih direktni transfer energije na srce ili kompresija srca između sternuma i kralježnice u trenutku nesreće, a uključuje i kardijalnu kontuziju i rupturu prilikom masaže srca tokom reanimacije. Nepenetrirajuća ozljeda srca manifestira se kao ruptura septuma, ruptura slobodnog zida, koronarna tromboza, srčano popuštanje, kompleksne aritmije, proste aritmije, ruptur tendinoznih hordi ili papilarnih mišića. Uzroci su: prometne nesreće, padovi, prignječena, eksplozivni udari, napadi, reanimacija i nesreće pri rekreaciji ili sportu, a često je pridružena fraktura sternuma i/ili rebra. Ruptura srca nosi znatan rizik od smrtnog ishoda. Ako pri tupoj ozljedi srca dođe do ruptur miokarda, a pritom rupturira i perikard, slijedi krvarenje. No, ako perikard izdrži ozljedu, rezultat je tamponada.

Jatrogene ozljede srca mogu se javiti tokom insercije centralne venske linije, tokom kateterizacije srca i pri perikardiocentezi. Komplikacije koronarne kateterizacije, uključujući perforaciju koronarnih arterija, kardijalnu perforaciju i aortnu disekciju, mogu biti katastrofalne i iziskuju hitno kardiohirurško zbrinjavanje. Incidenca koronarnih perforacija pri standardnoj PCI je 0,1–0,2%, ali uz korištenje agresivnijih metoda tretmana: rotablacije, direkcijske aterektomije i laserske ablacije, može porasti i do 3%. Drugi potencijalni uzroci jatrogene ozljede srca su: masaža srca, ozljede tokom perikardiocenteze i ozljede pri ordiniranju intrakardijalnih injekcija.

Metaboličke ozljede srca podrazumijevaju kardijalnu disfunkciju pri odgovoru na traumatsku ozljedu i mogu biti povezane s opeklinama, strujnim udarom, sepsom, sindromom sistemskog inflamacijskog odgovora i multisistemskom traumom. Tačan mehanizam odgovoran za kardijalnu disfunkciju u tim okolnostima nije razjašnjen, a razmatra se citokinska oluja kao odgovor na traumu, što može dovesti do disfunkcije miokarda. Klinički se manifestira kao smetnja provođenja ili smanjenje kontraktiliteta. Tretman metaboličkih ozljeda srca je zasad

suportivni, s korekcijom inicirajućih inzulta, ali neki su pokušavali utjecati i na citokine, ordinirajući milrinon, kortikosteroide, arginin, faktor stimulacije granulocitno-makrofagnih kolonija i glutamat. Također, u srčanom popuštanju može se razmotriti i intra-aortna kontrapulsacijska pumpa, ali nema studija koje bi potvrdile njene pozitivne efekte.

Intrakardijalni projektili su strana tijela zaglavljena u miokardu, zadržana u trabekulacijama endokardne površine ili slobodna u srčanim kavitetima ili perikardu. Rezultat su direktne penetrirajuće torakalne ozljede ili ozljede periferne vaskularne strukture s embolizacijom u srce. Takav pacijent može se ostaviti na opservaciji ako je projektil: 1) u desnom srcu, 2) kompletno uronjen u miokardni zid, 3) ovijen fibroznim omotačem, 4) nije kontaminiran i 5) ne producira simptome. Desnostrani projektili mogu embolizirati u pluća, kad se mogu i ukloniti, ali u rijetkim slučajevima mogu i paradoksnno embolizirati preko defekta interatrijskog septuma ka sistemske cirkulaciji. Ljevostrani projektili mogu se manifestirati upravo kroz sistemske embolizaciju ubrzo nakon same ozljede. Dijagnoza se postavlja radiografijom toraksa u dvjema projekcijama, fluoroskopijom, ehokardiografijom ili angiografijom. Tretman se individualizira. Uklanjanje se preporučuje za projekte koji su u lijevom srcu, veći od 1–2 cm, grubog oblika ili produciraju simptome. Visoki postotak desnostranih projektila danas mogu ukloniti intervencijski kardiolozi i intervencijski radiolozi.

Evaluacija pri sumnji na traumu srca je od iznimne važnosti zbog potencijala takvih ozljeda da rezultiraju smrtnim ishodom. Na inicijalnoj prezentaciji u hitnoj službi, potrebno je procijeniti i osigurati zračni put, disanje i cirkulaciju. Plasiraju se dvije venske linije širokog lumena, a krv se tipizira i urade se unakrsne reakcije. Mora se uraditi i fokusirani abdominalni ultrazvuk za traumu. Ako isti pokaže perikardnu tekućinu u nestabilnog pacijenta (sistolički tlak <90 mmHg), pacijent se mora hitno transferirati u operacijsku dvoranu za definitivnu reparaciju i zbrinjavanje ozljeda. Pacijenti nerijetko moraju biti podvrgnuti hitnoj torakotomiji u sklopu resuscitacije. Jasne indikacije za hitnu torakotomiju već u prostorijama hitne službe uključuju: 1) kardijalni arest nakon ozljede, pri čemu bi se pacijent mogao spasiti i 2) teška posttraumatska hipotenzija (sistolički tlak <60 mmHg) zbog tamponade srca, zračnog embolizma ili torakalne hemoragije. Ako se vitalni znaci vrate nakon resuscitacijske torakotomije, pacijent se premješta u operacijsku dvoranu radi definitivne reparacije. Ako se perikardna tekućina nađe fokusiranim ultrazvukom u stabilnog pacijenta (sistolički tlak >90 mmHg), treba sprovesti temeljitu evaluaciju da se identificiraju pridružene ozljede. Ako se druge ozljede isključe, onda se može raditi otvorena eksploracija da se isključi kardijalna ozljeda. Radiografija prsnog koša je nespecifična, ali može identificirati pneumotoraks i

prikazati uvećanje srčane sjene koje sugerira moguću prisutnost tekućine u perikardnoj duplji. Opcija zbrinjavanja, ali i eksploracije za hemoperikard je i perikardna fenestracija subksifoidnom vertikalnom incizijom, koja se može izvesti u hitnoj službi ili operacijskoj dvorani, u lokalnoj ili općoj anesteziji. Perikardiocenteza je ranije imala svoje mjesto u tretmanu ozljeda srca probodnim oruđem koje su se dogodile satima ili danima prije dolaska do bolnice, a koje su rezultirale tamponadom. No, danas je većina traumatologa protiv perikardiocenteze u zbrinjavanju akutne traume, posebno jer je moguće i zgrušavanje krvi u perikardu, što otežava njenu evakuaciju. U EKG-u se viđa čitav spektar promjena: sinusna tahikardija, promjene T-vala i ST-segmenta, sinusna bradikardija, atrioventrikularni blokovi, blokovi grana, atrijska fibrilacija, ventrikularna tahikardija i ventrikularna fibrilacija. Kardijalni enzimi nemaju prognostičku vrijednost.

Definitivni tretman podrazumijeva hiruršku intervenciju kroz torakotomiju ili medijanu sternotomiju. Proceduru treba izvesti iskusan hirurg – loša tehnika može rezultirati uvećanjem kardijalnih laceracija ili ozljedom koronarnih arterija.

Faktori koji determiniraju preživljavanje pacijenata s ozljedom srca su mehanizam ozljede, lokacija, pridružene ozljede, ozljede koronarnih arterija, prisutnost tamponade srca, trajanje prehospitalnog transporta, potreba za resuscitacijskom torakotomijom i iskustvo traumatološkog tima. Ukupno intrahospitalno preživljavanje (dakle, među pacijentima koji su još živi na dolasku u bolnicu) za pacijente s penetrirajućom ozljedom varira od 30 do 90%. Pacijenti s probodnim ranama preživljavaju u 70–80% slučajeva, a oni s ranama od vatrenog oružja u 30–40% slučajeva. Kardijalna ruptura ima lošiju prognozu nego penetrirajuće ozljede srca, sa stopom preživljavanja od oko 20%.

Ozljede torakalne aorte

Traumatska oštećenja torakalne aorte obično su posljedica prometnih nezgoda ili iznenadnog pada mehanizmom akceleracije i deceleracije. Rjeđe nastaju zbog penetrirajuće ozljede, poput one nastale nožem ili djelovanjem vatrenog oružja. U tom slučaju, oštećenje aortnog zida obično je potpuno i s masivnom hemoragijom u medijastinum ili pleuralnu duplju, što je, u većini slučajeva, fatalno. U tupoj traumi, najčešće mjesto ozljede je descendenta aorta lijevo od ishodišta *arteriae (a.) subclaviae* i ispod aortnog ligamenta. U većini slučajeva, javi se intimalni rascjep s posljedičnom akutnom disekcijom koja progredira distalno do visceralnih

arterija i do aortne bifurkacije. Ponekad se vidi i skoro potpun rascjep aortnog zida, formiranje pseudoaneurizme u toraksu i progredirajuća disekcija.

Kompjuterizirana tomografija (CT, od engl. *computerized tomography*) je rutinska pretraga kojom se dijagnosticira ozljeda torakalne aorte s visokom preciznošću i danas je standardna procedura za ozlijeđene u prometnim nezgodama kad se sumnja na torakalne ozljede. Ako nema mogućnosti da se učini CT, može se koristiti transezoagealna ehokardiografija, ali ipak prilično limitirano.

Od početka stoljeća, torakalna endovaskularna aortna reparacija (TEVAR) s implantacijom aortnog stenta postala je rutinska procedura u spašavanju pacijenata s ozljedom aorte, smanjujući perioperacijski mortalitet sa 70% na 15–30%. Ako se sprovodi otvorena hirurška procedura, šanse za preživljavanje dramatično se smanjuju na svega 15–20%. Otvorena reparacija obično zahtijeva visoki klamping aorte, a rizik od neurološkog deficita zbog ishemije leđne moždine znatno je veći nego s TEVAR-om. Međutim, pri TEVAR-u u ovim okolnostima, rizik od ishemije leđne moždine također je značajan (23%), naročito u slučajevima kad tkanina grafta pokriva ishodište lijeve *a. subclaviae* i suprimira kolateralnu cirkulaciju iz lijeve interne mamarne arterije (LIMA) na interkostalne arterije. Ako je pacijent stabilan, hirurg može premostiti ishodište lijeve *a. subclaviae* karotidno-subklavijalnim konduitom i tako očuvati protok i ka LIMA. Druga popularna neuroprotektivna opcija je drenaža cerebrospinalne tekućine da se reducira tlak od mogućeg edema u spinalnom kanalu. U mnogim centrima ta procedura se izvodi rutinski tokom TEVAR-a ili otvorene reparacije kad je neophodno zatvoriti ishodište lijeve *a. subclaviae*.

Ozljede velikih torakalnih vena

Ruptura velikih vena u toraksu obično je fatalna i pacijenti uopće ne stignu do bolnice. Ipak, ako stanje pacijenta dopušta medijanu torakotomiju sa sternotomijom, pri čemu se eksponira gornja šuplja vena, postoji mogućnost kontrole krvarenja i, nakon stabilizacije pacijenta, rekonstrukcije oštećene žile. Postoje izvještaji i o endovaskularnom zbrinjavanju ozljede šuplje vene, ali svi oni su u vezi s jatrogenim ozljedama.

Analgezija u traumi toraksa i srca

Vaskularne ozljede nisu često stanje. Međutim, spadaju u najopasnije i najizazovnije slučajeve za medicinsko osoblje na polju adekvatne dijagnoze i tretmana. U velikoj većini slučajeva, bez obzira jesu li posrijedi mirnodopske ili ratne žrtve, penetrirajuće ozljede povezane su s posljedičnom masivnom hemoragijom i ishemijom koja ugrožava ekstremitete. Implementacija odgovarajućeg tretmana već u prehospitalnoj fazi je esencijalni faktor preživljavanja pacijenta i spašavanja ekstremiteta.

S rapidnim razvojem minimalno invazivnih tehnika u različitim specijalnostima medicine (kardiologija, neurologija, abdominalna hirurgija, urologija), raste i broj jatrogenih vaskularnih ozljeda. Usprkos niskoj incidenci takvih događaja, jatrogene ozljede postaju česte zbog velikog broja minimalno invazivnih procedura koje se rade. Zbrinjavanje takvih ozljeda nekad iziskuje i angažman vaskularnog hirurga.

Vaskularna trauma je vrlo često segment politraume koji zahtijeva interdisciplinarni traumatološki tim raznih specijalnosti da bi se uradio široki spektar operacija istovremeno, poput vaskularne rekonstrukcije s rekonstrukcijskim ortopedskim zahvatima ili rekonstrukcijom urinarnog trakta. Pacijente s vaskularnom traumom, a naročito pacijente s politraumom, treba transportirati u specijalizirane traumatološke centre koji inače zbrinjavaju veliki broj slučajeva.

Torakalna trauma jedna je od prevalentnijih ozljeda hospitaliziranih pacijenata. Frakture rebara javljaju se u do 10% hospitaliziranih traumatoloških pacijenata, a prati ih rizik od mortaliteta. Tupa trauma toraksa često je komplicirana pulmonalnim komplikacijama (pneumonija i torakalni bol visokog intenziteta), što prolongira boravak u jedinicama intenzivne njege i hospitalizaciju uopće, naročito kod starijih pacijenata. Optimizacija zbrinjavanja torakalnog bola od iznimne je važnosti u strategiji liječenja koja koristi ranu mobilizaciju i torakalnu fizioterapiju da poboljša oporavak.

U odraslih s tupom ozljedom toraksa, idealna analgezija je i danas diskutabilna: jedni preferiraju epiduralnu tehniku, ali neki se tome i protive. Širok spektar analgezije danas je dostupan za tretman ovih pacijenata. Epiduralna analgezija je najbolje proučen modalitet, kako u traumi toraksa tako i kod elektivnih torakotomija. Podrazumijeva ordiniranje opioida i/ili lokalnih anestetika u epiduralni prostor na torakalnoj ili lumbalnoj razini. Olakšanje bola je često odlično, ali ova tehnika je kontraindicirana za pacijente s koagulopatijom, povezuje se s

nezgodnim propratnim pojavama, kao što je hipotenzija, a i tehnički je zahtjevna. Štaviše, historijski je prisutna zabrinutost za dodatne efekte i procedure koje prate epiduralnu analgeziju: gubitak senzibiliteta u donjim ekstremitetima, neophodnost kateterizacije *vesicae urinariae* te venski zastoj praćen rizikom za duboku vensku trombozu.

Torakalna paravertebralna blokada producira unilateralnu blokadu somatskih i simpatičkih nerava. U paravertebralni prostor, koji sadrži spinalne nerve i preganglionske i postganglionske simpatičke nerve, ubrizgava se lokalni anestetik kao jedna injekcija, ili se eventualno plasira kateter za kontinuirani blok. Torakalni paravertebralni blokovi se tehnički lakše izvode nego epiduralna analgezija, iziskuju manje sestrinskog nadzora i imaju manje apsolutnih kontraindikacija. Primjena paravertebralnih blokova u pacijenata s tupom traumom toraksa nije proučena onako temeljito koliko npr. epiduralna analgezija i efektivnost ove tehnike nije bila predmetom izučavanja velikih kliničkih studija. Međutim, sve širom upotrebom ultrazvuka, torakalna paravertebralna blokada mogla bi postati poželjna, čak i preferirana tehnika.

Intrapleuralna analgezija (u literaturi nekad označena i kao „interpleuralna“) uključuje ordiniranje lokalnog anestetika u pleuralni prostor. Anestetik prolazi parijetalnu pleuru i blokira multiple dermatome. Ovom tehnikom očuva se senzibilitet u donjim ekstremitetima, nema hipotenzije i ne iziskuje urinarnu kateterizaciju. Loše strane ove tehnike uključuju gubitak anestetika kroz torakalne drenove, oslabljenu apsorpciju agensa u prisutnosti hemotoraksa, veći rizik od sistemske toksičnosti lokalnog anestetika i nepoznatu ukupnu efikasnost u pacijenata s tupom traumom toraksa. Blokovi interkostalnih nerava uključuju pojedinačna ili kontinuirana injiciranja lokalnih anestetika u posteriornu komponentu interkostalnog prostora. Ova tehnika, pokazalo se, poboljšava skor bola i komplikansu za pulmonalnu toaletu, ali ukupna efektivnost u pacijenata s tupom traumom toraksa nije bila rigorozno analizirana. Konačno, multimodalna analgetska strategija koja inkorporira različite regionalne tehnike, sistemske analgetike i analgetske dodatke (npr. intravenski acetaminofen, NSAIL, transdermalne opioide), može poboljšati zbrinjavanje bola povezano s tupom traumom toraksa.

Skraćenice

a.	arterija
ACE	angiotenzin-konvertaza (engl. <i>convertase</i>) enzim
ALT	alanin-aminotransferaza
ARB	angiotenzin-receptor bloker
AST	aspartat-aminotransferaza
CK-MB	miokardna forma kreatin kinaze (od engl. <i>creatin-kinase – myocardial body</i>)
CT	kompjuterizirana tomografija (od engl. <i>computerized tomography</i>)
EKG	elektrokardiogram, elektrokardiografija
EVAR	endovaskularna aortna reparacija
IMH	intramuralni hematom
i.v.	intravenski
LDH	laktat-dehidrogenaza
LIMA	lijeva interna mamarna arterija
LV	lijevi ventrikul
NMR	nuklearna magnetna rezonanca
NSAIL	nesteroidni antiinflamatorni lijekovi
NSTEAKS	ne-ST-elevacijski akutni koronarni sindrom
NSTEMI	ne-ST-elevacijski miokardni infarkt
PCI	perkutana koronarna intervencija, (od engl. <i>percutaneous coronary intervention</i>)
STEMI	ST-elevacijski miokardni infarkt
TEVAR	torakalna endovaskularna aortna reparacija

Literatura

1. Adamson PD, Newby DE, Hill CL, Coles A, Douglas PS, Fordyce CB. Comparison of international guidelines for assessment of suspected stable angina: insights from the PROMISE and SCOT-HEART. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:1301–1310.
2. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio AL, De Caterina R, Zimarino M, Roffi M, Kjeldsen K, Atar D, Kaski JC, Sechtem U, Tornvall P, on behalf of the WG on Cardiovascular Pharmacotherapy. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J* 2017;38(3):143–153.
3. Ali FA, Altaf H, Lynch M. Clinical Review: Management of Patients with Acute ST-Elevation Myocardial Infarction. *Heart Views*. 2020 Oct-Dec;21(4):256–262.
4. Bassenge E, Münzel T. Kardiale Entstehungsmechanismen des Angina-pectoris-Schmerzes [Cardiac mechanisms for the development of angina pectoris pain]. *Z Kardiol*. 1988;77 Suppl 5:5-14. German. PMID: 3066041.
5. Beltrame JF. Advances in understanding the mechanisms of angina pectoris in cardiac syndrome X. *Eur Heart J*. 2005 May;26(10):946–8.
6. Boivin-Proulx LA, Matteau A, Pacheco C, Bastiany A, Mansour S, Kokis A, Quan É, Gobeil F, Potter BJ. Effect of Real-Time Physician Oversight of Prehospital STEMI Diagnosis on ECG-Inappropriate and False Positive Catheterization Laboratory Activation. *CJC Open*. 2020 Nov 25;3(4):419–426.
7. Bonaventura A, Vecchié A, Mauro AG, Brucato AL, Imazio M, Abbate A. An update on the pathophysiology of acute and recurrent pericarditis. *Panminerva Med*. 2020 Dec 18.
8. Bouriche F, Toro A, Negre V, Yvorra S. Acute Pericarditis: Aetiologic Diagnosis and Practical Aspect of the Management. *Curr Probl Cardiol*. 2021 Apr;46(4):100769.
9. Brown C, Elmobydy K, Raja AS, Rodriguez RM. Scapular fractures in the pan-scan era. *Acad Emerg Med* 2018; 25: 738–43.
10. Buffon A, Rigattieri S, Santini SA et al. Myocardial ischemia-reperfusion damage after pacing-induced tachycardia in patients with cardiac syndrome X. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;279:H2627–H2633.

11. Cui K, Shi YQ, Zhang YZ, Li ZG, Li CL. Optimized strategy of rotational atherectomy of underexpanded coronary stents in patients with acute coronary syndrome. *World J Emerg Med.* 2021;12(3):198–201.
12. Czerny M, Schoenhoff F, Etz C, et al. The impact of pre-operative malperfusion on outcome in acute Type A aortic dissection: results from the GERAADA registry. *J Am Coll Cardiol* 2015;65: 2628–35.
13. De Ferrari GM, Fox KA, White JA, Giugliano RP, Tricoci P, Reynolds HR, Hochman JS, Gibson CM, Theroux P, Harrington RA, Van de Werf F, White HD, Califf RM, Newby LK. Outcomes among non-ST-segment elevation acute coronary syndromes patients with no angiographically obstructive coronary artery disease: observations from 37,101 patients. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2014;3:37–45.
14. Durdana S, Malik MA, Hasan A, Rabbani MU. Angiographic outcomes in STEMI patients receiving fibrinolysis with guideline directed optimal antithrombotic therapy. *Indian Heart J.* 2021 Jan-Feb;73(1):125–128.
15. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;35:2873–926.
16. Fantino M, Paquette M, Bernard S, Baass A. ANKS1A genotype predicts cardiovascular events in patients with familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2021 May 30:S1933-2874(21)00077-5.
17. Fardman A, Zahger D, Orvin K, Oren D, Kofman N, Mohsen J, Tsafrir O, Asher E, Rubinshtein R, Jamal J, Efraim R, Halabi M, Shacham Y, Fortis LH, Cohen T, Klempfner R, Segev A, Beigel R, Matetzky S. Acute myocardial infarction in the Covid-19 era: Incidence, clinical characteristics and in-hospital outcomes-A multicenter registry. *PLoS One.* 2021 Jun 18;16(6):e0253524.
18. Fordyce CB, Douglas PS, Roberts RS, Hoffmann U, Al-Khalidi HR, Patel MR, Granger CB, Kostis J, Mark DB, Lee KL, Udelson JE; Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain (PROMISE) Investigators. Identification of patients with stable chest pain deriving minimal value from noninvasive testing: the PROMISE minimal-risk tool, a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2017;2:400–408.

19. Foldyna B, Udelson JE, Karady J, Banerji D, Lu MT, Mayrhofer T, Bittner DO, Meyersohn NM, Emami H, Genders TSS, Fordyce CB, Ferencik M, Douglas PS, Hoffmann U. Pretest probability for patients with suspected obstructive coronary artery disease: re-evaluating Diamond-Forrester for the contemporary era and clinical implications: insights from the PROMISE trial. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;20:574–581.
20. Foreman RD. Mechanisms of cardiac pain. *Annual Review of Physiology* 1999 61:1, 143–167.
21. Gawinecka J, Schönrrath F, von Eckardstein A. Acute aortic dissection: pathogenesis, risk factors and diagnosis. *Swiss Med Wkly*. 2017 Aug 25;147:w14489.
22. Giacomani S, Ruiz AD, Akerström F, Toledo P, Burillo F, Lozano JM. Remarkable oxygen consumption improvement after auricular flutter ablation in a patient with constrictive pericarditis and severe mitral stenosis. *J Cardiol Cases*. 2020 Nov 26;23(5):227–230.
23. Goldberg JB, Kim JB, Sundt TM. Current understandings and approach to the management of aortic intramural hematomas. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2014;26:123–31.
24. Harris KM, Strauss CE, Eagle KA, et al. Correlates of delayed recognition and treatment of acute type A aortic dissection: the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Circ* 2011;124:1911–18.
25. Hiratzka LF, Creager MA, Isselbacher EM. Surgery for aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valves. A statement of clarification from the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice. *Circulation* 2016; 133: 680–686.
26. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimsky P. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39:119–177.
27. Jadhao M, Surana K, Shewale V, Raut CH, Shah V, Mishra P, Khandekar J. Our experience of total pericardiectomy for constrictive pericarditis: a comprehensive

- analysis over a period of 5 years. *Kardiochir Torakochirurgia Pol.* 2020 Dec;17(4):193–197.
28. Juarez-Orozco LE, Saraste A, Capodanno D, Prescott E, Ballo H, Bax JJ, Wijns W, Knuuti J. Impact of a decreasing pre-test probability on the performance of diagnostic tests for coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2019 Nov 1;20(11):1198–1207.
29. Jung IH, Seo J, Kim GS, Lee HY, Byun YS, Kim BO, Rhee KJ, Hong SJ, Kim C. Comparison of the improvement of flow-mediated dilatation in patients with acute coronary syndrome versus stable angina after six-month cardiac rehabilitation. *Cardiovasc J Afr.* 2021 Jun 8;32:1–6.
30. Kim HW, Stansfield BK. Genetic and epigenetic regulation of aortic aneurysms. *Biomed Res Int.* 2017;2017:1–12.
31. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Agewall S, Camm J, Baron Esquivias G, Budts W, Carerj S, Casselman F, Coca A, De Caterina R, Deftereos S, Dobrev D, Ferro JM, Filippatos G, Fitzsimons D, Gorennek B, Guenoun M, Hohnloser SH, Kolh P, Lip GY, Manolis A, McMurray J, Ponikowski P, Rosenhek R, Ruschitzka F, Savelieva I, Sharma S, Suwalski P, Tamargo JL, Taylor CJ, Van Gelder IC, Voors AA, Windecker S, Zamorano JL, Zeppenfeld K. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37(38):2893–2962.
32. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, Saraste A, Kolh P, Rutjes AWS, Juni P, Windecker S, Bax JJ, Wijns W. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J* 2018;39:3322–3330.
33. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020 Jan 14;41(3):407–477.
34. Koury SR, Ratchford EV. Hypertension. *Vasc Med* 2018; 23: 293–297.

35. Kyto V, Sipila J, Rautava P. Gender and in-hospital mortality of ST-segment elevation myocardial infarction (from a multihospital nationwide registry study of 31,689 patients). *Am J Cardiol* 2015;115(3):303–306.
36. Lanza GA, Sestito A, Sgueglia GA et al. Effect of spinal cord stimulation on spontaneous and stress-induced angina and 'ischemia-like' ST-segment depression in patients with cardiac syndrome X. *Eur Heart J* 2005;9:9.
37. Latifi Y, Gugelmann R, Rigger J, Preiswerk B, Eriksson U, Eberli FR, Bernheim AM. Effusive-Constrictive Pericarditis due to Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome following Tuberculous Pericarditis. *CASE (Phila)*. 2020 Nov 27;5(1):67–72.
38. Lempel JK, Frazier AA, Jeudy J, et al. Aortic arch dissection: a controversy of classification. *Radiology* 2014;271:848–55.
39. Lenos A, Bougioukakis P, Irimie V, et al. Impact of surgical experience on outcome in surgery of acute type A aortic dissection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015;48:491–6.
40. Madsen DM, Diederichsen ACP, Hosbond SE, Gerke O, Mickley H. Diagnostic and prognostic value of a careful symptom evaluation and high sensitive troponin in patients with suspected stable angina pectoris without prior cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2017;258:131–137.
41. Moennich LA, Mastracci TM. Vascular disease patient information page: Abdominal aortic aneurysm (AAA). *Vasc Med* 2014; 19: 421–424.
42. Motwani M, Swoboda PP, Plein S, Greenwood JP. Role of cardiovascular magnetic resonance in the management of patients with stable coronary artery disease. *Heart* 2018;104:888–894.
43. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131:29–39.
44. Murai Y, Matsumoto S, Egawa T, Funabiki T, Shimogawara T. Hybrid emergency room management of a ruptured abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg Cases Innov Tech*. 2020 Dec 28;7(1):21-25.
45. Murphy CE, Buamann BM, Rodriguez RM, et al. Rib fracture diagnosis in the panscan era. *Ann Emerg Med* 2017; 70: 904– 9.
46. Noc M, Fajadet J, Lassen JF, Kala P, MacCarthy P, Olivecrona GK, Windecker S, Spaulding C. Invasive coronary treatment strategies for out-of-hospital cardiac arrest: a consensus statement from the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)/Stent For Life (SFL) groups. *EuroIntervention* 2014;10:31–37.

47. Ouarrak S, El Ouali Z, Habbal R. Contribution of Chest Radiography in Calcific Constrictive Pericarditis: A Massive Hull Around the Heart. *CJC Open*. 2020 Jul 23;2(6):741-742.
48. Panting JR, Gatehouse PD, Yang GZ et al. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. *N Engl J Med* 2002;346:1948–1953.
49. Papanicolas I, Woskie LR, Jha AK. Health care spending in the United States and other high-income countries. *JAMA* 2018; 319: 1024– 39.
50. Pape LA, Tsai TT, Isselbacher EM, et al. Aortic diameter or = 5.5 cm is not a good predictor of type A aortic dissection: observations from the International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *Circ* 2007;116:1120–7.
51. Pichlmaier M, Reichelt A, Günther S, et al. Operative strategien bei Typ-A-dissektion. *Z Herz- Thorax- Gefäßchir* 2015;29:159–74.
52. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Locher ML, Lollgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMM, Binno S. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016;37:2315–2381.
53. Pijls NH Tanaka N Fearon WF. Functional assessment of coronary stenoses: can we live without it? *Eur Heart J*2013;34:1335–1344.
54. Reeh J, Thermaning CB, Heitmann M, Hojberg S, Sorum C, Bech J, Husum D, Dominguez H, Sehestedt T, Hermann T, Hansen KW, Simonsen L, Galatius S, Prescott E. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. *Eur Heart J* 2018;40:1426–1435.
55. Rodriguez RM, Canseco K, Baumann BM, et al. Pneumothorax and hemothorax in the age of frequent chest computed tomography for the evaluation of adult patients with blunt trauma. *Ann Emerg Med* 2019; 73: 58– 65.

56. Rodriguez RM, Friedman B, Langdorf MI, et al. Pulmonary contusion in the pan-scan era. *Injury* 2016; 47: 1031–4.
57. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, Bax JJ, Borger MA, Brotons C, Chew DP, Gencer B, Hasenfuss G, Kjeldsen K, Lancellotti P, Landmesser U, Mehilli J, Mukherjee D, Storey RF, Windecker S. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:267–315.
58. Rogers AM, Hermann LK, Booher AM, et al. Sensitivity of the aortic dissection detection risk score, a novel guideline-based tool for identification of acute aortic dissection at initial presentation: results from the international registry of acute aortic dissection. *Circ* 2011;123:2213–8.
59. Rouzbahani M, Azimivaghar J, Asgari N, Montazeri N, Salehi N, Bahremand M, Heidari-Moghadam R, Rai A, Babakhani M, Mahmoudi S. Circadian pattern of symptom onset in patients with ST-segment elevation myocardial infarction in western Iran. *ARYA Atheroscler*. 2020 Nov;16(6):284-289.
60. Saeyeldin AA, Velasquez CA, Mahmood SUB, Brownstein AJ, Zafar MA, Ziganshin BA, Elefteriades JA. Thoracic aortic aneurysm: unlocking the "silent killer" secrets. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2019 Jan;67(1):1-11.
61. Salameh MJ, Black JH 3rd, Ratchford EV. Thoracic aortic aneurysm. *Vasc Med*. 2018 Dec;23(6):573-578. doi: 10.1177/1358863X18807760. Epub 2018 Oct 29.
62. Salameh MJ, Ratchford EV. Aortic dissection. *Vasc Med* 2016; 21: 276–280.
63. Saliba E, Sia Y. The ascending aortic aneurysm: When to intervene? *Int J Cardiol Heart Vasc* 2015; 6: 91–100.
64. Shneider IA, Tsoi VG, Fomenko MS. Early surgical myocardial revascularization as an effective method of treating patients with acute coronary syndrome. *Angiol Sosud Khir*. 2020;26(4):120-131.
65. SCOT-HEART investigators, Newby DE, Adamson PD, Berry C, Boon NA, Dweck MR, Flather M, Forbes J, Hunter A, Lewis S, MacLean S, Mills NL, Norrie J, Roditi G, Shah ASV, Timmis AD, van Beek EJR, Williams MC. Coronary CT angiography and 5-year risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2018;379:924–933.

66. Serra R, Grande R, Montemurro R, Butrico L, Calio FG, Mastrangelo D, et al. The role of matrix metalloproteinases and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in central and peripheral arterial aneurysms. *Surgery*. 2015;157(1):155–62.
67. Silaschi M, Byrne J, Wendler O. Aortic dissection: medical, interventional and surgical management. *Heart*. 2017 Jan 1;103(1):78–87.
68. Silber S. ESC-Leitlinie 2019 zum chronischen Koronarsyndrom (CCS, vormals „stabile KHK“) : Was ist neu? Was ist besonders wichtig? [ESC guidelines 2019 on chronic coronary syndrome (CCS, previously "stable coronary artery disease") : What is new? What is particularly important?]. *Herz*. 2019 Dec;44(8):676–683.
69. Sinha SK, Jha MJ, Aggarwal P, Pandey U, Sharma AK, Razi M, Khanra D, Thakur R, Krishna V. Non-pharmaco, non-invasive management of coronary no-reflow phenomenon. *Arch Med Sci Atheroscler Dis*. 2020 Dec 29;5:e271-e278.
70. Talbot BS, Gange CP Jr, Chaturvedi A, Klionsky N, Hobbs SK, Chaturvedi A. Traumatic Rib Injury: Patterns, Imaging Pitfalls, Complications, and Treatment. *Radiographics*. 2017 Mar-Apr;37(2):628–651.
71. Topcu AC, Ozeren-Topcu K, Bolukcu A, Sahin S, Seyhan AU, Kayacioglu I. Blunt Traumatic Aortic Injury: 10-Year Single-Center Experience. *Aorta (Stamford)*. 2020 Dec;8(6):163-168.
72. Valente F, Henriques J, Paredes S, Rocha T, de Carvalho P, Morais J. A new approach for interpretability and reliability in clinical risk prediction: Acute coronary syndrome scenario. *Artif Intell Med*. 2021 Jul;117:102113.
73. Valeriani M, Sestito A, Le Pera D et al. Abnormal cortical pain processing in patients with cardiac syndrome X. *Eur Heart J* 2005;26:975–982.
74. Valgimigli M. 2017 ESC Focused Update on Dual Antiplatelet Therapy in Coronary Artery Disease in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). The Task Force for the Management of Dual Antiplatelet Therapy in Coronary Artery Disease of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2017.
75. Verhagen JMA, Kempers M, Cozijnsen L, et al. Expert consensus recommendations on the cardiogenetic care for patients with thoracic aortic disease and their first-degree relatives. *Int J Cardiol* 2018; 258: 243–248.

76. Yu L, Baumann BM, Raja AS, Mower WR, Langdorf MI, Medak AJ, Anglin DR, Hendey GW, Nishijima D, Rodriguez RM. Blunt Traumatic Aortic Injury in the Pan-scan Era. *Acad Emerg Med.* 2020 Apr;27(4):291–296.

Pleuralni bol

Šefika Umihanić

Bol u grudima može biti izazvan od oboljenja pluća, plućne maramice, grudnog koša, bolesti mediastinuma i organa koji su smješteni u grudnom košu ili u blizini. Bol se javlja kod upale pleure, mediastinalnih organa, ishemijske bolesti srca, koštano-zglobnih struktura grudnog koša, upale dijafragme ili abdominalnih organa. Bol je različit po intenzitetu, dužini trajanja i stalnosti. Pluća, visceralna pleura i bronhije ne bole jer nemaju senzitivnih vlakana osjetljivih na bol. S druge strane, parijetalna pleura i zid traheje bogati su senzitivnim vlaknima i registrišu bol. Pleuralni bol uzrokovan je upalom parijetalne pleure i može biti izazvan različitim agensima i noksama. Jak, iznenađan bol iza grudne kosti može biti anginoznog tipa, ali i posljedica pneumotoraksa, plućne embolije i herpes zostera. Studije su pokazale da je pleuralni bol usljed plućne tromboembolije čest uzrok bola u prsima i često životno ugrožavajući bol. Bol uzrokovan plućnom tromboembolijom rezultat je rastezanja plućnih arterija. Razvija se plućna infarkcija zahvaćene regije pluća s posljedičnom upalom susjedne plućne maramice.

Pleuralni bol u prsima karakterizira se po pojavnosti iznenada, a po intenzitetu intenzivno, oštro, probadajuće ili kao bol koji „peče“ u prsima prilikom udisanja i izdisaja. Pogoršava se dubokim disanjem, kašljanjem, kihanjem ili smijehom. Pleuralni bol ne mora uvijek značiti i bol u prsima, ponekad pleuralni bol zrači u trbuh jer se interkostalna inervacija proteže do trbušne šupljine. Ukoliko je zahvaćen središnji dio dijafragmalne pleure, koji je inerviran n. frenikusom, tada se bol širi do ipsilateralnog ramena.

U Sjedinjenim Američkim Državama 2016. godine 10% od svih prijema u hitne službe bili su posljedica respiratornih bolesti, a bolovi u prsima bili su najčešći simptomi. Priroda i osnovna patofiziologija bolova u grudnom košu slabo je razumljiva i studije njegove kvantifikacije, kliničkog toka i upravljanja su veoma zahtjevne.

Od svih bolova u grudnom košu, od najvećeg interesa su oni koji zahtijevaju hitnu dijagnostiku i tretman u cilju isključenja akutnih dešavanja u grudnom košu. Diferencijalna dijagnoza bola u grudnom košu je prikazana u tabeli 1.

Tabela 1. Diferencijalna dijagnoza bola u grudnom košu

Srčani i krvožilni sistem	Plućni sistem
Akutni koronarni sindrom	Pleuritisi
Akutni infarkt miokarda	Pneumotoraks
Miokarditis	Plućna tromboembolija
Disekcija aorte	Tumori pluća i pleure
Gastrointestinalni sistem	Reumatološka oboljenja
Upalne bolesti crijeva	Lupus pleuritis
Pankreatitis	Reumatoidni pleuritis
Ezofagealni refluks	Sjogrenov sindrom
Ruptura jednjaka	
Ulkusna bolest	
Mišićno koštani sistem	Upalni procesi
Grčevi interkostalnih mišića	Upalni procesi na jetri, plućima, slezeni
Fibromialgija	Virusni agensi (adenovirus, coxsaci virus, citomegalovirus, Epstein-Barr virus, herpes zoster, influenza, parainfluenca)
Prijelom rebara	Upale dojke
Ankilozirajući spondylitis	Mediastinitis
Reumatoidni artritis	

Pleura (plućna maramica)

Plućna maramica je serozna opna. Ona je parna i nalazi se u bočnom dijelu grudne duplje (*spatium pleuropulmonale*), gdje obavija odgovarajuće pluće. Zdrava plućna maramica je tanka, bjeličasta, prozirna, vlažna i glatke površine. Plućna maramica je dvolisna zatvorena serozna kesa koja ima vanjski i unutarnji list. Vanjski ili zidni list (*pleura parietalis*) oblaže zidove bočnog dijela grudne duplje, a unutarnji ili plućni list (*pleura visceralis r. pulmonalis*) naliježe direktno na plućno tkivo. Oba lista u predjelu plućnog hilusa grade nabor, prekrivaju plućni korijen i prelaze jedan u drugi.

Pleura visceralis (pulmonalis) – prelazi u *pleuru parietalis* na plućnom korijenu a one između sebe grade prostor *cavum pleurae* koji normalno ne postoji jer oba lista pleure priliježu jedan uz drugi i klize jedan po drugome. *Pleura visceralis* prekriva čitavo pluće, osim hilusa i mjesta gdje se veže *lig. pulmonale*, a koji se nalazi na *facies medialis* pluća. Ulazi u *fissurae oblique* i *fissurae horizontalis* razdvajajući lobuse pluća.

Pleura parietalis – dijeli se na tri dijela.

- **Pleura costalis** – oblaže unutrašnju površinu rebra, međurebarnih prostora i jednog dijela sternuma s kojim je povezan jedan dio vezivnog tkiva – *fascia endothoracica*.
- **Pleura mediastinalis** – razapeta između prednjeg zida torakalne šupljine i kičme, ujedno čini lateralni zid mediastinuma i pokriva organe u njemu. *Pleura mediastinalis* desno prekriva iduće organe idući od nazad prema naprijed – *oesophagus*, *truncus brachiocephalicus*, *tracheu*, *venu cavu superior*, *v. azygos* i perikard. *Pleura mediastinalis* lijevo prekriva sljedeće organe idući od nazad prema naprijed *oesophagus*, *aortu descendens*, lijevu stranu *arcus aortae*, *a. subclaviu sinistru* i perikard. Na objema stranama priliježe *n. phrenicus*.
- **Pleura diaphragmatica** – prekriva lateralne dijelove dijafragme koji su ostali nepokriveni perikardom.

Bolesti pleure

Inflamatorne bolesti pleure

Oboljenje pleure može biti primarnog ili sekundarnog karaktera.

Najčešće primarne bolesti pleure su tuberkuloza, reumatska groznica, bakterijske upale i empijem, virusna bolest – virus Cocksackie B može izazvati ponovljeni pleuromiozitis, nazvan „pleurodynia“ ili „Bernholmova bolest“ i maligni proces (mezoteliom).

Sekundarno, pleura može biti zahvaćena primarnim plućnim oboljenjem: upala pluća, tuberkuloza, apsces pluća ili infarkt pluća; oboljenjima u *mediastinumu perikarditis*, *mediastinitis* ili maligna bolest te kao rezultat širenja procesa subdijafragmalno, npr. subfrenični apsces.

Simptomi koji se javljaju kao rezultat oboljenja pleure su pleuralni bol (iznenadni, probadajući bol u prsima, pojačan s inspiracijom, kašljanjem i pokretima). Kod zahvatanja dijafragmalne pleure bol se širi na rame (preko freničnog živca) ili na epigastrijum i lumbalnu regiju (kroz donje interkostalne živce).

Drugi simptom je kašalj – suh, zbog iritacije pleure. Dispneja, kao simptom bolesti pleure, javlja se usljed ograničenja respiratornih pokreta zbog osnovne bolesti pluća ili razvoja pleuralnog izljeva; svakako, opći infektivni sindrom prema specifičnim etiološkim karakteristikama jesu: temperatura, glavobolja i malaksalost.

Pneumotoraks

Pneumotoraks je prisustvo zraka unutar pleuralnog prostora, što uzrokuje parcijalni ili kompletni kolaps pluća.

Etiologija i klasifikacija

Primarni spontani pneumotoraks javlja se uglavnom kod pacijenata bez ikakvih patoloških promjena u plućima. Karakterističan je za mlade ljude, uglavnom muškarce, pušače astenične konstitucije. Rezultat je ruptur malih, subpleuralnih bula i prodorom mjehurića zraka u pleuralni prostor. Povezan je s pušenjem ili nasljednim faktorima.

Sekundarni spontani pneumotoraks nastaje kada je visceralna pleura oštećena kao dio osnovne bolesti pluća, npr. tuberkuloze, bilo koje degenerativne ili kavitacijske bolesti pluća i nekrotizirajućih tumora.

Traumatski pneumotoraks obično je komplikacija tupe ili penetrantne ozljede grudnog koša.

Tenzijski pneumotoraks uzrokuje progresivni rast intrapleuralnog pritiska što dovodi do kolapsa pluća s potiskivanjem mediastinuma i vaskularnih struktura te se smanjuje venski priliv krvi u srce. Zrak ulazi u pleuralni prostor te ostaje zarobljen jer ne može izlaziti napolje, što pogoršava priliv venske krvi u srce i rezultira hipotenzijom te respiratornim i kardijalnim zastojem unutar nekoliko minuta ako se promptno ne reagira.

Najčešće se javlja kod bolesnika na mehaničkoj ventilaciji s pozitivnim pritiskom. Rijetko je komplikacija traumatskog pneumotoraksa, kada se rana na grudnom košu ponaša kao jednosmjerni zalistak koji sa svakim inspirijem zarobljava sve veći volumen zraka u pleuralnom prostoru.

Jatrogeni pneumotoraks je posljedica medicinske intervencije, kao što je torakocenteza, transtorakalna iglena biopsija, postavljanje centralnog venskog katetera, mehanička ventilacija.

Simptomi i znaci pneumotoraksa

Dispneja, oštar i probadajući pleuralni bol i uznemirenost. Dispneja nastaje naglo ili postupno zavisno od brzine razvoja i veličine pneumotoraksa. Bol u grudnom košu može oponašati ishemiju srca, mišićno-koštanu povredu ili intraabdominalni proces ukoliko je oštećen centralni dio dijafragmalne pleure. Fizikalni nalaz pokazuje perkutornu hipersonornost, a auskultatorno oslabljen do nečujan disajni šum na strani pneumotoraksa.

Dijagnoza

Osnovni nalaz je RTG snimak pluća koji pokazuje zrak bez plućne šare, plućni crtež kao izbrisan gumicom. Devijacija traheje i pomak medijastinalnih struktura na suprotnu stranu viđa se kod većeg pneumotoraksa.

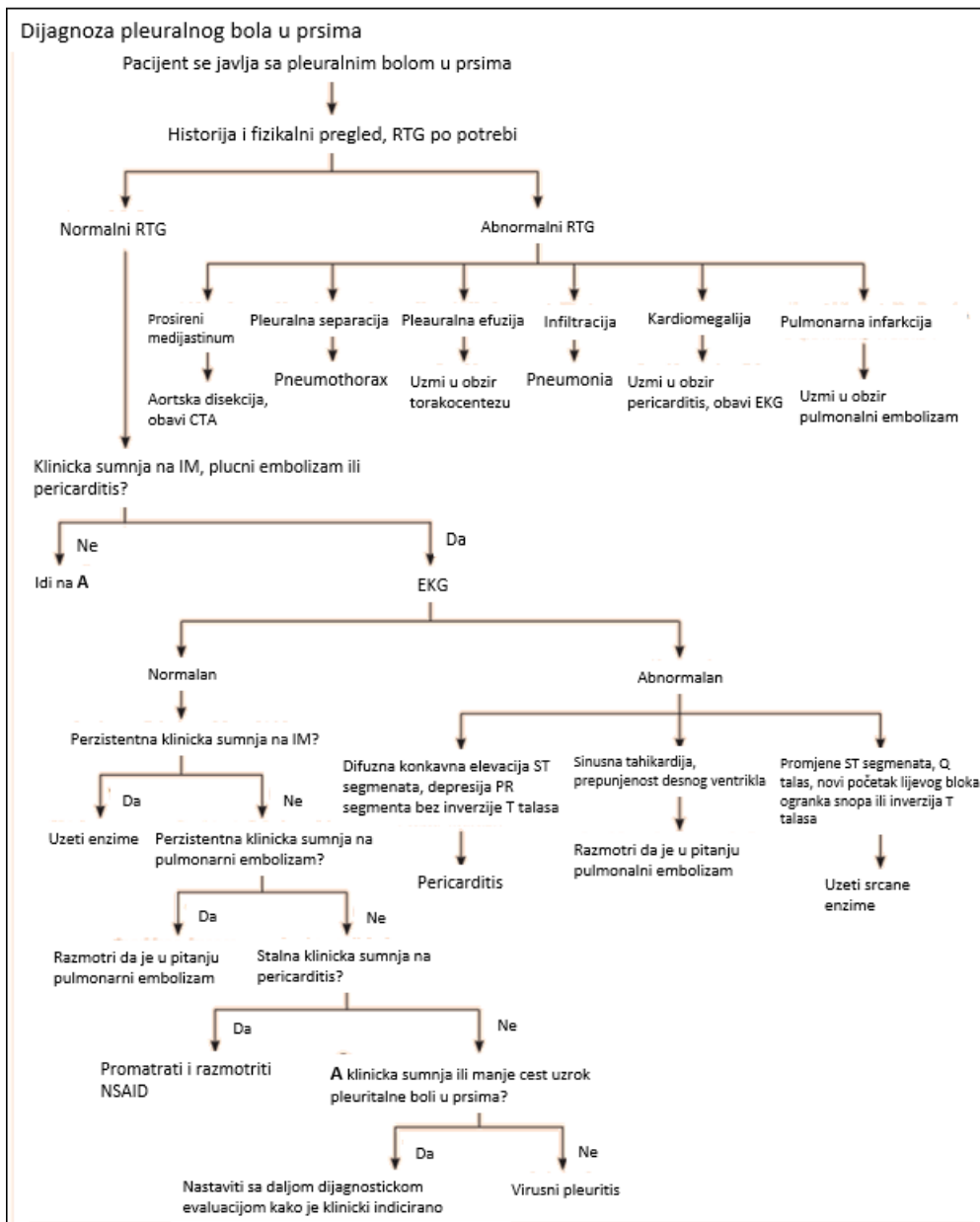
Uloga historije bolesti u diferencijalnoj dijagnozi pleuralnog bola

Vremenski tok pojave simptoma najvažniji je podatak za sužavanje diferencijalne dijagnoze pleuralnog bola. Većina potencijalno smrtonosnih uzroka pleuralnog bola u prsima (plućna embolija, infarkt miokarda, disekcija aorte i pneumotoraks) imaju akutni početak tokom nekoliko minuta. Suprotno tome, manje ozbiljni uzroci pleuralnog bola u prsima (infekcija, maligna bolest, upalni procesi) napreduju satima, danima ili sedmicama. Bolu koji se pogoršava kada pacijent leži, a smanjuje se kada je pacijent uspravan i nagnut naprijed, mogli bi biti uzroci perikarditisa. Intenzivna dispneja također treba povećati sumnju na plućnu emboliju, pneumotoraks. Klinički je vrlo važno razlikovati istinsku dispneju od dispneje koju percipiraju pacijenti uzrokovanu željom za suzbijanjem disanja kako bi se izbjegao bol. Treba razjasniti srčane simptome, kao što su mučnina – posebno ako je zahvaćen donji zid miokarda, preznajavanje, hipotenzija, aritmija te ako simptomi ne popuštaju na davanje nitroglicerina. Širenje bola u ramena ili nadlaktice ide u prilog za akutni infarkt miokarda.

Nasuprot tome je bol koji zrači u leđa, trbuh, vrat, pa i u noge, a može biti praćen akutnim cerebrovaskularnim incidentom, hladnoćom i oslabljenim pulsom na periferiji te znacima aortalne insuficijencije. Maksimalnog je intenziteta odmah na početku, češće je povezan s disekcijom aorte nego srčana ishemija.

Kašalj, temperatura i stvaranje koloriranog sputuma ukazuju na inflamatorni proces pleure.

Simptomi kao što su mršavljenje, malaksalost, noćno znojenje ili artralgijske ukazuju na hronične upalne uzroke pleuralnog bola, poput infekcije tuberkulozom, reumatoidnog artritisa ili maligne bolesti.



Slika 1. Algoritam za pacijenta s pleuralnim grudnim bolom

Legenda: RTG – rendgen snimak pluća, ECG: elektrokardiogram, IM: infarkt miokarda, NSAID: nesteroidni antiinflamatorni lijekovi, CTA: CT angiografija)

Klinički pregled

Kliničkim pregledom može se utvrditi niz znakova i kliničkih manifestacija uzroka bola u prsima ali isto tako se ne mora naći niti jedan specifičan znak, a da pacijent ima životno ugrožavajuću bolest. Tahikardija ili tahipneja mogu biti prisutni s bilo kojim od ozbiljnih uzroka pleuralnog bola u prsima, ali bi trebali isključiti sumnju na plućnu emboliju, pneumotoraks ili infarkt miokarda. Cijanoza može biti znak raznih srčanih i plućnih oboljenja. Isto tako, hipotenzija i izrazito proširen pulsni pritisak trebaju stvoriti sumnju na disekciju aorte ili infarkt miokarda. Poremećaj srčanog ritma i poremećaj srčane frekvence govore u prilog infarktu miokarda ili plućnoj emboliji. Febrilnost povećava vjerovatnoću infekcije. Upala pleure ili pleuritis uzrokuje hrapavost glatkih površina parijetalne i visceralne pleure. Kako se ove površine trljaju jedna o drugu normalno, tokom respiratornog ciklusa može se čuti zvuk grebanja ili trljanje. To se može dogoditi i kod 4% pacijenata s upalom pluća ili plućnom embolijom. Upala pluća s konsolidacijom pluća također može dovesti do smanjenih disajnog zvuka. Suprotno tome, pneumotoraks bi mogao dovesti do hiperrezonancije na pregledu pluća. Kod novonastalog srčanog zatajenja, zbog velikog infarkta miokarda, pregled srca može pokazati dodatni zvuk srca (treći ili četvrti zvuk srca). U ozbiljnim slučajevima perikarditisa može se čuti perikardno trenje. Povišen jugularni venski pritisak, abnormalnosti u punjenju karotida, galopni ritam, paradokсно ili fiksno cijepanje ili naglašen intenzitet drugog tona nad pulmonalnim ušćem imaju visoku specifičnost za mnoga kardiopulmonalna oboljenja povezana s bolom u grudnom košu, ali mogu nekada imati i nisku senzitivnost te kod opsežne plućne tromboembolije i teške miokardne ishemije mogu biti potpuno uredni. Pacijenti se mogu predstaviti početnim normalnim pregledom čak i kada su prisutna ozbiljna stanja. Odsustvo jasne dijagnoze opravdava dodatna dijagnostička ispitivanja.

Dijagnostička ispitivanja

Većina bolesti povezanih s pleuralnim bolom zahtijeva specifičnu dijagnostiku. Dijagnostika se kreće od jednostavnih testiranja, tipa EKG-a, RTG snimka pluća te složenijih dijagnostičkih postupaka, kao što su CT grudnog koša, CT angiografija plućne arterije, UZ srca, magnetna rezonanca srca i krvnih sudova grudnog koša. Najčešći laboratorijski testovi su kompletna krvna slika, analiza acido-baznog statusa, troponini, D-dimer i dr.

Svakako, većini pacijenata koji imaju pleuralni bol bit će potrebno uraditi rendgen snimak pluća. Ako se na RTG snimku pluća uoči pleuralna tečnost, treba uraditi pleuralnu punkciju i

dotatno je ispitati biohemijski i citološki te doznati eventualne uzroke pleuralnog bola. Kada se sumnja na srčani ili vaskularni razlog, treba uraditi EKG te enzime srčane nekroze i UZ srca. U slučaju sumnje na infekciju, treba uraditi kompletnu krvnu sliku, serologiju i kulture krvi, sputuma ili pleuralne tečnosti. Sumnja na plućnu tromboemboliju zahtijeva korištenje Welsovih kriterija ili Ženeva kriterija te dodatne dijagnostičke procedure za usmjeravanje upotrebe dodatnih testova poput D-dimera, ventilacijsko-perfuzijskih snimaka ili CT angiografije plućnih arterija.

Algoritam dijagnostičkog puta pacijenta s pleuralnim bolom u grudnom košu prikazan je na slici 1.

Liječenje

Nakon isključivanja šest ozbiljnih uzroka pleuralnog bola koji zahtijevaju hitnu procjenu i specifično etiološko liječenje, (plućna tromboembolija, akutni koronarni sindrom, disekcija aorte, pneumotoraks, perikarditis i pneumonija) postoje dva osnovna kursa u vezi s upravljanjem: kontrola bola i liječenje etiologije osnovnog stanja.

Inicijalnu kontrolu bola najbolje je postići **nesteroidnim protuupalnim lijekovima**. Ovi lijekovi nemaju analgetsku snagu opojnih droga, ali također ne suzbijaju respiratornu funkciju i ne mijenjaju senzor pacijenta tokom rane procjene.

Kortikosteroidi trebaju biti rezervirani za pacijente koji ne podnose nesteroidne protuupalne lijekove. Također se koriste u liječenju tuberkuloznog pleuritisa i pokazalo se da rezultiraju smanjenjem izljeva i simptoma.

Bolesnici s mišićno-koštanim bolom mogu se tretirati nesteroidnim antiinflamatornim sredstvima ili vježbama istezanja koje se koriste u fizikalnoj terapiji. Bol povezan s herpes zoster infekcijom može biti toliko jak da zahtijeva uključenje narkotika, nekada i antidepresiva, odnosno antipsihotika (amitriptilina, flufenazina).

Jednom kada se bol adekvatno kontrolira i isključe ozbiljna osnovna stanja, treba liječiti i druga stanja. Antibiotička terapija uključuje se nakon sumnje ili potvrđenog uzroka pneumonije ili drugih infektivnih stanja koja su prouzrokovala pleuralni bol.

Pleuralni izljevi, koji se brzo akumuliraju nakon početne torakocenteze, mogu zahtijevati pleurodezu. To je vjerovatnije da se dogodi kada je izljev posljedica maligniteta, zatajenja bubrega ili reumatoidnog pleuritisa.

U većini slučajeva pleuralnog bola u prsima zbog virusne infekcije, bol i simptomi će se riješiti u roku od dvije do četiri sedmice. U slučajevima trajnih ili ponavljajućih bolova ili kada se otkrije značajna patologija, brigu o pacijentu treba nastaviti na osnovi etiologije. Kod pacijenata s održivim simptomima upale te rizicima za malignitet, pušači su, imaju trajne simptome ili su stariji od 50 godina, važno je isključiti malignitet.

Literatura

1. Dragoslav B. Plućna maramica. U: Anatomija grudnog koša, 10. izdanje. Beograd, Savremena administracija 2004.
2. Frasca A, Smeraglia R, Tarro G, et al. Association between viral infection and pleuropericarditis: a study of a case list of pleurisy and pericarditis. *Boll Ist Sierotor Milan*. 1980;59(2):112–120.
3. Gavin-Burton S. Pleuritic chest pain and pleurisy. *Essential Evidence Plus and AHFS DI Essentials*. <http://online.statref.com/Document.aspx?fxId=622&docId=1382> [subscription required]. Accessed February 21, 2016.
4. Harley RA. Pathology of pleural infections. *Semin Respir Infect*. 1988; 3(4):291–297.
5. Hogg K, Dawson D, Mackway-Jones K. Outpatient diagnosis of pulmonary embolism: the MIOPED (Manchester Investigation Of Pulmonary Embolism Diagnosis) study. *Emerg Med J*. 2006;23(2):123–127. 12. Hull RD, Raskob GE, Carter CJ, et al. Pulmonary embolism in outpatients with pleuritic chest pain. *Arch Intern Med*. 1988;148(4):838–844.
6. Kass SM, Williams PM, Reamy BV. Pleurisy. *Am Fam Physician*. 2007;75(9):1357–1364.
7. Koga T, Migita K, Kawakami A. Biologic therapy in familial Mediterranean fever. *Mod Rheumatol*. 2016;26(5):637-641
8. Lerner AD, Feller-Kopma D. Disorders of the pleura. In: Singh AK, ed. *Scientific American Medicine: Pulmonary and Critical Care Medicine*. <http://online.statref.com/Document.aspx?fxId=48&docId=3533> [subscription required]. Accessed January 13, 2017
9. McConaghy JR, Oza RS. Outpatient diagnosis of acute chest pain in adults. *Am Fam Physician*. 2013;87(3):177–182.
10. Mitic-Milikić M. Bol u grudima. U: Vesna Bošnjak-Petrović. *Akutna stanja u pulmologiji*. Beograd, Savremena administracija, 1995.

11. Swap CJ, Nagurney JT. Value and limitations of chest pain history in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndromes [published correction appears in JAMA. 2006;295(19):2250]. JAMA. 2005; 294(20):2623-2629.

Abdominalni bol

Fuad Pašić

- Akutni abdominalni bol
- Patofiziologija abdominalnog bola
- Akutni abdomen
- Hronični abdominalni bol
- Podjela bolova u abdomenu
- Regije i kvadranti u abdomenu
- Podjela bolova u truhu
- Bol u abdomenu kod starijih osoba
- Abdominalni bolovi kod pacijenata s HIV infekcijom
- Bol u abdomenu kod trudnica
- Abdominalni bol i Covid-19 infekcija

Akutni abdominalni bol

Bol se može definirati kao neprijatno senzorno i emotivno iskustvo izazvano stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva ili poremećajem funkcije organa. Bolovi u truhu i dalje predstavljaju dijagnostički izazov kako za kliničare tako i za sve druge medicinske djelatnike. U mnogim slučajevima diferencijalna dijagnoza je široka, u rasponu od benignih do po život opasnih stanja. Bitan je sveobuhvatan pristup, koji se temelji na anamnezi pacijenta, fizičkom pregledu, laboratorijskim pretragama i slikovnim pretragama. Bol u truhu je najčešći razlog posjeta hitnim službama u Sjedinjenim Američkim Državama i čini otprilike 8% svih datih usluga u jedinicama hitne pomoći. Između 2007. i 2011. evidentirano je 23% povećanje posjeta službama hitne pomoći kod pacijenata s bolovima u truhu i taj se broj, gotovo sigurno, nastavio povećavati. Kod većine odraslih, stopa prijema u bolnicu zbog bolova u truhu kreće se od 18% do 42%, ali učestalost raste kod starijih pacijenata (pri čemu se općenito smatra da su „stariji“ stariji od 65 godina). Historijski gledano, gotovo dvije trećine starijih pacijenata s abdominalnim bolovima zahtijevalo je hospitalizaciju, a mnogi od njih završavali su na hirurgiji. Danas, u doba modernog snimanja, 60% starijih pacijenata s bolovima u truhu je hospitalizirano, 20% se podvrgne operaciji, a 5% umre. Čak i na kraju započetih i provedenih procesa obrade, evaluacije i liječenja u jedinicama hitne pomoći kod pacijenata s bolovima u

trihu, etiologija bolova često ostaje nejasna. Kod 40% njih porijeklo abdominalnog bola se nikada ne utvrdi.

Prema Hiltonu, „svaki bol ima određeno i važno značenje ako smo dovoljno uporni da nađemo njegov uzrok“. Bolovi u abdomenu su česti, no ono što posebno interesira sve medicinske radnike je jak, promptno nastalo bol. On je najčešće simptom nekog ozbiljnog intraabdominalnog događanja i često hirurgu „tjera“ u op. salu. Vrlo je bitno u akutnim stanjima u abdomenu, koja su često praćena jakim bolovima, imati stratificiran, egzaktn pristup, koji vodi ka dijagnozi a koji ne utiče na pogoršanje lokalnog nalaza i općeg stanja pacijenta te koji ne pogoršava ishode u liječenju pacijenata s abdominalnim bolovima. Nekada će nam biti potrebno da bolesnom pacijentu s abdominalnim bolovima samo uradimo RTG nativni snimak abdomena i nalaz pneumoperitoneuma će indicirati hitan hirurški zahvat. Kod drugih pacijenata će biti optimalno uraditi CT snimak abdomena, npr. ako se sumnja na rupturiranu aneurizmu abdominalne aorte, no kod pojedinih pacijentica, npr. rana trudnoća u periodu organogeneze, možda će nam biti potrebna i urgentna MRI radiološka pretraga abdomena i karlice. Ona bi trebalo da nam pomogne u pravilnom indiciranju hitnog hirurškog, odnosno ginekološkog zahvata, a bez štetnih posljedica zračenja. Napretkom tehnologije i pojavom na tržištu sve kvalitetnijih ultrazvučnih aparata evidentan je povećani broj urađenih ultrazvučnih pregleda kod pacijenata s abdominalnim bolovima. Iako UZ neki opisuju kao pjesničku metodu, ova procedura s veoma dobrom senzitivnošću paritetna je i može više nego korektno da zamjeni, u najvećem broju slučajeva, prije navedene procedure. Naročito potcrtavamo mogućnost dinamične upotrebe UZ abdomena koji brzo, komforno, pored kreveta pacijenta, objektivno komparirajući prethodne preglede, može pratiti progresiju stanja u abdomenu kod hospitalizirane osobe koja je u procesu opservacije i dijagnostike. Razvoj kliničke slike kod akutnih bolova u abdomenu može u nekim okolnostima (npr. kod prekida opskrbe crijeva krvlju usljed strangulacije ili arterijske embolije) dovesti do gangrene i perforacije crijeva i za manje od 6 sati. Ako govorimo o slikovnim radiološkim procedurama koje koristimo u dijagnostici kod pacijenata s abdominalnim bolovima, dijagnostička tačnost konvencionalne radiografije je od 47 do 56%. Dijagnostička tačnost ultrazvuka, uspoređujući radnu i konačnu dijagnozu kod pacijenata s abdominalnim bolovima, jest 53–83%. U 70% bolesnika hitna dijagnoza je tačno postavljena na temelju kliničke procjene i ultrazvuka. U usporedbi s kompjuteriziranom tomografijom, osjetljivost i specifičnost ultrazvuka je niža. Međutim, ultrazvuk ima nekoliko prednosti u odnosu na CT. Ultrazvuk je široko dostupan, također tokom dežurstva, ne nosi rizik od izlaganja jonizirajućem zračenju ili nastanka nefropatije izazvane

kontrastom. Dijagnostička tačnost, odnosno dijagnoza koju postavljamo na temelju kliničke procjene konvencionalne radiografije u kombinaciji s CT-om odgovarala je konačnoj dijagnozi u 61,6–96% pacijenata. Klinička procjena i CT u kombinaciji ispravno su identificirali hitan uzrok, odnosno dijagnozu u 89% pacijenata s bolovima u abdomenu. Kod razlikovanja hitnih od ne-hitnih stanja, osjetljivost kompjuterizirane tomografije je 89%, a specifičnost 77%. U velikom broju patoloških stanja za akutni abdominalni bol (upalna i neupalna stanja), vrijednosti C-reaktivnog proteina i broja bijelih krvnih stanica (WBC) mogu biti povišene. C-reaktivni protein ima umjerenu osjetljivost (79%) i nisku specifičnost (64%) za hitnu dijagnozu u bolesnika s bolovima u truhu. Lipaza i amilaza su povišene u 13% pacijenata i u drugim stanjima osim upale gušterače. U 1–2% bolesnika nivoi lipaze i amilaze su povišeni više od tri puta od referentnih vrijednosti. Osjetljivost C-reaktivnog proteina i broja WBC je preniska (31–41% za CRP >50 mg/l i 66–78% za WBC >10 × 10⁹/l) za razlikovanje hitnih od nehitnih stanja. Specifičnost je 90% za CRP >50 mg/l i 66% za WBC >10 × 10⁹. Iako se stječe dojam da se o ovoj problematici gotovo sve zna, i dalje je abdominalni bol izazov za egzaktnu evaluaciju i strategiju u liječenju u vrlo mladih ili vrlo starih bolesnika, trudnica, kao i u bolesnika koji su zaraženi HIV-om ili uzimaju imunosupresive, te u pacijenata s Covid-19 infekcijom.

Patofiziologija abdominalnog bola

Trbušna ili, kako je još nazivaju, peritonealna šupljina, omeđena je anterolateralno xiphoidnim nastavkom i rebarnim lukovima, sa stražnje strane kičmom, gore dijafragmom, a dolje gornjim dijelovima zdjeličnih kostiju. Sadrži više visceralnih organa i prekrivena je parijetalnim i visceralnim slojevima peritoneuma. Bol u truhu nastaje kada mehanički ili hemijski podražaji aktiviraju receptore bola u truhu. Istezanje je primarni mehanički podražaj. Drugi mehanički podražaji, kao što su širenje, kontrakcija, kompresija, povlačenje i uvijanje, također izazivaju bol.

Bol nije bio ubrojen među pet Aristotelovih osjeta: vid, sluh, njuh, okus i opip, jer se bol smatrao emocijom, osjećajem koji je neugodan, nešto što je bilo „suprotni pol“ od ugodnog. Danas se o bolu raspravlja s fiziološkog stanovišta. Poznato je da je bol sastavljen od nociceptivne komponente (periferni neuroni za primanje i transmisiju bola) i afektivne komponente (duševno stanje). Na jedno i drugo ima uticaj genetsko naslijeđe, individualna biološka struktura, kulturološko okruženje, stil života, okolina, stresni životni događaji te usvojeni modeli ponašanja.

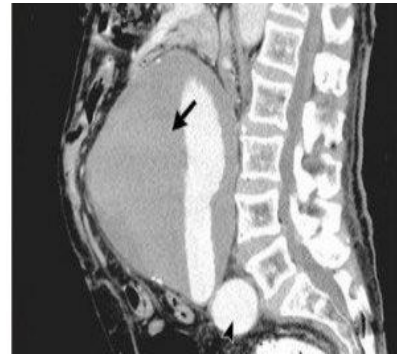
Akutni abdomen

Izraz „akutni abdomen“ je sinonim za brzi početak ozbiljnih simptoma koji mogu ukazivati na intraabdominalnu patologiju opasnu po život. Jak bol obično je prisutan, no napominjemo da akutni abdomen bez bolova nalazimo kod djece i starijih osoba. Početna procjena trebala bi pokušati utvrditi ima li pacijent akutni hirurški problem koji zahtijeva hitnu i brzu hiruršku intervenciju ili iziskuje hitnu medicinsku terapiju i podršku koju trebamo dati pacijentu.

Prva odluka od trenutka kad ste pregledali pacijenta s bolovima u truhu trebala bi biti donesena u ne više od 10 sekundi. Glavno pitanje koje postavljamo sebi je: „Je li pacijent vitalno ugrožen?“ Ako je pacijent vitalno ugrožen, on ima tahikardiju i potencijalnu hipotenziju, abdomen mu je palpatorno tvrd, ima nevoljni odgovor trbuha na palpaciju „deffanse de musculare“, izgled lica *facies Hypocratica*, često obložen jezik *ifetor ex orre*. U truhu auskultatorno je grobna tišina ili su smanjeni zvukovi crijeva.

Krvarenje

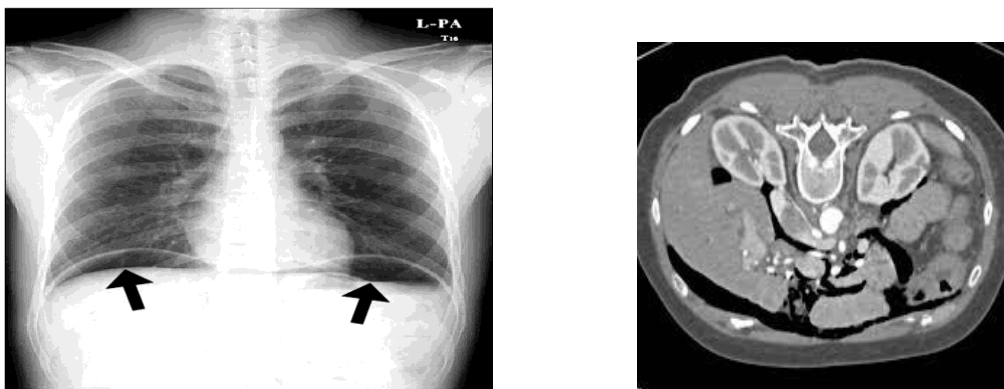
Najozbiljniji razlog za urgentnu operaciju kod akutnog abdomena je intraabdominalno krvarenje kod prsnute aneurizme abdominalne aorte i ono zahtijeva brzu urgentnu operaciju specijaliziranih timova za tu patologiju, odnosno vaskularnih hirurga. Drugi razlog za urgentnu operaciju zbog krvarenja nešto manjeg intenziteta ali veoma ozbiljnog karaktera je krvarenje zbog rupture, npr. jajovoda kod ektopične, *extra uterine* trudnoće. Naravno, traumatske lezije slezene i jetre, kao i drugih intraabdominalnih organa s prisutnim hemato-peritoneumom iziskuju hitan hirurški zahvat. Ti će pacijenti obično ući u hipovolemijski šok ako iz bilo kog razloga odlažemo operaciju a ova krvarenja će pratiti prisustvo tahikardije, hipotenzije, te prisustvo blijede, ljepljive, pri pregledu hladne kože.



Slika 1. Ruptura aneurizme abdominalne aorte shematski prikaz i CT snimak

Perforacija

Peritonitis je upala peritoneuma, a generalizirani peritonitis najčešće je uzrokovan perforacijom duodenalnog ulkusa. Razlozi za perforaciju su široki i raznoliki, a uključuju peptički ulkus, perforaciju zbog opstrukcije tankog ili debelog crijeva, perforacije kod divertikularne bolesti i upalnih bolesti crijeva. Pacijenti s prisutnim generaliziranim peritonitisom često će mirno ležati, svako pomjeranje im pogoršava nalaz u trbuhu i imat će prisutan *facies Hypocratica*, obložen jezik, i difuzno osjetljiv abdomen, odavat će utisak ozbiljnog pacijenta. To je posebno važno u usporedbi s pacijentima s bubrežnom kolikom gdje dominiraju izuzetno jaki bolovi, dominantno u lumbalnim regijama, pri čemu se pacijenti stalno kreću i vrlo često se kaže da takvi pacijenti „uđu na glavi u ambulantu“.



Slika 2. Pneumoperitoneum RTG. Nativni snimak i CT snimak abdomena

Ishemija crijeva

Zapamtimo da svaki pacijent koji ima jake bolove nesrazmjerne kliničkim znakovima ima ishemijsko crijevo dok se ne dokaže suprotno. Često su acideični s povišenim laktatom i fiziološki kompromitirani. Pacijenti će se često žaliti na difuzni i stalni bol, no pregled često može biti neupadljiv. Konačna dijagnoza postavlja se CT-om s IV kontrastom, uz ranu hiruršku intervenciju.



Slika 3. Ishemija crijeva, intraoperativni nalaz i CT snimak

Hronični abdominalni bol

Hronični abdominalni bol je onaj bol koji je prisutan više od 3 mjeseca. Ako imamo povremeni bol, on se može nazvati i recidivirajućim abdominalnim bolom. Hronični abdominalni bol pojavljuje se u bilo kojoj životnoj dobi nakon 5. godine života. Otprilike 10 do 15% djece u dobi od 5 do 16 godina, posebno u dobi od 8 do 12 godina, ima hronični, odnosno recidivirajući bol. Zbog multifaktorijelnosti u nastanku, brojni su njegovi uzroci. Nešto je češći među djevojčicama. Hronični bol u truhu također je čest među odraslima, a češće pogađa žene nego muškarce. Oko 2% odraslih, pretežno žena, ima hronični abdominalni bol (puno veći postotak odraslih ima neki od probavnih simptoma, uključujući neulkusnu dispepsiju i različite crijevne poremećaje).

Podjela bolova u abdomenu

Visceralni bol

Visceralni bol smatra se nejasnom i tupim bolom jer većina organa i visceralni peritoneum ne nose previše živčanih vlakana za bol.

Parietalni bol

Parietalni bol, ili somatski bol, javlja se kod iritacije parietalnog peritoneuma koji oblaže trbušnu šupljinu. Somatski bol je oštar, stalan, jak i lako se lokalizira.

Reflektirani bol

Reflektirani ili odraženi bol. To se događa kada organi dijele zajednički živčani put. Naprimjer, bol zbog iritacije freničnog živca prenosi se na ipsilateralno rame. Frenični živac ima isti živčani prijenosni put (C3–C5) kao i kožni živci koji opskrbljuju rame. Stoga, kad aferentni živci prenose informaciju u mozak, mozak pogrešno tumači i lokalizira bol u ramenu, iako, zapravo, problem leži u freničnom živcu, a ne u ramenu. Primjeri reflektiranog bola su bol u području lopatica kod žučnih kolika, bol u preponi kod bubrežnih kolika i bol u ramenu do kojeg dolazi zbog nadražaja dijafragme krvlju ili infekcijom.

Funkcionalni bol

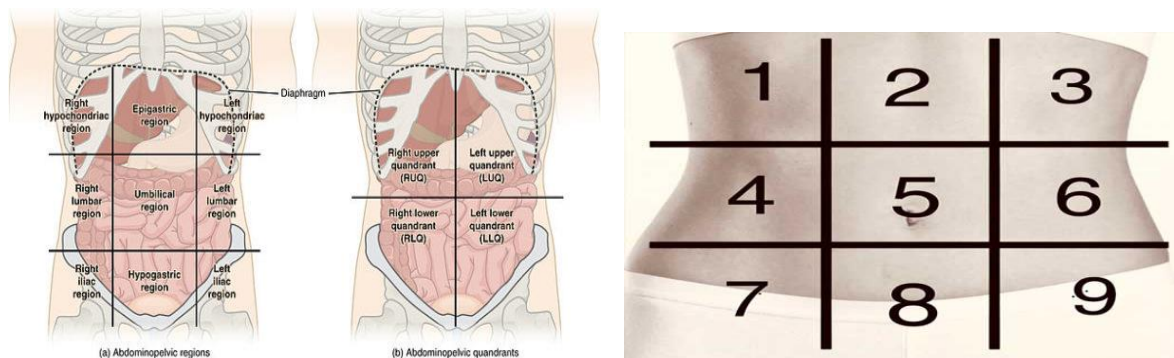
Funkcionalni bol u truhu je bol koji je prisutan više od 6 mjeseci i bez prisustva dokaza o određenom tjelesnom poremećaju ili drugom gastrointestinalnom problemu (naprimjer, ulkusna bolest). Ovaj bol nije povezan s lijekovima ili toksičnim materijama. Funkcionalni bol

može u mnogome da ometa funkcioniranje pacijenta i da mu mijenja kvalitet života. Ne zna se tačan uzrok bolova. Probavni trakt može postati preosjetljiv na osjećaje (poput normalnih pokreta probavnog trakta), koji većinu ljudi ne smetaju. Najčešći razlozi koji se navode – genetski faktori, životni stres, novonastale životne i društvene situacije, mentalni poremećaji (poput depresije ili tjeskobe) također mogu pridonijeti funkcionalnom bolu. Hronični bol u trbuhu kod djece može biti povezan s potrebom za pažnjom (naprimjer, kada se rodi brat ili sestra ili se porodica preseli u novu sredinu), stresom zbog polaska u školu, netolerancijom na laktozu ili, ponekad, zlostavljanjem djece.

Često razloge za bolove u abdomenu i pored napretka tehnologije i svih dijagnostičkih algoritama ne možemo otkriti. Smatra se da samo oko 10% pacijenata ima određeni fizički poremećaj. Preostalih 90% ima funkcionalni bol u trbuhu.

Abdominalne regije i kvadranti

Da bismo lakše opisali položaj i odnose organa smještenih u abdominalnoj duplji, kao i eventualne patološke procese na njima, abdomen dijelimo na regije i kvadrante. Ovakav pristup omogućava da topografska anatomija i njeno poznavanje bolje usmjeravaju i ubrzavaju naše istraživanje i dolazak da tačne dijagnoze uzroka bolova u abdomenu.



Slika 4. Abdominalne regije i kvadranti

Regije abdomena s mogućim oboljenjima unutar istih

Regija 1.

- Kamen u žučnoj kesi ili žučnim vodovima
- Akutna upala žučne kese ili žučnih vodova
- Akutna upala (hepatitis) ili apsces jetre

- Tromboza portne vene,
- Akutna upala pankreasa,
- Čir na dvanaestopalačnom crijevu
- Kamen u desnom bubregu
- Perikarditis, infarkt miokarda
- Srčana slabost
- Pneumonija, pleuritis
- Retrocekalni appendicitis
- Herpes zoster

Regija 2.

- Akutni infarkt miokarda (srca)
- Upala pankreasa (akutna, hronična)
- Čir želuca
- GERD
- Gastritis
- Funkcionalna dispepsija
- Mezenterijalna tromboza

Regija 3.

- Uvećana slezena, infarkt slezene, ruptura aneurizme slezene
- Gastritis, čir na želucu
- Kamen u lijevom bubregu, upala bubrega
- Pneumonija, empyema
- Divertikulitis
- Inflamatorne bolesti crijeva

Regija 4.

- Kamen u desnom bubregu, pijelonefritis (upala bubrega)
- Kolitis (ishemijski, infektivni)
- Opstrukcija crijeva
- Apendicitis
- Divertikulitis

Regija 5.

- Upala slijepog crijeva (rani znaci)
- Zatvor
- Opstrukcija tankog ili debelog crijeva
- Peritonitis
- Pankreatitis
- Leukemija
- Anemija srpastih ćelija
- Mezenterična tromboza
- Metabolički/toksikološki razlozi
- Upalne bolesti crijeva, sindrom iritabilnog kolona, ishemijski kolitis
- Gastroenteritis
- Aneurizma trbušne aorte

Regija 6.

- Kamen u lijevom bubregu, upala bubrega
- Zatvor
- Infektivni ili ishemijski kolitis
- Divertikulitis
- Inflamatorne bolesti crijeva

Regija 7.

- Upala slijepog crijeva
- Kamen u desnom bubregu, upala bubrega
- infektivni kolitis
- Inflamatorne bolesti crijeva (Crohnova bolest, ulcerozni kolitis)
- Ingvinalna hernija
- Cista desnog jajnika/torzija
- Ektopična trudnoća
- Pelvična inflamatorna bolest (PID)

Regija 8.

- Upala mokr. bešike (cystitis)

- Akutna urinarna infekcija
- Cista jajnika/torzija, ektopična trudnoća
- Inflamatorne bolesti crijeva
- Endometrioza
- Divertikulitis
- Upala prostate
- Hernija
- Opstrukcija crijeva

Regija 9.

- Divertikuloza kolona/upaljeni divertikul
- Kamen lijevog bubrega/mokraćnih kanala, upala bubrega
- Sindrom iritabilnog crijeva
- Infektivni kolitis
- Ingvinalna hernija
- Ovarijalna cista, ektopična trudnoća
- PID
- Bol u sredini ciklusa
- Endometrioza
- Upala prostate, sjemenika
- Apsces psoasa
- Hernija

Bol u abdomenu kod starijih osoba

U starijih odraslih osoba postavljanje dijagnoze akutnog abdomena može biti komplicirano čak i u prisustvu ozbiljne bolesti. Starije bolesne osobe često nemaju temperaturu, nemaju leukocitozu i ne lokaliziraju osjetljivost usprkos hirurškim abdominalnim tegobama. Njihov peritoneum je zbog starosti manje osjetljiv i „potrošen“ zbog godina. Osim toga, imajmo na umu da su hirurški problemi kod starijih osoba više opasni po život nego kod mlađih pacijenata. Stariji pacijenti su u riziku od vaskularnih „incidenata“ (npr. mezenterična ishemija, curenje ili pucanje aneurizme trbušne aorte). Ovi razlozi čine 10% svih slučajeva bolova u trbuhu kod pacijenata starijih od 70 godina. Ono što je svakodnevna praksa i uobičajeno jeste da se rutinski

prima u bolnicu 75-godišnji pacijent s bolovima u grudima, dok se 75-godišnjak s bolovima u abdomenu skoro redovno vraća kući. Ova praksa trebalo bi da pretrpi promjene s obzirom na to da je morbiditet i mortalitet kod pacijenata s bolovima u trbuhu u ovoj starosnoj skupini veći u odnosu na pacijente s bolovima u grudnom košu. Zapamtimo da se sa svakom decenijom života kod odraslih smrtnost povećava, a dijagnostička preciznost opada.

Abdominalni bolovi kod pacijenata s HIV infekcijom, humanom imunodeficijencijom

Skoro svi novi vodiči koji tretiraju pacijente s bolovima u abdomenu izdvajaju ovu skupinu pacijenta s humanom imunodeficijencijom kao skupinu pacijenata kojoj se mora posvetiti posebna pažnja zbog specifičnosti u njihovim kliničkim slikama i specifičnosti u njihovim multiorganskim prezentacijama. Neke od njih smo u nastavku teksta nabrojali.

Napominjemo da pacijenti s AIDS-om mogu imati za njih specifične multiorganske prezentacije koja su praćene i bolovima u abdomenu:

- bakterijski enterokolitis;
- pankreatitis uzrokovan lijekovima;
- holangiopatija povezana s AIDS-om;
- grčevi kao nuspojava upotrebe nekih lijekova protiv HIV-a;
- infekcije uzrokovane bakterijama ili parazitima;
- iritabilni kolon;
- infekcije mokraćnog mjehura ili mokraćnog sistema (posebno kod žena);
- menstrualni grčevi ili disfunkcija maternice, cerviksa (otvaranje maternice) ili disfunkcije jajnika.

Bol u abdomenu kod trudnica

Bolove u abdomenu kod trudnica teže je objektivizirati. U ranoj trudnoći, imperativ je da izvanmaternična trudnoća mora biti isključena prije dijagnosticiranja bilo kog drugog uzroka bola u trbuhu. Procjena bolova u trbuhu u trudnoći je složenija jer povećanje maternice može prikriti klasične znakove. Peritonealni znakovi mogu izostati zbog podizanja trbušnog zida. Trbušni organi mogu mijenjati položaj kako trudnoća napreduje – naprimjer, slijepo crijevo se nakon prvog tromjesečja pomiče prema gore i bočno prema žučnom mjehuru. Klinička

procjena mora uzeti u obzir dobrobit i majke i fetusa, imajući na umu da intraabdominalna infekcija ili upala može biti povezana s prijevremenim porodom ili gubitkom fetusa te da akutna stanja, kao što je upala slijepog crijeva, nose veći rizik u trudnoći. Bolesnici će možda biti potreban zajednički pregled i procjena ginekološkog, opstetričkog i hirurškog tima. Ako je dijagnoza nejasna, rizici eksplorativne operacije moraju objektivno biti komparirani i sučeljavani s rizicima odgođeno postavljene dijagnoze.

Akušerski uzroci bolova u trbuhu u trudnoći

- Porođajni bol – prijevremeni porod ili termin
- Preeklampsija ili HELLP sindrom – bol u epigastriju ili desnom gornjem kvadrantu
- Abrupcija placente
- Ruptura maternice
- Akutni polihidramnij
- Ruptura krvno-žilnog kompleksa uterusa i jajnika
- Teška torzija maternice

Ginekološki uzroci bolova u trbuhu u trudnoći

- Ektopična trudnoća
- Pobačaj ± septički pobačaj
- Torzija jajnika ili jajovoda
- Ciste jajnika – torzija, krvarenje ili ruptura.
- Fibroidi – crvena degeneracija ili torzija
- Sindrom hiperstimulacije jajnika
- Velike ciste na jajnicima uzrokuju bol u trbuhu i nadutost, a u teškim slučajevima i pomicanje tekućine, ascites, pleuralni izljev i šok.
- Salpingitis
- Bol u okruglim ligamentima

Hirurški uzroci bolova u trbuhu u trudnoći

- Akutna upala slijepog crijeva
- Holecistitis i žučni kamenci

- Urinarni trakt – bubrežni kamenci, opstrukcija mokraćnog sistema (uključujući akutno zadržavanje mokraće zbog retrovertirane gravidne maternice)
- Intestinalna opstrukcija – najčešće zbog priraslica
- Peritonitis iz bilo kojeg uzroka
- Trauma trbuha, uključujući nasilje u obitelji
- Mezenterični adenitis
- Meckelov divertikulitis
- Peptički ulkus
- Upalne bolesti crijeva
- Trbušni zid – kile, mišićno-koštani bolovi, ruptura mišića rectus abdominis
- Akutni pankreatitis – rijetko i obično zbog žučnih kamenaca
- Mezenterična venska tromboza (rijetko) – većina prijavljenih slučajeva dogodila se gdje je dehidracija zakomplicirala temeljno hiperkoagulabilno stanje
- Ruptura aneurizme visceralne arterije (rijetko)

„Medicinski“ uzroci bolova u trbuhu u trudnoći

- Infekcije urinarnog trakta ± pijelonefritis
- Zatvor
- Dijabetička ketoacidoza
- Kriza anemije srpastih stanica
- Upala pluća donjeg reznja
- Venska tromboembolija – duboka venska tromboza ili plućna embolija mogu uzrokovati bol u donjem ili gornjem dijelu trbuha.
- Infarkt miokarda
- Gastroenteritis
- Sindrom iritabilnog crijeva

Mišićno-koštani uzroci bolova u trbuhu u trudnoći

- Bol u okruglim ligamentima – bol u donjem dijelu trbuha ili u preponama zbog maternice koja povlači okrugli ligament
- Opći bolovi – zbog povećanja maternice

- Hematom rektusnog mišića – zbog rupture donjih epigastričnih žila u kasnoj trudnoći: pojavljuje se iznenadnim jakim bolovima u trbuhu, često nakon kašlja ili traume.
- Bol u zdjeličnom pojasu
- Dehiscencija simfize pubis
- Osteomalacija se može pojaviti u trudnoći zbog povećanih potreba za vitaminom D.

Abdominalni bol i Covid-19 infekcija

Akutni bol u trbuhu, kao što smo prije rekli, česta je klinička manifestacija zbog koje se pacijenti javljaju u medicinske ustanove. U današnjem, novom pandemijskom vremenu u kome živimo s Covid-19 infekcijom, diferencijalna dijagnoza akutnog bola u trbuhu postala je još složenija. Već smo spoznali da abdominalni simptomi mogu biti početna klinička prezentacija pacijenata s infekcijom Covid-19, a bol u abdomenu često je praćen mučninom, povraćanjem, proljevom i povišenom temperaturom. Mislimo da je veoma bitno da ovakve pacijente ne primamo na hirurške odjele gdje leže pacijenti koji nisu zaraženi virusom i gdje smo u riziku da zarazimo kako druge pacijente tako i medicinsko osoblje. Ovakve nejasne kliničke prezentacije s najmanjom sumnjom na Covid-19 infekciju treba primati na izolirane specijalizirane odjele, a tim ćemo pristupom spriječiti širenje virusa na vrlo vulnerabilnu skupinu hirurških pacijenata u kojoj se nalaze operirani onkološki pacijenti i svi drugi akutni pacijenti koji imaju najčešće kompromitiran imunološki odgovor. Vrlo jednostavno, apsolutno je nedopustivo, ako na njega možemo uticati, ulazak Covid-19 infekcije u „čiste“ jedinice intenzivne njege i hirurške odjele gdje se liječe akutni i elektivni hirurški pacijenti.

Djelatnici na hirurškim i drugim odjelima morali bi biti kontinuirano educirani o sveprisutnoj pandemiji Covid-19. Mandatorni su koraci kojima poboljšavamo ukupne rezultate u liječenju ovih pacijenata i direktno sprečavamo prodor infekcije u čiste segmente bolnica gdje se liječe hirurški, neurohirurški, kardiohirurški i drugi pacijenti, odnosno jedinice intenzivne njege i terapije. Trebamo biti posvećeni u ime pandemije koja nam je i do sada donijela dosta nevolja. Veoma je bitno:

- detaljno uzeti bolesnikovu historiju bolesti, posebno epidemiološku historiju;
- poznato je da se razdoblje inkubacije Covid-19 kreće od 1 do 14 dana, najčešće od 3 do 7 dana; stoga je važno zapitati se postoji li podaci o izloženosti sumnjivim ili

potvrđenim slučajevima Covid-19 unutar dvije sedmice za svakog pacijenta s abdominalnim simptomima;

- drugo, kliničari, posebno hirurgi, trebali bi biti upoznati ne samo s uobičajenim simptomima Covid-19 već i s gastrointestinalnim i abdominalnim simptomima bolesti kako bi se izbjegla pogrešna dijagnoza Covid-19 kao akutni abdomen i primanje pacijenata na opći hirurški odjel; ponavljamo – time se pomaže u smanjenju infekcija među bolničkim pacijentima i medicinskom osoblju;
- treće, pacijentima treba napraviti sveobuhvatan korektan fizikalni pregled abdomena;
- na kraju, pacijentima treba dati razumne pomoćne metode pregleda, kao što su krvni testovi, otkrivanje patogena virusa i radiološko snimanje; u ranim fazama Covid-19, broj leukocita i neutrofila se ne povećava, dok se broj limfocita smanjuje u većine pacijenata;
- testiranje virusne nukleinske kiseline ključno je za dijagnozu Covid-19, ali često zahtijeva prikupljanje više uzoraka u različitim vremenskim trenucima zbog prisutnosti lažno negativnih rezultata; u hitnim situacijama teško je osloniti se na testiranje virusne nukleinske kiseline kako bi se brzo identificirao Covid-19. Stoga bi se CT-skenovi pluća trebali koristiti za provjeru na Covid-19 u hitnim situacijama, posebno prije hitnih operacija. Wang i sur. su izvijestili da nalazi CT-a pluća gotovo svih pacijenata s Covid-19 pokazuju neprozirnost brušenog stakla tokom progresije bolesti;
- soga je CT pluća također jedna od važnih metoda probira na Covid-19, no konačna potvrda dijagnoze Covid-19 i dalje ovisi o testiranju virusne nukleinske kiseline.

Zaključak

I pored napretka tehnologije i novih spoznaja koje su lako razmjenjive smatramo da je i dalje dobar klinički pregled, kome prethodi dobro uzeta anamneza, platforma na kojoj se mogu profilirati pristupi i graditi strategije koje poboljšavaju konačne rezultate u liječenju pacijenata s abdominalnim bolovima. Sve tehnološke novotarije, bez medicinskih profesionalaca koji ih pravilno koriste kao alate u tretmanu pacijenata s abdominalnim bolovima, nemaju smisla. Smanjenje ukupne ozračenosti pacijenata, stratificirani pristup sa zelenim tehnologijama, veća upotreba UZ-a a smanjena upotreba CT-a imaju smisla samo u ustanovama koji kritički sagledavaju svoje rezultate. Kombinacija kliničkih pregleda, laboratorijskih parametara te UZ-a i drugih slikovnih procedura povećavaju senzitivnost i tačnost postavljenih dijagnoza.

Sve, ipak, počinje i sve završava s medicinskim profesionalcima, hirurzima, anesteziolozima i drugima koji procedure indiciraju, tumače i na osnovi koji optimiziraju hirurške i druge modalitete liječenja a sve u svrhu poboljšavanja rezultata liječenja pacijenata s abdominalnim bolovima.

Literatura

1. Allemann F, Cassina P, Röthlin M, Largiadèr F: Ultrasound scans done by surgeons for patients with acute abdominal pain: a prospective study. *Eur J Surg* 1999;165:966-970.
2. Bjerregaard B, Brynitz S, Holst-Christensen J, Jess P, Kalaja E, Lund-Kristensen J, et al: The reliability of medical history and physical examination in patients with acute abdominal pain. *Methods Inf Med* 1983;22:15–18.
3. Boothe HS: Exploratory laparotomy in small animals. *Compend Contin Educ Pract Vet* 12:1057-1066, 1990.
4. Cello J: Acquired immunodeficiency syndrome cholangiopathy: spectrum of disease. *Am J Med*. 1989; 86: 539–546
5. Chase CW, Barker DE, Russell WL, Burns RP: Serum amylase and lipase in the evaluation of acute abdominal pain. *Am Surg* 1996;62:1028–1033.
6. Chi CH, Shieh SC, Chen KW, Wu MH, Lin XZ: C-reactive protein for the evaluation of acute abdominal pain. *Am J Emerg Med* 1996;14:254–256.
7. Chui DW, Owen RL: AIDS and the gut. *J Gastroenterol Hepatol*. 1994; 9: 291–303
8. Dye T: The acute abdomen: A surgeon's approach to diagnosis and treatment. *Clin Tech Small Anim Pract* 18:53-65, 2003.
9. Foinant M, Lipiecka E, Buc E, Boire JY: Impact of computed tomography on patient's care in nontraumatic acute abdomen: 90 patients. *J Radiol* 2008;88:559–566.
10. Franks JN, Howe LM: Evaluating and managing the acute abdomen. *Vet Med* 95:56–69, 2000.
11. Gallagher EJ, Esses D, Lee C, et al; Randomized clinical trial of morphine in acute abdominal pain. *Ann Emerg Med*. 2006 Aug;48(2):150-60, 160.e1-4.
12. Goransson J, Larsson A: Plasma levels of C-reactive protein in the diagnosis of acute abdominal disease. *Surg Res Comm* 1991;11:107–118.

13. Hancock DM, Heptinstall M, Old JM, Lobo FX: Computer aided diagnosis of acute abdominal pain. The practical impact of a 'theoretical exercise'. *Theor Surg* 1987;2:99–105.
14. Hansen BD: Epidural catheter analgesia in dogs and cats: Technique and review of 182 cases (1991-1999). *J Vet Emerg Crit Care* 11:95-103, 2001.
15. Hastings RS, Powers RD: Abdominal pain in the ED: a 35 year retrospective. *Am J Emerg Med* 2011;29:711–716.
16. Heverhagen JT, Zielke A, Ishaque N, Bohrer T, El-Sheik M, Klose KJ: Acute colonic diverticulitis: visualization in magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging* 2001;19:1275–1277.
17. Hofmeister EH: Anesthesia for the acute abdomen patient. *Clin Tech Small Anim Pract* 18:45-52, 2003.
18. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China *Lancet* 2020;395:10223-497506doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
19. Kamin RA, Nowicki TA, Courtney DS, Powers RD: Pearls and pitfalls in the emergency department evaluation of abdominal pain. *Emerg Med Clin North Am* 2003;21:61-72, vi.
20. Katzberg RW, Newhouse JH: Intravenous contrast medium-induced nephrotoxicity: is the medical risk really as great as we have come to believe? *Radiology* 2010;256:21–28.
21. Kraemer M, Yang Q, Ohmann C; Acute Abdominal Pain Study Group: Classification of subpopulations with a minor and a major diagnostic problem in acute abdominal pain. *Theor Surg* 1993;8:6–14.
22. Laméris W, van Randen A, Dijkgraaf MGW, Bossuyt PMM, Stoker J, Boermeester MA: Optimization of diagnostic imaging use in patients with acute abdominal pain (OPTIMA): design and rationale. *BMC Emerg Med* 2007;7:9.
23. Lameris W, van Randen A, van Es HW, van Heesewijk JP, van Ramshorst B, Bouma WH, et al: Imaging strategies for detection of urgent conditions in patients with acute abdominal pain: diagnostic accuracy study. *BMJ* 2009;338:b2431.
24. Lameris W, van Randen A, van Es HW, van Heesewijk JP, van Ramshorst B, Bouma WH, et al: Imaging strategies for detection of urgent conditions in patients with acute abdominal pain: diagnostic accuracy study. *BMJ* 2009;339:b2431.

25. Laurell H, Hansson LE, Gunnarsson U: Diagnostic pitfalls and accuracy of diagnosis in acute abdominal pain. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:1126-1131.
26. Lindelius A, Törngren S, Sondén A, Pettersson H, Adami J: Impact of surgeon-performed ultrasound on diagnosis of abdominal pain. *Emerg Med J* 2008;25:486-491.
27. Liu Y, Yang Y, Zhang C, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury *Sci China Life Sci* 2020;63:3364-3374 doi:10.1007/s11427-020-1643-8
28. Lyon C, Clark DC; Diagnosis of acute abdominal pain in older patients. *Am Fam Physician*. 2006 Nov 174(9):1537-44.
29. Macintire DK: The acute abdomen: Differential diagnosis and management. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)* 3:302-310, 1998.
30. MacKersie AB, Lane MJ, Gerhardt RT, Claypool HA, Keenan S, Katz DS, et al: Nontraumatic acute abdominal pain: unenhanced helical CT compared with three-view acute abdominal series. *Radiology* 2005;237:114-122.
31. Mahase ECoronavirus Covid-19 has killed more people than SARS and MERS combined, despite lower case fatality rate *BMJ* 2020;368:m641 doi:10.1136/bmj.m641
32. Mann FA: Acute abdomen: Evaluation and emergency treatment, in Bonagura JD (ed): *Kirk's Current Veterinary Therapy XIII*. Philadelphia, WB Saunders, 2002, pp 160-164.
33. Manterola C, Vial M, Moraga J, et al; Analgesia in patients with acute abdominal pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jan 19(1):CD005660. doi: 10.1002/14651858.CD005660.pub3.
34. Marinsek M, Kovacic D, Versnik D, Parasuh M, Golez S, Podbregar M: Analgesic treatment and predictors of satisfaction with analgesia in patients with acute undifferentiated abdominal pain. *Eur J Pain* 2007;11:773-778.
35. Mazzaferro EM, Wagner AE: Hypotension during anesthesia in dogs and cats: Recognition, causes, and treatment. *Compend Contin Educ Pract Vet* 23:728-737, 2001.
36. Mazzaferro EM: Triage and approach to the acute abdomen. *Clin Tech Small Anim Pract* 182-, 2003.
37. Navez B, Navez J; Laparoscopy in the acute abdomen. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014 Feb 28(1):3-17. doi: 10.1016/j.bpg.2013.11.006. Epub 2013 Dec 4.

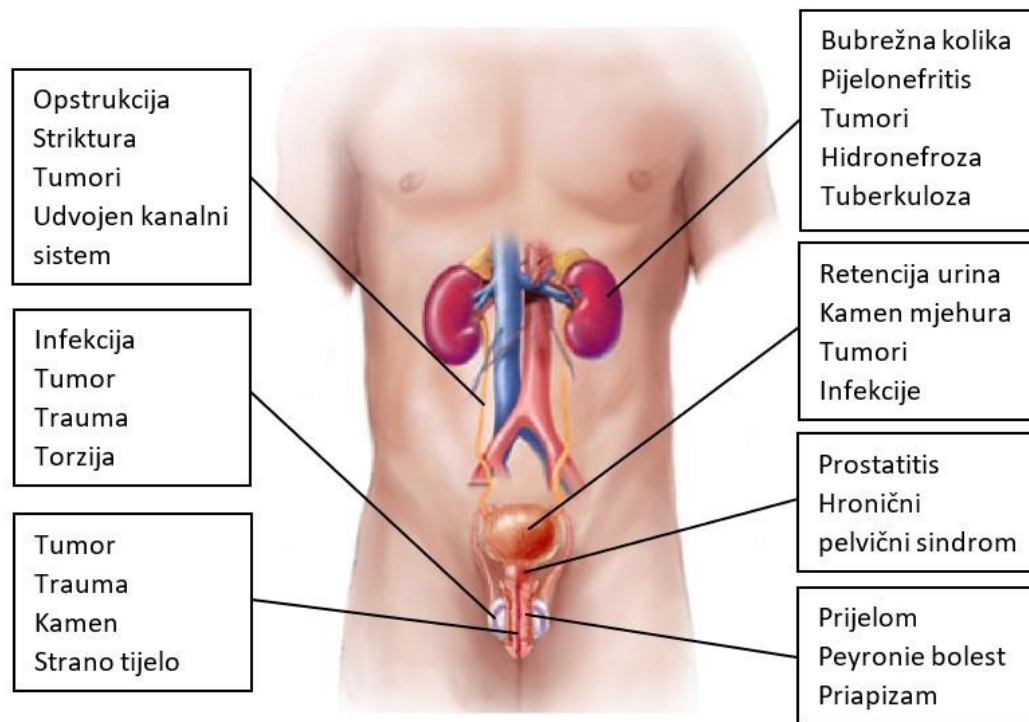
38. Nural MS, Ceyhan M, Baydin A, Genc S, Bayrak IK, Elmali M: The role of ultrasonography in the diagnosis and management of non-traumatic acute abdominal pain. *Intern Emerg Med* 2008;3:349–354.
39. Pan L, Mu M, Yang P, et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional multicenter study *Am J Gastroenterol* 2020;115:5766–773 doi:10.14309/ajg.
40. Parkowski SL: Anesthesia for the emergency small animal patient. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 30:555-579, 2000.
41. Pines J, Uscher Pines L, Hall A, Hunter J, Srinivasan R, Ghaemmaghami C: The interrater variation of ED abdominal examination findings in patients with acute abdominal pain. *Am J Emerg Med* 2005;23:483–487.
42. Prasannan S, Zhueng TJ, Gul YA: Diagnostic value of plain abdominal radiographs in patients with acute abdominal pain. *Asian J Surg* 2005;28:246–251.
43. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. Revised International Association for the Study of Pain Definition of Pain: Concepts, Challenges and Compromises. *Pain*. 2020 September 1; 161 (9): 1976–82.
44. Ranji SR, Goldman LE, Simel DL, et al; Do opiates affect the clinical evaluation of patients with acute abdominal pain? *JAMA*. 2006 Oct 11;296(14):1764–74.
45. Rao QA, Newhouse JH: Risk of nephropathy after intravenous administration of contrast material: a critical literature analysis. *Radiology* 2006;239:392–397.
46. Rudnick M, Feldman H: Contrast-induced nephropathy: what are the true clinical consequences? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:263–272.
47. Salem TA, Molloy RG, O'Dwyer PJ: Prospective study on the role of the CT scan in patients with an acute abdomen. *Colorectal Dis* 2005;7:460–466.
48. Stratta P, Bozzola C, Quaglia M: Pitfall in nephrology: contrast nephropathy has to be differentiated from renal damage due to atheroembolic disease. *J Nephrol* 2012;25:282–289.
49. Thuluvath PJ, Connolly GM, Forbes AG, Gazzard BG: Abdominal pain in HIV infection. *QJ Med*. 1991; 78: 275–285
50. Toorenvliet BR, Bakker RF, Flu HC, Merkus JW, Hamming JF, Breslau PJ: Standard outpatient re-evaluation for patients not admitted to the hospital after emergency department evaluation for acute abdominal pain. *World J Surg* 2010;34:480–486.)

51. Tsushima Y, Yamada S, Aoki J, Motojima T, Endo K: Effect of contrast-enhanced computed tomography on diagnosis and management of acute abdomen in adults. *Clin Radiol* 2002;57:507–513.
52. Udayasankar UK, Li J, et al: Acute abdominal pain: value of non-contrast enhanced ultra-low-dose multi-detector row CT as a substitute for abdominal radiographs. *Emerg Radiol* 2009;16:61–70.
53. Van Everdingen JJE, Burgers JS, Assendelft WJJ, Swinkels JA, van Barneveld TA, van de Klundert JLM: Evidence based richtlijn ontwikkeling. Houten, Bohn Stafleu Van Loghum, 2004.
54. Van Heurn LW, Pakarinen MP, Wester T; Contemporary management of abdominal surgical emergencies in infants and children. *Br J Surg*. 2014 Jan101(1):e24-33. doi: 10.1002/bjs.9335. Epub 2013 Nov 29.
55. Van Randen A, Laméris W, Luitse JS, Gorzeman M, Hesselink EJ, Dolmans DE, et al: The role of plain radiographs in patients with acute abdominal pain at the ED. *Am J Emerg Med* 2011;29:582-589.e2.
56. Vermeulen B, Morabia A, Unger PF, Goehring C, Grangier C, Skljarov I, et al: Acute appendicitis: influence of early pain relief on the accuracy of clinical and US findings in the decision to operate - a randomized trial. *Radiology* 1999;210:639–643.
57. Walters PC: Approach to the acute abdomen. *Clin Tech Small Anim Pract* 15:63–69, 2000.
58. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China *JAMA* 2020;323(11):1061–1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
59. Xu XW, Wu XX, Jiang XG, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series *BMJ* 2020;368:m606. doi:10.1136/bmj.m606
60. Yang WC, Chen CY, Wu HP; Etiology of non-traumatic acute abdomen in pediatric emergency departments. *World J Clin Cases*. 2013 Dec 161(9):276–84. doi: 10.12998/wjcc.v1.i9.276.
61. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected by SARS-CoV-2 in Wuhan, China *Allergy* 2020. doi:10.1111/all.14238

Bolna stanja u urologiji

Haris Đug, Davor Ivanić, Jasmina Ahmetović Đug

U urogenitalnom traktu postoji širok spektar akutnih i hroničnih bolnih sindroma, te je bol u urologiji često teško shvatiti i liječiti. Pacijenti koji dolaze na pregled urologu mogu patiti od akutnih i jakih bolova zbog akutne mokraćne opstrukcije. S druge strane, sindromi hroničnog bola, uključujući neuropatski bol i hronični bol u zdjelici (intersticijski cistitis, hronični prostatitis, uretritis, epididimo-orhitis) predstavljaju izazov. Uz to, urogenitalne novotvorine koje često metastaziraju u kosti (npr. kičmu, zdjelicu i lobanju), prodiru u ili komprimiraju živčano tkivo (živac, neuralni pleksus, kičmena moždina) i mogu biti odgovorne za kombinaciju nociceptivnog i neuropatskog bola.



Slika 1. Uzroci bola u urologiji

Važno je znati ne samo je li bolest akutna ili hronična već i ponavlja li se jer simptomi koji se ponavljaju mogu predstavljati akutna pogoršanja hronične bolesti.

Dvije vrste bola potječu iz genitourinarnih organa: lokalni i preneseni. Lokalni bol osjeća se u zahvaćenom organu ili u njegovoj blizini. Tako se bol u oboljelom bubregu osjeća u kostovertebralnom uglu i u slabinama u predjelu ispod 12. rebra. Bol od upaljenog testisa

osjeća se u samoj gonadi. Preneseni bol potječe iz oboljelog organa, ali osjeća se na određenoj udaljenosti od tog organa. Ureteralna kolika uzrokovana kamenom u gornjem ureteru može biti povezana s jakim bolom u ipsilateralnom testisu, što se objašnjava zajedničkom inervacijom tih dviju struktura (T11–T12). Kamen u donjem ureteru može uzrokovati bol koji se prenosi na skrotum; u ovom slučaju, sam testis nije hiperestetičan. Pečenje pri mokrenju, koje prati akutni cistitis, osjeća se u distalnoj mokraćnoj cijevi kod žena i u glandularnom dijelu mokraćne cijevi kod muškaraca (S2–S3). Abnormalnosti urološkog organa također mogu uzrokovati bol u bilo kojem drugom organu (npr. gastrointestinalnom, ginekološkom) koji ima zajedničku opskrbu senzornim živcima.

Svi bolovi, u konačnici, jesu neurološko stanje. Infekcija i upala mogu dovesti do iritacije živaca i lokalnog grčenja mišića, što će se riješiti kada se infekcija i upala uklone.

Bubreg

Poput ostalih visceralnih struktura, bubreg je bogato opskrbljen živcima. Tipični bubrežni bol osjeća se kao tupi i stalni bol u kostovertebralnom uglu, malo bočno od sakrospinalnog mišića i neposredno ispod 12. rebra. Taj se bol često širi duž subkostalnog područja prema pupku ili donjem dijelu trbuha. Može se očekivati kod bubrežnih bolesti koje uzrokuju naglo istežanje bubrežne kapsule. Akutni pijelonefritis (s naglim edemom) i akutna opstrukcija uretera (s naglim bubrežnim povratnim pritiskom) uzrokuju ovaj tipični bol. Treba naglasiti da su mnoge urološke bubrežne bolesti bezbolne jer je njihovo napredovanje tako sporo da se ne događa naglo istežanje kapsule. Takve bolesti su karcinom, hronični pijelonefritis, koraliformna kalkuloza, tuberkuloza, policistični bubreg i hidronefroza zbog hronične opstrukcije uretera.

Do pojave bola mogu dovesti infekcije bubrega, poput pijelonefritisnog akutnog bubrežnog karbunkula ili apscesa i stanja koja dovode do fokalnog ili generaliziranog infarkta bubrega, poput arterijske embolizacije, tromboze bubrežnih vena i papilarne nekroze. Postoje i neki drugi, vrlo rijetki uzroci akutnog bubrežnog bola, poput puknuća hidatidne ciste u bubrežni sabirni sistem, akutna bubrežna disfunkcija usljed urikozurije i drugi.

Tumori bubrega, i dobroćudni i zloćudni, rijetko uzrokuju akutni bol u slabinama ili druge simptome. Smatra se da je razlog toga što se visok udio takvih lezija ili slučajno pronađe CT-om ili se, zapravo, ne pronađe dok već nisu postale metastatske. Objašnjenje leži u razmjerno sporim promjenama koje se javljaju postupnim uvećanjem tumora unutar bubrežne kapsule (u usporedbi s akutnom infekcijom ili kamenom koji potiču bubrežne promjene u kratkom vremenskom intervalu). Kad se bol javi, često je to posljedica krvarenja, bilo unutar bubrega

bilo retroperitoneuma, koje je rezultat erozivnog rasta novotvorine u glavnu arteriju. U onim slučajevima kada je bol u slabinama posljedica akutnog krvarenja iz bubrežnog ili drugog retroperitonealnog tumora, hirurška resekcija ima visoku stopu uspjeha u ublažavanju bolnih simptoma.

Bubrežnu koliku ne smiruje mirovanje, niti je pogoršava pokret, dok se bol od koštano-mišićnog uzroka obično pogoršava s kretanjem ili promjenom položaja. Pijelonefritis sa stvorenim perinefritičkim apscesom može rezultirati pozitivnim Lazarevićevim znakom.¹¹

Ako pacijent ima bolove u desnom ili lijevom gornjem kvadrantu abdomena, treba posumnjati na uzrok u gastrointestinalnom traktu, a ne u urogenitalnom.

Ureter

Bol u ureteru obično nastaje akutnom opstrukcijom (prolazak kamena ili krvnog ugruška). U tom slučaju javlja se bol u leđima zbog distenzije bubrežne kapsule, kombiniran s jakim bolovima po tipu kolike (usljed grča mišića renalnog pelvisa i uretera) koja počinje iz kostovertebralnog ugla, dolje, prema donjem prednjem trbušnom kvadrantu, duž uretera. U muškaraca se taj bol može osjetiti u mjehuru, skrotumu ili testisu, a u žena se može širiti u vulvu. Težina i priroda ovog bola uzrokovane su povećanom peristaltikom i grčem ovog glatko-mišićnog organa dok se pokušava riješiti stranog tijela i prevladati opstrukciju.

Lokacija kamena može se okvirno odrediti po opisu razvoja i širenja bola. Ako se kamen smjesti u gornji ureter, bol se širi u testis, jer je opskrba živca ovog organa slična onoj u bubregu i gornjem ureteru (T11–T12). S kamenjem u središnjem dijelu uretera na desnoj strani, bol se prenosi na McBurneyevu tačku i stoga može simulirati apendicitis; s lijeve strane može nalikovati divertikulitisu ili drugim bolestima silaznog ili sigmoidnog kolona (T12, L1). Kako se kamen približava mjehuru, dolazi do upale i edema orificijuma uretera, a mogu se pojaviti i simptomi nadraženog mjehura poput učestalog mokrenja. Važno je shvatiti da kod blage opstrukcije mokraćovoda, kakva se vidi kod urođenih stenoza, obično nema bolova, ni bubrežnih ni ureteralnih. Jedini osjećaj koji se može izazvati iz uretera je bol, dok drugi organi, poput mjehura, mogu dati nekoliko senzacija, od blage punoće do bola. Jedno od najbolnijih stanja, po pacijentima koji su osjetili različite vrste bola, jeste prolazak kamena kroz ureter.

Opstrukcija ureteropelvičnog spoja može biti urođena ili stečena. Tipična anamneza je ona kada pacijent osjeća bolove u slabinama nakon što popije veliku količinu tekućine ili nakon pijenja alkohola ili kafe (što povećava diurezu). Često je opstrukcija UP spoja intermitentna; a ako je konstantna, neće proizvesti akutnu simptomatologiju bola.

Razni uzroci unutar ili izvan uretera mogu dovesti do opstrukcije, uključujući sljedeće: kamenci uretera, teški zatvor (koji se javlja prvenstveno kod djece, ali se javlja i kod odraslih), dobroćudni i zloćudni tumori, proliferacija tkiva (poput endometrioze u žena), dugotrajno oticanje stijenke uretera. Opstrukciju uretera mogu uzrokovati i: udvojen kanalni sistem, abnormalnosti mjesta spoja uretera s bubregom ili mokraćnim mjehurom, ureterocela i retroperitonealna fibroza.

Mokraćni mjehur

Postupno rastezanje zdravog mokraćnog mjehura u početku stvara osjećaj sitosti i, na kraju, bol (u suprapubičnoj regiji) kako se volumen povećava, a intravezikalni pritisak prelazi oko 25–35 mmHg.

Prekomjerno distendiran mokraćni mjehur pacijenta u akutnoj retenciji urina uzrokuje mučne bolove u suprapubičnoj regiji, dok je stalni suprapubični bol koji nije povezan s činom mokrenja rijetko urološkog porijekla. Pacijent u hroničnoj retenciji zbog opstrukcije vrata mokraćnog mjehura ili neurogenog mokraćnog mjehura može osjetiti malu ili nikakvu suprapubičnu nelagodu iako mjehur može dosegnuti razinu pupka.

Najčešći uzrok bola u mjehuru je infekcija; bol se rijetko osjeća u predjelu trbuha iznad mokraćnog mjehura, već se prenosi na distalnu uretru i povezan je s činom mokrenja. Terminalna disurija može biti glavna tegoba kod teškog cistitisa. Bol povezan s urinarnom uregencijom i prekomjernom aktivnošću detrusora može rezultirati bolovima u mjehuru. U upaljenom mjehuru senzacije tokom pražnjenja mjehura postaju neugodne i bolne, a neinhibirane kontrakcije mokraćnog mjehura mogu se protumačiti kao bol u mjehuru ili grč.

Intersticijski cistitis (IC) je sindrom bolnog mjehura i učestalog mokrenja u odsustvu druge patologije. U usporedbi s tipičnim simptomima hroničnog pelvičnog bolnog sindroma, muškarci s intersticijalnim cistitisom vjerojatnije će imati ozbiljnu učestalost mokrenja i suprapubičnu osjetljivost na palpaciju.

Bol u prostati

Prostata je inkapsulirani organ i kao takva može postati bolna zbog povišenog intrakapsularnog pritiska.

Bolovi u prostati mogu biti popraćeni osjećajima rektalne nelagode, tenezmima i bolovima u međici. Poremećaji sjemenih vezikula (često udruženi s bolestima prostate) uzrokuju bolove u bočnom donjem dijelu trbuha ili u preponama s prenesenim bolovima u perineumu i penisu.

Izravni bol od prostate nije čest. Povremeno, kad je prostata akutno upaljena, pacijent može osjetiti nejasnu nelagodu ili punoću u perinealnom ili rektalnom području (S2–S4). Lumbosakralna bol u leđima povremeno se doživljava kao bol iz prostate, ali to nije čest simptom prostatitisa. Upala žlijezde može uzrokovati disuriju, učestao nagon na mokrenje i učestalo mokrenje.

Bol je najčešći simptom hroničnog pelvičnog bolnog sindroma. Pacijenti se često žale na bolove u zdjelici, suprapubično, u međici, a također i na vrhu penisa. Rjeđe se bol može lokalizirati u testisima, ingvinalnom području ili donjem dijelu leđa. Bolna ejakulacija također može biti jedini simptom prostatitisa i može ukazivati na lošiju prognozu.

Dugotrajni bol i disfunkcija mogu proizvesti centralne neurološke promjene koje povećavaju fizičke i psihološke reakcije na bolne podražaje. Terapija, stoga, možda neće biti uspješna ukoliko i dok se ne liječe svi faktori koji doprinose bolu.

Skrotum

Bol u testisima može se osjetiti u preponama ili donjem dijelu trbuha, te može oponašati bubrežnu koliku. Bol u skrotumu može se odnositi na bol koji se prenosi iz uretera ili mokraćnog mjehura.

Bolovi u testisima zbog traume, infekcije ili torzije sjemene vrpce vrlo su jaki i osjećaju se lokalno, iako može doći do širenja nelagode duž sjemene vrpce u donji dio trbuha. Neinficirana hidrokela, spermatokela i tumor testisa često ne uzrokuju bol. Varikokela može uzrokovati tupi bol u testisu, koji se pojačava nakon teških vježbi. Ponekad, prvi simptom rane neizravne ingvinalne kile može biti bol u testisima. Bol od kamena u gornjem ureteru može se prenijeti na testis.

Pojam *orhialgija* često zbunjuje jer sugerira isključivo orhialno ili testisno porijeklo. Ustvari, bilo kakav bol unutar skrotuma može se osjetiti u donjem dijelu trbuha, unutar njem

ingvinalnom prstenu, penisu, leđima ili gornjem dijelu bedra, a ne nužno u testisu, dok druge patološke promjene skrotuma zrače bolni osjećaj izravno na testise i njihovu blizinu. Taj je bol obično povremen i pogoršava se pritiskom na sadržaj skrotuma.

Akutna orhialgija javlja se kao bol koji traje manje od 7 dana, iako vrlo često postaje urološka hitnost koja zahtijeva hitnu procjenu i liječenje, te odgovara nazivu „akutni skrotum“. Epididimitis se smatra iznimkom, jer se prema definiciji smatra akutnom dijagnozom s progresijom manjom od 6 sedmica.¹⁹ Akutna infekcija epididimisa jedina je bolna bolest ovog organa i prilično je česta. Bol započinje u skrotumu, a određeni stepen upalne reakcije uključuje i susjedni testis, što dodatno pogoršava nelagodu. U ranim fazama epididimitisa, bolovi se prvo mogu osjetiti u preponama ili donjem dijelu trbuha (ako je s desne strane, može simulirati apendicitis). To može biti primarna vrsta bola, ali može biti sekundarna u odnosu na pridruženu upalu *vas deferensa*. Pacijent se može požaliti na postepen razvoj bola, praćen disurijom, iscjetkom, ličnom anamnezom nedavnih operacija ili kateterizacijom uretre, nedavnom infekcijom mokraćnog sistema ili anamnezom malformacija mokraćne. Iako su urinarni simptomi česti, nisu obavezni, jer epididimitis često postoji u prisutnosti sterilnog urina.

Hronična orhialgija je bol u testisima koji je stalan ili povremen i traje više od 6 mjeseci. Svi uzroci akutnog bola mogući su uzroci hroničnog bola kada pacijenti ne dobiju odgovarajuće dijagnoze i liječenje.

Između 7 dana (akutni bol) i 6 mjeseci (hronični bol) ostavlja se širok raspon vremena za bol koji je označen kao subakutni.

Uzroci bola u testisima:

1. infektivni;
2. tumorski;
3. traumatski i posthirurški;
4. torzijski;
5. vaskularni i imunološki;
6. neurološki i mišićno-koštani;
7. farmakološki.

Važan znak koji razlikuje epididimitis od torzije testisa je prisutnost kremasternog refleksa u epididimitisu i njegova odsutnost u torziji. Orhitis se razvija izravnim širenjem u 20–40% slučajeva epididimitisa, što povećava upalu i bol.

Tumori testisa i para-testisnih struktura mogu se javiti poput akutnog skrotuma u oko 10–15% slučajeva. Seminomatozni i neseminomatozni tumori mogu predstavljati progresivnu nekrozu tkiva testisa koja proizvodi sekundarnu upalu i hidrokelu s polaganim porastom bola.

Pokretački faktor torzije je porast težine testisa koji se javlja u pubertetu, a okidač bola uglavnom je odbrambeni mišićni (kremasterski) grč koji je kasnije pojačan ishemijom u uvrnutoj vrpci. Obično je na početku bol akutni, ali kod neke dojenčadi može biti postupni, isprekidani ili čak toliko slab da se dogodi neprimjetno. Može imati širenje u ipsilateralni trbušni kvadrant, a iritativni urinarni simptomi obično nisu prisutni. U fizikalnom pregledu odsutnost kremasternog refleksa dobar je pokazatelj torzije testisa.

Vaskularne, imunološke ili autoimune patologije obično proizvode bolove u testisima prevladavajućeg visceralnog tipa.

Bol penisa

Prekid kontinuiteta *tunicae albugineae* penisa (prijelom penisa) može se dogoditi tokom spolnog odnosa. Pri pregledu, pacijent ima bol u penisu i hematoma. Ovu ozljedu treba hirurški ispraviti.

Peyroniejeva bolest (PD) ili plastična induracija penisa stečeni je, progresivni poremećaj vezivnog tkiva *tunicae albugineae* penisa. Može dovesti do bola penisa, zakrivljenosti ili deformacije penisa, poteškoća ili nemogućnosti penetrativnog odnosa i opipljivog plaka pri fizičkom pregledu.

Priapizam, jedan od važnih uroloških hitnih slučajeva, definira se kao produžena i trajna erekcija penisa koja nije povezana sa seksualnim interesom ili stimulacijom i traje duže od 4 sata.

Bol uretre

Najčešći simptomi uz bol uretre su otežano mokrenje, uretralni iscjedak, bol i žarenje pri mokrenju. U slučaju infektivnih uzroka, simptomi se mogu pojaviti za nekoliko sedmica ili mjeseci nakon infekcije, dok se kod neinfektivnih uzroka simptomi jave za nekoliko dana.

Uretralne striktore razvijaju se kod ljudi koji imaju hronične urinarne infekcije, duži period imaju plasiran urinarni kateter, ako su imali operaciju ili radijacijsku terapiju.

Neki lijekovi (kao nifedipin) mogu iritirati uretru i izazivati bol, a radijacijska terapija može rezultirati hroničnim bolom (radijacijski cistitis).

Povreda uretre, bilo traumatska, zbog nekog zahvata (cistoskopija), kamena u uretri, tumora, insercije stranog tijela u uretru, može izazvati bol.

Terapija bola

Usprkos usvajanju standarda i vodiča, podaci širom svijeta pokazuju da se postoperativni bol nedovoljno suzbija.

Najveći rizik za neželjene ishode zbog netretiranog akutnog bola imaju veoma mladi i stariji pacijenti, pacijent s komorbiditetima i pacijenti koji se tretiraju većim operacijama.

NSAIL (nesteroidni antiinflamatorni lijekovi), neselektivni i coxibi (COX-2 selektivni inhibitori), imaju širok spektar analgetičkog, antiinflamatornog i antipiretičkog djelovanja, te se koriste u brojnim slučajevima akutnog bola. Integralna su komponenta multimodalne i preventivne analgezije.

Paracetamol, kao samostalan lijek, efektivan je analgetik za blagi do umjereni bol. Jedna doza (1000 mg) pruža efektivnu analgeziju postoperativno za period od oko 4 h i povezuje se s malo blagih neželjenih efekata.²⁹ Paracetamol je učinkovit i u tretiranju umjerenog do jakog bola (npr. kod renalne kolike), u kombinaciji s drugim analgeticima.

Tramadol se smatra atipičnim analgetikom centralnog djelovanja, zbog svog kombiniranog djelovanja kao opioidni agonist i inhibitor ponovne pohrane serotonina (SSRI). Iako jako efektivan, samostalno nije dovoljan u tretiranju umjerenog do izrazito jakog bola.

Epiduralna analgezija pruža izvrstan efekt suzbijanja postoperativnog bola za duži period vremena nakon operativnog zahvata, smanjujući neželjena djelovanja i potrošnju opioida.

Bolovi uzrokovani opstruktivnom uropatijom mogu se tretirati i minimalno invazivnim procedurama. Kod opstrukcije uretera i bolova najčešće uzrokovanim kamencima u ureteru, stenozom pijeloureteričnog vrata prohodnom za DJ stent ili retroperitonealnom fibrozom, plasiranjem DJ stenta otklanjaju se bolovi.

Stanja koja uzrokuju opstrukciju gornjeg urinarnog trakta, a nisu prohodna za DJ stent i uzrokuju bolove, kao što je veći kamen u ureteru, lokalno raširena bolest karcinoma prostate, infiltrativni tumor mokraćnog mjehura blizu uretralnog ušća, karcinom grlića maternice, tretiraju se postavljanjem perkutane nefrostome pod kontrolom ultrazvuka.

Najčešće bolno stanje mokraćnog mjehura je kompletna retencija urina koja se tretira ubacivanjem urinarnog katetera. Ukoliko uretra nije prohodna zbog opstrukcije uzrokovane strikturom uretre ili uvećanom prostatom, plasira se suprapubična cistostoma koja dovodi do derivacije urina i tretmana akutnog bola mokraćnog mjehura.

Literatura

1. Aaronson NK, Ahmedzai S, Berman B. The European Organization for research and treatment of cancer QLQ-C30: a quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology. *JNCI*. 1993;85:365–76.
2. Abraham, P. A., Halstenson, C. E., Opsahl, J. A. et al.: Suprofen-induced uricosuria. A potential mechanism for acute nephropathy and flank pain. *Am J Nephrol*, 8: 90, 1988
3. Bayne DB, Gaither TW, Awad MA, Murphy GP, Osterberg EC, Breyer BN. Guidelines of guidelines: a review of urethral stricture evaluation, management, and follow-up. *Transl Androl Urol*. 2017;6(2):288-294. doi:10.21037/tau.2017.03.55
4. Brodner G, Van Aken H, Hertle L, Fobker M, Von Eckardstein A, Goeters C, Buerkle H, Harks A, Kehlet H. Multimodal perioperative management—combining thoracic epidural analgesia, forced mobilization, and oral nutrition—reduces hormonal and metabolic stress and improves convalescence after major urologic surgery. *Anesth Analg*. 2001;92:1594–600.
5. Clark, W. R., Malek, R. S.: Ureteropelvic junction obstruction. I. Observations on the classic type in adults. *J Urol*, 138: 276, 1987
6. D.M. Gainsburg et al. (eds.), *Anesthesia for Urologic Surgery*, Springer Science+Business Media, New York, 2014.
7. Davis BE, Noble MJ, Weigel JW, Foret JD, Mebust WK. Analysis and management of chronic pain testicular. *J Urol* 1990;143(5):936–939.
8. Dogra V, Bhatt S. Acute painful scrotum. *Radiol Clin North Am* 42 (2004) 349–363.
9. Eknoyan, G., Qunibi, W. Y., Grissom, R. T. et al.: Renal papillary necrosis: an update. *Medicine (Baltimore)*, 61: 55, 1982
10. Forrest JB, Vo Q. Observations on the presentation, diagnosis, and treatment of interstitial cystitis in men. *Urology* 2001 Jun;57(6 Suppl 1):26–9.
11. Gilsanz, V., Lozano, G., Jimenez, J.: Renal hydatid cysts: communicating with collecting system. *AJR Am J Roentgenol*, 135: 357, 1980
12. Higuchi, A., Nakai, H., Miyazato, M. et al.: [Intermittent hydronephrosis. A clinical study in 23 pediatric patients]. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi*, 87: 1145, 1996

13. Holdgate A, Pollock T. Systematic review of the relative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids in the treatment of acute renal colic. *BMJ*. 2004;12:140
14. Iglesias-Casarrubios, P., Alday-Anzola, R., Ruiz-Lopez, P. et al.: [Lasegue's test as prognostic factor for patients undergoing lumbar disc surgery]. *Neurocirugia (Astur)*, 15: 138, 2004
15. Jeannette M. Potts, *Genitourinary Pain and Inflammation: Diagnosis and Management*, Humana Press, 2008
16. Krieger JN, Egan KJ, Ross SO, Jacobs R, Berger RE. Chronic pelvic pains represent the most prominent urogenital symptoms of "chronic prostatitis." *Urology* 1996 Nov;48(5):715–21.
17. Likitnukul S, McCracken G, Nelson J, Votteler T. Epididymitis in children and adolescents. *Am J Dis Child* 1987;141:41–44.
18. Liu SS, Wu CL. The effect of analgesic technique on postoperative patient-reported outcomes including analgesia: a systematic review. *Anesth Analg*. 2007;105:789–808.
19. Lötsch J. Opioid metabolites. *J Pain Symptom Manage*. 2005;29:S10–24.
20. McDougal, W. S., Kursh, E. D., Persky, L.: Spontaneous rupture of the kidney with perirenal hematoma. *J Urol*, 114: 181, 1975
21. McDougal, W. S., Kursh, E. D., Persky, L.: Spontaneous rupture of the kidney with perirenal hematoma. *J Urol*, 114: 181, 1975
22. Mehik A, Hellstrom P, Lukkarinen O, Sarpola A, Alftan O. Increased intraprostatic pressure in patients with chronic prostatitis. *Urol Res* 1999 Aug;27(4):277–9.
23. Moazzam, M., Ather, M. H., Hussainy, A. S.: Leiomyosarcoma presenting as a spontaneously ruptured renal tumor-case report. *BMC Urol*, 2: 13, 2002
24. Rucker, C. M., Menias, C. O., Bhalla, S.: Mimics of renal colic: alternative diagnoses at unenhanced helical CT. *Radiographics*, 24 Suppl 1: S11, 2004
25. Schneck F, Bellinger M. Abnormalities of the testes and scrotum and their surgical management. In: Walsh, Retik, Vaughan, Wein. *Campbell's Urology*, 8a ed. Saunders, Philadelphia, London, New York, St Louis, Sydney, Toronto, 2002, pp. 2353–2388.
26. Shoskes DA, Landis JR, Wang Y, Nickel JC, Zeitlin SI, Nadler R. Impact of post-ejaculatory pain in men with category III chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J Urol* 2004 Aug;172(2): 542–7.
27. Smith JF, et al: Risk factors for emotional and relationship problems in Peyronie's disease. *J Sex Med* 2008;5:2179.

28. Storm, D. W., Mowad, J. J.: Conservative management of a bleeding renal angiomyolipoma in pregnancy. *Obstet Gynecol*, 107: 490, 2006
29. Thévenin A, Beloeil H, Blanie A, Benhamou D, Mazoit JX. The limited efficacy of tramadol in postoperative patients: a study of ED80 using the continual reassessment method. *Anesth Analg*. 2008;106:622–7.
30. Toms L, McQuay HJ, Derry S, Moore RA. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) for postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008. doi: 10.1002/14651858. CD004602.pub2
31. Van Glabeke E, Khairouni A, Larroquet M. Acute scrotal pain in children: results of 543 surgical explorations. *Pediatr Surg Int* 1999;15:353–357
32. Wu CL, Raja SN. Treatment of acute postoperative pain. *Lancet*. 2011;377(9784):2215–25.

Bol u akušerstvu

Senida Keser, Denis Odobašić

Poznato nam je niz definicija za bol. Najšire prihvaćena je ona Međunarodnog udruženja za proučavanje bola (International Association for the Study of Pain, IASP), koja je prihvaćena i od Svjetske zdravstvene organizacije (SZO): Bol je neprijatno senzorno i emocionalno iskustvo udruženo s aktuelnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva.

Prema patofiziologiji, bol se dijeli na: nociceptivni bol (somatski i visceralni) i neuropatski bol.

Prema etiologiji, bol se dijeli na: maligni i nemaligni bol.

Prema trajanju, bol se dijeli na: akutni bol (do 3 mjeseca) i hronični bol (duže od 3 mjeseca).

Porodajni bol je kompleksan i subjektivan osjećaj porodilje. Prema literaturi, bol je blag kod 15% porodilja, umjeren kod 35% porodilja, jak kod 30% porodilja i neizdrživ kod 20% porodilja. Samo sjećanje na porođajni bol je najčešće kratkotrajno, tako da oko 90% porodilja nakon 3 mjeseca bol opisuje kao izdržljiv bol.

Porođajni bol spada u akutni bol i sadrži dvije komponente: senzornu i emocionalnu.

Senzorna ili fizička komponenta odnosi se na prijenos bolnog podražaja od perifernog receptora do mozga.

Emocionalna komponenta je ovisna o socijalnim, kulturološkim i emocionalnim faktorima svake porodilje.

Fiziološke promjene tokom trudnoće

Iako trudnoća nije patološko stanje, u svim organskim sistemima tokom trudnoće dešavaju se fiziološke promjene. Promjene su povezane s lučenjem hormona žutog tijela i posteljice, a promjene se dešavaju radi povećavanja volumena gravidne materice u posljednjim dvama trimestrima trudnoće.

Promjene cirkulacije

Ukupni volumen krvi (plazma i eritrociti) povećava se između sedme i dvanaeste nedjelje trudnoće. Na kraju trudnoće, volumen plazme bude povećan od 40 do 50%. Totalni volumen poveća se od 25% do 40%. Volumen eritrocita se povećava, a pada vrijednost hemoglobina i hematokrita za oko 20%, te imamo tzv. hemodilucijsku anemiju. Premda je ukupna masa eritrocita u normalnoj trudnoći povećana (25%), ipak je porast volumena plazme mnogo veći (50%), što dovodi do smanjenja hematokrita. Proteini plazme opadaju i njihova koncentracija pada na 60 g/l. Albuminsko-globulinski indeks pada radi smanjenja koncentracije albumina. U trudnoći nastupaju promjene u hemostazi, smanjuje se količina antikoagulantnih faktora i fibrinolitička aktivnost, što rezultira hiperkoaguabilitetom. Takve promjene su potrebne da bi omogućile normalnu implantaciju i rast posteljice, te zaštitile majku od prekomjernog krvarenja tokom odljubljivanja posteljice. Prokoagulantni efekt uzrokovan je porastom II, VII, VIII, IX, X i XII faktora i porastom fibrinogena i razgradnih produkata fibrinogena: D-dimer.

Kardiovaskularni sistem

Promjene počinju u prvom trimestru trudnoće i plato dostižu sredinom drugog trimestra. Srčani minutni volumen (MV) povećava se od 30% do 50%, počevši od 6 sedmice trudnoće, s vrhuncem oko 24. nedjelje. Tokom samog porođaja, MV se povećava za daljnjih 30%. Šest sedmica nakon porođaja, MV dostiže nivo kao prije trudnoće. Povećani MV prati povećanje srčane frekvencije.

Ležeća hipotenzija (*syndrom vene cave inferior*) vrlo je česta pojava kod trudnica u trećem trimestru trudnoće; 5% do 10% trudnica ima simptome vrtoglavice, tahikardije i preznojavanja. U ležećem položaju gravidna materica pritišće *v. cavu inferior*, te se javljaju gore navedeni simptomi.

Respiratorni sistem

Povećanjem potrošnje O₂ od 20%, povećava se i alveolarna ventilacija. Povećava se volumen materice, te se dijafragma podiže; time se smanjuje funkcionalni rezidualni volumen. Vitalni kapacitet i totalni plućni kapacitet se ne mijenjaju. Progesteron utiče na disanje i podstiče hiperventilaciju. Visoki postotak trudnica (oko 60%) žali se na otežano disanje. U samom aktu

porođaja radi bolnih kontrakcija i straha, trudnice hiperventiliraju, što dovodi do respiratorne alkaloze.

Gastrointestinalni sistem

Tokom trudnoće, porast nivoa progesterona smanjuje motilitet GIT-a i smanjuje pritisak donjeg ezofagealnog sfinktera. Radi povećanog lučenja gastrina, povećani su volumen i kiselost želučanog sadržaja. Uvećanjem materice, povećava se i intragastrični pritisak.

Promjene metabolizma

Trudnoća mijenja funkciju većine endokrinih žlijezda. Posteljica stvara hormon sličan tiroido-stimulirajućem hormonu, te se povećava funkcija štitne žlijezde. Posteljica može stvarati i ACTH, koji povećava funkciju nadbubrežne žlijezde. Povećan nivo estrogena, progesterona i glukokortikoida utiče na metabolizam glukoze i povećava potrebu za inzulinom.

Promjena bubrežne funkcije

Tokom trudnoće, bubrezi podliježu anatomskim i funkcionalnim promjenama. Anatomske promjene (dilatacija čašica i uretera) rezultat su djelovanja progesterona, a i mehaničkog pritiska uvećane materice. U trudnoći se glomerularna filtracija povećava 30–50% s vrhuncem između 16. i 24. nedjelje i ostaje do kraja trudnoće. Povećanje bubrežne funkcije uzrokuje sniženje vrijednosti uree i kreatinina.

Placentni transfer

Placenta je organ koji omogućava rast i razvoj ploda te održavanje homeostaze. Normalna uteroplacentarna cirkulacija od presudnog je značaja za razvoj i održavanje zdravog ploda. Osnovna funkcija placente je prijenos hranljivih materija, izmjena gasova i eliminacija raspadnih produkata. Placenta nije apsolutna barijera i koncept placentnog transfera prihvaćen u kliničkoj praksi je stepen transfera poslije davanja normalne terapijske doze lijeka. Većina lijekova koje koristimo kod analgezije u porođaju prolazi posteljicu. Placentna membrana sadrži mnogo lipoproteina, te lijekovi topivi u lipidima prolaze placentu. Debljina ćelijske membrane, koja odvaja majčinu i fetalnu krv, deblja je u početku trudnoće, a tanja pri kraju trudnoće, te stoga pri kraju trudnoće lijekovi lakše difundiraju kroz placentnu barijeru.

Porodajni bol

Tokom historije, u svim civilizacijama nastojalo se olakšati porodajni bol. Prekretnica nastupa 1853. godine kada je dr. John Snow, kao lični doktor kraljice Viktorije, hloroformom obezbolio njen osmi porodaj. Njena izjava „blaženi hloroform“ promijenila je tok pristupa analgeziji u porodaju. Godine 1901. uvodi se kaudalni blok, što označava početak primjene regionalne analgezije u porodiljstvu. Godine 1938. uveden je sintetički analog morfina, a 1941. godine prvi put je upotrijebljen lumbalni epiduralni blok u porodaju.

Porodajni bol počinje u donjem dijelu stomaka ili sakralnoj regiji, širi se prema perineumu i unutrašnjoj strani butina. Porodilje koje prvi put rađaju imaju viši skor porodajnog bola. Porodilje određenih kulturnih sredina su emotivnije, imaju drugačiju toleranciju na bol u odnosu na druge porodilje koje osjećaju bol istog intenziteta, ali s više tolerancije.

Put bola – tok porodaja, podijeljen je u četiri porodajna doba.

- I dob otvaranja; počinje prvim trudovima i završava dilatacijom ušća (10 cm), bol je u prvom porodajnom dobu izazvan distenzijom donjeg segmenta materice, dilatacijom grlica materice i kontrakcijama mišića materice. Kontrakcije izazivaju rastezanje ekscitatornih nociceptivnih receptora. U prvom porodajnom dobu dominantan je visceralni bol.
- II dob je od momenta potpunog otvaranja ušća do porodaja djeteta. U drugom porodajnom dobu pritisak na parijetalni peritoneum, materične ligamente, uretru, mokraćnu bešiku, lumbosakralni plexus, fascije i mišiće baze karlice i rektuma pojačavaju porodajni bol. Tokom drugog porodajnog doba dominantan je somatski bol.
- III doba; doba posteljice.
- IV doba; smirivanje uterinih kontrakcija i hemostaze.

Viseralni bol prenosi se preko nemijeliziranih C-vlakana. Nociceptivni impulsi se od receptora prenose preko simpatičkih nerava do materičnih, cervikalnih i hipogastričnih nervnih plexusa do glavnog simpatičkog lanca. Od simpatičkog lanca, vlakna za bol idu do sinapsi u stražnjim rogovima kičmene moždine. Na tom putu spajaju se s bijelim komunikativnim nitima koje su povezane s T10, T11, T12 i L1 spinalnim nervima. Bol se dalje prenosi do kožnih dermatoma. Pojedina vlakna ukrštaju se na nivou zadnjih rogova kičmene moždine i time se impuls širi kaudalno i rostralno, te se teško lokalizira. Hemijski medijatori za prenošenje bola su: leukotrieni, bradikinin, prostaglandini, supstanca P i mliječna kiselina.

Somatski bol prenosi se pomoću mijeliniziranih A-delta vlakana. Somatski bol pojačava se tokom porođaja. Tokom drugog porođajnog bola, prednjače dijelovi ploda koji pritišću lumbosakralni pleksus. Rastezanje vagine i međice podraži pudendalni nerv i *nervus cutaneus femoris posterior*. Impuls se prenosi do ćelija stražnjih rogova kičmene moždine, (S2S3L1) i dalje do mozga preko spinothalmičkog trakta. Kako se porođaj bliži kraju, somatski bol se pojačava. Somatski bol je rezistentniji na opioidne analgetike. Kortikalni odgovor na bol tokom porođaja je složen. Percepcija bola je veća kod žena koje su uplašene i uznemirene.

Analgezija u porodiljstvu

Dobra analgezija mora biti ugodna za porodilju, analgezija treba smanjiti ili potpuno ukloniti bol, te omogućiti porodilji aktivno učestvovanje u porođaju. Uticaj na plod mora biti minimalan, a napredovanje porođaja zadovoljavajuće. Rano povezivanje majke i novorođenčeta ima veliki značaj.

Metode analgezije

Nefarmakološke metode za ublažavanje porođajnog bola u nekim sredinama razvijenije su zbog težnje porodilje da izbjegne invazivne metode analgezije. Komplementarne i alternativne metode obezboljavanja ne spadaju u domenu konvencionalne medicine.

Najpopularnije komplementarne metode porođajne analgezije su: joga, hipnoza, metode relaksacije, aromaterapija, manuelne metode, poput masaže i refleksologije, liječenje bioelektričnim magnetima i biljna medicina. Najčešće alternativne metode su akupunktura i homeopatija.

Posebnu skupinu nefarmakoloških metoda čine: podrška tokom porođaja od strane stručnog osoblja, hidroterapija i transkutana električna nervna stimulacija (TENS).

Podrška tokom porođaja

S fiziološkog i psihološkog aspekta prisustvo educirane osobe tokom porođaja utiče na povoljan ishod porođaja. Posljednjih godina, uvodi se običaj da pored babice porođaju prisustvuje partner porodilje ili neko koga porodilja želi.

Hidroterapija

Metoda hidroterapije zasnovana je na činjenici da boravak porodilje u toploj vodi inhibira prijenos bolnih impulsa i voda „pridržiava matericu“. Nedostatak metode je da se ne može kombinirati s drugim tehnikama obezbojavanja tokom porođaja. Porodilje koje su koristile hidroterapiju bolje sarađuju s osobljem i zadovoljnije su porođajem u cjelini.

TENS

TENS je upotreba električne struje niske voltaže, koja bi trebalo da prekine transmisiju visceralnog bolnog impulsa preko C i A-vlakana. Metoda je neinvazivna i lako se aplicira na kožu. Elektrode se postavljaju paravertebralno u donjem dijelu leđa. Koristi se samo tokom prvog porođajnog doba.

Komplementarne i alternativne metode analgezije

Hipnoza je neinvazivna metoda i zahtijeva obučenog terapeuta. Hipnoza je stanje fokusirane koncentracije tokom koje porodilja može biti djelimično nesvjesna, ali podložna sugestiji.

Joga je metoda indijskog porijekla. Vježbama disanja postiže se izmjena stanja svijesti, relaksacija, percepcija okoline i unutrašnji mir.

Akupunktura zahtijeva obučeno osoblje za tu metodu. Novije studije pokazuju da akupunktura nije efikasna u otklanjanju porođajnog bola.

Masaža se izvodi u donjem dijelu trbuha, području sakruma i paraumbilikalno.

Aromaterapija podrazumijeva upotrebu koncentrovanih biljnih ulja.

Homeoterapija je upotreba homeopatskih lijekova tokom porođaja.

Medikamentozne metode analgezije

Nekoliko hipoteza sugerira da je intenzitet bola povezan s fetalnim položajem, ishemijom fetusa, protokom kroz miometrijum, upalnim promjenama mišića materice i psihološkim aspektima.

Medikamentozne metode za oslobađanje od bola uključuju sistemsku primjenu narkotika, analgetika i inhalacijskih gasova.

Parenteralna primjena opioida

Meperidin (petidin) djeluje kroz 5–10 min dat i. v., ili za 40–50 minuta dat i. m. Doza je 50–100 mg ovisno o jačini bola i tjelesnoj težini trudnice (1 mg/kg t. t.). Meperidin lako i brzo prolazi posteljicu i u fetalnoj krvi dostiže majčinu koncentraciju do 70%; zbog toga nije poželjna primjena unutar jednog sata prije porođaja. Nuspojave su mučnina, hipotenzija kod većih doza i povraćanje. Negativni efekti petidina kod novorođenčeta se poništavaju primjenom naloksona (doza 0,7 mg/kg i. m.).

Morfin je sličan po efikasnosti petidinu. Daje se 2–5 mg i. v. ili 5–10 mg i. m. Morfin prolazi placentnu barijeru, kao i drugi opioidi. Kod porođaja, morfin ima više sedativno nego analgetsko djelovanje. Zbog sporog nastupanja djelovanja, nije adekvatan za kontinuiranu primjenu u akušerstvu.

Diamorfin je sličan morfinu; doza je 5–7,5 mg i. v.

Tramadol se koristi za analgeziju u porođaju, doza je 50–100 mg/4 h. Mučnina i povraćanje češće se javljaju nego kod i. v. primjene petidina i morfina. Analgetski učinak traje 2–3 sata.

Fentanyl se upotrebljava u početnoj dozi 50–100 mcg, dodatne doze su 20–25 mcg. Pauze između bolus doza su 5 minuta. Analgetski učinak je do 50 minuta. Neželjeni efekti su mučnina, nagon na povraćanje, pruritus i respiratorna depresija novorođenčeta.

Alfentanyl se daje 500 µg u početnoj dozi, bolus doze su 200 µg. Djelovanje počinje za 1–2 minuta, razmak između bolus doza je 5 minuta. Analgetski učinak traje do 30 minuta. Neželjeni efekti su isti kao kod *fentanyla*.

Pojava remifentanila je smanjila upotrebu fentanyla i alfentanyla.

Remifentanyl je opioid ultrakratkog djelovanja. Metabolizam remifentanila ostvaruje se cirkulatornom i tkivnom esterazom u inaktivne metabolite što ga čini neovisnim o jetrenoj i bubrežnoj funkciji. Brz nastanak djelovanja, kao i brz prestanak djelovanja, čine to da je gotovo idealan lijek za i. v. analgeziju, naročito za IVPCA (intravenski pacijent kontrolirana analgezija). Idealna inicijalna doza, kao i bolus doza, za sada ne postoje. Prihvaćeno je da je inicijalni bolus 50 µg, a bolus doza 25–50 µg/kg. Interval između bolus doza je 3–5 minuta. Zbog mogućnosti nastanka depresije disanja kod porođajke, neophodan je kontinuirani nadzor od strane stručnog osoblja uz monitoring SpO₂ (puls oksimetar). Ukoliko se pojave neželjeni efekti kod majke, reducira se doza lijeka.

Antidot za sve opioidne analgetike je nalokson (nalorfin). Djeluje za dvije minute, dužina trajanja djelovanja je 30 min.

Ketamin je moćan analgetik koji kod majke izaziva duboku amneziju. Doza je 0,2–0,4 mg/kg t. t. U ovim dozama ne izaziva neonatalnu depresiju. Ketamin je koristan kao pomoćno sredstvo kod nekompletne regionalne analgezije tokom vaginalnog porođaja.

Inhalacijska analgezija

Podrazumijeva udisanje inhalacijskih anestetika u subanesteičkim dozama. Još 1853. godine John Snow primijenio je hloroform prilikom porođaja britanske kraljice Viktorije.

Danas se kao inhalacijski analgetik jedino koristi N₂O (azot oksidul). Koristi se u smjesi s O₂ u koncentraciji od 50% (*entonox*). Udiše se preko maske i analgezija nastupa za 20–30 sekundi, maksimalan efekt postiže se za oko 50 sekundi. Kada porodilja osjeti da počinju kontrakcije, udiše smjesu preko maske, kada bol prestane, sklanja masku. N₂O je jednostavan za primjenu, porodilja sama kontrolira bol. Mana N₂O je što izaziva pospanost, mučninu i nepotpunu analgeziju. Neželjeni efekti na novorođenče su rijetki.

Tehnike regionalne porođajne analgezije

Epiduralna analgezija za porođaj (bezbolni porođaj)

Danas se epiduralna analgezija smatra superiornom u odnosu na druge tehnike za ublažavanje porođajnih bolova. Cilj epiduralne analgezije u prvom dijelu porođaja je selektivno blokirati dermatome T₉–L₁. Misli se da anestezija neće prouzrokovati blokadu motoričkog živca L₂–L₅ kako bi se postigao tzv. „mobilni epidural“. Ovo senzorno-motorno razdvajanje može se postići smanjenjem koncentracije lokalnih anestetika i dodavanjem opioida (najčešće fentanila). Potencijalna korist epiduralne analgezije za porodilju je smanjenje sistemskog odgovora na stres i sprečavanje hiperventilacije. U porodilje koje su podvrgnute epiduralnoj analgeziji, hipokapnija je rjeđa, pa je rizik od metaboličke acidoze kod majki i novorođenčadi smanjen. Hormoni povezani s analgezijom – adrenalin, kortizol, kortikotropini i angiotenzin II su nisko koncentrirani, a ti efekti imaju pozitivan uticaj na acido-bazni status novorođenčadi.

Epiduralna analgezija sada se obično kombinira sa spinalnom analgezijom da bi se spojila dva centralna živčana bloka. Kombinacija spinalne i epiduralne analgezije ubrzava stvaranje bloka

i omogućava da se blok produži, po potrebi modificira, i ne povećava značajno broj komplikacija uzrokovanih blokadom centralnog živca.

Pregled porodilje prije izvođenja epiduralne analgezije

Anesteziolog bi trebao izvršiti pregled pacijentice prije izvođenja procedure (lična anamneza, prethodne anestezije i akušerska anamneza) i da pacijentica potpiše pristanak na istu. Prije izvođenja analgezije, najbolje je pregledati leđa porodilje. Treba izvršiti procjenu dišnih puteva, te izmjeriti krvni pritisak i puls. Trombocitopenija je udružena s povećanim rizikom od nastanka epiduralnog hematoma. Zdrave majke ne trebaju imati nalaz trombocita. Anesteziolog bi trebalo sam da procjeni je li neophodno uraditi nalaz broja trombocita na osnovi anamneze, fizikalnog pregleda i kliničke slike kod pacijentica s povećanim rizikom za komplikacije.

Pristanak na epiduralnu analgeziju

Prije nego što se odluči za epiduralnu analgeziju, porodilju bi trebalo upoznati s rizicima i prednostima ove metode i njenim uticajem na tok porođaja. Ukratko, porodilji treba objasniti da je epiduralna analgezija mnogo bolja od sistemske opioidne analgezije, da ne predstavlja rizik od dugotrajnih bolova u leđima i da je korisna i za stanje novorođenčeta.

Porodilja je obično vrlo uplašena i uznemirena zbog porođajnog bola, pa joj informacije o potencijalnim rizicima mogu dodatno pogoršati stanje. Treba joj objasniti da je učestalost komplikacija epiduralne analgezije tokom porođaja vrlo mala. Ako se pri provođenju postupka poštuju pravila, rizik od smrti i trajnih neuroloških komplikacija porođajne analgezije iznosi 0%. Indikacije i kontraindikacije za regionalnu analgeziju u porođaju:

Indikacije

1. Zahtjev porodilje
2. Hipertenzija u trudnoći
3. Prateća oboljenja majke
4. Prethodni carski rez
5. Produžen porođaj

Kontraindikacije

1. Odbijanje porodilje
2. Koagulopatija i trombocitopenija

3. Lokalna ili sistemska infekcija
4. Nekorigirana hipovolemija
5. Povećan intrakranijalni pritisak
6. Nedostatak osoblja i/ili opreme za izvođenje anestezije

Lijekovi koji se koriste za epiduralnu analgeziju

Lokalni anestetik za porođajnu analgeziju trebalo bi da omogući pouzdan senzitivni blok, da ne izaziva motornu blokadu, da ne utiče na komplikacije u slučaju predoziranja ili zadesnog intravaskularnog ubrizgavanja. Za epiduralnu analgeziju u porodiljstvu, slično drugim oblastima regionalne anestezije, uglavnom se koriste amidni lokalni anestetici.

Bupivakain je amidni lokalni anestetik koji se najduže koristi za porođajnu analgeziju i osigurava odličan senzitivni blok. On je smjesa L i D stereoizomera u odnosu 50:50. Mehanizam anestetičkog djelovanja bupivakaina je blokada intracelularnog dijela natrijevih kanala, čime se sprečava ulazak natrija u ćeliju i depolarizacija ćelijske membrane. Kao „blokator kanala“, lokalni anestetik sprečava nastanak i provođenje nervnog impulsa. Također djeluje i na kalijeve kanale, zadužene za održavanje membranskog potencijala u miru. Ako se ubrizga bolus od 10 ml 0,25% bupivakaina epiduralno, osigurat će se dobra analgezija u trajanju od 90 do 120 minuta, mada ponavljane doze mogu dovesti do motornog bloka. Raspon razblaženja bupivakaina za epiduralnu analgeziju u porodiljstvu danas je 0,0625–0,125%. Ovako niske koncentracije omogućene su dodavanjem fentanila 2–4 µg/ml rastvoru bupivakaina, Dodavanjem sufentanila 1,5 µg/ml može se postići još bolji efekt (sniženje koncentracije LA za 91%). Kada se bupivakain primjenjuje epiduralno, pored koncentracije, važan je i volumen. Ako smanjujemo koncentraciju, moramo povećati volumen bupivakaina. Minimalni volumen lokalnog anestetika (MLAV) koji će inicijalno osigurati analgeziju za 0,25% bupivakain iznosi 9,2 ml, a za 0,125% bupivakain 13,6 ml. Za kombiniranu spinalno-epiduralnu porođajnu analgeziju, inicijalna spinalna doza bupivakaina od 2,5 mg osigurat će analgeziju u trajanju od 30 do 60 minuta uz obavezni dodatak opioida.

Levobupivakain je lokalni anestetik koji sadrži čist lijevi enantiomer bupivakaina. Manje je kardiotoksičan kada se poredi s bupivakainom i zbog manje potetnosti osigurava bolju senzorno-motornu separaciju, tako da ima manji efekt na motornu blokadu donjih ekstremiteta. Minimalna lokalna analgetička koncentracija (MLAC) za levobupivakain iznosi 0,083%. Toksični efekti nemaju klinički značaj kada se koriste niske koncentracije lokalnih anestetika.

Kod produženog porođaja, ukupna količina lokalnog anestetika može biti velika, pa dodavanjem lokalnog anestetika za carski rez, maksimalne doze mogu biti prekoračene. Zbog toga je opravdana upotreba lokalnog anestetika koji je sigurniji.

Ropivakain je noviji dugodjelujući amidni lokalni anestetik koji je, također, čist lijevi enantiomer, po efikasnosti sličan bupivakainu. Kada se primjenjuje za bezbolni porođaj, pokazuje bolju senzorno-motornu separaciju, daje efikasan senzitivni blok bez značajne motorne blokade. Minimalna lokalna analgetička koncentracija (MLAC) za ropivakain iznosi 0,089%.

Kod bezbolnog porođaja, odsustvo motornog bloka je poželjno, pacijentica može da ustaje i da hoda (mobilni epidural) čime se potencijalno utiče na napredovanje porođaja. Meta-analize su pokazale da je kod porodilja kod kojih je primijenjen ropivakain manji procent carskog reza i instrumentalnog završavanja porođaja u usporedbi s bupivakainom. Ropivakain pokazuje manju sistemsku toksičnost od bupivakaina. Maksimalna sigurna doza ropivakaina je 3,5 mg/kg.

Lidokain ima kratko djelovanje zbog loše rastvorivosti u mastima. Za bezbolni porođaj se ne koristi jer nije pogodan za kontinuiranu primjenu zbog tahifilaksije. Zbog brzog nastupanja djelovanja, koristi se za epiduralnu dopunu (top-up) za carski rez u koncentracijama 1,5–2% sa dodatkom adrenalina 1:200 000. Maksimalna sigurna doza je 3 mg/kg bez adrenalina i 7 mg/kg s adrenalinom.

Epiduralni opiodi

Imaju sinergički efekt s lokalnim anesticima i postali su veoma popularni u akušerstvu. Oni djeluju direktno na opioidne receptore u kičmenoj moždini i omogućavaju smanjenje koncentracije lokalnih anestetika koji se primjenjuju epiduralno i subarahnoidalno. Na taj način smanjuje se rizik od motorne blokade koja potencijalno vodi u rizik od operativnog i instrumentalnog završavanja porođaja. Dodavanje fentanila lokalnom anestetiku bupivakainu omogućava brže nastupanje epiduralnog bloka, produžava djelovanje bloka, smanjuje procent neprijatnosti u predjelu perineuma tokom drugog porođajnog doba, smanjuje potrebe za bupivakainom, utiče pozitivno na zadovoljstvo pacijentice, smanjuje broj instrumentalnih intervencija.

Fentanil je „opioid izbora“ za porođajnu analgeziju. On je derivat fenilpiperidina, lipofilan je i veoma potentan. Djelovanje fentanila nastupa za 5 minuta ako se primijeni intratekalno, a za

10 minuta ako se primijeni epiduralno. Brzo nastupanje djelovanja je značajno za kombiniranu spinalnu-epiduralnu analgeziju za vaginalni porođaj i preporučuje se kod porođilja s velikom dilatacijom i jakim bolovima. Koristi se dozi od 5 do 25 µg. Doze od 25 µg i veće često izazivaju tranzitornu fetalnu bradikardiju, naročito kada se porođilja brzo obezboli. Smatra se da je uzrok fetalne bradikardije nagli pad nivoa kateholamina u cirkulaciji koji je uzrokovan brzim nastupanjem analgezije. Nivo adrenalina pada, pa se prekida njegovo tokolitičko djelovanje na uterus koje ispoljava kao beta-agonista. Kod nekih pacijentica ovo rezultira tetaničkim kontrakcijama uterusa. Protok krvi kroz uterus se smanjuje, pa je isporuka kisika fetusu također smanjena, što može izazvati fetalnu bradikardiju. Ova bradikardija je tranzitorna i može se tretirati nitroglicerinom (200–400 µg IV).

Sufentanil je najpotentniji lipofilni derivat fenilpiperidina. Djelovanje nastupa brzo, intratekalno za 2–3 minuta, a epiduralno za 5 minuta. Trajanje djelovanja je približno fentanilu. Rizik za odloženu respiratornu depresiju je mali zbog velike rastvorivosti u mastima i brzog vezivanja za lokalne receptore. Postoji veći rizik za ranu respiratornu depresiju, ako je dat epiduralno, zbog sistemske apsorpcije.

Morfin je hidrofilni derivat fenantrena koji sporo djeluje ako se primijeni intratekalno (za 15 minuta) ili epiduralno (za 30 minuta). Međutim, iako je 100 puta manje potentan od fentanila, ima dugo djelovanje koje traje 12–24 h. Primijenjen intratekalno, morfin se sporo vezuje za receptore u zadnjim rogovima kičmene moždine. Zbog toga migrira supraspinalno i može dovesti do odložene respiratorne depresije. Morfin je suveren za postoperativnu analgeziju nakon carskog reza. Primjenjuje se subarahnoidalno u dozi 0,1–0,2 mg. Ukoliko se porođaj završi carskim rezom u epiduralnoj anesteziji, epiduralna doza koja će osigurati zadovoljavajuću postoperativnu analgeziju je 3–4 mg morfina.

Neželjeni efekti neuroaksijalnih opioida

Svrab je najčešći neželjeni efekt nakon epiduralne i subarahnoidalne primjene opioida, lokaliran je u predjelu lica, vrata i grudnog koša. Karakteristična je pojava svraba u prvih nekoliko sati nakon primjene opioida. Pretpostavlja se da dolazi do kranijalne migracije opioida koji se vezuju za opioidne receptore u nucluesu trigeminusa. Incidenca nakon intratekalne primjene morfina je oko 70%, dok za fentanil iznosi 10%.

Mučnina i povraćanje javljaju se nakon neuroaksijalne primjene opioida (20–30%). Najčešće se pojavljuju nakon intratekalne primjene morfina, traju kratko i najčešće spontano prolaze. U terapiji se primjenjuju antiemetici.

Respiratorna depresija je potencijalno životno-ugrožavajuća komplikacija neuroaksijalne primjene opioida. Rizik raste s povećanjem doze lijeka koji se primjenjuje epiduralno ili intratekalno, zbog sistemske apsorpcije lijeka. U terapiji se primjenjuju antagonisti opioidnih receptora (nalokson).

Adjuvansi za epiduralnu analgeziju

Natrij-bikarbonat ubrzava djelovanje lidokaina koji je primijenjen epiduralno. Ne koristi se s ostalim lokalnim anestheticima. Alkalinizacijom rastvora, dodavanjem bikarbonata, veća količina lidokaina ostane u nejoniziranoj formi. Lidokain se ne koristi za porođajnu analgeziju, već za dopunu epidurala za carski rez. Veoma je važno kod hitnog carskog reza osigurati adekvatnu hiruršku anesteziju. Ako se NaHCO_3 doda lidokainu u količini 1 ml na 10 ml lidokaina, nastupanje bloka ubrzava se za 2–5 minuta. Pored toga, bikarbonat pojačava intenzitet bloka.

Adrenalin je najčešće korišteni vazokonstriktor koji se može dodati lokalnom anestetiku. Upotrebljava se u dozi od 5 $\mu\text{g/ml}$ epiduralnog rastvora, odnosno 1:200000. Vezuje se za receptore u glatkim mišićima krvnih sudova i omogućava ulazak kalcija u ćeliju. Vazokonstrikcija, koja zbog toga nastaje, utiče nepovoljno na apsorpciju lokalnog anestetika u krvne sudove. Veća količina lokalnog anestetika zadržava se oko nervnih korjenova, čime se povećava kvalitet bloka i produžava njegovo trajanje. Ovo je važno ako se daje veća količina lokalnog anestetika ili je potrebno ponoviti davanje u određenim vremenskim intervalima. Maksimalna doza koja se preporučuje za lidokain je 4 mg/kg. Kada se lidokainu doda adrenalin 1:200000 maksimalna preporučena doza se povećava na 7 mg/kg.

Tehnika izvođenja epiduralne analgezije za porođaj

Oprema neophodna za postavljanje epiduralnog katetera

Da bi se uradila epiduralna analgezija, moraju se pripremiti box ili kolica za bezbolni porođaj sa svom opremom koja je potrebna (slika 1). Sredstvo za dezinfekciju kože leđa, sterilne rukavice, sterilne komprese i tuferi, sterilni epiduralni komplet (Tuohy igla 18G, špric za gubitak otpora, epiduralni kateter i antibakterijski filter), fiziološki rastvor, rastvor lokalnog anestetika, i medikamenti koji se daju u toku procedure. Tuohy igla, koja se najčešće koristi, jeste 18G, standardne dužine 8 cm gdje je svaki cm obilježen. Vrh igle je tup i zakrivljen prema gore kako bi kateter mogao napredovati tokom postupka uvođenja. Epiduralni kateteri obično su izrađeni od najlona osjetljivog na zračenje s trima bočnim otvorima u donjem dijelu (do 1,5 cm od vrha katetera). Ukupna dužina katetera je 90 cm. Kateter od vrha do 20 cm je vidno numerisan. Od 5 do 15 cm označen je po 1 cm radi lakšeg određivanja dubine od vrha epiduralnog prostora do kože. Nakon umetanja katetera u epiduralni prostor, preko konektora povezan je s filterom.



Slika 1. Kolica i set za epiduralnu analgeziju

Priprema za izvođenje anestezije

Nakon upoznavanja porodilje s anestezijom koju će dobiti, bit će postavljena u položaj za izvođenje procedure. Dobar položaj porodilje glavni je preduvjet za uspješnu proceduru. Ako nije pravilno namještena, ni najiskusniji akušerski anesteziolog ne može identificirati epiduralni prostor. Zbog velikog stomaka i čestih kontrakcija, porodilja često ne može ostati mirna tokom anestezije. Najbolje je imati dobro obučenog pomoćnika koja će pomoći porodilji da se namjesti. Cilj postavljanja pacijenta u ispravan položaj je savijanje kičme u dovoljnoj mjeri da ispravi fiziološku lordozu i otvori intervertebralni prostor. Provjerava se da leđa nisu

rotirana bočno, tako da se anesteziolog može orijentirati o srednjoj liniji prilikom izvođenja procedure.

Porodilje se mogu anestezirati u sjedećem ili bočnom položaju.

Sjedeći položaj je najčešće korišten jer ima brojne prednosti i lakše je izvoditi proceduru. Lakše je prepoznati srednju liniju, a pritisak cerebrospinalne tečnosti je veći (kod KSE). Porodilja bi trebala sjesti na kraj kreveta i saviti noge ispod sebe, na krevetu na kojem sjedi, koljena bi trebala biti savijena i da budu iznad nivoa kukova kako bi bilo lakše saviti kičmu. Trebalo bi je zamoliti da stavi jastuk ispred sebe na stomak, savije vrat, dodirne bradom grudnu kost, opusti ramena, i malo da se pogne naprijed (slika 2).

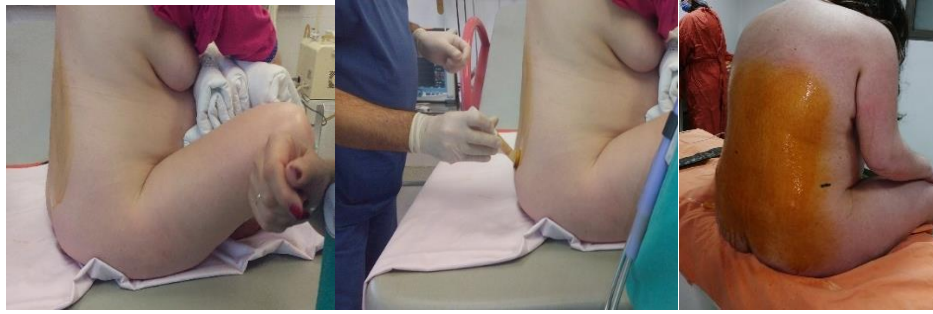


Slika 2. Sjedeći položaj za epiduralnu analgeziju

Procedura postavljanja epiduralnog katetera

Dezinfekcija kože prije postavljanja epiduralnog katetera

Kožu treba dezinficirati dezinficijensom koji sadrži alkohol ili jod. Prva preporuka je upotreba hlorheksidina u alkoholu. Sredstvo se nanosi dva puta u područje oko planiranog uboda, minimalne širine 30 cm². Prvi sloj dezinficijensa uklanja se sterilnom gazom, a drugi sloj ostavlja na koži da se osuši (slika 3). Kada je područje prekriveno sterilnim kompresama s otvorom, treba se vidjeti samo sterilizirani dio. Umetanje epiduralnog katetera mora biti potpuno sterilno. Prije intervencije, anesteziolog bi trebao skinuti nakit i sat sa ruke i staviti hiruršku masku. Zatim, treba oprati ruke i dezinficirati ih kao za operativni zahvat. Najbolje je nositi sterilni hirurški mantil. Stavite sterilne hirurške rukavice. Prije izvođenja zahvata, mora se provjeriti epiduralni komplet za izvođenje procedure. Isprati kateter sterilnim fiziološkim rastvorom da biste provjerili prolaznost i filter napunite fiziološkom otopinom.



Slika 3. Dezinfekcija mjesta punkcije za epiduralnu analgeziju

Medijalni pristup epiduralnom prostoru

Utvrđiti mjesto uboda (srednja linija, između dva spinozna procesusa) na nivou L3–L4. Zatim, supkutana infiltracija lokalnim anestetikom (lidokain 1% 3–5 ml), tanka igla 25G (25 mm). Infiltrirajte nekoliko centimetara potkožnog tkiva u srednju liniju. Epiduralnu iglu stavite u supraspinozni ligament (obično dubokom 2,5 cm). Kod mršavih porodilja, supraspinozni ligament može biti vrlo plitak i dubok 1 cm, dok kod ekstremno pretilih žena može biti dubok 5 cm. Izvući kateter iz epiduralne igle i spojiti iglu na špricu za gubitak otpora. Za identifikaciju epiduralnog prostora koristi se najčešće tehnika gubitka otpora fiziološkim rastvorom (engl. *loss of resistance to saline*). Raspravlja se uvijek da li se ovom tehnikom pouzdanije identificira epiduralni prostor i da li ona smanjuje rizik od zadesne punkcije dure, s obzirom na to da fiziološki rastvor „gura“ duru dalje od vrha igle. Kada se tehnika gubitka otpora fiziološkim rastvorom uspoređuje s tehnikom gubitka otpora korištenjem zraka, može se sa sigurnošću reći da se na ovaj način smanjuje rizik od venske zračne embolije i pneumocefalusa. Ako se koristi fiziološki rastvor, treba palcem dominantne ruke održavati konstantan pritisak na klip šprica, drugom rukom pridržavati epiduralnu iglu i polako napredovati prema unutra. Poželjno je da se prstima druge ruke oslonite na leđa pacijentice da bi se izbjegli nagli pokreti iglom u slučaju iznenadnog gubitka otpora. Kada igla dodirne *ligamentum flavum*, otpor prolasku igle će se pojačati. Nastaviti dalje veoma pažljivo do gubitka otpora u klipu. Ako se zrak upotrebljava za tehniku gubitka otpora, palac i kažiprst obje ruke mogu se koristiti za napredovanje igle milimetar po milimetar, uz povremeni pritisak na klip dok se ne primijeti gubitak otpora.



Slika 4. Tehnika epiduralne analgezije

Kada se dosegne epiduralni prostor, treba ubrizgati malu količinu zraka ili fiziološkog rastvora iz šprica. Ako se ubrizga velika količina fiziološkog rastvora, tečnost se može vraćati kasnije kroz kateter i dati lažnu sliku da se vraća cerebrospinalna tečnost. Zapamtiti na kojoj dubini je identificiran epiduralni prostor (u centimetrima). Odvojiti špic od igle i provjeriti da li se vraća krv ili likvor iz igle. Nije neobično da se vidi par kapi kako istječe iz igle ako je za identifikaciju korišten fiziološki rastvor. Pažljivo uvesti epiduralni kateter kroz epiduralnu iglu u epiduralni prostor (slika 4). Ponekad pacijentica može osjetiti blage parestezije. Ukoliko osjeti veoma jake parestezije, potrebno je izvaditi kateter zajedno s iglom i ponoviti cijelu proceduru. Umetnite kateter na oko 10 cm kroz iglu i izračunajte udaljenost od kože do epiduralnog prostora. Nakon toga, polako provucite iglu kroz kateter, vodeći računa da kateter ne izvučete iz epiduralnog prostora. Da biste to učinili, uvijek gurajte kateter kroz iglu kad vadite iglu iz epiduralnog prostora. Kada se igla potpuno izvuče, povucite kateter unatrag ostavljajući dužinu od 4 cm u epiduralnom prostoru. (Primjer: Ako se epiduralni prostor identificira na 6 cm od nivoa kože, ostavite kateter 10 cm). Priključak spojite na kateter, ubrizgajte 0,5 ml fiziološke otopine, zatim koristite špicu od 2 ml za test aspiracije. U kateteru se najčešće pojavljuju mjehurići zraka. Ako ima više od 0,5 ml, spustite kateter ispod mjesta uvođenja i provjerite da li se vraća bistra tekućina (cerebrospinalna tečnost, intersticijska tečnost) ili krv. Kateter osigurati na mjestu insercije specijalnim sterilnim flasterom ili ga namotati u krug nekoliko puta, fiksirati sterilnim gazom i fiksirati flasterom duž leđa, s filterom na ramenu. Na ramenu jasno obilježiti kateter naljepnicom u žutoj boji (na kojoj piše *epidural*). Nakon toga injicirati testnu dozu lokalnog anestetika.

Testna doza

Testna doza lokalnog anestetika, koja se daje nakon postavljanja epiduralnog katetera, ima za cilj da otkrije zadesnu punkciju dure i intratekalno postavljen kateter. Intratekalno plasiranje katetera se ne može nikada u potpunosti isključiti dok se ne da testna doza lokalnog anestetika. Testna doza trebalo bi da bude dovoljno efikasna da detektira nepravilan položaj katetera, ali i sigurna da ne izazove totalnu spinalnu anesteziju. Najčešće se koristi napravljeni rastvor testne doze (15 ml 2% lidokain, adrenalin razblažen 1 ml/100 µg i 4 ml FO). Od tog rastvora daje se 5 ml (3+2).

Popunjavanje epiduralnog prostora lokalnim anestetikom

Nakon provjere položaja epiduralnog katetera test dozom za popunjavanje epiduralnog prostora (*loading dose*) koristi se rastvor niskodoznog lokalnog anestetika (0,1% bupivakain+ fentanil 2 µg/ml), koji je pripremljen za održavanje analgezije. Inicijalna doza može se ubrizgati odjednom čime se osigurava brza analgezija ili podijeljena u više pojedinačnih doza ukoliko nismo sigurni u položaj katetera.

Održavanje epiduralne analgezije

Epiduralnu analgeziju možemo održavati na 4 načina:

1. manuelni bolusi (anesteziolog, anestetičar);
2. kontinuirana epiduralna infuzija;
3. pacijent-kontrolirana epiduralna analgezija (PCEA);
4. kompjuterski integrirana pacijent-kontrolirana epiduralna analgezija (CI PCA) ili tehnika programiranih bolusa.

Mobilni epidural

Nakon uvođenja tradicionalne epiduralne analgezije, bilo je nemoguće nastaviti s praksom da porodilje ustaju i da hodaju tokom porođaja jer su imale značajan stepen motornog bloka. S uvođenjem niskodozne epiduralne analgezije, otvara se mogućnost za mobilizacijom porodilje tokom prvog porođajnog doba. Pokretljivost donjih ekstremiteta može se provjeriti pomoću Bromidž skale, a propriocepcija na osnovi subjektivnog osjećaja pacijentice o položaju ekstremiteta nakon ustajanja. Ukoliko porodilja nema značajnu motornu blokadu, može se šetati uz prisustvo babice, zbog rizika od pada (slika 5).

BROMAGE score

I° – Slobodno pokreće donje ekstremitete (blok 0%).

II° – Koljena savija, stopala pokreće normalno (blok 33%).

III° – Koljena ne savija, stopala pokreće normalno (blok 66%).

IV° – Ne pomjera donje ekstremitete (blok 100%).

Slika 5. Bromage score

Konverzija epiduralne analgezije u epiduralnu anesteziju za carski rez (top-up)

Prisustvo epiduralnog katetera kod porodilje olakšava izbor anestezije za carski rez. Za nastanak adekvatne epiduralne anestezije treba da prođe minimalno 15 minuta. Uspjeh ove metode može biti kompromitiran ako se ne započne s dodavanjem koncentriranog anestetika preko epiduralnog katetera neposredno po odluci za operativno završavanje porođaja. Kvalitet bloka je često niži u odnosu na spinalnu anesteziju, te zbog toga visinu senzornog bloka treba uvijek provjeriti i zbog većeg rizika od nepotpunog bloka, gdje je anestezija nedovoljna.

Izbor lokalnog anestetika za dopunu (top-up) epidurala

Vrste i doze lokalnih anestetika koje se mogu sigurno primijeniti za carski rez:

1. 20 ml 0,5% bupivakain ili levobupivakain;
2. 10 ml 0,5% bupivakain +10 ml 2% lidokain s adrenalinom 1:200.000;
3. 20 ml 2% lidokain s adrenalinom 1:200.000 s 2 ml 8,4% NaHCO₃

Ukoliko se radi o hitnom carskom rezu koji se mora započeti u roku od 30 minuta, treba dati rastvor s brzim djelovanjem 20 ml 2% lidokain + adrenalin 1:200.000 + 2 ml 8,4% NaHCO₃. Kada se akušer odluči da porođaj završi carskim rezom, najbolje je započeti s dodavanjem epiduralne doze anestetika u porodilištu dok se priprema operacijska sala. Tako ćemo imati vremena za dopunu epidurala i pacijentica će ubrzo po dolasku u operacijsku salu imati zadovoljavajuću anesteziju za operaciju. Period od 15 minuta, koji je neophodan za uspostavljanje adekvatne anestezije, suviše je kratak i namijenjen je samo za najurgentnija stanja. Anestetik se dodaje po 5 ml u razmaku od 5 minuta. Ukoliko ste uz pacijenticu tokom

transporta i dodajete anestetik, uvijek treba pratiti znake sistemske toksičnosti ili visokog bloka.

Epiduralni top-up ima brojne prednosti u odnosu na spinalnu anesteziju. Ukoliko je potrebno kod dužih operacija, intraoperativno se može dodavati anestetik, a postoperativno se može nastaviti analgezija dodavanjem narkotika (bolus doza morfina 3–4 mg).

Kombinirana spinalna-epiduralna (KSE) analgezija za porođaj

Kombinirana spinalna-epiduralna analgezija objedinjava prednosti spinalne (brzo nastupanje djelovanja) i epiduralne analgezije (mogućnost produžavanja analgezije preko katetera). Popularnost je stekla jer se pacijentica brzo obezboli, pa je pogodna za porođilje kod kojih porođaj brže napreduje ili s već odmaklom dilatacijom grlića materice. Tokom prvog porođajnog doba, zahvaljujući spinalnoj dozi, KSE analgezija osigurava brži nastanak i kvalitetniju analgeziju u usporedbi s klasičnom epiduralnom analgezijom. Također, zbog manje potrošnje lokalnog anestetika i manjeg uticaja na motornu blokadu, KSE analgezija je pogodna za „mobilni“ epidural. Nakon uspostavljanja adekvatne analgezije, ne postoji značajna razlika u održavanju analgezije između tih dviju tehnika. KSE analgezija je postala popularna s uvođenjem specijalnih setova (iglom-kroz-iglu) koji omogućavaju izvođenje porođajne analgezije i uvođenje epiduralnog katetera kroz jednu punkcijsku tačku.

Subarahnoidalna injekcija spinalnog opioida osigurava odličnu analgeziju za nekoliko minuta bez uticaja na motornu blokadu. Kombinacija fentanila 10–25 mcg ili sufentanila 2,5–10 mcg +/- bupivakain 2,5 mg se najčešće koristi za inicijalnu subarahnoidalnu analgeziju. Prosječan period od spinalne analgezije do prve epiduralne doze je oko 90 minuta. Održavanje anestezije preko epiduralnog katetera osigurava se niskodoznim lokalnim anestetikom u kombinaciji s opioidom (kao i za obični epidural). Porođilja je često zadovoljnija nakon KSE analgezije jer nije vezana za pumpu, može da ustaje i hoda tokom prvog porođajnog doba.

Međutim, danas se ona smatra sigurnom alternativnom klasičnoj epiduralnoj porođajnoj analgeziji i može se primijeniti kod svih porođilja. Ukoliko se tehnički tačno izvede, nema potrebe za testnom dozom, osim ako se sumnja na punkciju dure epiduralnom iglom.

Spinalna analgezija za porođaj (single shot spinal)

Spinalna analgezija za porođaj primjenjuje se za obezboljavanje porođaja, ali ima ograničeno trajanje. Primijenjena kod porodilja s odmaklom dilatacijom grlića materice (6–7 cm), veoma je efikasna i brzo djeluje. Očekivana dužina djelovanja je od 90 do 150 min. Izvodi se u L3–L4 interspinoznom prostoru, ukoliko je moguće.



Slika 6. Spinalna analgezija za porođaj

Za spinalnu analgeziju najčešće se koristi kombinacija lokalnog anestetika i opioida (bupivakain 2,5 mg ili 3,0 mg (0,5 ml ili 0,6 ml) + fentanil \leq 25 μ g (0,5 ml)) s dodatkom 1 ml FO. Spinalna analgezija izvodi se tehnički brže i lakše u odnosu na epiduralnu, a osigurava dobru relaksaciju pelvične muskulature zahvaljujući sakralnom bloku. Nakon spinalne analgezije, primjenjuje se rutinski monitoring vitalnih parametara porodilje, kao i kontinuirani CTG monitoring uterušnih kontrakcija i fetalnih srčanih tonova. Od neželjenih efekata, mogu se očekivati: svrab kože (do 60%), tranzitorna fetalna bradikardija (7–10%) i izuzetno rijetko hipotenzija zbog simpatičke blokade. Da bi se izbjegla postspinalna glavobolja, treba koristiti igle sa pencil-point vrhom, debljine 25–27G (slika 5). Zbog efikasne analgezije, porodilje su veoma zadovoljne ovom metodom. Spinalna analgezija predstavlja metodu izbora za porođajnu analgeziju u zemljama u koje imaju veliki broj porođaja kao i sredinama gdje je otežana nabavka epiduralnih setova i druge opreme. Procedura se lako može uvesti u bilo koje porodilište gdje ima anesteziološka ekipa. Osnovna prednost je u cijeni procedure, maloj količini opreme, monitoringa i jednostavnosti izvođenja. Nakon urađene procedure, pacijentica se monitorira (TAIP) 10 min. Ukoliko se procedura uradi u pravo vrijeme, na adekvatan akušerski nalaz, pacijentica ima bezbolni porođaj do samog kraja porođaja, a nekad ima analgeziju postpartalno. U budućnosti bi trebalo ovu proceduru više koristiti i dodati još neki lijek postojećoj kombinaciji koji će produži trajanje analgezije.

Komplikacije regionalne anestezije u akušerstvu

Komplikacije regionalne anestezije u akušerstvu dijele se na rane i kasne (odložene).

Rane komplikacije

1. Visoki spinalni blok
2. Totalna spinalna anestezija
3. Kardiovaskularne komplikacije (hipotenzija i bradikardija)
4. Mučnina i povraćanje
5. Retencija urina
6. Neurotoksično i kardiotoksično djelovanje lokalnog anestetika
7. Alergija na lokalne anestetike
8. Neželjeni efekti na tok porođaja
9. Neželjeni efekti na novorođenče
10. Kidanje katetera ili pravi čvor na kateteru

Kasne/odložene komplikacije

1. Postspinalna glavobolja
2. Retencija urina
3. Prolazni bol u leđima
4. Epiduralni hematoma
5. Epiduralni apsces
6. Meningitis i arahnoiditis
7. Privremeni ili trajni neurološki deficit zbog oštećenja kičmene moždine, nervnih korenova ili kaude ekvine

Rane komplikacije

1. **Visoki spinalni blok** uzrokovan je distribucijom anestetika više od željenog nivoa. Za bezbolni porođaj, dovoljna je visina senzitivnog bloka do T10 dermatoma (nivo pupka), a za spinalnu anesteziju za carski rez poželjna je visina do T4 dermatoma (nivo grudi). Visoki blok nastaje kod epiduralne anestezije najčešće ako damo veliki bolus lokalnog anestetika za hitan carski rez (top-up). Ako se blok penje do C5–T1, blokira se brahijalni plexus i razvija se slabost gornjih ekstremiteta.

Bradikardiju korigirati antiholinergikom, najčešće atropinom 0,3–0,6 mg IV. Hipotenziju treba korigirati vazopresorima i intravenskom nadoknadom tečnosti. Smatra se da je snaga

respiratorne muskulature dovoljna za adekvatnu ventilaciju ukoliko pacijentica može da govori i da vam stisne ruku.

2. **Totalna spinalna anestezija** je životno-ugrožavajuća komplikacija spinalnog bloka, mora biti odmah prepoznata i zahtijeva hitan tretman. Nastaje ukoliko je blok do cervikalnog dijela kičmene moždine i moždanog stabla. Širenje lokalnog anestetika iznad C5 dovodi do blokade *nervusa phrenicus* (C3, C4, C5) i vazomotornog centra u produženoj moždini. Simptomi totalne spinalne anestezije su: prestanak disanja, gubitak svijesti i kardiovaskularni kolaps. Neophodne su hitne reanimacijske mjere – osigurati disajni put, arteficialnu ventilaciju i cirkulatornu podršku. Potrebno je izvesti endotrahealnu intubaciju uz minimalnu količinu hipnotika (ketamin, tiopental, midazolam), staviti pacijenticu na mehaničku ventilaciju s visokom inspiratornim postotkom kisika. Za tretman hipotenzije dati intravenski kristaloide i vazokonstriktore (bolusi efedrina od 10 mg). Bradikardiju korigirati atropinom 0,3–0,6 mg i. v. Adrenalin je također efikasan za tretman bradikardije u dozi od 10 do 20 μ g (slika 7).



Slika 7. Set za reanimaciju

3. **Kardiovaskularne komplikacije (hipotenzija i bradikardija):** Hipotenzija je mnogo češća nakon spinalne anestezije za carski rez u usporedbi s epiduralnom analgezijom. Kod normotenzivne pacijentice potrebno je dati 500–1000 ml kristaloida samo u slučaju mogućeg pogoršanja stanja ploda. Treba reagirati što prije kod pada krvnog pritiska, da ne bi došlo do smanjenja uteroplacentarne perfuzije. Preporučuju se bolusi fenilefrina 50–100 μ g ili efedrina 5–10 mg, a izbor zavisi od srčane frekvence porodilje. Fenilefrin usporava, a efedrin ubrzava rad srca.

4. **Mučnina i povraćanje** se često dešavaju kod porodilja s epiduralnom analgezijom.
5. **Retencija urina** je čest neželjeni efekt koji prati primjenu neuroaksijalnih blokova. Kod porodilja, distenzija bešike može ugroziti napredovanje porođaja. Potrebno je plasirati urinarni kateter ukoliko porođaj s analgezijom traje duže od 6 h.
6. **Sistemska toksičnost lokalnih anestetika** nastaje zbog naglog povećanja plazma koncentracije, najčešće zbog zadesnog intravaskularnog ubrizgavanja tokom ubrizgavanja anestetika u epiduralni prostor. Epiduralni prostor je dobro prokrvljen i postoji veći rizik za sistemska toksičnost u poređenju s drugim prostorima gdje se izvodi regionalna anestezija. Rani znaci toksičnosti su trnjenje jezika, zujanje u ušima, vrtoglavica, nesvjestica. S obzirom na to da su rani znaci nespecifični, trebalo bi već tokom injiciranja lokalnog anestetika pitati porodilju da li primjećuje bilo koji od ovih simptoma. Hiperreaktivnost CNS-a predstavlja teži stepen neurotoksičnosti i manifestira se pojedinačnim trzajima ekstremiteta, tremorom ili kloničko-toničkim grčevima. U najtežim slučajevima dolazi do globalne depresije CNS-a koju karakterizira gubitak svijesti i prestanak disanja. Hitno osigurati disajni put, oksigenaciju, ventilaciju, a u slučaju srčanog zastoja kardiopulmonalnu reanimaciju. Potrebno je pravovremeno ordinirati benzodiazepine (midazolam) ili barbiturate (tiopental) za terapiju epileptičnog napada. Posljednjih godina, u terapiju sistemske toksičnosti lokalnog anestetika uveden je intravenski lipid. Inicijalna doza 20% emulzije lipida je 1–1,5 ml/kg, a doza održavanja je 0,25 ml/kg/minut. Najčešće se daje 100 ml 20% intralipida inicijalno, zatim 400 ml za 20 minuta. Rastvor lipida služi za vezivanje liposolubilnog lokalnog anestetika u cirkulaciji. Terapiju lipidom treba primijeniti paralelno s reanimacijskim mjerama.
7. **Alergijske reakcije.** Ove reakcije najčešće su blage i manifestiraju se urtikarijom i edemom larinksa. U najtežim slučajevima nastaje anafilaktički šok praćen bronhospazmom.
8. **Oštećenje i kidanje katetera ili pravi čvor na kateteru.** Kateter može biti oštećen u donjem dijelu tokom proizvodnje ili prilikom izvlačenja kroz iglu. Pravi čvor na epiduralnom kateteru je veoma rijetka komplikacija nakon postavljanja epiduralnog katetera. Da bi se spriječila ova komplikacija, kateter ne bi trebalo ubacivati dublje u epiduralni prostor od 4 cm.

Odložene/kasne komplikacije

- 1. Postspinalna glavobolja** najčešće nastaje nakon zadesne punkcije dure epiduralnom iglom pri izvođenju epiduralne analgezije. Najvjerojatnije je izazvana intrakranijalnom hipotenzijom zbog kontinuiranog curenja likvora kroz otvor na duri. Debele epiduralne igle (16 ili 18G) izazivaju glavobolju 50 puta češće nego tanke atraumatske pencil-point igle (25–27G). Realan rizik da prilikom identifikacije epiduralnog prostora u akušerstvu dođe do zadesne punkcije dure je oko 1%. Ukoliko se koriste igle debljine 18G, 50% porodilja će razviti postspinalnu glavobolju. Za spinalnu anesteziju u akušerstvu idealno bi bilo da se koriste isključivo igle s pencil-point vrhom jer je rizik od nastanka glavobolje samo 1%. Najdeblja pencil-point igla koja se preporučuje za spinalnu anesteziju u akušerstvu je 25G. Simptomi postspinalne glavobolje su frontalna ili okcipitalna glavobolja koja se javlja unutar 48 h od punkcije dure. Glavobolja se pogoršava pri ustajanju i sjedenju. Mogu je pratiti – mučnina, povraćanje, vrtoglavica, zujanje u ušima, slabost i fotofobija. Liječi se hidracijom, analgeticima (*caffetin*), paracetamol, NSAR.

Blood-patch je najefikasnija metoda za liječenje postspinalne glavobolje. Izvodi se ubrizgavanjem 15–20 ml autologne krvi u isti ili susjedni epiduralni prostor gdje je načinjena zadesna punkcija dure, najčešće epiduralnom iglom. Koagulum koji nastaje „začepi“ otvor na *duri mater* i zaustavi daljnje isticanje likvora. „Blood-patch“ se koristi za tretman težih glavobolja, koje nisu povoljno reagirale na konzervativnu terapiju nakon 24 h. Ne treba ga davati u prva 24 h od nastanka glavobolje, a ni odlagati primjenu do sedmog dana, jer onda ima manje efekta. Efikasnost „blood-patcha“ je izuzetno velika i iznosi 96–98%, a tegobe se povlače neposredno po ubrizgavanju autologne krvi u epiduralni prostor. Venska krv se uzima sterilnom tehnikom iz kubitalne vene pacijentice i nakon identifikacije epiduralnog prostora polako se daje u isti. Pacijenticu treba pratiti 1 h nakon procedure.

- 2. Epiduralni hematoma** većinom nastaje kod pacijentica s poremećenom hemostazom ili kod onih koje su na antikoagulantnoj terapiji. Niskomolekularni heparin je odgovoran za većinu objavljenih slučajeva epiduralnih hematoma. Spinalni ili epiduralni hematoma može da se razvije 12 h poslije epiduralne analgezije. Karakterizira ga bol u leđima, gubitak senzibiliteta i konačno, oduzetost donjih ekstremiteta. Također dolazi i do gubitka kontrole sfinktera (inkontinencija urina i gubitak tonusa analnog sfinktera). S

obzirom na to da se pojavljuje neposredno nakon epiduralne anestezije, potrebno je obratiti pažnju na pacijenticu kod koje se razvija novi motorni blok nakon djelimičnog oporavka i na produžen motorni blok kod pacijentice s rizikom od hematoma. Prema savremenim preporukama, epiduralna analgezija sigurno se može primijeniti ako je broj **trombocita** $>50 \times 10^9/l$. Niskomolekularni heparin daje se 12 sati nakon urađene procedure, a ista procedura obezbojavanja porođaja radi se 12 sati nakon zadnje doze niskomolekularnog heparina.

3. **Epiduralni ili spinalni apsces** je rijetka, ali potencijalno životno-ugrožavajuća komplikacija centralnog neurobloka. Rizik za nastanak ove komplikacije se povećava, ako se ne poštuje asepsa prilikom izvođenja procedure. Najčešći uzročnik je *Stafilokokus aureus*.
4. **Meningitis i arahnoiditis** je izuzetno rijetka komplikacija. Nastaje najčešće direktnim unošenjem bakterija intratekalno u rastvoru lokalnog anestetika.
5. **Neurološke komplikacije.** Incidenca teških neuroloških komplikacija procjenjuje se na 1:250 000 anestezija u akušerstvu. Ako porodilja kaže da osjeća bol ili parestezije tokom plasiranja spinalne ili epiduralne igle, treba se odmah zaustaviti i promijeniti pravac bodenja.

Potencijalne nuspojave epiduralne anestezije najbolje je imati u pisanoj formi kao i rizike epiduralne anestezije u porodilištu. Ovaj informator dostupan je na internetskoj stranici Evropskog udruženja za akušersku anesteziju (www.oaformothers.info) na 37 svjetskih jezika i prikazuje incidencu sljedećih komplikacija vezanih za epiduralnu analgeziju:

1. značajan pad krvnog pritiska – 1:50 – povremeno;
2. nedovoljno uspješna analgezija za porođaj – 1:8 – često;
3. nedovoljno uspješna analgezija za carski rez – 1:20 – ponekad;
4. teška glavobolja nakon epidurala – 1:100 – rijetko;
5. teška glavobolja nakon spinala – 1:500 – rijetko;
6. prolazno oštećenje nerva – 1:1000 – rijetko;
7. neurološko oštećenje duže od 6 mjeseci – 1:13 000 – rijetko;
8. epiduralni apsces – 1: 50 000 – veoma rijetko;
9. meningitis – 1: 100 000 – veoma rijetko;

10. Epiduralni hematom – 1:170 000 – veoma rijetko;
11. Zadesni gubitak svijesti – 1:100 000 – veoma rijetko;
12. Teško neurološko oštećenje, uključujući paralizu – 1:250 000 – izuzetno rijetko.

Literatura

1. CDS NCHS data – brief Centers for Diseases Control and Prevention Available at http://www.cdc.gov/nchs/data/data_briefs/db35.htm. Accessed May 7th 2010
2. Hannah ME, Hannah WJ, Hewson SA, Hodnett ED, Saigal S, Willan AR. Planned cesarean section versus planned vaginal birth for breech presentation at term: a randomised multicentre trial. Term Breech Trial Collaborative Group. *Lancet*. Oct 21 2000;356 (9239):1375-83 (Medline)
3. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice. Committee request. Available at http://www.acog.org/Resources_and_Publications/Committee_Opinions/Committee_on_Obstetric_Practice/Cesarean_Delivery_on_Maternal_Requests. Accessed September 16, 2013
4. Levy D M, Webster VL. Unrestricted sips of water before Cesarean section. *Br J Anaesth*. (2004) 92 (6):910
5. Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. Preoperative assessment and patient preparation. The role anaesthetist 2. London :AAGBI, 2010
6. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstetric analgesia and anesthesia. ACOG Practice Bulletin No. 36, July 2002. *Obstet Gynecol* 2002; 100:177-91.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice. Analgesia and cesarean delivery rates. ACOG Committee Opinion No. 339, June 2006. *Obstet Gynecol* 2006; 107:1487.
8. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, Royal College of Midwives, Royal College of Anaesthetists, Royal College of Paediatrics and Child Health. Safer Childbirth: Minimum Standards for the Organisation and Delivery of Care in Labour. London: RCOG Press at the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2007. October.
9. Pang D, O'Sullivan G. Analgesia and anaesthesia in labour. *Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine* 2007; 18(4): 87–92

10. Lyons G, Columb MO, Hawthorne L, Dresner M. Epidural pain relief in labour: bupivacaine sparing by epidural fentanyl is dose dependent. *Br J Anaesth* 1998; 89: 626–32
11. Ivan Veličković, Spinal and epidural morphine, Knjiga sažetaka HYPNOS Banja Luka, 2019, str. 30–32.
12. Gehling M. Risks and side-effects of intrathecal morphine combined with spinal anaesthesia: a meta-analysis. *Anaesthesia Tryba M*; 2009; 64:643–65.
13. Vasudevan A, Snowman C. E, Sundar S, Sarge T. W, Hess P. E. Intrathecal morphine reduces breakthrough pain during labour epidural analgesia. *British Journal of Anaesthesia* 2007; 98 (2): 241–5
14. Mirjana Kendrišić, Tatjana Ilić-Mostić, Borislava Pujić, Vesna Antonijević, Danka Mostić, Tatjana Božanović, Komplikacije i neželjeni efekti regionalne anestezije u porođaju, Knjiga Anestezija u akušerstvu, 2016, str. 397–414
15. Leighton BL, Halpern SH. The effect of epidural analgesia on labor, maternal and neonatal outcomes: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 186:S69–7
16. Kendrišić Mirjana, Ilić- Mostić Tatjana, Regionalna anestezija za carski rez i bezbolni porođaj, *Serbian Journal of Anesthesia and Intensive Therapy*, 2013, vol 35 br. 7–8, str.387-392
17. Capogna G, Stirparo S. Techniques for maintenance of epidural labor analgesia. *Curr Opin Anesthesiol* 2013; 26 (3): 261–7
18. Comparative Obstetric Mobile Epidural Trial (COMET) Study Group UK. 2001. Effect of low-dose mobile versus traditional epidural techniques on mode of delivery: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2001; 358:19–23.
19. Van de Velde M, Vercauteren M, Vandermeersch E. Fetal heart rate abnormalities after regional analgesia for labor pain: the effect of intrathecal opioids. *Reg Anesth Pain Med.* 2001;26: 257–62.
20. Arnaoutoglou HM, Tzimas PG, Papadopoulos GS. Knotting of an epidural catheter: a rare complication. *Acta Anaesthesiol Belg.* 2007; 58(1):55–7.
21. Apfell CC, Saxen A, Cakmakkaya OS, Gaiser R, George E, Radke O. Prevention of postdural puncture headache after accidental dural puncture: a quantitative systematic review. *Br. J. Anaesth* 2010; 105 (3):255–263

Postoperativni bol

Jasmina Smajić, Nedim Smajić

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

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

Patofiziologija akutnog postoperativnog bola

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. Akutni bol glavni je stresor koji pokreće neuroendokrini, imunološki i upalni odgovor (psiho-neuro-endokrino-imunološke promjene). To dovodi do povećanog nivoa određenih (stresnih) hormona, katabolizma s gubitkom tkiva, imunosupresije, povećane potrošnje miokarda zbog tahikardije i povećanog srčanog volumena, veće sklonosti tromboemboliji, vazokonstrikcije, smanjene pokretljivosti gastrointestinalnog trakta, pogoršanja plućne funkcije, i, kao rezultat toga, povećan je morbiditet i mortalitet. Prekomjerni stres izaziva ne samo bol već i sama bolest, ozljeda ili hirurški zahvat. Hirurški postupak uzrokuje lokalno oštećenje tkiva, što rezultira oslobađanjem prostaglandina, histamina, serotonina, bradikinina, supstance P i drugih medijatora, stvaranje štetnih podražaja i iritacije slobodnih završetaka nerava i nociceptora (nociceptorski 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 ventralnoj neuronskoj strukturi (centralna senzibilizacija), ako dođe do njihovog oštećenja tokom hirurškog zahvata (neuropatski bol). Smanjen pH tkiva i parcijalni pritisak 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 stoga 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 hronični neuropatski bol. Bolni stimulusi tokom i nakon operacije mogu pojačati reakcije nociceptivnih neurona u CNS-u povećavajući intenzitet bola. Veličina centralne senzibilizacije ovisi o mnogim faktorima, uključujući vrstu i opseg operativnog zahvata.

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

Tabela 1. Vrste bola

Vrsta bola	Karakteristike
Nociceptivni bol	Normalna obrada podražaja koji oštećuje normalna tkiva Reagira na opioide
Somatski	Bol nastaje iz kostiju, zglobova, mišića, kože ili vezivnog tkiva Lokaliziran
Visceralni	Nastaje iz visceralnih organa Tumor: lokalizirani bol Opstrukcija šupljeg organa: slabo lokalizirana
Neuropatski bol	Nenormalna obrada senzornog nadražaja pomoću PNS-a ili CNS-a

<ul style="list-style-type: none"> • Centralni 	<p>Bolovi s deafferencijom: ozljeda PNS-a ili CNS-a (npr. fantomski bol)</p> <p>Simpatički održavan bol: disregulacija autonomnog nervnog sistema (npr. složeni regionalni bolni sindrom I i II)</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Periferni 	<p>Bolne polineuropatije: bol se osjeća duž raspodjele mnogih perifernih nerava (npr. dijabetička neuropatija)</p> <p>Bolne mononeuropatije: povezane s poznatom ozljedom perifernog nerva (npr. kompresija nervnog korijena, trigeminalna neuralgija)</p>

Segmentalni refleksi uzrokuju povećanu napetost i grčeve skeletnih mišića, čime se povećava potrošnja kisika u mišićima i proizvodnja laktata. Stimulacija simpatičkih neurona uzrokuje tahikardiju, povećanje udarnog volumena, rad srca, potrošnju kisika u miokardu, smanjenje tonusa glatkih mišića u 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.

Negativni učinci postoperativnog bola na različite organske sisteme

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

Promjena u respiratornoj funkciji. Hirurški zahvati u epigastriju i prsnoj koši smanjuju vitalni kapacitet (VC), funkcionalni rezidualni kapacitet (FRC), respiratorni volumen (VT), rezidualni volumen (RV) i volumen prisilnog izdisaja u jednoj sekundi (FEV1). Kao refleksni odgovor, povećava se tonus trbušnog mišića, a funkcija dijafragme je ograničena. To dovodi do smanjenja plućne komplijanse, ukočenosti mišića, nemogućnosti dubokog disanja i iskašljavanja. Slijedi hipoksemija, hiperkapnija, retencija sekreta, atelektaza i upala pluća. Povećani tonus mišića dovodi do povećane potrošnje kisika i stvaranja laktata. Dilatirano

crijevo zbog postoperativnog ileusa ili pretjerano zbijenog zavoja može dodatno ograničiti ventilaciju. Pacijent se boji da duboko diše i iskašlja iz straha da bi mogao izazvati bol.

Kardiovaskularne promjene. Stimulacija simpatikusa uzrokuje tahikardiju, povećanje udarnog volumena, srčani rad i potrošnju kisika u miokardu. Kod osjetljivih pojedinaca to dovodi do povećanog rizika od 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).

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

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

Akutni bol može izazvati anksioznost i tjeskobu, nakon čega slijedi ljutnja, ogorčenje i negativan odnos prema zdravstvenom osoblju. Bol izaziva ili pogoršava nesanicu, što dodatno otežava mentalni i fizički oporavak. Osim kratkoročnih negativnih učinaka na različite organske sisteme, postoperativni bol također ima mnoge dugoročne učinke od kojih je najpoznatiji hronični 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 češće se javlja kod mlađih ljudi, muškog spola. Osim toga, na njega može uticati vrsta operativnog zahvata, a možda i vrsta anestezije. Sadašnje stajalište je da genetski faktor igra središnju ulogu

u nociceptivnim i antinociceptivnim endogenim sistemima jer i intenzivan akutni perioperativni bol i rizik od razvoja hroničnog postoperativnog bola mogu biti uvjetovani ovim faktorom.

Faktori koji utiču na postoperativni bol

Na intenzitet, kvalitet i trajanje postoperativnog bola utiču, uglavnom:

- vrsta i trajanje hirurškog zahvata;
- vrsta i opseg incizije i hirurške traume;
- fizičko i psihičko stanje pacijenta, uključujući i 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.

Prva dva navedena faktora utiču na postoperativni bol, kako slijedi:

- Ozbiljni bolovi koji traju više od 48 sati uzrokovani su opsežnim hirurškim zahvatima u epigastriju, toraksu, operacijom bubrega, hemoroida i rektuma, hirurškim zahvatom velikih zglobova i kostiju, s izuzetkom kukova, operacije kičme.
- Jaki bol koji traje manje od 48 sati uzrokovan je holecistektomijom, prostatektomijom, abdominalnom histerektomijom i carskim rezom.
- Umjereni bol, koji traje više od 48 sati, uzrokovan je operacijom srca, operacijom kuka, operacijom grkljana i ždrijela.
- Umjereni dugotrajni bol uzrokuju apendektomija, operacija ingvinalne kile, vaginalna histerektomija, mastektomija, operacija intervertebralnog diska.
- Blagi bol je, naprimjer, uzrokovan manjim ginekološkim postupcima.

Tabela 2. Intenzitet bola nakon različitih hirurških zahvata

	Vrsta bola	Intenzitet bola
Glava i vrat		
Hirurgija oka	Nociceptivni, neuropatski – enukleacija i hirurgija retine	Blag do jak
Kraniotomija	Nociceptivni	Blag do umjeren
Ekstenzivna ORL hirurgija	Nociceptivni i neuropatski	Umjeren do jak
Maksilofacijalna hirurgija	Nociceptivni i neuropatski	Blag do jak
Grudni koš		
Torakotomija	Nociceptivni i neuropatski Rizik za hronični postoperativni bol	Umjeren do jak
Mastektomija	Nociceptivni i neuropatski Rizik za hronični postoperativni bol	Umjeren do jak
Hirurgija srca		
CABG	Nociceptivni	Umjeren do jak
MID-CAB	Nociceptivni	Blag do umjeren
Gornji abdomen		
Laparotomija	Nociceptivni (somatski i visceralni) i neuropatski	Umjeren do jak
Laparoskopska holecistektomija	Nociceptivni (somatski i visceralni) i neuropatski	Blag do umjeren
Nefrektomija	Nociceptivni (somatski i visceralni) i neuropatski	Blag do jak
Donji abdomen		
Histerektomija	Nociceptivni i neuropatski	Blag do jak

Radikalna prostatektomija	Nociceptivni	Umjeren do jak
Hernia	Nociceptivni i neuropatski	Blag do jak
Ekstremiteti		
Vaskularna hirurgija	Nociceptivni	Blag do umjeren
Proteza kuka	Nociceptivni	Blag do jak
Proteza koljena	Nociceptivni	Umjeren do jak
Arthrokopija, artroskopska hirurgija	Nociceptivni	Blag do umjeren
Amputacija	Nociceptivni i neuropatski	Umjeren do jak
Hirurgija ramena	Nociceptivni	Umjeren do jak
Kičma		
Laminektomija, diskektomija	Nociceptivni i neuropatski	Blag do jak
Spinalna fuzija	Nociceptivni i neuropatski	Umjeren do jak

Tretman hirurškog bola

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

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

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

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

Lidokain i. v. u bolus dozi od 100 mg, nakon čega slijedi infuzija od 2 do 3 mg/h ima analgetska, antihiperalgezična i protuupalna svojstva. Studije su pokazale da i. v. lidokain smanjuje potrebu za opioidima i olakšava rani povratak funkcije crijeva kod kolorektalnih i radikalnih retropubičnih operacija prostate. β -blokatori smanjuju simpatički odgovor na

trahealnu intubaciju kao i stresni odgovor na hirurški zahvat. Oni smanjuju i potrebu za volatilnim anestheticima i opioidima. Agonisti α_2 receptora, klonidin i deksmedetomidin, imaju anestetička i analgetska svojstva, koja smanjuju postoperativni bol i smanjuju potrebu za opioidima i nuspojave povezane s opioidima.

Tretman postoperativnog bola

Učinkovita kontrola postoperativnog bola bitna je komponenta liječenja hirurškog pacijenta. Neadekvatna kontrola bola, osim što je nehumana, može rezultirati povećanim morbiditetom ili mortalitetom. Prednosti učinkovitog liječenja postoperativnog bola uključuju komfor i zadovoljstvo pacijenata, raniju mobilizaciju, manje plućnih i srčanih komplikacija, smanjeni rizik od duboke venske tromboze, brži oporavak s manjom vjerojatnošću razvoja neuropatskog bola i smanjenje troškova liječenja. Cilj tretmana postoperativnog bola je minimiziranje bola minimiziranje i preveniranje sporednih efekata.

Lijekovi koji se koriste za liječenje postoperativnog bola podijeljeni su u dvije grupe: neopijatni i opijatni analgetici.

Neopijatni analgetici

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

Oralna ili rektalna primjena. Odrasli i adolescenti dobivaju 0,5–1 g paracetamola po potrebi u intervalima od najmanje 4 sata, do maksimalne dnevne doze od 4 g, i maksimalne pojedinačne doze od 1 g. Kod dugotrajnog liječenja (preko 10 dana), doza dnevno ne smije prelaziti 2,5 g.

Paracetamol se može primijeniti tokom trudnoće i dojenja. U djece, ukupna dnevna doza ne smije prelaziti 50 mg/kg tjelesne težine; podijeljen je u 3–4 pojedinačne doze. Doza za jednokratnu primjenu je 10–15 mg/kg tjelesne težine.

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

Metamizol je analgetik i antipiretik sa spazmolitičkim svojstvima. Iako je dostupan i u oralnom obliku, u postoperativnoj analgeziji primarno se koristi u infuziji. Kod djece u dobi od 3 do 11 mjeseci mogu se koristiti samo intramuskularne injekcije.

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

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID). Većina pretpostavljenog učinka NSAID-a je inhibicija ciklooksigenaze (COX), koja katalizira stvaranje prostaglandina iz arahidonske kiseline. NSAID imaju i periferni učinak i na razini kičmene moždine gdje se očekuje da prostaglandini interferiraju s descendentnim anti-nociceptivnim putevima. NSAID inhibiraju ovu interferenciju i omogućavaju bolju centralnu kontrolu bola. Periferni analgetici imaju „učinak stropa“, a i povećanje doza lijeka ne povećava njegovu učinkovitost zbog čega se kombiniraju s opioidima za tretman jakog bola. U ovoj kombinaciji, NSAR mogu smanjiti ukupnu dozu opioida za 46%. Ciklooksigenaza je prisutna u ljudskom tijelu u dvama oblicima: COX-1 i COX-2. Dok se COX-1 smatra konstitutivnim enzimom odgovornim za sintezu prostaglandina, koji igra važnu ulogu u homeostazi ljudskog tijela (protok krvi u gastrointestinalnoj sluznici,

zaštita sluznice želuca, perfuzija bubrega, agregacija trombocita, zaštita endotela), COX-2 se uglavnom inducira tokom upale i sudjeluje u proizvodnji proupalnih citokina i posrednika za bol. Pretpostavlja se da bi novi spojevi koji selektivno inhibiraju COX-2 bili sigurniji i imali bi manje nuspojava. Potvrđeno je da su inhibitori COX-2 sigurni kad je u pitanju rizik od gastrointestinalnog krvarenja i poremećaja funkcije trombocita. S druge strane, štetni efektni na renalnu funkciju su kao i kod neselektivnih COX inhibitora, a selektivni COX-2 inhibitori stoga imaju i potencijalni štetni učinak na kardiovaskularni sistem, koji ovisi o dozi i trajanju primjene.

Neselektivni COX inhibitori

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

Diklofenak. Diklofenak ima izvrsna analgetska svojstva i posebno je učinkovit za bol s upalnom komponentom i bol nakon vađenja zuba. Peroralna primjena: početna doza u odraslih je 100–150 mg dnevno; 75–100 mg je obično dovoljno kod umjerenog bola i kod djece starije od 12 godina. Ukupna dnevna doza podijeljena je na 2–3 pojedinačne doze i ne smije prelaziti 150 mg/24 h kod odraslih. Djeci težine preko 20 kg daje se 1–3 mg/kg tjelesne težine dnevno, podijeljeno u 2–3 doze. Odrasli – intramuskularna (i. m.) injekcija: duboko intramuskularno davanje 75 mg diklofenaka u gornji vanjski kvadrant glutealnog mišića, 150 mg u slučaju jakog bola. Odrasli – intravenska (i. v.) infuzija: diklofenak se ne smije davati u i. v. bolusu. Infuzija s 75 mg diklofenaka mora se primijeniti tokom 0,5–2 sata i mora se pripremiti neposredno prije primjene. Da bi se spriječio postoperativni bol, odmah nakon zahvata primjenjuje se 25–50 mg diklofenaka u infuziji od 15 minuta do 1 sat, nakon čega slijedi kontinuirana infuzija od 5 mg/h, do maksimalne dnevne doze. Ukupna dnevna doza ne smije prelaziti 150 mg diklofenaka. Infuzije se ne smiju davati duže od dva dana.

Kombinacija diklofenaka sa spazmolitikom koji ima centralno djelovanje, npr. orfenadrin, osim analgetskog i protuupalnog učinka, ima i spazmolitički učinak na skeletne mišiće. Ovo je od naročite koristi nakon ortopedskih zahvata ili procedura s predominantno somatskim bolom, s obzirom na to da se suprimira refleksni mišićni spazam koji bi pogoršao bol. Ova kombinacija može se dati pacijentima starijim od 14 godina. Kombinacija s orfenadrinom također ima

parasimpatolitičke učinke i kontraindicirana je kod paralitičnog ileusa, mijastenije gravis i sličnih stanja. Infuzija treba biti preko 1,5–2 sata. Jedna ili najviše dvije infuzije dnevno primjenjuju se u intervalu od najmanje 8 sati.

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

Ketorolak. Ketorolak je nesteroidni protuupalni lijek koji se koristi za kratkoročno liječenje bola (do 5 dana) u odraslih i djece starije od 2 godine. Dostupan je u oralnom i parenteralnom obliku (i. m. ili i. v. primjena). Preporučuje se početi s parenteralnom formulacijom (30 mg i. v., ili 60 mg i. m., do maksimalne doze od 120 mg) i preći na oralni pripravak s početnom dozom od 20 mg, nakon čega slijedi doza od 10 mg četiri dnevno. Maksimalna dnevna doza za oralnu primjenu je 40 mg. Povećanje doze ne daje bolji učinak. Niže doze preporučuju se u starijih osoba i bolesnika s bubrežnom insuficijencijom.

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

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

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

Preferirani inhibitori COX-2

Meloksikam. Meloksikam je dostupan za i. m. i peroralnu primjenu. Indikacije za njegovu primjenu ne uključuju postoperativni bol, ali oralni oblik ponekad se posebno koristi kod

odraslih. Prednost meloksikama je njegovo dugotrajno djelovanje. Doza je 15 mg jednom dnevno.

Selektivni inhibitori COX-2 – koksibi

Parekoksib je jedini lijek u ovoj grupi koji je posebno dizajniran za kratkoročno liječenje postoperativnog bola u bolesnika starijih od 18 godina. Parekoksib se primjenjuje i. v. ili i. m. u dozi od 40 mg, s maksimalnom dnevnom dozom od 80 mg.

Opijatni analgetici

Opijatni analgetici djeluju na opijatne receptore prisutne u centralnom nervnom sistemu i drugdje. Analgetski učinci uglavnom se pripisuju μ -opijatnim receptorima (supraspinalna analgezija, euforija i ovisnost o lijekovima, mioza, respiratorna depresija, bradikardija, smanjena pokretljivost crijeva) i κ -opijatnim receptorima (spinalna analgezija, mioza i sedacija). Nuspojave opijatnih analgetika uključuju depresiju dišnog sistema (pri većim dozama), mučninu i povraćanje, smanjen motilitet crijeva i pražnjenje želuca, povećani tonus sfinktera, spazam Odijeveg sfinktera sa zastojem žuči, smanjeno izlučivanje soka gušterače i žuči, retenciju urina, sedaciju, u rijetkim slučajevima euforiju ili disforiju. Nakon produženog davanja opijatnih analgetika, razvija se tolerancija i na određene štetne učinke (sedacija, mučnina) i na analgetski učinak, a doza se mora povećati. Psihološka ovisnost rijetko se razvija u vezi s navedenom primjenom u terapiji bola. Fizička ovisnost uvijek se razvija, obično nakon 20–25 dana, ponekad čak i prije, a apstinencijalni simptomi javljaju se nakon brzog prekida liječenja opijatima. S druge strane, može se razviti hiperanalgezija izazvana opioidima (OIH) i ona se definira kao stanje nociceptivne senzibilizacije uzrokovane izloženošću opioidima, ili alodinija – bol izazvan stimulusima koji obično ne izazivaju bol. Pacijent koji prima opijate može postati osjetljiviji na određene bolne podražaje.

Slabi opijatni analgetici

Tramadol ima nekoliko jedinstvenih svojstava. Djeluje vezanjem na opijatne receptore, ali i inhibicijom ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina. Tramadol se metabolizira u O-desmetiltramadol, koji je moćniji opioid. Dostupan je u mnogim oblicima za parenteralnu, oralnu i rektalnu primjenu. Sam tramadol nije djelotvoran za blagi bol, ali u kombinaciji s NSAIL ili neopijatnim analgeticima ima snažnije analgetske učinke. Bolesnici stariji od jedne

godine dobijaju 1–2 mg / kg svakih 4–6 sati, a dnevna doza u adolescenata i odraslih ne smije prelaziti 400 mg.

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

Jaki opijatni analgetici

Morfij. Morfij je prototipski jak opioid, koji ostaje zlatni standard prema kojem se procjenjuje jačina ostalih analgetika. Dostupni su različiti putevi primjene (oralni, intramuskularni, subkutani, intravenski, epiduralni, spinalni, intraartikularni). U postoperativnom liječenju bola poželjna je parenteralna primjena. Morfij se metabolizira u morfij-6-glukuronid, aktivni metabolit koji se izlučuje putem bubrega. Bubrežna insuficijencija može dovesti do akumulacije morfija i produženog učinka. Za sistemsku analgeziju, doza je 0,1 mg/kg, a trajanje djelovanja je oko 4 sata.

Piritramid. Piritramid pokazuje slične učinke kao morfij, ali ima dugo trajanje djelovanja (oko 6 sati). Njegova eliminacija ne ovisi o funkciji bubrega. Za intramuskularnu ili subkutanu primjenu, preporučena doza je 15–30 mg u odraslih i 0.05–0.2 mg/kg tjelesne težine u djece. Za intravensko davanje (samo kada je potreban brzi početak djelovanja), preporučena doza u odraslih je 7,5–22,5 mg koja se primjenjuje polako (10 mg u minuti). Jedna doza za djecu je 0,05–0,1 mg/kg tjelesne težine. Ako učinak nije dovoljan, intramuskularno, subkutano ili intravensko davanje može se ponoviti svakih 6–8 sati. Dozu treba smanjiti u starijih osoba i bolesnika s oštećenom funkcijom jetre ili u lošem fizičkom stanju.

Petidin (meperidin). Osim opioidnog učinka, petidin ima karakteristike slabog lokalnog anestetika i alfa-2 agonista. Petidin ima mnogo nuspojava, koje nisu pogodne za tretman postoperativnog bola. Njegov je učinak je u početku kratkotrajan, ali se postupno nakuplja u tijelu. Petidin se metabolizira u norpetidin, koji je neurotoksičan i može izazvati konvulzije. Dostupni su oblici za intramuskularnu, subkutanu i intravensku primjenu. Doza je 1 mg/kg svakih 4 sata, do maksimalne doze od 300 mg dnevno u odraslih.

Fentanil, sufentanil, alfentanil, remifentanil. U sistemske analgeziji opioidi kratkog djelovanja primjenjuju se titracijom ili kontinuirano s mogućnošću dodavanja bolusa, uglavnom i. v., sve dok se ne postigne željeni učinak. Njihova upotreba je ograničena na

operacione sale, prostorije za oporavak i jedinice intenzivne njege. Netradicionalni načini primjene fentanila, koji su se ranije koristili za postoperativnu analgeziju, trenutno nisu dostupni. Jonoforetski transdermalni fentanil primijenjen analgezijom pod kontrolom pacijenta povučen je s tržišta nekoliko godina, ali je sada ponovno dostupan u Europi. Dostupni su transmukozni fentanil (udahnuti nazalni sprej, sublingvalne i bukalne tablete) koji kombiniraju neinvazivnu primjenu i brz početak djelovanja. Međutim, oni su namijenjeni samo probojnom bolu kod pacijenata oboljelih od karcinoma, i njihova upotreba u postoperativnoj analgeziji je kontraindicirana od strane proizvođača.

Netradicionalni analgetici i pomoćni lijekovi

Ketamin. Ketamin je izvorno namijenjen za opću anesteziju i analgetsku sedaciju u bolnim postupcima, kao što je tretman opekotina. Dokazano je da u malim dozama (1–2 mg/kg/24 h) koje nemaju anestetičkih ili analgetičkih učinaka same po sebi, ketamin djeluje prvenstveno kao antagonist na N-metil-D-aspartat receptorima i inhibira razvoj tolerancije na analgetske učinke opioida i hiperanalgeziju izazvanu opioidima. Izvještaji koji govore da ketamin značajno pojačava učinak opioida i smanjuje njihovu upotrebu postoperativno ako se intraoperativno primjenjuje niska doza (20–40 mg i. v. kod odraslih) bazirani su na malom uzorku ili prikazima slučaja. Ipak, zbog koristi za postoperativnu analgeziju, anesteziolozi često koriste male doze ketamina intraoperativno.

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

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

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

Preporuke za analgeziju nakon određenih hirurških zahvata u odraslih

Hirurški zahvati s očekivanim blagim postoperativnim bolom

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

U postoperativnom periodu poželjni su neopijatni analgetici, npr. metamizol 1–2,5 g u 100 ml fiziološke otopine i. v. tri puta dnevno (do 5 mg dnevno) ili paracetamol 4 x 1 g i. v. (do 4 g dnevno). Ako bol prati upala ili nakon vađenja zuba, NSAID su učinkovitiji. Ako pacijent ne može uzimati lijek peroralno, može se dati kombinacija diklofenak 30 mg + orphenadrine 12 mg svakih 12 sati, sam diklofenak – do 75 mg u infuziji svakih 12 sati, ili parekoksib 40 mg i. v. (i. m. svakih 12 h, naročito ako postoji rizik od krvarenja (ORL procedure, endoskopske urološke procedure). Peroralno davanje treba započeti što je prije moguće, npr. dvostruka kombinacija paracetamola 4 x 1 g + diklofenak 2 x 75 mg, naproksen do 3 x 550 g ili ibuprofen 3 x 800 mg. Druga mogućnost je kombinirati paracetamol 4 x 1 g + tramadol 50–100 mg, ili ako je bol intenzivnija, trostruku kombinaciju paracetamola + diklofenaka (ibuprofena, naproksena) + tramadola. Ako je analgezija nedovoljna, mogu se primijeniti jaki opijatni analgetici, npr. piritramid 15 mg SC, morfij 5–10 mg SC, ili petidin 50–100 mg SC.

Hirurški zahvati s očekivanim umjerenim postoperativnim bolom

Umjereni bol očekuje se nakon laparoskopskih hirurških zahvata, videotorakoskopije, operacije kile, histerektomije (vaginalne), mastektomije, tiroidektomije, hirurškog zahvata spinalnog diska itd. Ovisno o vrsti hirurškog zahvata, kvalitetna postoperativna analgezija sastoji se od redovne primjene neopijatnih analgetika i slabih opijatnih analgetika 1–2 dana nakon operacije. Naprimjer, paracetamol 1 g svakih 6 sati (i. v., rektalna ili oralna primjena), ili metamizol 1 g i. v. svakih 6 sati, ili 2,5 g svakih 12 sati (maksimalna doza na dan: 5 g), ili u kombinaciji s tramadolom do maksimalne dnevne doze od 400 mg (kontinuirana primjena

otopine za infuziju koja traje 24 sata ili 50–100 mg bolusa svakih 6 sati). Druga mogućnost je dodavanje NSAR, osim ako je kontraindiciran. Prikladan NSAID je diklofenak, koji se može koristiti kao dodatak tramadolu u dozi od 100 do 150 mg tokom 24 sata ili kao zasebna kratkotrajna i. v. infuzija od 50 do 75 mg. Alternativno, 100 g ketoprofena razrijeđenog u 20 ml fiziološke otopine može se koristiti kao i. v. bolus. Druga doza može se dati nakon 12 sati. Ako je analgezija nedovoljna, tramadol se može zamijeniti jakim opijatnim analgetikom (morfij 10 mg SC svakih 4–6 sati, piritramid 7,5–15 mg SC ili i. v. svakih 8 sati).

Hirurški zahvati s očekivanim jakim postoperativnim bolom

Jak postoperativni bol očekuje se nakon operativnog zahvata na kosti s velikim oštećenjem periosta (totalna proteza koljena, hirurški tretman skolioze). Posebna grupa u ovoj kategoriji su torakalne procedure koje se izvode putem torakotomije. Sličan se problem javlja u i hirurškim zahvatima na gornjem dijelu trbuha (resekcije želuca, gušterače, jetre) i u postupcima koji se izvode primjenom lumbotomije (nefrektomija), pri čemu je patofiziologija bola slična. U tim kirurškim zahvatima, torakalna epiduralna analgezija je od velike važnosti, naročito u prevenciji postoperativnih komplikacija koje se javljaju zbog neadekvatne ventilacije. U postoperativnom periodu analgezija se daje kroz kateter plasiran u epiduralni prostor. Ako bolesnik osjeća nelagodu, mogu se dodati neopijatni analgetici (paracetamol ili metamizol i. v., oralno do ukupne doze od 4 g/24 h) ili koksibi (parekoksib 2 x 40 mg i. v., celekoksib 2x 100 mg oralno) uz prednost minimalnog učinka na zgrušavanje krvi. Ako epiduralni kateter nije plasiran, onda je neophodno uključiti jaki opijatni analgetik u ranom postoperativnom periodu bilo kao i. v. (titracijski) bolus (morfij 5–10 mg i. v., piritramid 7,5–15 mg i. v.), ili kao kontinuirana i. v. infuzija (sufentanil 15 mcg/h, piritramid počevši od 1 mg/h). Kontinuirana intravenozna primjena jakih opijatnih analgetika jedna je od najučinkovitijih ali i zahtjevnih metoda analgezije jer zahtijeva praćenje vitalnih znakova pacijenta. U tom smislu, poželjno je koristiti pacijentom kontroliranu analgeziju (PCA). U okviru multimodalne analgezije preporučuje se kombinacija opijatnih i neopijatnih analgetika, koksiba ili NSAID.

Zaključak

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

Literatura

1. Alam A, Juurlink DN. The prescription opioid epidemic: an overview for anesthesiologists. *Can J Anaesth* 2016; 63:61.
2. Brennan, T. J. Pathophysiology of postoperative pain. *Pain* 2011; 152, S33.
3. Butterworth J, Mackey D, Wasnick J. Morgan and Mikhail's clinical anesthesiology. New York (NY): Lange/McGraw-Hill; 2013.
4. Fisher S, Bader A, Sweitzer B. Preoperative evaluation. In: Miller R, Eriksson L, Fleisher L, et al, editors. Miller: Miller's anesthesia. 7th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. p. 1001–66.
5. Gerbershagen HJ, Aduckathil S, van Wijck AJ et al. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. *Anesthesiology*. 2013;118(4):934-9 44
6. Kido, K., Gautam, M., Benson, C. J., Gu, H., & Brennan, T. J. Effect of deep tissue incision on pH responses of afferent fibers and dorsal root ganglia innervating muscle. *Anesthesiology* 2013; 119, 1186–1197.
7. Macintyre PE, Scott DA, Schug SA, et al. Acute pain management: scientific evidence [Systematic reviews and meta-analyses]. 3rd edition. 2010. Available 316 Lovich-Sapola et al. at:
<http://www.anzca.edu.au/resources/college-publications/pdfs/Acute%20Pain%20Management/books-and-publications/acutepain.pdf>. Accessed June 25, 2014.
8. Macrae WA. Chronic post-surgical pain: 10 years on. *Br J Anaesth* , 2008;101(1):77–86.

9. Malek Y, Ševčík P. Postoperative pain management. 3rd ed. Mladá fronta a. s., 2017. 7–43
10. Martinez V, Ben Ammar S, Judet T, Bouhassira D, Chauvin M, Fletcher D. Risk factors predictive of chronic postsurgical neuropathic pain: the value of the iliac crest bone harvest model. *Pain* 2012;153(7):1478–1483.
11. Pasero C, McCaffery M. Pain assessment and pharmacologic management. (MO): Elsevier/Mosby; 2011.
12. Pogatzki-Zahn EM, Segelcke D, Schug SA. Postoperative pain—from mechanisms to treatment. *Pain Rep.* 2017;2(2):e588.
Published 2017 Mar 15. doi:10.1097/PR9.0000000000000588
13. Pogatzki-Zahn, E. M., Zahn, P. K., & Brennan, T. J. Postoperative pain—clinical implications of basic research. *Best practice & research clinical anaesthesiology* 2007; 21, 3–13.
14. Ramsay MA. Acute postoperative pain management. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2000;13(3):244–247. doi:10.1080/08998280.2000.11927683
15. Vandermeulen EP, Brennan TJ. Alterations in ascending dorsal horn neurons by a surgical incision in the rat foot. *Anesthesiology* 2000;93:1294–12302.
16. Xu, J., & Brennan, T. J. The pathophysiology of acute pain: animal models. *Current opinion in Anaesthesiology* 2011; 24, 508–51

Posttraumatski bol

Lejla Mujkić, Dženita Ahmetašević

Bol kao odgovor na traumu

Fizički bol nije jednostavan prijenos impulsa duž nerva, već je rezultat sukoba između podražaja i čovjeka. Bol nakon traume ima protektivnu ulogu, kao i odgovor organizma na traumu koji je kompenzatorni i za cilj ima vraćanje homeostaze i zacjeljenje traume. Međutim, kada je ovaj fiziološki odgovor pretjeran, odnosno kada se bol ne liječi, može doći do usporenja procesa izlječenja, komplikacija, pa i smrti organizma. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, ozljeda je vodeći uzrok smrti muškaraca i žena u dobi od 15 do 44 godina starosti.

Traumatski bol je „mač s dvjema oštricama“. S jedne strane, bol je dobar pokazatelj za određivanje težine i vrste ozljede. S druge strane, bol može izazvati ozbiljne komplikacije i dovesti do daljnjeg pogoršanja stanja pacijenta. Stoga je znanje o upravljanju bolom kod pacijenata s traumom važan dio sistemskog pristupa u traumi. Neki kliničari smatraju da se bol treba posmatrati kao peti vitalni znak. Bol se ne može smatrati kliničkim znakom, kao što su postojeći vitalni znaci (krvni pritisak, broj otkucaja srca, brzina disanja, temperatura), već subjektivnim kliničkim simptomom. Međutim, bol može promijeniti sve vitalne znake, a povremeno, kao što je to u torakalnoj traumi, bol može biti povezan s povećanom smrtnošću.

Teško traumatizirani bolesnici često su nesvjesni, intoksicirani ili alkoholizirani, intubirani na mehaničkoj ventilaciji, sedirani ili relaksirani, što onemogućava komunikaciju i adekvatnu procjenu bola. Potrebna je redovna procjena stanja bolesnika, reevaluacija bola i prilagodba terapije. Brzo i pravilno liječenje bola dovodi do poboljšane kvalitete života bolesnika.

Međunarodno udruženje za proučavanje bola definira bol kao „neugodno čulno i emocionalno iskustvo povezano sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva ili opisano u smislu takvog oštećenja“. Bol se može identificirati kao akutni ili hronični. Akutni bol predviđeni je odgovor na štetni mehanički, termički ili hemijski podražaj, poput traume ili hirurgije i često reagira na odgovarajuće prilagođene analgetike. Bol se definira kao „hronični“ kada traje najmanje 3 mjeseca ili duže nego što bi se normalno dogodilo zacjeljivanje rane.

Cilj liječenja bola u politraumi je smanjenje mortaliteta i morbiditeta, brže poboljšanje mobilnosti, sveopćeg zadovoljstva pacijenta i raniji otpust iz bolnice.

Tretiranje bola kod pacijenta s politraumom veoma je složeno pitanje koje zahtijeva sposobnost liječenja različitih povreda najoptimalnijim metodama analgezije. Dobar kliničar ima zadatak da tretira različite faze bola u politraumi vodeći računa da istovremeno smanji moguće štetne učinke ordinirane terapije.

Trauma

Trauma je oštećenje tkiva uzrokovano vanjskom silom. Reakcija na stres uključuje aktivaciju neurohumoralnog i fiziološkog procesa koji bi doveo do poboljšanja preživljavanja neliječenog organizma nakon traumatske ozljede.

Termin *politrauma* predstavlja teško ozlijeđenog bolesnika kod kojeg istovremeno postoje teške ozljede najmanje dviju tjelesnih regija, pri čemu najmanje jedna ili kombinacija više njih može dovesti do smrtnog ishoda. Da bi se postigli najbolji mogući učinci liječenja politraumatiziranih pacijenata, potrebno je voditi se ustaljenim protokolom za menadžment trauma, a samim tim bi se i smanjio rizik od neotkrivenih ozljeda. U bolničkim uvjetima tretman pacijenta s traumom podijeljen je na primarni (ATLS), te na sekundarni i tercijarni tretman.

ATLS (engl. *advanced trauma life support*) predstavlja program obuke za medicinsko osoblje koje zbrinjava politraumu, a koje je razvilo Američko udruženje hirurga. Osnovni zadatak ATLS-a je da se prepozna, zatim i prva tretira životno-ugrožavajuća povreda. Također se zalaže da nedostatak definitivne dijagnoze, kao i detaljne anamneze, ne bi trebao usporiti primjenu liječenja. Principi ATLS-a zasnivaju se na brzom procjeni i još bržem tretmanu politraumatiziranih pacijenata. Koraci ATLS-a uključuju sljedeće:

- brzu kontrolu prohodnosti disajnog puta, disanja i cirkulacije;
- prevenciju hipoksije;
- prevenciju hipotenzije;
- neurološku procjenu GCS, reakciju zjenica kao i procjenu postojanja fokalnih deficita;
- procjenu mogućeg povređivanja kičme;
- istovremeni pregled od glave do pete za ostale povrede opasne po život.

Današnja istraživanja ističu značaj tretmana bola u akutnoj fazi ATLS-a, a samim tim i potrebu da se slovo P (pain) uvrsti u skraćenicu ATLS u toku sljedeće revizije.

Ljestvice za ocjenu ozljede u traumatologiji

U zadnjih nekoliko desetljeća razvile su se ljestvice za ocjenu i procjenu težine ozljeda. Nastanak ovih ljestvica olakšao je dijagnostiku i liječenje nastalih ozljeda, omogućio identifikaciju pacijenata s neočekivanim ishodom i objektivniju procjenu ishoda liječenja.

Ljestvice za ocjenu ozljede možemo podijeliti u 3 osnovne grupe:

1. anatomske – pokazuju stepen ozljede tijela prema anatomskim područjima:
Abbreviated Injury Score – AIS, Injury Severity Score – ISS, New Injury Severity Score – NISS, Hannover Polytrauma Schlüssel, Anatomic Indeks;
2. fiziološke – pokazuju stepen ozljede tijela prema fiziološkim parametrima:
Glasgow Coma Score – GCS, Trauma Score – TS, Revised Trauma Score – RTS, Trauma Index, Hospital Trauma Indeks;
3. kombinirane – udružuju podatke ozljeda anatomskih regija s fiziološkim mjerenjima:
Trauma and Injury Severity Score – TRISS, A Severity Characterisation of Trauma – ASCOT.

Najprimjenjivija ljestvica danas je „Injury Severity Score“ (ISS). Da bismo objasnili ISS način ocjenjivanja, moramo prvo razjasniti „Abbreviated Injury Scale“ (AIS) sistem ocjenjivanja. AIS sistem koristi se za pojednostavnjenu procjenu težine ozljeda i svakoj ozljedi dodijeljen je jedan broj na skali od 1 do 6.

Tabela 1. Skraćena ljestvica ocjene ozljede (AIS), preuzeto iz: Learning from injury surveillance and incident analysis, Tracey J. Dickson, January 2012, Abbreviated injury scale

AIS score	Ozljeda
1	mala, lakša ozljeda
2	srednje teška ozljeda
3	ozbiljna ozljeda
4	teška ozljeda
5	kritična ozljeda
6	nemogućnost preživljavanja

Svakoj ozljedi u ISS sistemu dodijeljena je AIS ocjena, te je svaka ozljeda pridodana jednoj od šest regija tijela (glava i vrat, lice, prsni koš, abdomen, udovi i zdjelica, ostalo izvana). Da bi se pravilno izračunala težina ozljede, potrebno je izabrati 3 ozljede s najvećim brojem bodova, imajući na umu da ozljede ne smiju biti u istoj tjelesnoj regiji. ISS sistem može imati vrijednost od 0 do 75. Ako je ozljedi dodijeljena AIS ocjena 6, ISS broj bodova će automatski biti 75. Politraumu, stoga, možemo definirati kao sindrom višestrukih ozljeda s AIS >2 u najmanje dvjema tjelesnim regijama, tj. ISS >17.

Tabela 2. Ljestvica težine ozljede (ISS), preuzeto iz: Catecholamines as Independent Predictors of Outcome in Moderate and Severe Traumatic Brain Injury (TBI). The COMA-TBI Study, Luis Teodoro Da Luz MD MSc, November 2015, Injury severity score

Regije tijela (Ljestvica težine ozljede) ISS	Ocjena ozljede	Skraćena ljestvica ozljede (AIS)
Glava	1	Lakša ozljeda
Vrat	2	Srednje teška ozljeda
Lice		
Grudni koš	3	Ozbiljna ozljeda
Abdomen	4	Teška ozljeda
Gornji ekstremiteti		
Donji ekstremiteti		
Kičma	5	Kritična ozljeda
Vanjske i ostale regije	6	Nemogućnost preživljavanja

ISS se izračunava tako što izračunamo AIS za najteže ozlijeđene dijelove tijela u svakoj regiji. ISS se izračunava kao zbir kvadrata AIS-a za tri najozlijeđenije regije tijela. Maksimalan zbir je 75. Ukoliko neka od regija dobije ocjenu ozljede 6, zbir je automatski 75.

Mehanizam nastanka posttraumatskog bola

Organizam na ozljedu reagira odbrambenim mehanizmima kojima pokušava umanjiti nastalu štetu. Prilikom nastanka ozljede, dolazi do nagnječenja tkiva, gubitka krvi, ishemije, nekroze i bola. Posljedično se oslobađaju medijatori upalnoga sistema, te ukoliko se ne krene s liječenjem, dolazi do razvoja sindroma sistemskog upalnog odgovora (engl. *systemic inflammatory response syndrome* = SIRS). Sve to praćeno je jakim bolom koji može pogoršati tok oporavka pacijenta i omogućiti brži razvoj komplikacija, pa je liječenje bola jedan od važnih dijelova sistematičnog pristupa zbrinjavanja politraume.

Kod svih politraumatiziranih pacijenata, odmah nakon inicijalne resuscitacije i stabilizacije vitalnih parametara treba primijeniti adekvatnu analgeziju. Pružanje odgovarajućeg i pravovremenog upravljanja bolom politraumatiziranim pacijentima nije samo pravo pacijenta, već potiče i rano zacjeljivanje, smanjuje stresni odgovor, skraćuje trajanje boravka u bolnici, smanjuje troškove liječenja, smanjuje rizik od hroničnog bola zbog neuroplastičnosti i, konačno, smanjuje stopu morbiditeta i mortaliteta.

Fiziologija i patofiziologija posttraumatskog bola

Mehanizam bola započinje pojavom nervnih impulsa u slobodnim nervnim završecima u povodu određene intenzivne stimulacije. Slobodni nervni završeci su ogranci osjetnih nervnih vlakana, koji se nalaze u površinskim slojevima kože, pokosnici, zidovima arterija, zglobnim površinama, te mnogim tkivima unutrašnjih organa. Kod slabije stimulacije dolazi do pojave osjeta toplog, hladnog, dodira, pritiska, a tek jaki intenziteti podraživanja dovode i do pojave bolnih impulsa. Pri tome je vrlo važno naglasiti da ti impulsi putuju nervnim sistemom koji je već pod uticajem prošlog iskustva, kulture, očekivanja i mnogih drugih faktora. Svi ti moždani procesi aktivno sudjeluju u selekciji i sintezi informacija koje čine ukupni osjetni ulaz. Aktiviranjem simpatičkog nervnog sistema luče se adrenalin i noradrenalin koji dovode do porasta krvnog pritiska, srčane frekvence, povećanja kontraktilnosti miokarda i minutne ventilacije. Dolazi do pojačanog lučenja kortizola iz kore nadbubrežne žlijezde, što doprinosi obnavljanju cirkulatornog volumena i osigurava energetske materije za funkcioniranje vitalnih organa procesima glukoneogeneze, lipolize, katabolizma proteina. Dolazi do razvoja inzulinske rezistencije i retencije natrija. Bol direktnom nervnom stimulacijom dovodi do lučenja kateholamina iz srži nadbubrega. Neposredni efekti bola su hiperglikemija, lipoliza, razgradnja proteina, povećanje nivoa kateholamina i antidiuretskog hormona, imunosupresija i stanje hiperkoagulabilnosti.

Klinički, ovo se manifestira kao hipertenzija, tahikardija, smanjen gastro-intestinalni motilitet, retencija soli i vode, smanjenje vitalnog kapaciteta pluća, hipoksija i predstavlja faktor rizika za trombozu dubokih vena, plućni embolizam, infekciju, sepsu. Tokom traume, može doći do opsežnog oštećenja tkiva, što povećava rizik nastanka hroničnog posttraumatskog bola. Hronični bol nakon zacjeljenja povreda može biti rezultat oštećenja, odnosno kompresije nerava ili vazomotornih promjena, što za posljedicu može imati pojavu refleksne simpatičke distrofije ili do kauzalgije.

Podražaji koji izazivaju bol obično se nazivaju nociceptivnim podražajima, a slobodni nervni završeci na koje ti podražaji djeluju nociceptorima. Bolni osjeti redovno nastaju putem nocicepcijskog sistema, koji u prirodnim uvjetima ne djeluje, ali pri opasnosti od oštećenja ili postojećim oštećenjima stanica i tkiva stvara bolne podražaje, te ih provodi u centralni nervni sistem sve do nivoa svijesti.

Bol se najčešće dijeli prema jačini, trajanju, kvalitetu, uzroku (etiologiji), te patofiziološkim promjenama. Za bol ne postoje specifični podražaji, već je on izazvan bilo kakvim podražajem. Intenzivni bol može biti praćen povišenim arterijskim krvnim pritiskom, proširenjem zjenica, pojačanim znojenjem, ubrzanjem disanja i sl.

Prijenos bola

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

Upalni medijatori dovode do perifernih senzacija pri čemu se snižava prag podražljivosti i oštećeno tkivo postaje jače osjetljivo čak i na podražaje niskog intenziteta. Posljedično dolazi do hiperalgezije, snažnog bolnog doživljaja na podražaj nižeg intenziteta ili do alodinije, pri čemu do pojave bola dovode inače nebolni podražaji.

Periferna vlakna koja sudjeluju u nastanku osjeta bola klasificirana su prema prečniku, stepenu mijelinizacije i brzini provođenja na 2 grupe – A δ -vlakna i C-vlakna. Nalaze se u spinalnim ili određenim kranijalnim nervima.

Tokom traumatiziranja tkiva, stimulirani su mehanoreceptori visokog praga i A δ mijelinizirana vlakna brzo prenose nervni stimulus (5–30 m/s). Ovo je bolni osjećaj koji se prvo javlja, tzv. „prvi bol“ – oštar, probadajući, dobro lokaliziran bol, koji traje koliko traje i akutni bolni nadražaj. Intenzivni mehanički, termalni i hemijski nadražaji aktiviraju polimodalne nociceptore. Preko C-vlakana, koja su tanja, nemijelinizirana vlakna, nervni impuls sprovodi se 10 puta sporije i izaziva osjećaj tupog, palećeg, tištećeg, u jačini rastućeg difuznog bola čiji je intenzitet i lokalizaciju teže definirati. Ovaj tzv. „drugi bol“ povezan je s motivaciono-

-afektivnim aspektom bola i dominantan je u hroničnom i visceralnom bolu. Somatski bol se javlja kod povrede kostiju, tetiva, krvnih sudova i nerava. Obično je dobro lokaliziran i opisuje se kao oštar, probadajući, pulsirajući, neprekidni bol (npr. prijelom kostiju).

Osnovni principi i liječenje posttraumatskog bola

Za uspješnu kontrolu posttraumatskog bola, osim terapije bola koji nastaje zbog traume, neophodno je osigurati dodatnu analgeziju tokom dijagnostičkih i terapijskih procedura, kao i tokom pokretanja i rehabilitacije povrijeđenog.

S obzirom na kompleksnosti ozljeda nastalih u politraumi, pravovremeno i tačno zbrinjavanje ozljeda od životne nam je važnosti. Liječenje nam u svakodnevnoj praksi olakšavaju i ubrzavaju algoritmi zbrinjavanja politraumatiziranih pacijenata pomoću kojih možemo postići bolje rezultate u liječenju. U posljednjim desetljećima 20. stoljeća koristio se Schweibererov algoritam, no na prelazu stoljeća krenulo se sa sve većom upotrebom novog Krettekovog algoritma.

Tabela 3: Schweibererov algoritam zbrinjavanja politraume

I	Postupci u cilju spašavanja života	Početak zbrinjavanja na mjestu nesreće
Ia	Vrlo hitne operacije s ciljem spašavanja života	Torakalna drenaža, traheotomija, torakotomija, punkcija perikarda
II	Stabilizacija i dijagnostičko razdoblje	Vitalne funkcije (pritisak, srčana frekvencija, saturacija, diureza) CT, RTG, UZV
III	Rano operacijsko razdoblje	Operativni zahvati organa koji ugrožavaju život ozlijeđenog
IV	Intenzivno liječenje, drugo dijagnostičko razdoblje.	Intenzivno liječenje, dodatna dijagnostička kontrola učinjenog
V	Funkcionalne i rekonstrukcijske operacije	Postupci definitivnog zbrinjavanja, rana rehabilitacija

Tabela 4: Krettekov algoritam zbrinjavanja politraume

	Razdoblje	Vrijeme	Stanje	Zahvati
Prije prijema u bolnicu	Prije prijema u bolnicu	30–60 min	Reanimacija prijevoz	Dijagnostika i postupci spašavanja života
Boravak u bolnici	Akutno primarno sekundarno tercijarno	1–3 sata 1–72 sata 3–8 dana Od 8 dana	Reanimacija Stabilizacija Oporavak Rehabilitacija	Postupci za spašavanja hitne operacije odgođene operacije reoperacije rekonstrukcije

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

Psihološki tretman posttraumatskog bola

Anksioznost snižava prag bola i pojačava odgovor organizma na bolni nadražaj. Individualni doživljaj jačine bola također zavisi od okolnosti povređivanja. Ukoliko su povrede zadobijene tokom ekstremno stresnih akcidenata, bol od strane povrijeđenog može biti ignoriran, odnosno povrijeđeni ne osjeća bol i obrnuto. Prethodna bolna iskustva modificiraju senzitivne puteve za bol, kreirajući pamćenje za bolno iskustvo i tako mijenjaju ponašanje pacijenta. Ponovljeno izlaganje bolnim nadražajima snižava prag bola, i povećava senzitivnost pacijenta. Rana adekvatna terapija bola prevenirat će pojavu hiperalgezije. Individualna reakcija pacijenta na bol zavisi i od kulturološkog naslijeđa i odgoja.

Ciljevi psihološkog tretmana su da se smanji anksioznost bolesnika. Svjesni povrijeđeni pacijenti su uplašeni, zabrinuti, strepe zbog ispitivanja, procedura i hirurških intervencija koje mogu biti neophodne tokom liječenja zadobijenih povreda. Potrebno je zadobiti povjerenje pacijenta, objasniti svrsishodnost i opravdanost svake planirane procedure. Razgovor može imati isti efekt kao farmakološka terapija. Prisustvo rođaka ili prijatelja također može imati umirujući efekt na pacijenta. Prisustvo roditelja uz povrijeđeno dijete može se smatrati obaveznim. Djeca koja su uplašena i osjećaju nepovjerenje prema zdravstvenim radnicima pokazuju pretjeranu reakciju na bol; treba osigurati miran i prijatan ambijent: tiho i mirno okruženje djeluje umirujuće na pacijenta i smanjuje njegovu anksioznost. Ako je pacijent u teškom stanju, o tome pred njim ne treba diskutirati s kolegama ukoliko pacijent prethodno nije obaviješten o svom stanju.

Fizikalni tretman posttraumatskog bola

Stabilizacija prijeloma, odnosno stavljanje udloga, ne samo da efikasno umanjuje bol već značajno smanjuje krvarenje koje uzrokuju prelomi, smanjuje rizik od neurovaskularnog oštećenja, inflamacije tkiva i masne embolije. Površno hlađenje kod povrede zglobova ekstremiteta smanjuje otok i bol. Led ne treba stavljati direktno na kožu. Previjanje rana kod, npr. površnih opekotina, koje su veoma bolne i izrazito osjetljive na dodir, pa čak i na strujanje zraka, značajno umanjuje bol i sprečava kontaminaciju. Spinalne daske, čim uvjeti dozvole, treba zamijeniti mekšim podlogama, što će umanjiti bol i smanjiti rizik oštećenja kože na mjestima pritiska. Traumatizirani bolesnici uglavnom su hipotermični pri prijemu u bolnicu i drhte da bi nadoknadili unutrašnju tjelesnu toplotu. Drhtanje pojačava intenzitet bola i potrebno je što prije utopiti bolesnika. Iako je često neophodno potpuno skinuti odjeću s povrijeđenog pacijenta radi detaljnog pregleda, ovo treba da traje što kraće, da bi rashlađivanje pacijenta bilo što manje.

Farmakološki tretman posttraumatskog bola

Farmakološka sredstva su najefikasnije sredstvo u terapiji posttraumatskog bola. Različiti analgetici imaju različit mehanizam djelovanja, djeluju sinergistički i njihovim kombiniranjem smanjuje se ukupna potrebna doza svakog od njih pojedinačno, a samim tim smanjuju se i njihova neželjena djelovanja. Teško povrijeđenom pacijentu odmah treba dati jak opioidni analgetik, a kada je bol jednom kontroliran, mogu se dodavati analgetici iz drugih grupa da bi se smanjile potrebne doze opioida.

Analgetici

Analgetici obuhvataju veliku skupinu lijekova čija je glavna osobina smanjenje ili potpuno uklanjanje bola bez značajnijeg poremećaja svijesti.

Neopioidni analgetici

Grupu neopioidnih analgetika sačinjavaju nesteroidni anti-inflamatorni lijekovi i jednostavni analgetici, poput paracetamola.

Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi

Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi posjeduju analgetsko, protuupalno i antipiretsko djelovanje. Glavnina učinaka ostvaruje se na periferiji gdje inhibicijom enzima ciklooksigenaze zaustavljaju biosintezu prostaglandina (PGE). Do pojačane sinteze prostaglandina dolazi pri odgovoru na različite fizičke, hemijske i hormonske podražaje. Brojni podražaji dovode do oštećenja stanične membrane i posljedične aktivacije fosfolipaze koja oslobađa arahidonsku kiselinu iz stanične membrane. Iz arahidonske kiseline djelovanjem ciklooksigenaza (COX-1, COX-2) dolazi do produkcije prostaglandina, tromboksana i prostaciklina, koji imaju vrlo važne učinke na glatke mišiće krvnih žila, disajne puteve, gastrointestinalni i reproduktivni sistem.

U nespecifične COX inhibitore spadaju salicilati, derivati octene kiseline, derivati fenamične kiseline i derivati propionske kiseline.

U nižim dozama nesteroidni antiinflamatorni lijekovi imaju uspješan analgetski učinak kod blagog do umjerenog bola uzrokovanog upalom, bola muskularnog i vaskularnog porijekla, zubobolje, te ostalih brojnih stanja pri kojima dolazi do porasta prostaglandina. U višim dozama imaju izražen i protuupalni učinak.

Aspirin (acetilsalicilna kiselina) lijek je koji ireverzibilno inhibira ciklooksigenazu, koristi se kod slabijih i srednje jakih bolova (glavobolja, koštani i mišićni bol).

Diklofenak, derivat feniloctene kiseline, relativno je neselektivan COX inhibitor. Ne smije se uzimati duže od 2 mjeseca.

Indometacin, derivat indola, ima manju podnošljivost nego većina drugih nesteroidnih antiinflamatornih lijekova.

Derivati propionske kiseline su ibuprofen, ketoprofen i naproksen.

Ibuprofen se oralno primjenjuje u dozama od 600 do 1200 mg pri kojima ima analgetski i antipiretski učinak, ali ne i protuupalni. Istovremena upotreba ibuprofena i aspirina antagonistički djeluje na ireverzibilnu inhibiciju agregacije trombocita, stoga treba pripaziti pri primjeni ibuprofena kod bolesnika s kardiovaskularnim rizikom koji koriste aspirin.

Jednostavni analgetici

Jednostavni analgetici imaju analgetsko ili analgetsko i antipiretsko djelovanje, stoga se koriste za liječenje blagog do umjerenog bola kada protuupalni efekt nije nužan. Paracetamol antipiretsko djelovanje postiže centralnom inhibicijom sinteze prostaglandina E u hipotalamusu, a za analgetsko djelovanje odgovaran je njegov aktivni metabolit fenacetin koji inhibira spinalni prostaglandin PGE₂.

Adjuvantni ili pomoćni analgetici

Pomoćni analgetici obuhvataju grupu lijekova koji raznim mehanizmima postižu analgetski učinak. Analgetski učinak najčešće im je sekundarna funkcija, ali kombinirajući se s pravim analgeticima, mogu pojačati njihov učinak. U ovu grupu lijekova spadaju antidepresivi (amitriptilin i klomipramin), antikonvulzivni lijekovi (gabapentin i pregabalin), antagonisti NMDA receptora (ketamina i dekstrometorfana), kortikosteroidi (hidrokortizon, metilprednizolon i deksametazon) i alfa-2-agonisti (sedativni, anksiolitički, hemodinamski i analgetski učinci).

Lokalni anestetici

Lokalni anestetici dovode do lokalne anestezije ili analgezije prekidajući prijenos nervnih impulsa duž senzornih, motornih i autonomnih nervnih vlakana. Mjesto djelovanja nalazi se na voltažnom natrijskom kanala u nervnoj membrani. Natrijski kanal može biti otvoren, zatvoren ili inaktivan. Zatvoren je u stanju mirovanja i tada je onemogućen ulaz natrijskim jonima i lijekovima. Za vrijeme ekscitacije nervnim podražajem, natrijski kanal se otvara i omogućava brz utok struje natrija i lokalnog anestetika. Lokalni anestetik zatim se veže na vezno mjesto blizu unutarstaničnog završetka natrijskog kanala i reverzibilno ga blokira ovisno o vremenu i naponu. Veća frekvencija podražaja održava natrijski kanal duže otvorenim i omogućuje veću ulaznost lokalnog anestetika. To stanje kod kojeg lokalni anestetik radi jači blok pri višoj frekvenciji pobuđivanja zove se *blok ovisan o frekvenciji*.

Najveća apsorpcija lokalnog anestetika je interkostalno, a najsporija ishijadično. Lokalni anestetici (osim kokaina) dilatiraju krvne žile što dovodi do povećane brzine apsorpcije i smanjene dužine trajanja anestezije. Kako bismo to spriječili, u otopine lokalnih anestetika dodajemo vazokonstriktor koji svojim hemostatskim djelovanjem produži i poveća anestetički

učinak. Uz to smanjuje i opasnost od toksične sistemske reakcije. Najčešće se primjenjuje adrenalin u koncentraciji 1:100 000 (1 mg u 100 ml) ili 1:200 000 (1 mg u 200 ml).

Lidokain se koristi u 1% ili 2% koncentraciji za injekcije ili 10% za topikalnu primjenu.

Lidokain je najčešće upotrebljavani lokalni anestetik zbog jačine, brzine nastupa i srednjeg trajanja. Djelovanje je vidljivo 3–5 min nakon primjene, te traje između 60 i 90 min. Koristi se za lokalnu anesteziju, regionalne blokove i za topikalnu primjenu.

Bupivakain se koristi za regionalne blokove, epiduralnu i spinalnu anesteziju. U spinalnoj anesteziji 0.75% bupivakain se miješa s 8.25% glukozom. Omogućava duboku blokadu uz dugo trajanje djelovanja.

Ropivakain se primjenjuje za regionalne blokove i epiduralnu anesteziju. Manje je kardioksičan od bupivakaina i dovodi do kraće i slabije motoričke blokade (16).

Prilokain se koristi kao 1% otopina za intravensku regionalnu anesteziju. Pri dozama većim od 600 mg može dovesti do nastanka methemoglobinemije (16).

EMLA (engl. *eutectic mixture of local anesthetic*) krema, mješavina 5% lidokaina i 5% prilokaina, koristi se za analgeziju kože pri postavljanju intravenske kanile, posebno u pedijatrijskoj anesteziji. Za postizanje potpune dermalne analgezije potrebno oko 60 min. Dubina penetracije najčešće je oko 3 do 5 mm, a dužina trajanja analgezije 1–2 h.

Opioidni analgetici

Opijatni analgetici su lijek izbora za liječenje umjerenih do teških bolova različite etiologije. Opioidi svoj učinak ostvaruju djelujući na opioidne receptore putem kojih oponašaju djelovanje endogenih opioidnih peptida, poput endorfina, enkefalina i dinorfina.

Najčešće korišteni opioidi za kontrolu bola djeluju putem μ receptora čime postižu supraspinalnu analgeziju, ali i respiratornu depresiju, miozu, mučninu i povraćanje. Centralno se aktivira i dopaminski sistem što dovodi do euforije. Razvija se i psihička i fizička ovisnost.

κ receptori moduliraju spinalnu i visceralnu analgeziju uz minimalan učinak na respiraciju.

δ receptori facilitiraju aktivnost μ receptora i pojačavaju supraspinalnu i spinalnu analgeziju.

Prema učinku na spomenute receptore, opioide dijelimo na čiste agoniste, parcijalne agoniste, agoniste-antagoniste i čiste antagoniste.

Distribucija u tijelu ovisi o neioniziranoj frakciji lijeka, vezanju za proteine plazme i o liposolubilnosti. Trećina lijeka u plazmi se veže za proteine, a slobodan lipofilični dio lijeka nakuplja se u organima poput jetre, pluća, bubrega i slezene. Do mozga dolazi samo 2% lijeka. Brzina metabolizacije nije duža od 4 do 5 sati, a lijek se nakon vezanja s glukuronskom kiselinom izlučuje putem mokraće.

Glavni učinak opioida svakako je analgezija, pri čemu opioidi smanjuju i osjetnu i afektivnu komponentu doživljaja bola. Opioidi su učinkovitiji kod slabo lokaliziranog visceralnog bola, nego kod oštrog somatskog bola. Drugi zapaženi učinci uključuju: sedaciju, depresiju disanja, euforiju, supresiju kašlja, miozu, mučninu i povraćanje, bradikardiju i hipotenziju, ukočenost trupa, konstipaciju, pruritus, smanjenje bubrežne funkcije. Zbog respiratorne depresije, a i ostalih mogućih nuspojava, potrebno je kod svakog pacijenta titrirati dozu lijeka.

Kod liječenja akutnog bola, kreće se s niskom početnom dozom lijeka, a doze lijeka se ponavljaju u tačno određenim razmacima do zadovoljavajućeg odgovora.

Od slabih opioida ističu se kodein, dihidrokodein, oksikodon i tramadol, dok se u jake ubrajaju morfij, hidromorfin, metadon, fentanil, sufentanil.

Morfij je srednje potentan lijek i srednje dužine djelovanja, čiji učinak sporo nastupa. Najčešće se koristi intravenski ili intramuskularno. Nakon intravenske primjene, analgetski učinak se postiže za 10–15 min, a nakon intramuskularne za 30–40 min. Djelovanje mu je 1–4 sat. Dobar je za liječenje visceralnog bola, bola poslije traume i kod srčanog infarkta.

Fentanil je visoko potentan (80–100 puta potentniji učinak od morfija). Brže nastupa i ima jače djelovanje na kardiovaskularni i respiracijski sistem.

Kodein je trećinu do četvrtinu slabiji od morfija. Prilikom metaboliziranja u jetri, razgrađuje se do morfija. Pri nižim dozama ima koristan antituzični učinak.

Tramadol je slab μ agonist s centralnim djelovanjem putem kojeg blokira ponovni unos serotonina. Pri intravenskoj primjeni učinak mu čini 1/10 analgetskog učinka morfija.

Sufentanil je jedan od najjačih sintetičkih analgetika. Djelovanje mu je 600–700 puta jače od djelovanja morfija.

Pravi opioidni antagonisti su nalokson, naltrekson i nalmefen. Nalokson je čisti opioidni antagonist koji može zauzeti sve opioidne receptore. Pokazuje najveći afinitet za μ -receptore. Peroralnom primjenom brzo se metabolizira i inaktivira, stoga se primjenjuje intravenski,

intramuskularno ili subkutano. Nakon i. v. primjene, učinak ostvaruje za 1 do 2 min, a nakon intramuskularne ili subkutane za 2 do 5 minuta. Djeluje 1 do 4 sata. Koristi se za liječenje respiracijske depresije koja se javlja kao nuspojava korištenja opioida. Potrebna doza naloksona je 0,8–2 mg, najviše do 10 mg.

Analgetska ljestvica u liječenju bola

VAS skala za procjenu intenziteta bola dijeli bol na stanje bez bola ili bez potrebnog liječenja bola (0–2), blagi bol (3–5), umjereni bol (6–8), te jaki bol (9–10). Analgetska ljestvica koristi VAS skalu pri određivanju terapije za akutni bol. Kod bola intenziteta 3–5 (blagi bol) koristi se paracetamol u određenim razmacima. Ukoliko se bol ne smanjuje, prelazi se na upotrebu tramadola. Moguće je dodati i ketoprofen ili neki drugi nesteroidni antiinflamatorni lijek. Umjereni bol (VAS 6–8) zahtijeva primjenu tramadola i nesteroidnih antiinflamatornih lijekova.

Ukoliko je bol nemoguće kontrolirati, koristi se morfin svaka 4 sata. Jaki bol (VAS 9–10) liječi se primjenom morfina u određenim razmacima ili kontinuirano. Kod umjerenog i jakog bola možemo koristiti i epiduralni blok, periferne blokove i PCA.

Krajnji cilj liječenja bola u traumi je smanjenje smrtnosti, morbiditeta, skraćivanje boravka u bolnici, doprinos ranoj mobilizaciji i smanjenje bolničkih troškova, te poboljšanje zadovoljstva i kvaliteta života pacijenta. Traumatske ozljede variraju po težini, od izolirane frakture udova do višestrukih ozljeda kostiju i mekih tkiva koje su opasne po život. Pružanje odgovarajuće analgezije vitalna je komponenta svakog sistema upravljanja traumom koji će zahtijevati: adekvatnu procjenu farmakološkog bola specifičnog za dob; utvrđivanje adekvatnog analgetika za ublažavanje umjerenog do jakog bola; prepoznavanje ozbiljnih štetnih učinaka lijekova protiv bola, te redovno praćenje pacijenata i praćenje njihovog režima liječenja bola.

Skraćenice

AIS – (engl. *Abbreviated Injury Score*) – skraćena ocjena ozljede

ASCOT – (engl. *A Severity Characterisation of Trauma*) – karakterizacija težine ozljede

ATLS – (engl. *Advanced trauma life support*) – napredni tretman trauma-pacijenta

EMLA – (engl. *Eutectic mixture of local anesthetic*) – eutektička mješavina lokalnih anestetika

GCS – (engl. *Glasgow Coma Score*) – Glasgow koma ocjena

ISS – (engl. *Injury Severity Score*) – ocjena težine ozljede

NISS – (engl. *New Injury Severity Score*) – nova ocjena težine ozljede

PCEA – (engl. *Patient Controlled Epidural Analgesia*) – epiduralna pacijentom kontrolirana analgezija

RTS – (engl. *Revised Trauma Score*) – revidirana ocjena ozljede

SIRS – (engl. *systemic inflammatory response syndrome*) – sindrom sistemskog upalnog odgovora

TRISS – (engl. *Trauma and Injury Severity Score*) – ozljeda i ocjena težine ozljede

TS – (engl. *Trauma Score*) – ocjena ozljede

VAS – vizualno-analogni skala za bol

WHO – (engl. *World health organization*) – Svjetska zdravstvena organizacija

Literatura

1. Aguirre J, Del Moral A, Cobo I, Borgeat A, Blumenthal S. The Role of Continuous Peripheral Nerve Blocks. *Anesthesiology Research and Practice*; 2012.
2. Ahmadi A, Bazargan-Hejazi S, Heidari Zadi Z, et al. Pain management in trauma: A review study. *J Inj Violence Res* 2016; 8(2): 89–98.
3. Al-Hasani R, Bruchas MR. Molecular Mechanisms of Opioid Receptor Dependent Signaling and Behavior. *Anesthesiology*; 2011.
4. Berben SAA, Schoonhoven L, Meijs THJM, van Vugt AB, van Grunsven PM. Prevalence and relief of pain in trauma patients in emergency medical services. *Clin J Pain* 2011;27(7):587–92.
5. Bijur PE, Latimer CT, Gallagher EJ. Validation of a verbally administered numerical rating scale of acute pain for use in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2003;10(4):390- 392
6. Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD Morgan and Mikhail's Clinical Anesthesiology, 5th Edition, McGraw-Hill Education; 2013
7. Chelly J, Ghisi D, Fanelli A. Continuous peripheral nerve blocks in acute pain management. *British Journal of Anaesthesia*; 2010.

8. Curtis KM, Henriques HF, Fanciullo G, Reynolds CM, Suber F. A fentanyl-based pain management protocol provides early analgesia for 37 adult trauma patients. *J Trauma* 2007; 63(4):819-26.
9. Ganzberg S, Kramer K. *The Use of Local Anesthetic Agents in Medicine. Dental Clinics of North America*; 2010.
10. Gregoretta C, Decaroli D, Miletto A et al. Regional anesthesia in trauma patients. *Anesthesiol Clin* 2007; 25(1):99–116.
11. Hadzic A. *Hadzic's peripheral nerve blocks and anatomy for ultrasound-guided regional anesthesia*. 1st ed. New York, NY: McGraw-Hill Medical; 2012.
12. Jukić M, Husedžinović I, Majerić-Kogler V, Perić M, Žunić J, Kvolik S. *Klinička anesteziologija, 2. izdanje*. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
13. Karmakar MK, Ho AM. Acute pain management of patients with multiple fractured ribs. *J Trauma* 2003; 54(3):615–25.
14. Katzung B, Masters S, Trevor A. *Temeljna i klinička farmakologija*. 11th ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
15. Macintyre PE, Walker SM, Rowbotham DJ. *Clinical Pain Management: Acute Pain*, 2th edition. London: Hodder Arnold, 2008.
16. Majerić Kogler V, Perić M, Popović L, Šakić K, Karadža V, *Klinička anesteziologija I reanimatologija. Katedra za anesteziologiju i reanimatologiju*; 2004
17. Majerić Kogler V, *Suvremeni pristup liječenju akutne boli*, Medicinski fakultet, Zagreb; 2009.
18. Majerić Kogler V, Frković V, Kvolik S, Perković S, Kopic D i sur. *Smjernice za liječenje akutne boli*. Bol; 2013.
19. McManus JG Jr, Sallee DR Jr. Pain management in the prehospital environment. *Emerg Med Clin North Am* 2005;23(2):415–31.
20. Miller R, Cohen N, Eriksson L, Fleisher L, Wiener-Kronish J, Young W. *Miller's anesthesia*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2015.
21. Orman J, Keating G. *Buprenorphine/Naloxone*. *Drugs*; 2009.
22. Pape H.-C. i sur., *Damage Control Management in the Polytrauma Patient*; 2010.
23. Savoia G, Loreto M, Gravino E. Sufentanil: an overview of its use for acute pain management. *Minerva Anestesiologica*. 67; 2001.
24. Šoša T, Sutlić Ž, Stanec Z, Tonković i sur. *Kirurgija*. Zagreb: Naklada Ljevak. 2007
25. Tarkilla PJ, Kaukinen S. Complications during spinal anesthesia: a prospective study. *Reg Anesth*; 1991.

26. Turčić J., Lovrić, Z. Politrauma-procjena težine ozljede primjenom ocjenskih ljestvica, Zagreb: Medicinska naklada; 2002.
27. Yealy DM. Trauma pain management. In Peitzman AB, ed. The Trauma Manual: Trauma and Acute Care Surgery, 3th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008:442–449.
28. Young Y, Fletcher SJ. Sedation and Analgesia for the Trauma Patient. In: Park GR, Sladen RN, eds. Sedation and Analgesia in the Critically Ill. London: Blackwell Science, 1995:186–208.

Neuropatski bol

Renata Hodžić

Prema definiciji Međunarodnog udruženja za izučavanje bola (engl. *International Assosiation for the Study of Pain*, IASP) neuropatski bol neugodan je osjetni i emocionalni doživljaj uzrokovan direktnim oštećenjem ili bolešću somatosenzornog dijela živčanog sistema. Oštećenje ili oboljenje somatosenzornog sistema može nastati na bilo kojem nivou, od perifernih nociceptora, preko tankih nervnih vlakana, pa sve do neurona kore mozga. Neuropatski bol (NB) često je neprepoznat, te samim tim i neadekvatno liječen, pa predstavlja značajan problem za oboljelog jer remeti njegov kvalitet života, raspoloženje i san.

Epidemiologija neuropatskog bola

Prevalenca neuropatskog bola (NB) u općoj populaciji iznosi 7–18%. Iako se znatno rjeđe javlja od nociceptivnog bola, NB zbog svojih karakteristika znatno narušava kvalitet života oboljelog. Najčešći uzrok NB je bolna dijabetična polineuropatija (DPN) koja se javlja u 30–50% osoba koje imaju dijabetes melitus. Prevalenca dijabetes melitusa u općoj populaciji iznosi 8,3% i s obzirom na današnji stil života, u stalnom je porastu. Predviđa se da će se broj oboljelih od dijabetesa u narednim dvjema decenijama udvostručiti, te će samim tim i prevalencija DPN biti značajno povećana. Smatra se da oko 35% osoba s hroničnim bolom u leđima pati od NB. Mnogi hronični bolni sindromi predstavljaju kombinaciju nociceptivne i NB (lumbalni bolni sindrom s radikularnim bolom, sindrom karpalnog tunela, kompleksni regionalni bolni sindrom). Postherpetična neuralgija čest je uzrok NB, te prema relevantnim studijama u toku ili nakon herpes zoster infekcije 8–10% oboljelih ima NB. Učestalost postherpetične neuralgije kod osoba starosne dobi preko 50 godina iznosi čak i do 50%. NB nakon moždanog udara javlja se u 8% oboljelih, kod povreda kičmene moždine u oko 67% oboljelih, dok se kod multiple skleroze javlja u 28% oboljelih.

Klasifikacija neuropatskog bola

NB se može podijeliti prema lokalizaciji, dužini trajanja i etiologiji.

S obzirom na lokalizaciju oštećenja ili bolesti koje zahvataju živčani sistem, možemo razlikovati:

1. centralni NB (lezija/oboljenje kičmene moždine ili mozga);
2. periferni NB (lezija perifernog živca, pleksusa, dorzalnog ganglija i korijena živca).

Prema dužini trajanja, NB može biti: akutni (do mjesec dana), subakutni (do 3 mjeseca) i hronični (duže od 3 mjeseca).

Podjela NB s obzirom na etiologiju prikazana je u tabeli 1. Iz tabele je jasno da do razvoja NB mogu dovesti sva stanja koja rezultiraju oštećenjem ili disfunkcijom perifernog ili središnjeg somatosenzoričkog živčanog sistema, i to infekcije, trauma, ekspanzivne lezije, moždani udar, metabolički poremećaji, primarne neurološke bolesti i toksične tvari.

Tabela 1. Glavna etiološka podjela neuropatskog bola (preuzeto s: Baron et al. Neuropathia pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. Lancet Neurol 2010; 9:807–19).

Fokalne neuropatije	Generalizirane polineuropatije (PN)	Lezije središnjeg živčanog sistema (SŽS)	Kompleksni neuropatski poremećaji
Dijabetična mononeuropatija	Metaboličke PN (dijabetička, alkoholna, amiloidna, deficit vit. B)	Ozljede leđne moždine	Kompleksni regionalni bolni sindrom
Herpes zoster, postherpetična neuralgija	Paraneoplastična periferna neuropatija	Siringomijelija	
Kompresivne neuropatije	Lijekovima uzrokovane PN	Parkinsonova bolest	
Kranijalne neuralgije	Toksične PN	Epilepsija	
Ishemijska neuropatija	Infektivne PN	Multipla skleroza	
Postiradijacijska neuropatija	Hereditarne senzorične neuropatije	Moždani udar	
Fantomski ud		Infekcije SŽS	
Posttraumatska neuralgija		Tumori mozga	
Tumori perifernih živaca			

Patofiziološki mehanizmi neuropatskog bola

Iako su za nastanak NB neophodni oštećenje ili oboljenje somatosenzornog sistema, utvrđeno je da više različitih mehanizama leži u osnovi njegovog patogenetskog procesa. Jedan isti mehanizam može biti odgovoran za više različitih simptoma kod NB, a isti simptom kod dviju osoba sa NB može biti uzrokovan različitim mehanizmima. Istraživanja su pokazala da se NB javlja usljed aberantne obrade signala u perifernom i središnjem živčanom sistemu, a hronično bolno stanje nastaje onda kada patofiziološke promjene počnu da se odvijaju neovisno o inicijalnom događaju koji je uzrokovao bol. Najčešće zastupljeni patofiziološki mehanizmi u nastanku NB su: periferna, centralna i descendenta senzitivizacija, ektopično neuronsko izbivanje i reorganizacija somatosenzoričkog živčanog sistema. Novija istraživanja upozoravaju na ulogu neneuronskih, odnosno imunoloških i glijalnih stanica u mehanizmima nastanka i održavanja NB. To otkriće veoma je važno s terapijskog aspekta jer otvara mogućnost novih terapijskih smjernica.

Periferna senzitivizacija nastaje sniženjem praga podražaja nociceptora pod uticajem neuropeptida. Pri oštećenju ili bolesti koje zahvataju periferni živčani sistem nastaje tzv. neurogena upala, pa se oslobađaju velike količine upalnih medijatora (prostaglandin, histamin, bradikinin, supstancija P) zbog kojih nociceptori postaju osjetljivi na podražaje slabijeg intenziteta. Oštećena C-vlakna ektopičnim izbijanjem generiraju akcijske potencijale koji se šire do perifernih živčanih završetaka gdje dovode do otpuštanja neuropeptida, što ima za posljedicu tzv. neurogenu upalu i senzitivizaciju nociceptora.

Ektopična neuronska izbijanja zasnivaju se na patološkoj podražljivosti natrijskih kanalića koji se nalaze u membrani živčanih stanica. U oštećenim vlaknima dolazi do promjena koje se reflektiraju pojavom većeg broja natrijskih kanalića. Ti novonastali kanalići prepodražljivi su, što dovodi do toga da se akcijski potencijal može stvoriti i spontano, bez odgovarajućega fiziološkog podražaja ili kao rezultat podražaja koji u normalnim okolnostima ne bi doveo do znatne promjene potencijala stanične membrane. Električna interakcija susjednih funkcionalno neovisnih nemijeliniziranih aksona kod oštećenja živca ili kod živca u stanju regeneracije, poznata kao efaptička transmisija, također može dovesti do ektopičnog izbijanja impulsa. Ektopična izbijanja mogu nastati i direktnim djelovanjem faktora tumorske nekroze iz inflamacijom oštećenog tkiva. Oštećeni živci i senzorni neuroni dorzalnih ganglija eksprimiraju alfa-adrenergične receptore i dovode do simpatičke stimulacije koja također može

biti odgovorna za ektopična izbijanja. Sve navedene promjene dovode do haotične aktivnosti u aferentnim A-delta vlaknima, C-vlaknima i spinalnim ganglijima. U nastanku periferne senzitivacije i NB ulogu igraju i pojedini tipovi kalcijevih kanala čija je ekspresija povećana oko dorzalnih ganglija nakon povrede perifernog živca, što također dovodi do hiperekscitabilnosti. Voltažno ovisni kalcijevi kanali primarno su mjesto djelovanja nekih lijekova koji se zbog svog dokazanog pozitivnog učinka u smanjenju spontanog bola i hiperalgezije svrstavaju u prvu terapijsku liniju za liječenje NB. Smatra se da su upravo ektopična izbijanja dominantan patofiziološki mehanizam simptoma NB koja se doživljava kao paroksizmalna, a opisuje kao bol „poput električnog udara“. Može se reći da su ektopična izbijanja sigurno dokazana kod oštećenja perifernih živaca. Na perifernu senzitivaciju nociceptora treba misliti u slučajevima hiperalgezije, mehaničke alodinije ili termalne alodinije.

Centralna senzitivacija i reorganizacija nastaju zbog patoloških promjena u stražnjim rogovima leđne moždine, kao i na višim nivoima središnjega živčanog sistema. **Centralna senzitivacija** podrazumijeva patološku hiperaktivnost centralnih neurona koji nastaju zbog direktnog oštećenja ili bolesti središnjeg živčanog sistema. Opisana je 1983. godine i smatra se da je posljedica dugotrajne neurogene upale. Centralna senzitivacija uvjetovana je mnogim, vrlo složenim patofiziološkim mehanizmima. Fenomen centralne senzitivacije objašnjava pojavu da je NB neproporcionalna draži koja ga izaziva (hiperalgezija, alodinija), kao i pojavu da bol postoji i u odsustvu bilo kakve draži (perzistentni bol). **Reorganizacija centralnog somatosenzoričkog puta** posljedica je dugotrajne neurogene upale tokom koje se događaju molekularne promjene (pojačana aktivacija i ekspresija NMDA receptora) u centralnim živčanim stanicama somatosenzoričkog puta koje na taj način postaju pretjerano ili spontano aktivne. Očituje se i proširenjem receptivnih polja u dorzalnim rogovima leđne moždine koje nastaju zbog dugotrajnih podraživanja s periferije.

Descendentna dezinhibicija podrazumijeva nedostatnu endogenu inhibiciju nociceptivnog prijenosa ili njegovo patološko pojačanje. Kad se govori o descendentnom sistemu za kontrolu bola, obično se misli na descendentne antinociceptivne utjecaje koji djeluju na razini stražnjih rogova leđne moždine putem serotoninergičkog i noradrenergičkog prijenosa te o interakciji tog sistema s GABA-ergičnim i opioidnim interneuronima. Na svaki od neurotransmitera može se farmakološki uticati u smislu potenciranja njegova fiziološkog učinka, što čini teorijsku osnovu za terapiju neuropatskog, ali i nociceptivnog bola. U razmatranjima patofiziologije NB

naglasak se obično stavlja na mehanizme koji pridonose nastanku tog tipa bola. Međutim, mehanizmi nastanka bola uvijek su u interakciji s mehanizmima koji osjet bola mogu modulirati, pa rezultat modulacije bola može biti njegovo ublažavanje ili pojačavanje. Patogeneza NB ispitivana je na brojnim animalnim modelima, najčešće na modelu ozljede ishijadičnog živca. Nakon ozljede perifernog živca dešavaju se neuroimunosne reakcije na svim anatomskim nivoima puta kojim se prenosi osjet bola od perifernog živca, dorzalnih ganglija, stražnjeg roga leđne moždine do velikog mozga. Dokazano je da u prva 24 sata nakon ozljede živca dolazi do aktivacije komplementa, degranulacije mastocita i infiltracije neutrofila, kao i aktivacije Schwannovih stanica. Aktivirani makrofagi i Schwannove stanice luče matriks metaoproteaze koje uzrokuje oštećenje hematocefalne barijere. Oštećeni aksoni luče vazoaktivne tvari, poput tvari P, bradikina i dušikova oksida, što dovodi do hiperemije i edema. Te promjene, potom, omogućuju dolazak imunoloških stanica iz krvi na mjesto ozljede. Osim citokina, koji podražuju neurone, aktivirani neutrofilni otpuštaju i superoksidni anion i ostale kisikove spojeve koji pridonose upali, kao i hemokine koji privlače makrofage, te tako nastaje začarani krug upalnog procesa. S druge strane, dokazano je da u uvjetima upale, neutrofilni, kao i druge subpopulacije leukocita, luče opioidne peptide poput endorfina beta, metencefalina, dinorfina i endomorfina koji se vežu za opioidne receptore na osjetnim neuronima i imaju antinociceptivni učinak. Na nivou dorzalnog ganglija dolazi do aktivacije satelitskih glijalnih stanica, na nivou leđne moždine i mozga do aktivacije mikroglije, dok i na nivou stražnjeg ganglija i leđne moždine dolazi do aktivacije komplementa.

Treći dan nakon ozljede živca dolazi do maksimalne infiltracije makrofagima i limfocitima T. U dorzalnim ganglijima i dalje prisutna je aktivacija satelitskih glijalnih stanica, u području leđne moždine počinje aktivacija astrocita i u talamusu i periakveduktalnoj sivoj tvari aktivacija mikroglije.

Treći do sedmi dan nakon ozljede, nalaze se limfociti T i makrofagi; u dorzalnom gangliju infiltracija neutrofila, makrofaga i limfocita T dok aktivacija satelitskih glijalnih stanica doseže svoj maksimum. U leđnoj moždini prisutna je maksimalna infiltracija limfocita T i aktivacija mikroglije i komplementa, a u mozgu aktivacija astrocita u periakveduktalnoj sivoj tvari. Nakon tri sedmice, infiltracija limfocitima T u živcu doseže maksimum i traje do šest sedmica, a u tom istom vremenskom periodu počinje i regeneracija samog živca. U dorzalnom gangliju aktivacija satelitskih stanica traje do dva mjeseca, dok aktivacija mikroglije i astrocita u leđnoj moždini traje barem tri mjeseca. Promjene u prva tri dana nakon ozljede živca povezane su s nastankom, a promjene nakon trećeg dana s održavanjem alodinije i hiperalgezije.

Patofiziološke promjene kod centralne NB značajno su složenije i slabije proučene u odnosu na promjene kod periferne NB. Činjenica je da nakon oštećenja/oboljenja središnjeg živčanog sistema dolazi do poremećaja u obradi aferentnih senzornih signala koji dolaze u leđnu moždinu ili mozak. Kod moždanog udara, koji je najčešći uzrok centralnog NB, dolazi do oštećenja određenog dijela mozga i nastanka anatomskih, neurohemijskih, ekscitotoksičnih i inflamatornih promjena koje mogu biti okidač za povećanje neuronalne ekscitabilnosti. Učestalost bola direktno je ovisna o lokalizaciji moždanog udara, te je ona daleko najčešća kod bolesnika nakon lateralnog medularnog infarkta (kod oko 25%), ili poslije talamičnog infarkta (kod oko 17% bolesnika). U zahvaćenim regijama mozga ili leđne moždine dolazi do smanjenja inhibicije i povećanja facilitacije, a kao završni rezultat nastaje povećanje ekscitabilnosti neurona i fenomen centralne senzitivacije koji vodi do nastanka hroničnog bola. Ovaj mehanizam podržan je činjenicom da mnogi lijekovi koji se koriste za liječenje NB djeluju analgetički tako da dovode do smanjenja hiperekscitabilnosti, a spontani bol mogao bi biti povezan s hiperekscitabilnošću ili spontanom izbijanjem deaferentiranih neurona u talamusu ili kori velikog mozga.

Simptomi i klinički znaci

Neuropatski bol ima širok spektar ispoljavanja u kojem mogu da se jave tzv. pozitivni (nadražajni) i tzv. negativni (ispadni) simptomi i znaci, a udruženi neurološki simptomi i znaci od strane drugih sistema zavise od osnovne bolesti i mogu nezavisno doprinijeti doživljaju bola i onesposobljenosti bolesnika. NB možemo podijeliti na bol neovisan o vanjskom podražaju i bol ovisan o vanjskom podražaju. Bol koji se pojavljuje bez vanjskog podražaja naziva se spontanom NB. Spontani NB opisuje se kao bol poput žarenja, udara struje ili kao sijevajući bol i može biti kontinuiran ili paroksizmalan. Bol koji se pojavljuje nakon vanjskog podražaja naziva se evociranim NB. Evocirani bol obuhvata različite vrste disestezijske: alodiniju i hiperalgeziju. **Alodinija** označava bolnu reakciju na nenociceptivni neškodljivi podražaj, kod koje čak i nježno doticanje kože može uzrokovati snažni bol. **Hiperalgezija** predstavlja povećan osjećaj bola na stimulus, koji je inače bolan. Ona je važan simptom NB, a može biti primarna i sekundarna. Primarna hiperalgezija nastaje usljed fenomena periferne senzitivacije nociceptora i javlja se u regiji oštećene kože, a sekundarna hiperalgezija nastaje usljed fenomena centralne senzitivacije i javlja se u neoštećenoj koži koja se graniči s oštećenom regijom usljed senzitivacije neurona drugog reda u kičmenoj moždini u koje stižu nociceptivne aference nakon oštećenja tkiva ili nerava.

NB izrazitija je u mirovanju, te intenzitetom i učestalošću remeti san, umanjuje radnu energiju i narušava kvalitet života oboljelog. Zbog patnje bolesnika, javljaju se reaktivna tjeskoba i depresija, te se time zatvara krug NB, poremećaja spavanja, tjeskobe i depresije u kojem jedno potencira drugo. Klinička ekspresija oštećenja živaca može biti slična kod različitih bolesti, no isto tako pojedina bolest može imati više različitih jasno definiranih neuropatskih oštećenja, što ovisi o proširenosti, intenzitetu, naravi i trajanju neuralne lezije.

Dijagnoza

Dijagnoza NB postavlja se na osnovi anamneze, kliničkog pregleda, laboratorijskih pretraga, elektrofizioloških ispitivanja i neuroradiološke obrade. Anamneza je posebno značajna jer ponekad možemo iz opisa bola postaviti dijagnozu, a iz propratnih simptoma i komorbiditeta doznati o njegovoj etiologiji. Ona obuhvata pitanja vezana za lokalizaciju, intenzitet, karakter i vremensko ispoljavanje bola (ovisnost o biometereološkm prilikama, bol intenzivniji noću). Na NB treba uvijek posumnjati ako intenzitet bola nije proporcionalan oštećenju tkiva, te ukoliko bol i dalje traje i nakon što se ukloni uzrok bola. Klinički pregled ima za cilj nalaženje mogućih abnormalnosti koje su povezane s oštećenjem somatosenzornog sistema, a najvažniji dio ispitivanja je ispitivanje senzibiliteta za dodir, bol, temperaturu i osjećaj vibracije. Osjet dodira (taktilni senzibilitet) ispituje se pomoću komadića pamučne vate, osjet bola pomoću iglice, kao sposobnost razlikovanja osjeta oštrog i tupog, termalne senzacije pomoću toplog i hladnog objekta, a vibracije pomoću zvučne viljuške od 128 Hz. Na temelju prikupljenih podataka, ljekar može doći do jasne kliničke dijagnoze, identificirati vrstu bola (neuropatski, nociceptivni ili mješoviti) i uvidjeti potrebu daljnjeg istraživanja u cilju potvrde kliničke dijagnoze. Postoji nekoliko ljestvica koje pomažu u procjeni neuropatske komponente bola, a koje su korisne i kasnije u procjeni terapijskog pristupa bolu. To su:

1. LANSS (engl. *The Leeds Assesment of Neuropathic Symptoms and Signs – LANSS pain Scale*) predstavlja ljestvicu koju čine 5 pitanja i dva fizikalna testa koje ispunjava ljekar; ovim testom mjeri se jačina bola i analiziraju njegove karakteristike (hiperalgezija i alodinija); rang vrijednosti kreće se od 0 do 24, pri čemu vrijednost skora ≥ 12 ukazuje na NB;
2. Pain Detect upitnik o bolu (engl. *Pain Detect Questionnaire – pD-Q*) predstavlja sveobuhvatan upitnik za procjenu NB jer ispituje brojne aspekte bola uključujući prirodu, težinu, lokalizaciju i obrazac širenja; sastoji se iz tri dijela pitanja: u prvom se procjenjuje intenzitet bola, u drugom lokalizacija, a u trećem poremećaji osjeta; NB

ovim se testom klasificira kao „vjerovatna, „moguća“ ili „malo vjerovatna“; zbir bodova manji od 13 ukazuje da je prisustvo NB malo vjerovatno, 13–18 da je moguće, a zbir preko 18 bodova na vjerovatno prisustvo neuropatske komponente bola;

3. DN4 ljestvica (franc. *Douleur Neuropathie en 4 Questions*) obuhvata dva pitanja iz anamneze bolesnika i dva pitanja iz kliničkog pregleda; Bolesnik treba da odgovori na pitanje ima li njegov bol karakteristiku žarenja, bolne hladnoće ili električnog udara, kao i na pitanje postoje li udruženi simptomi, tipa bridenja, bockanja i utrnulosti; s druge strane, ljekar treba da odgovori je li bol lociran u zoni hipestezije ili hipalgezije i da li se u zoni bola on može provocirati trljanjem četkicom; vrijednost skora ≥ 4 ukazuje na NB.

Neurofiziološka obrada NB u kliničkoj praksi obuhvata elektroneurografiju i kvantitativno senzorno testiranje. Elektroneurografijom analiziramo funkciju debelih mijeliniziranih neurona tako što podražujemo periferni živac i na taj način izazivamo akcijski potencijal. Usporenja senzornih brzina provodljivosti upućuju na distribuciju i stupanj demijelinizacije, a snižene visine amplituda evociranih neuralnih odgovora na aksonalnu leziju. Kvantitativno senzorno testiranje (engl. *Quantitative sensory testing*, QST) je metoda kojom se standardiziranim osjetnim podražajem određuje prag pojedinog osjeta (bol, toplo, hladno, vibracija, četkanje, pritisak). Poremećaj nalaza u QST može biti uzrokovan poremećajem bilo koje strukture involvirane u prijenosu osjeta, od receptora, živčanog vlakna, preko struktura leđne moždine do kore velikog mozga. Posebna je važnost ove metode u analizi funkcije tankih C-vlakana.

Liječenje

Dva su osnovna cilja pri procjeni terapijskog pristupa NB. Prvi je procjena mogućih etioloških faktora, postavljanje ispravne dijagnoze i liječenje osnovne bolesti. Drugi je cilj razmotriti bolni sindrom *per se* i provesti simptomatsko liječenje bola. Do sada nisu identificirani jasni prediktori koji bi nam ukazali kakav će biti terapijski odgovor na primijenjeni lijek tako da je liječenje NB bola jedan stepeničast proces kojim treba identificirati lijek ili kombinaciju lijekova koji će imati najbolji terapijski efekt, uz što manje neželjenih efekata, naročito kod starijih bolesnika koji često imaju udružena druga oboljenja. Liječenje NB specifično je u odnosu na liječenje nociceptivnog bola, te se u liječenju treba držati propisanih vodiča. Od strane Evropskog udruženja neuroloških društava (European Federation of Neurological Societies – EFNS) objavljen je prvi vodič za liječenje neuropatskog bola 2006. godine, a posljednje aktualno izdanje navedenog vodiča je objavljeno 2010. godine s obzirom na to da

je u međuvremenu objavljen veliki broj randomiziranih duplo slijepo kontroliranih studija iz ove oblasti (tabela 2).

Tabela 2. EFNS smjernice za liječenje neuropatskog bola

EFNS = Evropsko udruženje neuroloških društava; NB = neuropatski bol; TCA = triciklični antidepresivi; MU = moždani udar; MS = multipla skleroza; ^aza starije osobe; ^bza lokaliziranu NB; ^cu mnogim zemljama Evrope, Venlafaxine nije odobren za NB.

Terapija	Dijabetična neuropatija	Post-herpetična neuralgija	Trigeminalna neuralgija	Centralna NB
Prva linija	Gabapentin Pregabalin Duloxetine TCA Venlafaxine	Gabapentin Pregabalin TCA Lidokain flasteria Kapsacin krema	Karbamazepine Oxcarbamazepine	Gabapentin Pregabalin TCA
Druga linija	Tramadol	Jaki opioidi Kapsacin krema		Tramadol Jaki opioidi
Treća linija	Jaki opioidi			Jaki opioidi
Četvrta linija				Lamotrigin (MU) Kanabinoidi (MS)

Farmakološko liječenje

Farmakoterapija je „zlatni standard“ u liječenju NB. Istraživanja su pokazala da pet grupa lijekova (antiepileptici, antidepresivi, tramadol, opioidni analgetici i 5-postotni lidokainski flaster) koji se koriste samostalno ili u kombinaciji, jesu učinkoviti za tretman NB. Samo utvrđivanje koja grupa u dovoljnoj mjeri ili potpuno reducira simptome NB može biti poprilično zahtjevno. S druge strane, postoje individualne razlike u reagiranju na pojedine vrste lijekova, jer ponekad i u slučajevima NB istog uzroka bolesnici različito reagiraju na isti lijek, i to na istu vrstu i istu dozu lijeka. Osim toga, poznato je da se određene vrste NB teže liječe (HIV-om inducirana neuropatija, citostaticima inducirana neuropatija te kompleksni regionalni bolni sindrom). O kompleksnosti liječenja NB govori i činjenica da se samo u 50% slučajeva monoterapijom postiže zadovoljavajuća redukcija simptoma. Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizacija, temeljna načela u liječenju NB su: 1. ako nakon korištenja terapije bolesnik ima

znatno manji bol (prema VAS skali intenzitet bola iznosi 3, ili manje od 3) i nema većih nuspojava, može se nastaviti s istom terapijom; 2. ako je postignuta parcijalna regresija bola (VAS skor iznosi 4 ili više od 4), neophodno je preći na kombiniranu terapiju, odnosno dodati još jedan lijek iz prve linije lijekova; 3. ako je redukcija bola neadekvatna (VAS skor 7 ili više) neophodno je zamijeniti lijek iz prve linije ili dodati opioide u liječenju NB. Liječenje NB započinje antiepilepticima (gabapentin, pregabalin) ili antidepresivima (dualni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina ili triciklični antidepresivi). Izabrani lijek potrebno je primijeniti u adekvatnoj dozi kroz određeni vremenski period od nekoliko sedmica da bi se mogao procijeniti odgovarajući terapijski učinak.

Antiepileptici. Od antiepileptika u liječenju NB koriste se gabapentin, pregabalin, karbamazepin, topiramet i fenitoin. **Gabapentin** predstavlja analog gama-aminobuterne kiseline (GABA), koji se vezuje za alfa-2-delta subjedinicu kalcijevih kanalića, te dovodi do smanjenja ulaska kalcija u živčanu stanicu i smanjenja oslobađanja neurotransmitera (glutamata, noradrenalina i supstancije P). Kod bolesnika sa NB povećan je broj i gustina alfa-2-delta subjedinica u neuronima stražnjih rogova leđne moždine gdje gabapentin inhibira oslobađanja glutamata i na taj način doprinosi smanjenju tzv. centralne senzitivizacije kao jednog od glavnih mehanizama nastanka NB. Najčešća neželjena djelovanja gabapentina su ošamućenost, pospanost, vrtoglavica i periferni edemi. Gabapentin se uvodi postepeno i ordinira se u trima pojedinačnim dozama. Njegova efikasnost ovisi o dozi lijeka, što znači da veće doze imaju i bolji efekt na suzbijanje bola. Najčešće se primjenjuje u dozi od 600 do 1800 mg na dan, podijeljeno u 3 dnevne doze, a vrlo rijetko u dozi od 1800 do 3600 mg na dan jer je pokazano da povećanje doze iznad 1800 mg rijetko dovodi do značajnijeg smanjenja bola u odnosu na dozu od 1800 mg. Gabapentin se ne vezuje za proteine plazme, ne metabolizira se i ne stupa u interakciju s drugim lijekovima. Izlučuje se nepromijenjen preko bubrega, tako da je njegov klirens u korelaciji s klirensom kreatinina, što zahtijeva smanjenje doze kod bolesnika s bubrežnom insuficijencijom. Efikasnost, dobra podnošljivost i jednostavna farmakokinetika izdvajaju gabapentin kao lijek prvog izbora za liječenje NB. **Pregabalin** je analog gabapentina, i ima isti mehanizam djelovanja, ne stupa u interakciju sa drugim lijekovima i izlučuje se nepromijenjen putem bubrega kao i gabapentin. Međutim, pregabalin ima nekoliko važnih prednosti u odnosu na gabapentin. Za razliku od gabapentina, bioraspoloživost pregabalina ne zavisi od doze, a trajanje analgetičkog djelovanja je duže od 12 sati tako da je doziranje jednostavnije, jer se lijek daje u dvjema dnevnim dozama. Podnošljivost pregabalina ne razlikuje se od podnošljivosti gabapentina, a kod insuficijencije bubrega neophodna je

korekcija doze prema klirensu kretinina. Također je pokazano da je u izvjesnom broju slučajeva lumbalnog bolnog sindroma, koji je bio refrakteran na primjenu gabapentina, pregabalin imao pozitivno djelovanje. **Karbamazepin** blokira natrijeve kanaliće na živčanim završecima i tako smanjuje njihovu ekscitabilnost. Naročito je efikasan u liječenju bolne dijabetične neuropatije, trigeminalne neuralgije i posteherpetične neuralgije. Daje se u početnoj dozi od 200 do 400 mg/dan do maksimalne dnevne doze od 1600 mg/dan. Njegovu primjenu u liječenju otežava opasnost od neželjenih djelovanja, na prvom mjestu opasnost od agranulocitoze, a pokazano je da može smanjiti efikasnost tramadola koji se često daje u liječenju kancerskog bola.

Antidepresivi su lijekovi koji se, pored antiepileptika, najčešće daju u liječenju NB. Njihov analgetski učinak neovisan je o antidepresivnom, a postiže se znatno brže, unutar nekoliko dana, i s manjim dozama lijeka. Primjenjuju se dvije grupe lijekova: triciklični antidepresivi i selektivni inhibitori preuzimanja noradrenalina i serotonina. **Triciklični antidepresivi** inhibiraju preuzimanje noradrenalina i serotonina u živčane završetke nishodnih puteva za bol, te na taj način pojačavaju endogenu antinociceptivnu aktivnost i smanjuju centralnu senzitivaciju. Smatraju se vrlo učinkovitim u liječenju raznih vrsta NB. Njihove prednosti su: uzimanje lijeka jedanput na dan, finansijska dostupnost te liječenje i potencijalnih komorbiditeta, poput depresivnog poremećaja i anksioznosti. Primjenu ove grupe lijekova ograničavaju prilično ozbiljna neželjena djelovanja (antiholinergički efekti u vidu suhoće usta, otežane akomodacije, retencije urina, konstipacije, ortostatske hipotenzije i kardiogeni – povećana incidenca nagle srčane smrti). Usljed ovoga je prije uvođenja tricikličnih antidepresiva, naročito kod starijih bolesnika, neophodno uraditi EKG da bi se isključili bolesnici s poremećajima srčanog provođenja ili aritmijama. Amitriptilin je najčešće propisivan triciklični antidepresiv. Njegova početna doza iznosi 25 mg/dan, te se postepeno povećava do doze od 75 mg, što je i najčešća efikasna doza ovog lijeka. Maksimalna doza amitriptilina je 150 mg dnevno, pri čemu se svaka doza preko 100 mg mora davati s visokim oprezom. Niže doze daju se kod starijih bolesnika, bolesnika s lošijim funkcionalnim statusom i bolesnika koji primaju opioide. **Dualni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina** (duloksetin i venlafaksin) svoj učinak ostvaruju inhibicijom preuzimanja serotonina i noradrenalina u nishodne inhibitorne puteve za bol. I pored toga što je efikasnost ovih lijekova u terapiji hroničnog bola nešto manja u poređenju s tricikličnim antidepresivima, njihova prednost je u tome što imaju znatno manje neželjenih djelovanja, zbog čega se mogu sigurno primjenjivati čak i kod starijih bolesnika s prisutnim kardiovaskularnim faktorima rizika. Duloksetin se ordinira u dozi od 30 mg/dan do najviše 120 mg/dan, a venlafaksin u dozi

od 37,5 mg do 225 mg/dan. Imajući u vidu i njihov jasan antidepresivni efekt, dokazano je da duloksetin i venlafaksin u značajnoj mjeri utiču i na popravljjanje raspoloženja, depresiju, nesanicu, kao i na poboljšanje kvaliteta života oboljelih. Oba lijeka potrebno je uzimati nekoliko sedmica prije nego se ostvari potpun učinak terapije.

Koanalgetici za lokalnu primjenu. U ovu grupu lijekova spadaju **lidokain** i **kapsaicin**. Preporučuju se kao terapija prvog izbora isključivo u liječenju lokaliziranog NB, najčešće kod bolesnika s postherpetičnom neuralgijom i HIV neuropatijom. Prednost ove terapije je u tome što ona svoj efekt ostvaruje lokalno, direktno na mjestu aplikacije na koži. Upravo zbog toga, nema značajne resorpcije niti sistemskih neželjenih efekata, pa se stoga ovi preparati preporučuju u liječenju starije populacije oboljelih s često prisutnim i drugim sistemskim oboljenjima koja ograničavaju primjenu ostalih terapijskih modaliteta. Lidokain djeluje tako da blokira periferne natrijske kanaliće, a može se primjenjivati u obliku flastera ili gela. Za pokrivanje bolnih područja mogu se koristiti do 4 flastera dnevno s efektom koji se održava u periodu od 18 do 24 sata. Kapsaicin svoj analgetski efekt ostvaruje djelovanjem na vaniloidni receptor i dostupan je kao krem ili gel s 0,075% i 8% koncentracije aktivne supstance. Dokazano je da primjena flastera s visokom koncentracijom aktivne supstance (8%) reducira NB za oko 40% nakon 60 minuta, a pozitivan terapijski učinak održava se u periodu i do tri mjeseca.

Opioidni analgetici smatraju se lijekovima drugog izbora, osim u slučajevima osoba s refraktarnim, recidivirajućim bolom, naprimjer, kod karcinomom inducirano NB. Oni pojačavaju endogeni antinociceptivni tonus aktivacijom opioidnih receptora u nishodnim inhibitornim putevima mozga i dovode do nishodne regulacije opioidnih receptora na perifernim živčanim vlaknima i neuronima stražnjih rogova leđne moždine. Zbog ovakvog djelovanja, oni imaju značajno mjesto u liječenju NB, a posebno su značajni za liječenje stanja gdje postoji kombinirani neuropatski i nociceptivni bol. Njihova prednost je mali broj nuspojava jer ne utiču na kardiovaskularni, renalni i hepatalni sistem, te se mogu primjenjivati i u starijih bolesnika s komorbiditetima. Glavni predstavnici su **morfij** i **tramadol**. Morfij se propisuje u standardnoj dozi od 10 do 15 mg svaka 4 sata, ili se titrira ovisno o jačini bola. Početna doza tramadola je 50 mg do maksimalne dnevne doze do 400 mg.

Mehanizam djelovanja pojedinih lijekova na NB prikazan je u tabeli 3.

Tabela 3. Principi interakcije lijekova u supresiji neuropatskog bola

SNRI = inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina; TCA = triciklični antidepresivi

1.	Redukcija periferne ekscitacije	Lidokain, kapsaicin, lamotrigin, karbamazepin
2.	Redukcija presinaptičkog otpuštanja neurotransmitera	Pregabalin, gabapentin, opiodi
3.	Redukcija postsinaptičke ekscitacije	Ketamin, opiodi
4.	Redukcija descendentne inhibicije	SNRI, TCA, opiodi

Nefarmakološko liječenje

I pored brojnih istraživanja i kliničkih studija, medikamentozno liječenje NB još uvijek nije dovoljno učinkovito jer se zadovoljavajuća analgezija postiže samo kod 50% bolesnika. Stoga, pored farmakoterapije primjenjuju se i razne metode nefarmakološkog liječenja, kao što su transkutana električna neuronska stimulacija, ultrazvučna terapija, terapija laserom, elektroterapija, hidroterapija, termoterapija, balneoterapija, akupunktura te bihevioralna i radno okupaciona terapija.

Interventne metode liječenja NB

Interventne metode liječenja NB primjenjuju se isključivo kod bolesnika koji imaju slab odgovor na sve prethodno primijenjene raspoložive farmakološke i nefarmakološke metode liječenja. Tu spadaju stimulacija leđne moždine, stimulacija motornog korteksa i neuralne blokade s epiduralnim blokom. Stimulacija leđne moždine najčešće se primjenjuje kod bolesnika s kompleksnim regionalnim bolnim sindromom i nakon hirurških intervencija na kralježnici; stimulacija motornog korteksa kod bolesnika s centralnim bolom nakon moždanog udara, a neuralne blokade s epiduralnim blokom koriste se kod postherpetične neuralgije i radikulopatije. Blokade simpatičkih nerava nalaze svoje mjesto prije svega u liječenju posteherpetične neuralgije i kompleksnog regionalnog bolnog sindroma. U invazivne terapijske opcije ubrajaju se i različite neurolitičke procedure i primjena medicinskih pumpi.

Šta očekivati u budućnosti?

Trenutna terapija NB koja je usmjerena na neurone je nedovoljno učinkovita. Otkriće uloge glijalnih stanica i imunskih stanica u patogenezi nastanka NB otvara mogućnosti pronalaska novih terapijskih pristupa. Uzimajući u obzir činjenicu da tumor nekrotizirajući faktor (TNF) potiče pojačanu ekscitabilnost neurona i upalu, a luče ga praktično sve glijalne i imunosne stanice, smatra se središnjim medijatorom NB. Stoga je TNF potencijalno idealna meta za djelovanje analgetika, što su i pokazali blokatori TNF-a na životinjskim modelima neuropatije. Neutralizirajuće antitijelo *infliximab* koristi se za liječenje autoimunih oboljenja, no njegovo djelovanje na NB treba tek ispitati. Blokatori interleukina 1-gama i antagonist receptora interleukin 1-RA (*anakinra*) dovode do redukcije bolne preosjetljivosti na animalnom modelu neuropatije. Interleukin 6 ima ulogu u regulaciji povećanja količine ostalih upalnih citokina. Intratekalna primjena interleukina 6 neutralizirajućeg antitijela (*tocilizumab*) smanjila je bolnu preosjetljivost nakon ozljede živca. I *anakinra* i *tocilizumab* koriste se u terapiji reumatoidnog artritisa. Interleukin 10 inhibira lučenje proupalnih citokina te je njegova primjena intratekalno ili intraneuralno onemogućila razvoj bola ili dovela do prestanka bola na modelu neuropatije.

Skraćenice

NB – neuropatski bol

DPN – dijabetička polineuropatija

Literatura

1. Airaksinen O, Brox JI, Cedraschi C, Hildebrandt J, Kluber-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.
2. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain* 2005; 9:463–484
3. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: revised 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010; 17:1113-1123.

4. Austin PJ, Kim CF, Perere CJ, Moalem-Taylor G. Regulatory T cells attenuate neuropathic pain following peripheral nerve injury and experimental autoimmune neuritis. *Pain* 2012; 153: 1916–1931.
5. 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.
6. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* 2010; 9(8):807–819.
7. Bennet MI. The LANSS pain scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain* 2001; 92:147–157.
8. Bennett MI, Smith BH, Torrance N, Potter J. The S-LANSS score for identifying pain of predominantly neuropathic origin: validation for use in clinical and postal research. *J Pain* 2005; 6:149–158.
9. 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.
10. 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.
11. Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L, Hansson P, Jensen TS, Lefaucheur JP et al. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2007; 14: 952–970.
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. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Alen RR, Argoff CR, Bennet GJ et al. Advances in neuropathic pain: etiology, symptoms mechanism, and management. *Lancet* 1999; 353:1959–1964.
14. Echeverry S, Shi XQ, Haw A, Liu H, Zgang ZW, Zhang J. Transforming growth factor beta 1 impairs neuropathic pain through pleiotropic effects. *Mol Pain* 2009; 5–16.
15. Finnerup NB. A review of central neuropathic pain states. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008; 21:586–589.
16. Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain* 2010; 150:573–581.

17. 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; 162–173.
18. 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.
19. Geber C, Baumgärtner U, Schwab R, Müller H, Stoeter P, Dieterich M. Revised definition of neuropathic pain and its grading system: an open case series illustrating its use in clinical practice. *Am J Med* 2009; 122:3–12.
20. Giesecke T, Gracely RH, Grant MA, Nachemson A, Petzke F, Williams DA, Clauw DJ. Evidence of augmented central pain processing in idiopathic chronic low back pain. *Arthritis Rheum* 2004; 50:613–623.
21. Haanpää M, Treede R. Diagnosis and classification of neuropathic pain. *Pain* 2010; 18 (7): 1–6.
22. Hanna M, O'Brien C, Wilson Mc. Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. *Eur J Pain* 2008; 12:804–813.
23. Hansson P, Haanpää M. Diagnostic work-up of neuropathic pain: computing, using questionnaires or examining the patient? *Eur J Pain* 2007; 11:367–369.
24. 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.
25. Jensen TS, Baron R, Haanpää M i sur. A new definition of neuropathic pain. *Pain* 2011;152:2204–5.
26. Klit H, Hansen AP, Marcussen NS, Finnerup NB, Jensen TS. Early evoked pain or dysesthesia is a predictor of central poststroke pain. *Pain* 2014; 155:2699–2706.
27. Krause SJ, Backonja M. Development of a neuropathic pain questionnaire. *Clin J Pain* 2003; 19:306–314.
28. Matzner O, Devor M. Hyperexcitability at sites of nerve injury depends on voltage-sensitive Na⁺ channels. *J Neurophysiol* 1994;72:349–59.
29. Milligan ED, Sloane EM, Langer SJ, Cruz PE, Chacur M, Sparato I, Wieseler-Frank J, Hammack SE, Maler SF, Fiotte TR, Forsayeth JR, Leinwand LA, Chavez R, Watkins LR. Controlling neuropathic pain by adeno-associated virus driven production of the anti-inflammatory cytokine, interleukin-10. *Mol Pain* 2005:1–9.

30. Milligan ED, Twining C, Chacur M, Biedenkapp J, Poole S, Tracey K, Martin D, Maler SF, Watkins LR. Spinal glia proinflammatory cytokines mediate mirror-image neuropathic pain in rats. *J Neurosci* 2003; 23:1026–1040.
31. Morlion, B. Pharmacotherapy of low back pain: targeting nociceptive and neuropathic pain components. *Curr Med Res Opin* 2011; 27:11–33.
32. 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.
33. Osterberg A, Boivie J, Thuomas KA. Central pain in multiple sclerosis – prevalence and clinical characteristics. *Eur J Pain* 2005; 9:531–542.
34. Quilici S, Chancellor J, Lothgren M, Simon D, Said G, Le TK, et al. Meta-analysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology* 2009; 9:6.
35. Portenoy R. Development and testing of a neuropathic pain screening questionnaire: ID Pain. *Curr Med Res Opin* 2006; 22:1555–1565.
36. Rasmussen PV, Sindrup SH, Jensen TS, Bach FW. Symptoms and signs in patients with suspected neuropathic pain. *Pain* 2004; 110:461–469.
37. Rittner HL, Brack A, Stein C. Pain and the immune system. *Br J Anest* 2008; 101(1): 40–44.
38. Rolke R, Baron R, Maier C i sur. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): Standardized protocol and reference values. *Pain* 2006;123:231–43.
39. 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.
40. Strle K, Zhou JH, Shen WH, Broussard SR, Johnson RW, Freund GG, Dantzer R, Kelley Kw. Interleukin-10 in the brain. *Crit Rev Immunol* 2001; 21:427–449.
41. Terman WG, Bonica JJ. Spinal mechanisms and their modulation. U: Loeser JD, ur. Bonica’s management of pain. Lippincott Williams-Wilkins 2001;73–142.
42. Torrance N, Smith BH, Bennett MI, Lee AJ. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J Pain* 2006;7:281–9.

43. 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.
44. Woolf CJ, Thompson SW. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on NMDA receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain* 1991;44:293–9.
45. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms and management. *Lancet* 1999; 353:1959–1964.

Kompresivne neuropatije

Renata Hodžić, Nermina Pirić, Sanela Zukić

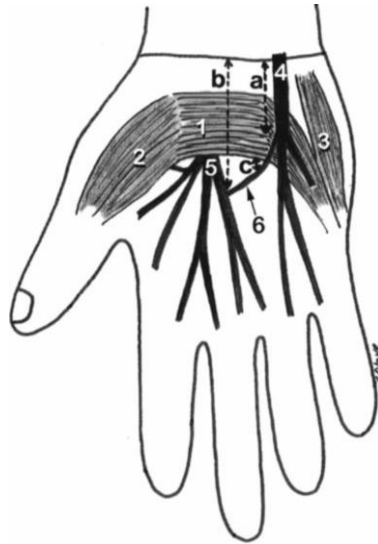
Kompresivne neuropatije predstavljaju oštećenja perifernih živaca na mjestima njihovog prolaska kroz anatomske uske koštano-vezivne i mišićno-vezivne kanale ili tunele. Ove neuropatije nazivaju se i kanalikularni ili tunelarni sindromi, a u anglosaksonskoj literaturi upotrebljava se termin *entrapment neuropathy*. Dugotrajni pritisak dovodi do lokalne demijelinizacije, a potom i aksonalnog oštećenja živca. Najčešći uzroci nastanka kompresivnih neuropatija su upalni procesi različite etiologije, edem, posttraumatski procesi, ekspanzivni procesi ili različite anatomske varijacije.

Najčešće kompresivne neuropatije na gornjim ekstremitetima su sindrom karpalnog tunela i sindrom kubitalnog tunela.

Sindrom karpalnog tunela

Sindrom karpalnog tunela (SKT) najčešća je kompresivna fokalna neuropatija uzrokovana pritiskom na *nervus medianus* (NM) u istoimenom koštano-vezivnom kanalu. Karpalni kanal smješten je na prednjoj strani korijena šake. Njegovo dno i dva zida grade kosti zapešća; radijalnu izbočinu *tuberkulum ossis scaphoidei* i *tuberkulum ossis trapezii*, a ulnarnu *os pisiforme* i *hamulus ossis hamati*. Poprečni karpalni ligament razapet između izbočina pretvara ga u tunel kroz koji, osim NM, prolaze i tetive svih fleksora prstiju (slika 1).

James Paget (1854) prvi je opisao SKT nastao zbog hronične kompresije NM nakon starog prijeloma palčane kosti u visini tunela. Marie i Foix (1913) opisali su patološko-anatomske uzroke nastanka ovog sindroma jer su prilikom obdukcije utvrdili da je za atrofiju mišića tenara odgovorna kompresija NM. Predložili su da se pri postojanju ovog sindroma načini dekompresija NM discizijom poprečnog karpalnog ligamenta, ali je tek 1946. godine objavljen prvi rad o devet uspješno operiranih bolesnika od strane Cannona i Lovea. George Phalen dao je najveći doprinos popularizaciji SKT kao ozbiljnog javnozdravstvenog problema. Tokom 50-tih godina 20. stoljeća objavio je brojne radove u kojima je opisao vlastita hirurška iskustva u liječenju bolesnika sa SKT-om.



Slika 1. Anatomski prikaz karpalnog tunela 1. fleksorni retinakulum; 2. mišići tenara; 3. mišići hipotenara; 4. ulnarni nerv; 5. medijanus; 6. komunikantni ogranak

Epidemiologija

Sindrom karpalnog kanala (SKT) obuhvata oko 90% svih kompresivnih perifernih neuropatija. Obično se javlja kod osoba srednje životne dobi, najčešće između 40. i 60. godine života. Prevalenca SKT kreće se od 1 do 3%, pa čak i do 5%, a incidenca 50 do 150 slučajeva na 100.000 stanovnika. Bijelci imaju veći rizik za SKT u usporedbi s drugim rasama. Žene oboljevaju tri puta češće u odnosu na muškarce. Rezultati dosad provedenih istraživanja govore kako se u prosjeku SKT najčešće dijagnosticira u dobi od 50 godina u muškaraca, te u 51. godini kod žena. Poznato je da se incidenca SKT povećava sa starenjem. Obostrani SKT javlja se u oko 65% slučajeva, a dio bolesnika ima subklinički SKT na jednoj ruci i simptomatski na drugoj. Pod posebnim su rizikom fizički radnici koji u svom poslu upotrebljavaju vibrirajuće alate i manualnu silu. Broj dana bolovanja zbog SKT značajan je u usporedbi s bilo kojim drugim oboljenjem i u prosjeku iznosi 27 dana. Prema podacima iz literature, u Sjedinjenim Američkim Državama godišnje se učini oko pola miliona dekompresija NM zbog SKT, a troškovi liječenja za svakog oboljelog iznose u prosjeku oko 30.000 američkih dolara.

Etiologija

Etiologija ovog sindroma je polimorfna s brojnim faktorima koji mogu dovesti do kompresije NM u karpalnom tunelu, a koji su s jedne strane vezani za bolesnika, a s druge strane za okolinu i/ili radnu sredinu. Sindrom karpalnog tunela (SKT) može biti primarni (idiopatski) i sekundarni. Primarni SKT nastaje na podlozi prirodno užeg karpalnog tunela, a sekundarni kao posljedica brojnih faktora rizika (spol, dob, dominantnost ruke, nespecifični tendosinovitis, zadebljanje *ligamentum carpi transversum*, osteorritis i reumatski artritis ručnog zgloba, posttraumatska kompresija, trudnoća, dijabetes melitus, hipotireoza, fraktura i luksacija ručnog zgloba). Iz meta-analize provedene u periodu od 2002. do 2008. godine pokazano je da su spol, dob, te genetički i antropometrijski faktori (veličina karpalnog tunela) najvažniji predisponirajući faktori rizika za SKT. Visok rizik od nastanka SKT imaju i osobe čije profesionalno zanimanje podrazumijeva učestalo obavljanje repetitivnih radnji u ručnom zglobu (pijanisti, spremačice, daktilografi, informatičari, krojači, radnici na vibracijskim mašinama).

Patofiziologija

Postoji nekoliko teorija koje opisuju potencijalnu patofiziologiju SKT, iako tačna patogeneza još uvijek nije sasvim jasna. Najzastupljenije teorije (neurogena i vaskularna) pripisuju potencijalne uzroke ovog sindroma mehaničkoj kompresiji živca i mikrovaskularnoj insuficijenciji. Prema teoriji mehaničke kompresije, simptomi se pripisuju spontanoj kompresiji živca u tunelu zbog čega nastaje lokalna demijelinizacija, a potom i aksonalna lezija. S druge strane, mikrovaskularna teorija navodi da ponavljana kompresija uzrokuje intraneuralnu ishemiju, nastanak edema u subendoneuralnom prostoru i, s vremenom, fibrozu. O dvojnog patofiziološkom mehanizmu govore u prilog studije koje su pokazale da nakon hirurške dekompresije dolazi do nagle redukcije intenziteta simptoma, ali i dodatnog, postepenog oporavka kroz idućih nekoliko mjeseci. Navedene promjene mogu dovesti do deformiteta živca po uzorku „pješčanoga sata“, vidljivog prilikom hirurških zahvata, pri čemu je živac stanjen u području karpalnoga tunela, a zadebljan proksimalno i distalno od poprečnog ligamenta. Veliki broj eksperimentalnih studija podržava ishemijsku teoriju zbog dokazano povišenog pritiska unutar tunela. Prosječna vrijednost pritiska unutar karpalnog tunela u zdravih osoba iznosi svega 2 mmHg, dok u bolesnika sa SKT iznosi 32 mmHg. Intratunelarni pritisak od 20 do 30 mmHg remeti cirkulaciju u *vasa nervorum* NM, pritisak veći od 30 mmHg remeti aksonalni transport, a pritisak veći od 60 mmHg dovodi do potpunog prekida

mikrocirkulacije i aksonalnog transporta duž živca. Intratunelarni pritisak raste tokom ekstenzije i fleksije zgloba šake. To se često viđa prilikom rada na računalima više od 20 sati sedmično. Interesantan je i podatak da su zabilježeni pet puta veći nivoi interleukina-6, dietil acetata i prostaglandina E2 kod operiranih bolesnika oboljelih od SKT-a u odnosu na asimptomatske volontere, što dovodi do mogućeg zaključka da je prava patogeneza, zapravo, rezultat repetitivne ishemije i reperfuzijske ozljede.

Klinička slika

Simptomi variraju ovisno o težini same bolesti. U ranim stadijima, bolesnici se obično žale na senzoričke simptome, dok u kasnijim stadijima bolest zahvaća i motorička vlakna živca. Najčešći simptomi su bol, utrnulost i parestezije u inervacijskoj zoni NM distalno od ručnog zgloba koji su izraženiji noću i u jutarnjim satima, te atrofija tenara u odmaklim slučajevima. Manje česti simptomi uključuju osjećaj slabosti u zahvaćenoj ruci koji se često pogoršava prilikom neke aktivnosti. Smetnje funkcije očituju se kao nesigurnost pokreta i hvatanja prstima i palcem. Hipotrofija mišića tenara mišića pojavljuje se u oko 40% bolesnika sa SKT. Bolesnici se često mogu požaliti i na iradirajući bol koja se širi prema laktu i ramenu. Kod nekih bolesnika bol u ramenu može biti prvi prezentirajući simptom bez ikakvih objektivnih znakova u području zgloba šake.

Dijagnoza

Dijagnoza SKT postavlja se na temelju anamneze, kliničkog pregleda i elektromioneurografije (EMNG). U evaluaciji mogućeg sekundarnog uzroka SKT dostupne su i slikovne metode, od kojih su najvažniji ultrazvuk NM i magnetska rezonanca.

- a) Anamneza. U publikaciji Američke neurološke akademije (AAN) objavljenoj 1993. godine, vjerovatnoća postojanja SKT veća je što je *anamnestički* veći broj standardnih simptoma i provocirajućih/olakšavajućih faktora.
 - i. Simptomi: tupi bol u šaci, podlaktici ili nadlaktici; parestezije u šaci; slabost/nespretnost šake, suhoća kože, otok ili promjene boje kože; pojava bilo kojih od ovih simptoma u distribuciji NM.
 - ii. Provokacijski faktori: spavanje, dugotrajni položaj šake ili ruke, repetitivni pokreti ruke ili ručnog zgloba.
 - iii. Olakšavajući faktori: promjene posture ruke, „otresanje“ šakom.

b) Klinički pregled. Ispitujemo motoričku funkciju, osjet i trofiku. Ispituje se funkcija mišića inerviranih od NM – opozicija palca (*m. opponens pollicis*) i volarna abdukcija (*m. abductor pollicis brevis*). Nemogućnost fleksije prva tri prsta šake dovodi do nastanka karakteristične „šake propovjednika“. Ispitivanjem osjeta može se utvrditi hipoestezija u području inervacijskog područja NM na šaci. Osjetna inervacija tenara odvija se putem ogranka *ramus palmaris* koji se odvaja od NM prije ulaska u karpalni tunel, te stoga ispad osjeta u području tenara nije karakterističan za SKT.

c) Provokacijski testovi

- i. Hoffman-Tinelov znak: test je pozitivan ako bolesnik osjeća parestezije tokom manualne perkusije na palmarnoj strani zgloba u regiji inervacije NM.
- ii. Phalenov znak: test je pozitivan ako se za vrijeme maksimalne fleksije zgloba obiju šaka, tako da je dorzum jedne šake okrenut prema dorzumu druge u trajanju od 1 minute, pojavljuju parestezije u inervacijskom polju NM.
- iii. Paleyev i McMurphyjev test: test je pozitivan ako manualni pritisak u blizini NM (između 1 i 2 cm proksimalno od fleksijske brazde zgloba šake) dovodi do pojave bola ili parestezija.
- iv. Pneumatic-Tourniquet test: izvodi se tako da se manžetna tlakomjera postavi na nadlakticu i napuše iznad vrijednosti sistoličkog tlaka. Test je pozitivan ako se u trajanju od 60 sekundi pojave bolovi i/ili parestezije u inervacijskom području NM.
- v. Test uzdignutih ruku: izvodi se tako da se podignu ruke iznad glave u trajanju od 1 minute. Test je pozitivan ukoliko se pojave bolovi i/ili parestezije u inervacijskom području NM.
- vi. Bilićev test: izvodi se tako da ispitanik supiniranu šaku stavi na tvrdu podlogu. Pritiskom na mjesto gdje NM prolazi ispod poprečnog ligamenta, pri čemu ukruti kažiprst uz opuštene lakatne i mišiće ramena iznad NM proizvede se pritisak težine cijele ruke. Ukoliko se u periodu manjem od 60 sekundi pojave bol i parestezije, test je pozitivan.

- d) Elektromioneurografija (EMNG): zlatni standard u postavljanju dijagnoze SKT kako bi se odredilo tačno mjesto kompresije živca. Princip pretrage sastoji se u mjerenju brzine provodljivosti impulsa duž segmenta živca, te mjerenju odgovora mišićnih vlakana (mišića tenara) na podražaj. Senzorička komponenta NM pogođena je mnogo ranije nego motorna komponenta u ranijim stadijima SKT, te se stoga obično zabilježi usporeno senzoričko provođenje impulsa. Mjerenje senzoričke provodljivosti izvodi se postavljanjem elektrode u blizini baze četvrtog prsta stimulirajući tako NM 14 cm proksimalno od elektrode. Za mjerenje motoričke provodljivosti koristimo se površinskim elektrodama postavljenima u području od lakta do zgloba šake. Ovom dijagnostičkom metodom dokazujemo usporeno provođenje impulsa na nivou kompresije živca kao rezultat demijelinizacije. Također, ovim dijagnostičkim pretragama možemo isključiti ili potvrditi i druga stanja koja se prezentiraju sličnim simptomima poput cervikalne radikulopatije, polineuropatije i drugih kompresivnih sindroma. Kod 13–27% bolesnika rezultati EMNG testova mogu biti uredni, te stoga kao dodatna dijagnostička sredstva mogu poslužiti ultrazvučna i MR pretraga karpalnog tunela.
- e) Ultrazvuk NM: Ultrazvuk karpalnog tunela brza je i jeftina metoda kojom možemo prikazati morfologiju, tok, oblik i ehogenost NM kao i njegov odnos s okolnim strukturama. Prvi sonografski prikaz NM objavljen je 1988. godine od strane Fornaga. U svojim radovima početkom 1990-tih, Buchberger je opisao ultrazvučni prikaz karpalnoga tunela, te vidljive morfološke promjene NM u pacijenata sa SKT. Tipični ultrazvučni nalaz NM kod SKT podrazumijeva spljošten živac u distalnom dijelu karpalnog tunela i povećanje promjera živca proksimalno od mjesta kompresije, uz izbočenje poprečnog ligamenta u palmarnom smjeru radi povećanog pritiska unutar tunela. Primjena UZ omogućuje i prikaz uzroka mononeuropatije NM u području ručnog zgloba i karpalnoga tunela koje nije moguće detektirati primjenom elektrodijagnostičkih metoda. S obzirom na rezultate u studijama o primjeni ultrazvuka u SKT, posebno zadovoljavajućim vrijednostima osjetljivosti i specifičnosti, mnogi autori predlažu da ultrazvučni pregled kod sumnje u postojanje SKT prethodi elektrofiziološkoj dijagnostičkoj obradi. Najzastupljeniji kriterij za potvrdu SKT je povećana površina presjeka u transverzalnoj projekciji NM u području na ulazu u karpalni tunel, kao i omjer poprečnog presjeka na ulazu u tunel s onim u podlaktici. Izračunate vrijednosti poprečnog presjeka NM na ulazu u tunel iznose 8.5–12 mm².

f) Magnetna rezonanca: MR neurografija karpalnog tunela pruža nam vizuelni prikaz živca u tunelu kao i eventualnu kompresiju ukoliko ona postoji. Praktična upotreba MR uređaja u svrhu dijagnosticiranja SKT ograničena je radi cijene i dužine trajanja pretrage. Koristi se kao dodatna dijagnostička pretraga kod atipičnih slučajeva s nejasnom simptomatologijom i/ili elektroneurofiziološkim nalazima, te kod bolesnika sa sumnjom na recidiv bolesti nakon hirurškog liječenja. Usprkos adekvatnoj hirurškoj dekompresiji, kod manjeg broja bolesnika simptomatologija i dalje perzistira. Kod takvih slučajeva, MR pretragom možemo dokazati da je dekompresija živca uspješno obavljena, te tako izbjeći potencijalno mogući ponovni operativni zahvat.

Liječenje

Liječenja SKT-a možemo podijeliti u dvije grupe: konzervativno i operativno. Načelno, pristup terapiji obično je utemeljen na akutnosti i težini kliničke slike, kao i stepenu ozljede živca procijenjenog upotrebom elektrodijagnostičkih metoda. Konzervativne metode korisne su u olakšavanju simptoma SKT, no operativni pristup je metoda izbora kod bolesnika s dokazanim oštećenjem živca, u odsustvu reverzibilne etiologije.

Konzervativni pristup

Konzervativne metode liječenja mogu dati rezultate kod bolesnika s blagim ili srednje teškim oblikom bolesti. One predstavljaju i dobar odabir za kontrolu simptoma SKT u tranzitornim stanjima, kao što su trudnoća, laktacija, korištenje oralnih kontracepcijskih sredstava, dok se ne ukloni etiološki uzrok za nastanak sindroma. Podaci iz literature ukazuju da 82% bolesnika sa SKT reagira na konzervativnu terapiju, ali u 80% njih tegobe će recidivirati nakon jedne godine „zahtijevajući“ kirurški zahvat. U konzervativne metode liječenja ubrajamo: imobilizaciju zgloba šake udlagama, ultrazvučnu terapiju, lasersku terapiju, oralne kortikosteroide, nesteroidne antireumatike, injekcije kortikosteroida, diuretike, modifikacije mjesta rada te jogu. Prvi korak podrazumijeva edukaciju bolesnika o potrebi poštovanja zahvaćene ruke od povećanog fizičkog opterećenja, izbjegavanje neergonomskih položaja iste, te noćno korištenje udlaga. Terapija laserom nižih snaga („low level“) u pojedinim studijama pokazala je dobar učinak, dok u drugima nije pokazala bolju učinkovitost u usporedbi s placebo. Farmakoterapija SKT prvenstveno podrazumijeva lokalnu primjenu kortikosteroida s ciljem smanjenja edema živca. Navedena metoda pruža dobar kratkoročni učinak, no za sada nema podataka o utjecaju primjene iste na tok bolesti. Navođenje igle uz upotrebu UZ omogućava

precizniju aplikaciju, te dovodi do brže rezolucije simptoma. Istraživana je i upotreba drugih tvari u obliku lokalnih injekcija: triamcinolon acetamid, prokain hidroklorid, 17- α -hidroksiprogesteron kaproat, kao i peroralna primjena palmitoiletanolamida, koji su pokazali dobar učinak na simptome i elektrodijagnostičke parametre u SKT. Akupunktura se pokazala bolja u redukciji simptoma i poboljšanju elektrofizioloških parametara u komparaciji s prednizolonom, no u usporedbi s placeboom nije pokazala bolju učinkovitost. Terapija interferencijskom strujom (stimulacija živaca niskofrekventnom strujom) u usporedbi s TENS-om i udlagom učinkovitije poboljšava funkciju, težinu simptoma i elektrofiziološke mjere. U slučaju neučinkovitosti inicijalne nehirurške terapije, preporučuje se kombinacija više modaliteta iste. Naprimjer, udlage u kombinaciji s kortikosteroidima predstavljaju metodu izbora kod bolesnika koji nemaju očitih motoričkih ispada. Indikatori vjerojatne neučinkovitosti konzervativne terapije uključuju: dugo trajanje simptoma (>10 mjeseci), trajne parestezije, narušena osjetna diskriminacija (razmak između dviju tačaka >6 mm), pozitivni Phalenov znak, produžene motorne i senzorne latencije demonstrirane na elektrodijagnostičkom testiranju.

Hirurški pristup

Operativni zahvat preporučuje se kao metoda prvoga izbora za većinu bolesnika sa SKT kod kojih postoji dokaz o aksonalnoj degeneraciji ili denervaciji. U hirurškom liječenju razlikuju se tri moguća pristupa: a) tradicionalna „otvorena“ operacija, prilikom koje se učini duži rez s prikazivanjem poprečnog ligamenta, b) kratki rez – minimalno invazivni pristup i c) endoskopski pristup. Otvorena metoda dekompresije klasičan je hirurški zahvat s odličnim postoperativnim rezultatima. Potencijalne opasnosti u slučaju radijalnije izvršene incizije su mogućnost ozljede inervacije šake, dok je ularnije izvedena incizija potencijalna opasnost za ozljedu komponenti Guyonova kanala. Rane komplikacije otvorene metode su: nekompletno presijecanje poprečnog ligamenta, neurapraksija, ozljeda NM ili ularnog živca, te ozljeda površinske arterije palmarnog luka ili ularne arterije. Kasne komplikacije su: tvrdoća ožiljka, gubitak snage hvata i rijetko refleksna simpatička distrofija i napetost fleksornih tetiva poput luka. Kako bismo smanjili postoperativne komplikacije i reducirali vrijeme boravka u bolnici, uvedeno je nekoliko modifikacija otvorene dekompresije NM. Tako, uz već opisanu vrstu incizije, razlikujemo ograničenu transverzalnu inciziju od 2 cm sa mjestom reza kao i kod klasične otvorene dekompresije. S druge strane, danas se sve češće koriste manje invazivne endoskopske tehnike uz lokalnu, regionalnu ili opću anesteziju kako bi se omogućio raniji

povratak na posao i smanjilo trajanje postoperativnog bola. Ovaj postupak skuplji je od otvorenog pristupa i nosi povećani rizik od oštećenja živca. Postoji nekoliko modifikacija endoskopske tehnike ovisno o broju pristupa u sam tunel, ali je princip dekompresije kod svih u osnovi isti. Stopa uspješnosti ove vrste operacije kreće se između 70 i 90%. U usporedbi s otvorenom klasičnom tehnikom pokazalo se da ne postoje statistički značajne razlike u postoperativnom procesu oporavka. Moguće komplikacije koje se mogu javiti prilikom izvođenja endoskopske tehnike su: parestezije NM, ozljeda površinskog palmarnog luka, refleksna simpatička distrofija, laceracije fleksornih tetiva i nekompletna dekompresija SKT.

Sindrom kubitalnog tunela

Sindrom kubitalnog tunela ili ulnarna neuropatija druga je najčešća periferna kompresivna neuropatija na gornjim ekstremitetima. Ovaj sindrom nastaje pritiskom na *nervus ulnaris* (NU) pri njegovom prolasku kroz relativno uski i plitki tunel s unutrašnje strane lakta. Kompresiju NU prvi put opisao je Osborne 1957. godine, a Feindel i Stratford su godinu dana kasnije uveli pojam „lakatni tunel“. Lakatni tunel ograničavaju lateralno čekićasta kost, medijalno piriformna kost, a palmarno fleksorni retinakulum i kratki palmarni mišić. Tim kanalom prolazi NU zajedno s ulnarnom arterijom i pripadajućim venama. Kada je lakat potpuno ispružen, živac je opušten, a što se lakat više ispruža, to je živac više istegnut i stiješnjen.

Epidemiologija i etiologija

Incidencija sindroma kubitalnog tunela iznosi 25 slučajeva na 100.000 stanovnika godišnje. Smatra se da osobe muškog spola 3–8 puta češće obolijevaju nego osobe ženskog spola. Uzroci nastanka ovog sindroma su: pretjerano oslanjanje na lakat ili dugotrajna fleksija lakta (prilikom pisanja na kompjuteru, tokom razgovora na mobitelu, podizanje tereta), ponavljajući pokreti fleksije i ekstenzije u laktu (profesionalnih sportista: tenis, golf, bacači lopte u bejzbolu), traume, istegnuća, produženi pritisak na živac tokom anestezije i neke sistemske bolesti kao dijabetes, hronični alkoholizam i malnutricija. Lokalno oštećenje nastaje akutnom traumom, rjeđe hroničnim traumatskim djelovanjem („pareza biciklista“). Usljed duže kompresije na živac, javlja se ishemija i upala koja će dovesti do disfunkcije NU i nastanka ovog sindroma. Ovisno o mjestu oštećenja, pogođene su sve motoričke ulnarne funkcije šake (duboka grana), a rjeđi je ispad senzibiliteta na jagodici malog prsta bez motoričkih ispada (površna grana). Međutim, često su oštećene obje grane, i duboka i površna.

Patogeneza

Dva su patogenetska mehanizma za nastanak sindroma kubitalnog tunela: kompresija i trakcija. Pri ekstenziji lakta poprečni presjek kanala je ovalan, dok pri fleksiji on postaje elipsoidan. Prečnik mu se smanjuje za oko 50%, što rezultira porastom intratunelarnog pritiska od 7 do 50 mmHg. S druge strane, prilikom fleksije NU dodatno se isteže za 5–8 mm. Prosječan pritisak u tunelu kod bolesnika mjeren intraoperativno iznosi 105 mmHg (normalno 17–65 mmHg). Intraneuralni i ekstraneuralni pritisci u kubitalnom tunelu najniži su pri fleksiji od 45 stepeni (optimalno za imobilizaciju). Kombinacija abdukcije u ramenu, fleksije u laktu i ekstenzije u ručnom zglobu dovode do najvećeg porasta pritiska u kubitalnom tunelu, čak 6 puta, a živac se isteže za 4,7 mm.

Klinička slika

Klinički, ovaj sindrom očituje se bolovima u inervacijskom području NU, koji se pojačavaju prilikom savijanja lakta, te poremećajima osjeta u području malog prsta i prstenjaka, kao i u dijelu podlaktice sa strane malog prsta. Vremenom dolazi do smanjenja tonusa mišića, slabljenja šake, tako da dominiraju „slabe i nespretne ruke“, često ispadanje predmeta iz ruku ili nemogućnost otvaranja poklopca na teglama. Slabost se očituje prvenstveno slabijom funkcijom prvog dorzalnog interosealnog mišića, te manje izraženom slabošću ulnarnog fleksora šake i dubokog fleksora prstiju. Tinelov znak u području ulnarnog žlijeba može biti pozitivan. Vremenom, kako napreduje slabost, postaje pozitivan i Fromentov test, odnosno bolesnik ne može zadržati list papira između kažiprsta i palca. Zbog hipotrofije mišića hipotenara i interosealnih mišića nastaje „pandžasta šaka“ kod koje je oslabljena fleksija u bazalnim falangama i oslabljena ekstenzija distalnih falangi, posebno IV i V prsta. Oštećenje NU se može stepenovati po McGowanu. Razlikuju se tri stepena oštećenja i to: 1. stepen – povremene blage parestezije, subjektivna slabost i pozitivan Tinelov znak; 2. stepen – umjerene parestezije, objektivizirana mišićna slabost i pozitivan Tinelov znak; 3. stepen – konstantno prisutne jake parestezije, slabost i propadanje mišića inerviranih od NU.

Dijagnoza

Dijagnoza ovog sindroma postavlja se na temelju anamneze, kliničke slike i elektromioneurografske analize, a u novije vrijeme sve više je u upotrebi i ultrazvuk kao slikovna metoda za prikaz kompresije NU u području kubitalnog tunela. Fleksija lakta u kombinaciji s pritiskom preko NU u trajanju od 30 sekundi najsenzitivniji je i najspecifičniji

test za sindrom kubitalnog tunela. Rutinskom motornom neurografijom NU dokazuje se usporenje brzine motornog provođenja u području lakta. Senzorna neurografija pokazuje odsutan ili reduciran površinski senzorni odgovor NU. Igljena elektromiografija pokazat će znakove parcijalne denervacije u mišićima podlaktice i šake inerviranim od strane NU. Ultrazvučni prikaz NU značajan je za dinamičko praćenje ove kompresivne neuropatije. On nam pruža mogućnost identificiranja edema NU proksimalno od mjesta kompresije, daje uvid u anatomske odnose s okolnim strukturama, te pruža mogućnost određivanja precizne lokacije kompresije, a samim tim i terapijskog pristupa. Liječenje može biti konzervativno (noćna imobilizacija lakta u ekstenziji od 45 stepeni uz pomoć lakatnog jastučića) ili hirurško (dekompresivni zahvat). Hronično oštećenje NU, a posebno kasne pareze mišića nakon traume lakatnog zgloba, apsolutna su indikacija za mikrokirurški dekompresiju živca. Operacijom se često ustanove teške promjene živca i njegove adhezije, neurinomi ili strikture, a da se preoperativno palpacijom nisu našle bitne promjene. Operativni zahvat koristan je i kod bolesnika kod kojih simptomi traju duže od jednu do dvije godine. U 70 do 80% operiranih nastupa znatno smanjenje bolova i parestezija, a u 50% bolesnika nastupi i potpuni oporavak. Najčešće kompresivne neuropatije na donjim ekstremitetima su: meralgija parestetika, sindrom peronealnog tunela i sindrom tarzalnog tunela.

Meralgija parestetika

Meralgija parestetika jedna je od najčešćih kompresivnih neuropatija donjih ekstremiteta, a nastaje pritiskom na lateralni kožni femoralni živac tokom prolaska kroz ingvinalni kanal. Naziv meralgija potječe od grčke riječi *meros* što znači *bedro*. Poznata je kao Rothova meralgija i Bernhardtov sindrom. Roth je 1895. godine dao naziv sindromu, a Bernhardt je opisao šest bolesnika s kliničkom slikom parestetične meralgije. Češće se javlja u osoba srednje životne dobi. Precipitirajući faktori za nastanak parestetičke meralgije su, u prvom redu, debljina (težina masnog omotača navlači ingvinalni ligament), dijabetes i trudnoća. Živac za vrijeme trudnoće može biti komprimiran od strane maternice, a zbog njegovog rastezanja može doći i zbog rastezanja trbušne stijenke. Pritisak na živac može nastati i zbog retroperitonealnog hematoma, tumora, apscesa psoasa ili aneurizme aorte.

U kliničkoj slici dominira jak, oštar, sijekajući bol u području anterolateralne strane bedra, a kako bolest napreduje pojavljuju se i poremećaji osjeta u navedenom području (hipestezije, hiperalgezija, alodinija). Tegobe su izrazitije noću i to pogotovo u onih osoba koje spavaju na

leđima s ispruženim nogama. Kako je riječ o senzoričkom živcu, nema ispada motorike. Kliničkim pregledom može se utvrditi hipestezija lateralne strane bedra, a ako pritisak na živac traje dovoljno dugo, mogu se naći i trofičke promjene (stanjena i sjajna koža, gubitak dlaka). Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze, kliničkog pregleda i elektromiografije. U 90% slučajeva simptomi nestaju prilikom gubitka kilograma ili prestankom nošenja uskih hlača. U težim slučajevima koriste se gabapentin, karbamazepin, fenitoin i blok aplikacija anestetika i/ili kortikosteroida. Posljednju liniju liječenja čine dekompresija ili neurektomija.

Sindrom peronealnog tunela

Sindrom peronealnog tunela ili kompresivna mononeuropatija zajedničkog peronealnog živca najčešće nastaje kao posljedica protražiranog pritiska i rastezanja živca u visini glave fibule. Javlja se kod svih dobnih grupa, uključujući i djecu. Položaj živca površno u relativno bliskom odnosu s glavicom fibule čini ga posebno osjetljivim na protražirani pritisak kod dugotrajnog sjedenja prekrštenih nogu i klečanja. Duboka grana (*nervus peroneus profundus*) obično je teže pogođena nego površna (*nervus peroneus superficialis*). Razlog za to leži u činjenici da je duboki peronealni živac smješten prema naprijed medijalno i dolazi u direktan kontakt s fibulom što ga čini osjetljivijim na pritisak i rastezanje. Provocirajući faktori za nastanak ovog sindroma su gubitak tjelesne težine, dijabetes, postojanje Beckerove ciste i nasljedna sklonost. Opisani su i spontani oblici sindroma koji nastaju bez poznatog uzroka sužavanja ulaza u tunel. Nagla inverzija stopala pri hodu po neravnom terenu napinje živac i priklješćuje ga na dno tetivnog luka dugog peronealnog mišića, pa nastaju kliničke slike koje se često pogrešno tumače kao hronična subluksacija talusa.

Klinička slika

Simptomi u obliku bola, a kasnije i pareze, javljaju se postepeno. U početku, bol se osjeća u području peronealnog tunela, potom se širi distalno u inervacijskom području zajedničkog peronealnog živca, a može isijavati i proksimalno u bedru uz izostanak bola u leđima. Osjetni deficit ograničen je na dorzum stopala, te distalni lateralni dio potkoljenice. Često su prisutne parestezije. Vremenom se razvija slabost dorzifleksije stopala, koja je, obično, maksimalna, dok je slabost vanjske everzije stopala nešto manje naglašena. Plantarna fleksija stopala i prstiju, unutarnja rotacija stopala, kao i fleksija i ekstenzija potkoljenice, te ekstenzija, abdukcija i addukcija natkoljenice u kuku su očuvane.

Dijagnoza

Dijagnoza ovog sindroma postavlja se na temelju anamneze, kliničkog pregleda (Tineov znak može se izazivati perkusijom živca u predjelu vrata fibule) i elektromioneurografije (EMNG). U novije vrijeme u upotrebi su i ultrazvuk živca u predjelu poplitealne jame, kao i magnetna rezonanca. Na osnovi EMNG analize moguće je: 1. odrediti visinu oštećenja te isključiti radikulopatiju L5, oštećenje u visini *plexus sacralis* i *n. ischiadicus* kao uzrok slabosti stopala; 2. lokalizirati oštećenje zajedničkog peronealnog živca iznad poplitealne jame u odnosu na oštećenje dubokog peronealnog živca ispod vrata fibule; 3. definirati patofiziološki proces koji je doveo do oštećenja (fokalna demijelinizacija ili aksonalno oštećenje); 4. procijeniti stepen oporavka. Iglenom elektromiografijom treba ispitati mišiće inervirane od dubokog peronealnog živca (*m. tibialis anterior*, *m. extensor digitorum brevis*), jedan inerviran površnom granom (*m. peroneus longus*), jedan mišić inerviran od strane tibijalnog živca (*m. gastrocnemius*), kao i kratku glavu *m. biceps femoris* koji prima ogranak od vlakana dubokog peronealnog živca poviše poplitealne jame. Redukcija inervacijskog uzorka, disocijacija akcijskih potencijala u pojedinom mišiću, te pojava fibrilacija u mirovanju upućuje na oštećenje inervacije ispitivanog mišića. Kod određivanja brzine motoričke provodljivosti, registracijska elektroda postavlja se na *m. extensor digitorum brevis*, a stimulacijske tačke su poviše skočnog zgloba, u visini fibule, te u poplitealnoj jami. Udaljenost između II i III stimulacijske tačke treba da iznosi 8–10 cm. Kod kompresivnih oštećenja dubokog peronealnog živca u visini fibule razvija se segmentna demijelinizacija. Distalni M potencijal registriran na *m. extensor digitorum brevis* i *m. tibialis anterior* je uredan, dok je amplituda proksimalnog M potencijala koji se dobije stimulacijom iznad poplitealne jame reducirana za oko 20 do 50%. Kod svega 5% bolesnika registrira se usporenje brzine motornog provođenja. U slučajevima aksonalnog oštećenja, M potencijal registriran na *m. extensor digitorum brevis* i *m. tibialis anterior* reducirane je amplitude, a kod težih oštećenja može biti i odsutan. Ukoliko je prisutna anatomska varijacija, *n. peroneus accesorius*, distalni M potencijal koji se dobije iznad skočnog zgloba bit će reducirane amplitude u odnosu na proksimalni. Stimulacijom iza lateralnog maleolusa dobit će se uredan M potencijal. Elektroneurografija osjetnih vlakana sprovodi se antidromnim ispitivanjem osjetnih ogranaka površnog peronealnog živca u području skočnog zgloba i dorzuma stopala. Reduciran ili odsutan neuralni potencijal SNAP znak je aksonalnog oštećenja živca. Rezultati neurografije osjetnih vlakana mogu biti uredni kod čisto demijelinizirajućeg oštećenja dubokog peronealnog živca u visini vrata fibule.

Ultrazvučnim pregledom poplitealne jame može se prikazati superficijalni peronealni živac kod osoba niže tjelesne mase.

Liječenje

Izbor terapijskog postupka ovisi o uzroku koji je doveo do oštećenja živca, kao i o stepenu oštećenja. Uklanjanje uzroka koji je doveo do oštećenja, uz adekvatan fizioterapijski tretman, najčešće dovodi do zadovoljavajućeg oporavka. Hirurški tretman preporučuje se kod prostrijelnih ozljeda, laceracija ili kontuzije živca sa koštanim fragmentima.

Sindrom tarzalnog tunela

Sindrom tarzalnog tunela nastaje kompresijom tibijalnog živca unutar koštano-vezivnog tunela koji se nalazi ispod medijalnog maleolusa. Mehanički pritisak najčešće nastaje kao posljedica frakture sa ili bez pomaka kalkaneusa, talusa ili medijalnog maleolusa. Od ostalih uzroka u obzir dolaze hormonalne promjene u trudnoći, miksedemu i akromegaliji, degenerativne promjene na nožnim zglobovima, zatim promjene na okolnim zglobovima pri amiloidozi, sklerodermiji, dermatomiozitisu, sarkoidozi i posebno u reumatoidnom artritisu. Dugotrajni mehanički podražaji pri nekim zanimanjima također mogu uzrokovati sindrom tarzalnog kanala (dugotrajno marširanje vojnika, statičko-cirkulacijski poremećaji kod konobara, trgovaca).

Kliničku sliku karakteriziraju bol i parestezije, pretežno u medijalnom dijelu tabana, te pečenje, trnci i mravinjanje u području palca te drugog i trećeg prsta. Bolesnik katkad osjeća kao da mu je stopalo stiješnjeno ili „kao da hoda po iglicama i staklu“. Bolovi se mogu širiti i proksimalno sve do bedra i dovesti do zamjene s ishijalgijom. Tegobe su češće noću ili nakon dužeg stajanja i hodanja. Objektivni znak sindroma tarzalnog tunela je Tinelov znak, koji je pozitivan kada se pri palpaciji i perkusiji tarzalnog tunela izazovu parestezije i bol u tabanu i prstima.

Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze, kliničke slike i elektromioneurografije. Rendgenska dijagnostika u smislu aksijalnih snimaka kalkaneusa može ponekad otkriti uzroke nastanka ovog sindroma. U diferencijalnoj dijagnozi ovog sindroma na prvom mjestu su spuštene svodovi stopala, Mortonova metatarzalgija, lumboischijalgija i plantarni fasciitis.

Liječenje ovisi o uzroku i može biti konzervativno i/ili operativno. Konzervativno liječenje podrazumijeva izbjegavanje hronične traumatizacije, primjenu prikladnih ortopedskih uložaka i lokalnu infiltraciju kortikosteroida s anestetikom. Lokalnu infiltraciju treba izvoditi u tački koja se nalazi na središtu spojnice medijalnog maleolusa i petne kvrge. Operativno liječenje je

indicirano ukoliko simptomi traju dugo i ne pokazuju znake poboljšanja na primijenjenu konzervativnu terapiju. Pod operativnim liječenjem podrazumijevamo dekompresiju tunela i, nakon toga, imobilizaciju u trajanju od desetak dana.

Skraćenice

SKT – sindrom karpalnog tunela

NM – *nervus medianus*

NU – *nervus ulnaris*

EMNG – elektromioneurografija

Literatura

1. Ahn DS. Hand elevation: a new test for carpal tunnel syndrome. *Ann Plast Surg* 2001; 46:120–4.
2. Amato A. Russell Neuromuscular disorders, The McGraw-Hill compaine 2002.
3. American Academy od Neurology, American Association of Electrodiagnostic Medicine, American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. Practice parameter: Electrodiagnostic studies in carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* 2002; 25: 918–22.
4. Armstrong T, Dale AM, Franzblau A, Evanoff BA. Risk factors for carpal tunnel syndrome and median neuropathy in a working population. *J Occup Environ Med* 2008; 50(12):1355–64.
5. Aroori S, Spence RAJ. Carpal tunnel syndrome. *Ulster Med* 2008; 77:6–17.
6. Atroshi I, Englund M, Turkiewicz A, Tagil M, Petersson IF. Incidence of physician-diagnosed carpal tunnel syndrome in the general population. *Arch Intern Med* 2011 23;171(10):943–4.
7. Bland JD. A neurophysiological grading scale for carpal tunnel syndrome. *Muscle Nerve* 2000; 23:1280-83.
8. Bland JD. The relationship of obesity, age, and carpal tunnel syndrome: More complex than was thought? *Muscle Nerve* 2005; 32(4):527–32.
9. Bland JD. Carpal Tunnel Syndrome. *BMJ* 2007; 335:343.
10. Brain WR, Wright AD, Wilkinson M. Spontaneous compression of both median nerves in the carpal tunnel; six cases treated surgically. *Lancet* 1947; 1:277–82.
11. Brazis P, Masdeu J, Biller J. Localisation in clinical anatomy. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2007.

12. Caliandro P, La Torre G, Aprile I, Pazzaglia C, Commodari I, Tonali P, Padua L. Distribution of paresthesias in Carpal Tunnel Syndrome reflects the degree of nerve damage at wrist. *Clin Neurophysiol* 2006; 117(1):228–31.
13. Čerimagić D. Elektroneurografska procjena pouzdanosti Wormserovoga i Phalenoyoga testa u dijagnostici sindroma karpalnoga tunela [disertacija]. Zagreb: Sveučiliste u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2012.
14. Chang MH, Wei SJ, Chiang HL, Wang HM, Hsieh PF, Huang SY. Comparison of motor conduction techniques in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Neurology* 2002; 58:1603–7.
15. Crnković T., Bilić R., Kolunda R. Sindrom karpalnog tunela – suvremena dijagnostika i liječenje. *Med Jad* 2008; 38:77–84.
16. Dang AC, Rodner CM. Unusual compression neuropathies of the forearm, part II: median nerve. *J Hand Surg Am* 2009; 34:1915–20.
17. De Smet L, Steenwerckx A, Van Den Bogaert G, Cnudde P, Fabry G. Value of clinical provocative tests in carpal tunnel syndrome. *Acta Orthop Belg* 1995; 61:1772–82.
18. De Kesel R, Donceel P, De Smet L. Factors influencing return to work after surgical treatment for carpal tunnel syndrome. *Occup Med* 2008; 58(3):187–90.
19. Diao E, Shao F, Liebenberg E, Rempel D, Lotz JC. Carpal tunnel pressure alters median nerve function in a dose-dependent manner: a rabbit model for carpal tunnel syndrome. *J Orthop Res* 2005; 23(1):218–23.
20. Durkan JA. A new diagnostic test for carpal tunnel syndrome. *J Bone Joint Surg Am* 1991; 73:535-8.
21. Eisen AA, The elektrodiagnosis of Plexopathies, 211-223 in Brown WF, Bolton CF, *Clinical Electromyography*, Butterworth Heimneman, Boston, 2002.
22. Fuller G. Focal peripheral neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74:20-4.
23. Gelfman R, Melton LJ, Yawn BP, Wollan PC, Amadio PC, Stevens JC. Long-term trends in carpal tunnel syndrome. *Neurology* 2009; 6:72(1):33–41.
24. Gell N, Werner RA, Franzblau A, Ulin SS, Armstrong TJ. A longitudinal study of industrial and clerical workers: incidence of carpal tunnel syndrome and assessment of risk factors. *J Occup Rehabil* 2005; 15(1):47–55.
25. Gelberman RH, Hergenroeder PT, Hargens AR, Lundborg GN, Akeson WH. The carpal tunnel syndrome. A study of carpal canal pressures. *J Bone Joint Surg Am* 1981; 63:380–3.

26. Gilliat RW, Wilson TG. A pneumatic-tourniquet test in the carpal-tunnel syndrome. *Lancet* 1953; 265:595–7.
27. Gilliat RW, Sears TA. Sensory nerve action potentials in patients with peripheral nerve lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1958; 21:109–18.
28. Gummesson C, Atroshi I, Ekdahl C, Johnsson R, Ornstein E. Chronic upper extremity pain and co-occurring symptoms in a general population. *Arthritis Rheum* 2003; 49:697–702.
29. Hankin FM, Louis DS. Symptomatic relief following carpal tunnel decompression with normal electroneuromyographic studies. *Orthopedics* 1988; 11:1244.
30. Hansen PA, Micklesen P, Robinson LR. Clinical utility of the flick maneuver in diagnosing carpal tunnel syndrome. *Am J Phys Med Rehabil* 2004; 83:363–7.
31. Jacobson IA, Fessell DP, Lobo Lda G, Yang LJ. Entrapment neuropathies I: upper limb (carpal tunnel excluded). *Semin Musculoskelet Radiol* 2010; 14:473–86.
32. Jarvik JG, Yuen E, Haynor DR, Bradley CM, Fulton-Kehoe D, Smith-Weller T, et al. MR nerve imaging in a prospective cohort of patients with suspected carpal tunnel syndrome. *Neurology* 2002; 58(11):1597–602.
33. Jarvik JG, Yuen E, Kliot M. Diagnosis of carpal tunnel syndrome: electrodiagnostic and MR imaging evaluation. *Neuroimaging Clin N Am* 2004; 14(1):93–102.
34. Katz JN, Stirrat CR. A self-administered hand diagram for the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Am* 1990; 15:360–3.
35. Katiirji B. *EMG in clinical practice: a case study approach*. 2nd ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2007, 214–21.
36. Keir PJ, Rempel DM. Pathomechanics of peripheral nerve loading. Evidence in carpal tunnel syndrome. *J Hand Ther* 2005; 18(2):259–69.
37. Keith MW, Masear V, Chung K, Maupin K, Andary M, Amadio PC et al. Diagnosis of carpal tunnel syndrome. *J Am Acad Orthop Surg* 2009; 17(6):389–96.
38. Kimura J. Lumbosacral plexus. In *Elektrodiagnosis in diseases of Nerves and Muscle*, Oxford University press 2001: 641–643.
39. Kimura J. *Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle*, 3rd ed. Oxford: University Press; Inc 2001. pp 720–724.
40. Kleopa KA. In the Clinic. Carpal Tunnel Syndrome. *Ann Intern Med* 2015; 1:163(5).
41. Koltzenburg M, Bendszus M. Imaging of peripheral nerve lesions. *Curr Opin Neurol* 2004; 17(5):621–6.

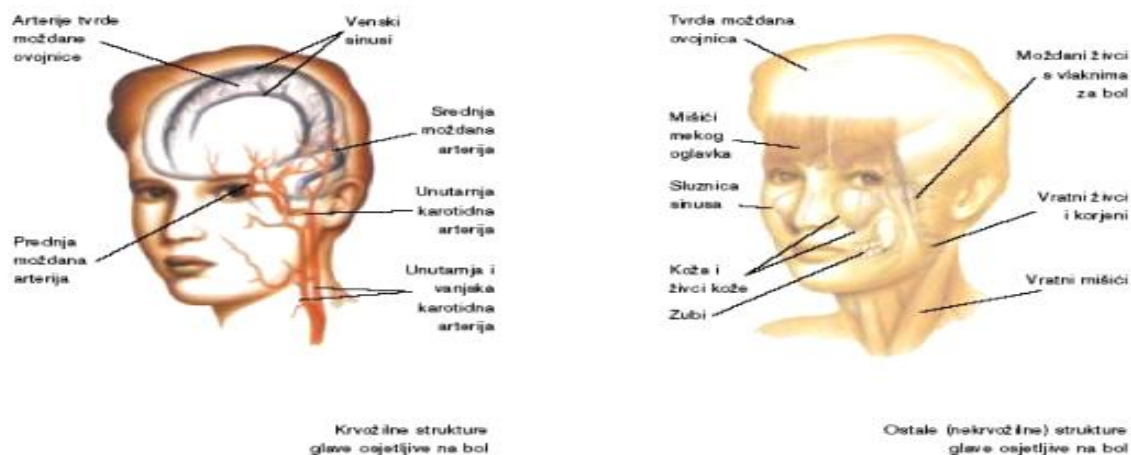
42. Kollmer J, Bendszus M, Pham M. MR Neurography: Diagnostic Imaging in the PNS. *Clin Neuroradiol* 2015; 25(Suppl 2):283–9.
43. Le Blanc KE, Cestia W. Carpal tunnel syndrome. *Physician* 2011; 83:952–8.
44. Padua L, Aprile I, Caliandro P, Carboni T, Meloni A, Massi S et al. Symptoms and neurophysiological picture of carpal tunnel syndrome in pregnancy. *Clin Neurophysiol* 2001; 112(10):1946–51.
45. Pećina M., Krmpotić-Nemanić J. Kanalikularni sindromi. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1987.
46. Pagel KJ, Kaul MP, Dryden JD. Lack of utility of Semmes-Weinstein testing in suspected carpal tunnel syndrome. *Am J Phys Med Rehabil* 2002; 81:597–600
47. Pećina M. Kanalikularni sindromi. U: Pećina M. i sur., ur. Ortopedija. 3. izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2004, str. 411–3.
48. Peer S, Bodner G, eds. High-Resolution Sonography of the Peripheral Nervous System. 2nd ed. Berlin, Germany: Springer-Verlag; 2008:71–122.
49. Preston DC, Shapiro BE. Electromyography and neuromuscular disorders, 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2005.
50. Rempel DM, Diao E. Entrapment neuropathies: pathophysiology and pathogenesis. *J Electromyogr Kinesiol* 2004; 14(1):71–5.
51. Robinson LR. Entrapment neuropathies and other focal neuropathies (including carpal tunnel syndrome). U: Pease WS, Lew HL, Johnson EW, ur. Johnson's practical electromyography. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007, str. 259–67.
52. Stoll G, Bendszus M, Perez J, Pham M. Magnetic resonance imaging of the peripheral nervous system. *J Neurol* 2009; 256(7):1043–51.
53. Thatte MR, Mansukhani KA. Compressive neuropathy in the upper limb. *Indian J Plast Surg* 2011; 44:283–97.
54. Thomsen JF, Gerr F, Atroshi I. Carpal tunnel syndrome and the use of computer mouse and keyboard: a systematic review. *BMC Musculoskelet Disord* 2008; 9:134.
55. Tubbs RS, Marshall T, Loukas M; Shoja MM; Cohen-Gadol AA. The sublime bridge: anatomy and implications in median nerve entrapment. *J Neurosurg* 2010; 113:110–2.
56. Yoshida A, Okutsu I, Hamanaka I. A new diagnostic provocation test for carpal tunnel syndrome: Okutsu test. *Hand Surg* 2010; 15:65–9.

Glavobolje

Biljana Kojić, Svjetlana Mujagić, Nerimana Suljkanović

Uvod

Pod glavoboljom se podrazumijeva bol u glavi, koji može biti trajni ili povremeni, rijetki ili učestali, difuzni (zahvata cijelu glavu) ili lokalizirani. Jedan je od najčešćih simptoma s kojima se susrećemo u svakodnevnom životu, ali vrlo često i pr pratni simptom mnogih bolesti. Glavobolja (*cephalalgia*, grčka riječ) je bol ili bolna senzacija u predjelu glave i dijelova vrata koji u odnosu na svoj nastanak i trajanje, može biti akutni ili hronični. Iako je nekada prateći simptom druge bolesti, često je glavobolja bolest za sebe. Glavobolja je jedno od najčešćih neuroloških stanja zbog kojeg pacijenti dolaze u hitnu neurološku službu. Procjenjuje se da oko 50% svjetskog stanovništva ima glavobolju što nam pokazuje da je glavobolja na prvom mjestu u prevalenciji bola. Tokom života, 90% ljudi doživi neku vrstu glavobolje, a svega oko 5% ovih osoba obraća se ljekaru za pomoć. Prema nekim istraživanjima, predstavlja sedmi vodeći uzrok posjete ljekaru. Smatra se da 15–20% svih ljudi pati od glavobolje trajno ili povremeno. Pojava glavobolje najčešća je u dobi između 25. i 65. godine života, češća je u žena, u urbanoj populaciji i populaciji razvijenog svijeta, te u osoba čije zanimanje zahtijeva boravak u zatvorenim prostorijama sa sjedenjem, psihičkim naporom i pojačanom koncentracijom. Glavobolja može nastati samo u onim strukturama glave koje imaju završetke živaca koji registri raju bolni podražaj. Kost i, meke moždane ovojnice i samo moždano tkivo nemaju mogućnost signalizacije osjeta bola. Strukture u glavi koje su osjetljive na bol su brojne: koža i potkožno tkivo, mišići, tetive i aponeuroze, velike arterije, vene i venski sinusi, periost, zubi, očne strukture, sluznice u ustima, nosu i paranazalnim šupljinama, dijelovi tvrde moždanice, duplikature dure i duralni sinusi, senzitivni kranijalni nervi te pripadajući gangliji (slika 1).



Slika 1. Strukture koje registriraju bolni podražaj

Primarne glavobolje

To su glavobolje koje su klinički i fenomenološki izdvojene u odnosu na potencijalna druga oboljenja koja ih mogu provocirati. U tom smislu, one mogu imati jasnu nasljednu osnovu, ali kod mnogih to nije svakako moguće utvrditi. Ujedno, najveći broj glavobolja od koje pati cijela ljudska civilizacija upravo ima porijeklo primarnih glavobolja. Ponovna pojava istog tipa glavobolje je, uglavnom, osobina primarnih glavobolja koje se prema učestalosti ataka dijele na epizodične i hronične. Tu spadaju: migrena, glavobolja tenzijskog tipa, kluster glavobolja i ostale primarne glavobolje. Od primarnih glavobolja tenzijska glavobolja je najčešća, migrena najoneosposobljavajuća, a kluster glavobolja je najrjeđa.

Migrena (franc. *migraine*)

To je glavobolja koja se karakterizira raznim kombinacijama neuroloških, gastrointenstinalnih i autonomnih promjena. Sama riječ je grčkog porijekla i ima značenje bola u jednoj polovini glave. Od drugih primarnih i sekundarnih glavobolja razlikuje je klasičan skup simptoma koji obuhvata jednostranu i žestoku, pulsirajuću glavobolju, mučninu, povraćanje, fotofobiju, fonofobiju i osmofobiju, kao i prolazne neurološke simptome koji se označavaju terminom *aura*. Ima tendenciju ponavljanja na identičan ili gotovo identičan način i koja može da bude veoma intenzivna. Psihološki stres i fizičke povrede mogu da budu okidač ili da povećaju učestalost već postojeće migrenske glavobolje. Nekada je vrlo teško odrediti mjesto glavobolja, pogotovo ako znamo da se bol „projektira“ putem projekcije nerva koji ga prenosi, tako da vrlo često lokalizacija bola može i da „zavara“ mjesto porijekla bola. Ipak, ono što je tipično

za migrenu, jeste da najčešće boli jedna polovina glave, primarno predio sljepoočnice, a bol ima karakteristiku pulsirajućeg.

Epidemiologija migrene

Ova glavobolja najčešće se javlja između 12. i 45. godine života, s povećanjem broja i intenziteta napada između 35. i 40. godine, upravo u profesionalno najproduktivnijem periodu života. Češće se javlja u žena nego muškaraca. Postoje različiti podaci o učestalosti migrene. Epidemiološke studije pokazuju da je godišnja incidencija migrene 370 na 100.000 osoba, a prevalencija 10–12% u populaciji ekonomski razvijenih zemalja i to 4.8% kod muškaraca i 14.6% kod žena. Tokom djetinjstva, prevalencija migrene jednaka je kod oba spola. Od puberteta, migrena je 2–3 puta češća kod žena. Pod uticajem hormona, incidencija migrene raste u menarhi i tokom menstruacije, a pada tokom trudnoće i menopauze. Napadi najčešće traju oko 24 sata, a 53% migrenskih bolesnika u toku intenzivnih glavobolja nisu sposobni da obavljaju svakodnevne aktivnosti. Čak 31% pacijenata je zbog migrenskih ataka izgubilo najmanje jedan radni dan na poslu ili školi u prethodna tri mjeseca, 51% pacijenata ima smanjenje radne i školske produktivnosti za preko 50% u toku migrenskih napada, a 66% migrenskih bolesnika s tri i više napada mjesečno boluje od depresije.

Etiopatogeneza migrene

Etiologija migrene nije do kraja razjašnjena. Nastanak migrenske glavobolje pripisuje se genetskim faktorima i faktorima sredine, a najprije se misli na neurovaskularne poremećaje. Glavna teorija nastanka migrene predstavlja povećanu nadražljivost potiljačnih dijelova moždane kore i uticaj ovog neurogenog poremećaja na krvne sudove moždanih ovojnica i dijelova korteksa. Prvo nastupa kratkotrajan spazam, zatim i dilatacija krvnih sudova, praćena njihovom povećanom propustljivošću i prelaskom tečnosti u okolinu krvnog suda. Međutim, ne utiču samo genetski faktori na nastanak migrene već i depresija, anksioznost, bipolarni poremećaji, kao i mnogi drugi biološki uzročnici.

Faktori koji utiču na sklonost pojedinca ka migrenskoj glavobolji

1. **Genski faktori.** Istraživanja na blizancima pokazala su da i do 50% šansi za nastanak migrenske glavobolje predstavljaju genetski faktori i obično ovakvo stanje podrazumijeva pojavu aure prije glavobolje. Postoji jasna povezanost između mutacije u alfa podjedinici P/Q kalcijevih kanala čiji se gen nalazi na 19 hromozomu i obiteljske hemiplegične migrene, te polimorfizam gena koji kodira D2 dopaminski receptor (DRD) na 11. hromozomu u značajnom procentu bolesnika koji imaju migrenu s aurom. Moguća povezanost kanalopatije i hemiplegične migrene jedan je od mogućih patogenetskih mehanizama koji su u podlozi svih migrenskih glavobolja.
2. **Pomankanje magnezija.** Tokom migrenskog napada, snižena je koncentracija Mg u mozgu (magnetska spektroskopija), a Mg je inhibitor glutamatnih receptora, tako da njegov nedostatak dovodi do ekscitiranosti ovih receptora.
3. **Eksitatorne aminokiseline.** Povećana je koncentracija aspartata i glutamata kod pacijenata s migrenom s aurom, što ukazuje na ekscitaciju kod ovih pacijenata.
4. **Neurofiziološke promjene** između migrenskih napada ukazuju na poremećaj habituacije, što će se reflektirati na rezultate mjerenja vidnih i slušnih evociranih potencijala, EMG i transkranijalne magnetne stimulacije (što se povezuje s migrenskom aurom).
5. **Os hipotalamus hipofiza i dopaminergični sistem.** 25% bolesnika 24 sata prije napada migrene osjeća euforiju, razdražljivost, depresiju, glad, žeđ itd., što se može povezati s hipotalamičkom aktivnošću. Jedan broj bolesnika i zijeve u prodromalnom stadiju, što je posljedica aktivnosti dopaminergičkog sistema (smanjenja koncentracije dopamina).
6. **Opioidi i endogena kontrola puta bola.** Endogeni opioidi (B endorfini, encefalini, dinorfini) smatraju se inhibitornim neurotransmiterima koji se oslobađaju u interneuronima CNS-a i reguliraju put bola. Smatra se da je kod pacijenata koji imaju migrenu postoji disfunkcija regulacije puta bola jer su skloniji i drugim glavoboljama u tom dijelu.
7. **Podražaj (precipitirajući faktori)** za razvoj migrenskog napada su brojni: stres, menstruacija, kontraceptivne pilule, pretjerano zamaranje, nenaspavanost, pušenje, određeni mirisi itd.
8. **Hrana** može biti jedan od uzročnika (crno vino, neke vrste sira, čokolada) ali jasno

objašnjenje ne postoji. Najčešće je riječ o hrani koja se konzumira nakon perioda fermentacije ili drugih oblika tehnološke obrade. Smatra se da neka vrsta hrane utiče negativno na hormone kod pojedinih osoba i da time doprinosi nastanku migrenske glavobolje.

Postoji više hipoteza o patogenezi migrene: *vaskularna*, *neuralna*, te najnovija hipoteza *trigeminovaskularnog sistema*.

1. Prema vaskularnoj hipotezi, auru i prateće neurološke simptome pokreće vazokonstrikcija intrakranijalnih, a migrensku glavobolju vazodilatacija ekstrakranijalnih krvnih sudova.
2. Neuralna hipoteza pretpostavlja da migrena nastaje kao posljedica depresije kortikalne aktivnosti ispred koje se širi talas povećane kortikalne aktivnosti.
3. Hipoteza trigeminovaskularnog sistema pretpostavlja da aktivacija jedra nervusa trigeminusa u meduli dovodi do otpuštanja vazoaktivnih neuropeptida, koji, onda, pokreću aseptičnu perivaskularnu upalnu reakciju koja dovodi do aktivacije nocioptora u zidovima krvnih žila i nastanka bola. Trigeminalni živac odgovoran je za prienos bola iz gornjeg dijela tentorija te prednje i srednje moždane jame, uključujući i distalne dijelove srednje moždane arterije. Većina impulsa prenosi se preko njegove oftalmičke grane, kojoj se pridružuju i parasimpatička vlakna *ganglion pterigopalatinum*, koja vode podražaje iz proksimalnog segmenta srednje moždane arterije. Podražaji iz intrakranijalnog dijela unutrašnje karotidne arterije i prednje cirkulacije prenose se preko kavernoznog pleksusa koji sadržava vlakna trigeminalnog živca i autonomna vlakna. Jedan dio vlakana iz kavernoznog pleksusa udružuje se sa VI moždanim nervom i ta vlakna prenose bol iz stražnje cirkulacije, bazilarne i vertebralne arterije. Podražaje iz područja srednje meningealne arterije prenose pretežno druga i treća grana trigeminalnog nerva, dok iz donjeg dijela tentorija istražnje lobanjske jame prenose gornja tri korijena vratnih nerava te se reflektira u područje gornjeg dijela vrata i okcipitalno. Budući da se podražaji iz manjeg dijela tvrde moždane ovojnice lobanjske jame prenose preko IX nerva mogu se projicirati u zadnji dio ždrijela ili uho. Utvrđen je i poremećaj metabolizma mitohondrija, nivoamagnezija u stanici te poremećaj tipa P neuronalnih kalcijevih kanala koji moduliraju otpuštanje ekscitatornih neurotransmitera i 5 hidroksitriptamina koji je predisponiran za migrensku napadaje. Po teoriji neurogene upale, u samom migrenskom napadu glavno je zbivanje

upala u stijenci krvne žile što dovodi do ektravazacije nociceptivnih susptancija, a to uzrokuje zadebljanje stijenke i dilataciju glatkih mišićnih stanica. Otpuštanje vazoaktivnih neuropeptida uzrokuje depolarizaciju trigeminalnih perivaskularnih aksona, što uzrokuje bolni podražaj.

Klinička slika migrene

Radi se o ponavljajućim napadima pulsirajuće glavobolje praćene mučninom i povraćanjem u trajanju od 4 do 72 sata, najčešće prilikom pokreta glave ili fizičke aktivnosti, uz osjetljivost na jako svjetlo i buku, što je ponekad praćeno kombinacijom drugih neuroloških simptoma. Migrena dostiže svoj vrhunac u prvih dvanaest sati od pojave bola i potom postepeno slabi. Međutim, ovaj bol može da potraje i do 72 sata. Migrena se može podijeliti u dva podtipa – migrenu bez aure (koja je najčešća – oko 80% svih bolesnika s migrenom i koja se označava kao „obična migrena“) i migrenu s aurom („klasična migrena“, 20% bolesnika s migrenom). Migrenu bez aure karakterizira najčešće hemikranija ili rjeđe locirana ili obostrana (difuzna) glavobolja. Klinička slika migrene podrazumijeva tri ili četiri faze – prodromalna faza, faza aure (u migreni s aurom), faza glavobolje i završna faza. Svaka četvrta osoba koja boluje od migrene ima migrenu s aurom.

1. **Prodromalna faza** je izraz funkcionalnih poremećaja na nivou hipotalamusa. Pojavljuje se u oko 60% osoba s migrenom, satima ili danima prije nastanka glavobolje u vidu promjene raspoloženja (euforija, depresija), preosjetljivosti, unutrašnjeg nemira, hiperaktivnosti, slabljenja koncentracije, zijevanja, pospanosti, pojačane želje za hranom ili pak gubitkom apetita, pojačanom žeđi, hiperaktivnošću, osjećajem stezanja u vratu, učestalim stolicama ili opstipacijama, učestalim mokrenjem. Oko dvije trećine osoba koje pate od migrene imaju neke od navedenih prodroma, a najčešće se isti prodromi javljaju kod pojedinih bolesnika prije svakog napada glavobolje.
2. **Auru** predstavljaju simptomi koji obično prethode i gube se s početkom migrenske glavobolje. Ona je uvod u glavobolju i pojavljuje se u 15–30% oboljelih s migrenom. Ispoljava se kao prolazni neurološki poremećaj. Traje različito dugo – od 5 do 60 minuta u vidu vidnih skotoma (najčešće tzv. scintilirajući skotomi, skotomi sa svjetlećim rubom) ili pojave cik-cak linija. Mogu se pojaviti i različiti osjetni fenomeni – migrirajuće parestezije, olfaktorne halucinacije, poremećaj govora u vidu dizatrije ili afazije, te promjene stanja svijesti tipa *deja vu* ili stanja slična transu. Jačina bola, njegovo trajanje i učestalost napada zavise od više faktora. Bol se pogoršava s fizičkom

aktivnošću. Aura obično traje od nekoliko minuta do sat vremena prije glavobolje, a nekada je moguće da se javi i bez prateće glavobolje. Većina ljudi koji imaju migrene s aurom imaju i epizode migrena bez aure.

3. **Treća ili druga faza migrene** podrazumijeva fazu glavobolje koja se javlja u bilo koje doba dana ili noći, a najčešće budi pacijenta pred zoru. Traje od četiri do 72 sata i lokalizirana je obično na jednoj strani. Pulsirajućeg je karaktera, srednje jakog do vrlo jakog intenziteta i pojačava se pri naprezanju. Bol je praćen mučninom i povraćanjem. Pogoršava se na svjetlosti (fotofobija), uz glasne zvukove (fonofobija), a ponekad i mirisima (osmofobija). Pacijenti teže ka mirovanju i izolaciji.
4. **Četvrta ili treća faza** je završna faza kada se većina bolesnika osjeća iscrpljeno i umorno. Zanimljivo je da se neki bolesnici nakon napada osjećaju izuzetno dobro i mogu biti vrlo kreativni.

Dijagnoza migrene

Dijagnoza u prvom redu zavisi od anamnestičkih podataka dobijenih od pacijenta koji ukazuju na postojanje ponavljanih identičnih ili gotovo identičnih ataka glavobolje navedenih karakteristika, a ovo se dopunjuje neurološkim pregledom i eventualno potrebnom dodatnom dijagnostikom (laboratorijske analize, oftalmološki pregled EEG, TCD, CDS MAV i *neuroimaging* metode: CT i NMR endokranijuma).

Liječenje migrene

To podrazumijeva, prije svega, njeno blagovremeno dijagnosticiranje, što nije uvijek slučaj, a potom, davanje bolesniku s glavoboljom dovoljno objašnjenja o njenoj prirodi i šta se može očekivati od raspoložive terapije. S obzirom na to da migrena može predstavljati veoma veliki problem, pa čak i da bude predznak „tihog moždanog udara“, veoma je bitno na vrijeme je prepoznati i na adekvatan način liječiti. Inače, liječenje se može podijeliti na liječenje akutnog napada i profilaktičku terapiju. Napade treba liječiti brzo. Prije negoli se krene s akutnim liječenjem, važno je razlučiti o koliko se teškom tipu ataka migrene radi.

Nespecifična terapija

Pri akutnom liječenju migrenskih napada, postoje nespecifični analgetici (nesteroidni protuupalni lijekovi, opioidi, kombinacije) i specifični lijekovi (triptani, ergot alkaloidi i

njihovi derivati). Nespecifični lijekovi dovode do liječenja bola i u drugim bolnim stanjima, dok specifični lijekovi za liječenje migrene nisu učinkoviti u drugim bolnim stanjima.

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL) i neopioidni analgetici: analgetici, nesteroidni protuupalni lijekovi i acetilsalicilna kiselina djeluju na način inhibicije sinteze prostaglandina te mogu uticati na periferne receptore i otpuštanje medijatora upale. Najučinkovitijima su se pokazali acetilsalicilna kiselina, nesteroidni protuupalni lijekovi, ibuprofen i diklofenak.

Blagi analgetici: određeni postotak bolesnika s migrenom upotrebom blagih analgetika može ublažiti glavobolju. Od NSAID učinkovitim su se pokazali ibuprofen (od 400 do 1200mg), naproksen (750–1250mg), diklofenak (50–100mg) i aspirin 500–1000mg. Ako su oni neučinkoviti, treba pokušati s triptanima. Također, postoje fiksne kombinacije ASA, paracetamola i kofeina te aspirina i metoklopramida koje su također učinkovite u liječenju migrenskih ataka. Pravilo je da se navedeni lijekovi primijene što prije. Analgetici i NSAIL kontraindicirani su u pacijenata s hemoragičnom dijatezom, poremećajem koagulacije, ulkusom želuca ili duodenuma, lezijom jetre ili bubrežnom insuficijencijom. Određeni NSAIL kontraindicirani su u pacijenata s kongestivnim srčanim zatajenjem. Svi navedeni lijekovi (osim paracetamola) kontraindicirani su u trudnoći, posebno u prvom trimestru. ASA je kontraindicirana u djece mlađe od 16 godina zbog moguće pojave Reyevog sindroma. **Nuspojave:** gastrointestinalne tegobe, somnolencija, astenija, poremećaji u krvnoj slici, osip, urtikarija te rijetko anafilaktična reakcija. Opioidi su učinkoviti ukoliko napadi ne odgovaraju na jednostavne analgetike. U akutnom napadu primjenjuju se i kortikosteroidi (dexamethason 4 mg +25% otopina *glucosae* i.v.) mada su rezultati istraživanja o ulozi kortikosteroida kontradiktorni.

Specifična terapija

Triptani su revolucionarno otkriće u liječenju migrene. Otkriće molekule sumatriptana označava konačni uspjeh u potrazi za serotoninergičkim sredstvom sa selektivnom vazokonstriksijskom aktivnošću na kranijalnim krvnim žilama – pretpostavljenim ciljnim mjestom migrenskog bola. Još od 1960. godine uočila se da vazokonstrikcija izazvana serotoninom, ergotaminom ili noradrenalinom umanjuje simptome migrene, te da nivo serotonina u trombocitima pada tokom migrenskog napada. Zbog nuspojava serotonina, krenulo se u potragu za agonistima 5 HT- receptora. Iako su lijekovi poput dihidroergotamina i ergotamina pokazali nedvosmisleno učinkovitost u liječenju migrenske glavobolje, njihova je neselektivnost bila uzrok niza nuspojava, što je ograničavalo njihovu primjenu. Strukturno

blizak serotoninu, sumatriptan je pokazao izrazitu selektivnost za 5 HT 1b receptore. Dakle, triptani su specifični agonisti 5 HT 1B i 1D receptora. Aktivacijom 5 HT 1B receptora koji su smješteni na meningealnim krvnim žilama, dovodi do snažne konstrikcije. Istovremeno djeluju na 5HT 1D receptore koji se nalaze – presinaptičke inhibitorne receptore na osjetnom dijelu trigeminalnog nerva inhibiraju i aseptični perivaskularni upalni odgovor izazvan stimulacijom trigeminalnog gangliona. Inhibicijom otpuštanja neuropeptida (za kalcitonin vezani peptid) smiruju neurogeni upalu. Noviji podaci pokazuju da djeluju i na 5 HT 1 F receptore, koji su uključeni u prenošenju bolnih informacija iz neurokranijuma do jezgre trigeminusa. Triptani djeluju poticanjem izlučivanja vazoaktivnih tvari i posljedično uzrokuju vazokonstrukciju krvnih žila mozga uz blokiranje puteva bola u moždanom stablu. Navedeni lijekovi učinkoviti su u liječenju srednje teškog do teškog migrenskog napada, ili u napada kod kojeg nije došlo do poboljšanja nakon primjene nespecifičnih analgetika. Triptani utiču i na glavobolju te na prateće simptome kao što su foto/fonobija i mučnina i/ili povraćanje. Njihova primjena preporučuje se što ranije u ataci glavobolje. Smatra se da su triptani učinkoviti u liječenju čak 60% napadaja koji ne prolaze na primjenu NSAIL. Triptani koji se koriste u liječenju migrene su: sumatriptan 25, 50, 100 mg – *per os* 25 mg – supositoriji 10, 20 mg – nosni sprej 6 – supkutano zolmitriptan 2.5, 5 mg – *per os* 2.5, 5 mg – nosni sprej, naratriptan 2.5 mg *per os*, rizatriptan 10 mg *per os*, almotriptan 12.5 mg *per os*, eletriptan 20.40 mg *per os* ifrovatriptan 2.5 mg. Od 2008. godine na tržištu se može naći i kombinirani oralni pripravak sumatriptana i naproksena 85mg/100mg, pod imenom treximet. Triptani su kontraindicirani u pacijenata s ishemijskom miokardom, prethodnim infarktom miokarda, vazospazmom koronarnih krvnih žila (Call-Flemingov sindrom, kod osoba koje su dugo koristile triptane, nagli angiospazam i simptomi nalik na SAH), nekontroliranom hipertenzijom, WPW sindromom, određenim srčanim aritmijama, u pacijenata s prethodno prethodnim MU ili TIA, bazilarnom ili hemiplegičnom migrenom, perifernom vaskularnom bolešću te u pacijentica koje su trudne i doje. Nuspojave: parestezije, bol u prsima, mučnina, umor.

Profilaktička terapija migrene

Smatra se uspješnom ako je učestalost migrenskih napada smanjena na 50% u prvih 3 mjeseca liječenja. Ova terapija podrazumijeva kontinuirano svakodnevno uzimanje lijekova za koje je dokazano da stabiliziraju patogenetske mehanizme migrene i na taj način smanjuju učestalost migrenskih napada. Indikacije za ovu terapiju sprovode se u oko 5 do 10% oboljelih. Liječenje treba započeti u niskoj dozi, po mogućnosti kao monoterapiju. Lijekovi koji se primjenjuju u

profilaksi dijele se na pet kategorija. Lijekovi koji imaju dokumentiranu visoku uspješnost: beta-adrenergički antagonisti, triciklični antidepresivi, te antikonvulzivna sredstva tipa valproata i sl.

1. Mehanizam djelovanja B blokatora nije u potpunosti jasan. Efikasni su propranolol, timolol, atenolol te metoprolol. Terapiju treba početi najnižim dozama, npr. propranolol 40 mg u dvije doze, a potom povećavati. Od tricikličnih antidepresiva amitriptilin u početnoj dozi od 10 mg uvečer. Propranolol je učinkovitiji kod pacijenta koji imaju migrenu, a amitriptilin kod pacijenata s migrenom i tenzijskom glavoboljom. Od antikonvulziva daju se: valproat, karbamapezin od 600 do 1200 mg na dan. Gabapentin 600–1800 mg u studiji je pokazao smanjenje učestalosti migrene za 50% kod trećine pacijenata.
2. Lijekovi sa manjim uspjehom i blagim nuspojavama: NSAID, SSRI, antagonisti Ca kanala, gabapentin itd.
3. Ostale grupe, s manjom uspješnošću ili bez dokaza, a s nuspojavama: vitamin B2, Mg kao nadomjesna terapija, koenzim Q 10, botulinum toksin u razmacima od 3 do 4 mjeseca od 50 do 100 jedinica raspoređeno na mišiće glave i vrata (multicentrična, dvostruko slijepa studija nije pokazala učinkovitost).
4. Inovativna preventivna CGRP monoklonalna antitijela – erenumab i. m. 70–140 mg x 1 mj.

1. **Pri akutnom napadu** migrene potrebno je upotrijebiti lijekove koji nemaju nuspojave ili će imati minimalne nuspojave u terapijskoj dozi:
2. **Blagi do srednje teški napad migrene:** preporučuje se primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova ili kombinacija aspirina, paracetamola i kofeina. U slučaju pojave mučnine primjenjuju se antiemetici, najčešće metoklopramid i domperidon (kod odraslih metoklopramid 10 mg). U slučaju daljnjeg bola, mogu se primijeniti triptani.
3. **Srednji ili teški napad migrene** – koriste se specifični lijekovi (triptani, dihidroergotamini).
4. **Migrenski status:** pacijente u ovom slučaju treba zadržati u hitnoj službi ili hospitalizirati.

Lijekovi za prevenciju migrenoznih napada prema nivou dokaza A

1. Beta-blokatori: metoprolol 50–100 mg i propranolol 40–240 mg.
2. Blokatori kalcijevih kanala: flufnazerin 5–10 mg,
3. Antidepresivi: valproat 500–1800 mg i topiramat 25–100 mg.

Lijekovi za liječenje akutnog napada migrene prema nivou dokaza A

ASA 500–1000 mg per os, ibuprofen 200–800 mg, naproxen 500–1000 mg, diklofenak 50–100 mg i paracetamol 1000 mg *per os*.

Nefarmakološke metode u tretmanu migrene: bihevioralne tehnike, individualna psiho terapija, hipnoza, fizikalna terapija (akupunktura, TENS). Današnjim lijekovima ne možemo uvijek potpuno izliječiti migrenu, ali možemo postići zadovoljavajući učinak time što se glavobolje javljaju rjeđe i napadi nisu tako jaki.

Klaster glavobolja (*cluster* glavobolja)

To je najrjeđa primarna glavobolja. Karakterizira se intenzivnim i neizdrživim atacima pulsirajućeg bola oko jednog oka, koju karakteriziraju napadi (engl. *cluster*), s tendencijom periodičnog ponavljanja nakon slobodnog intervala. Ako klasteri traju od 7 dana do 1 godine, a odvojeni su periodom bez bola najmanje mjesec dana, to je epizodični oblik glavobolje. Hronični klaster javlja se u 15% bolesnika s periodom bola koji traje više od godinu dana i s vrlo kratkom ili nikakvom remisijom. Jedna je od rjeđih oblika glavobolje.

Epidemiologija

Prevalenca ove glavobolje je manja od 1% (8–10% svih periodičnih glavobolja), a značajno više pogađa muškarce nego žene (jedan od 1000 muškaraca i jedna od 6000 žena). Uglavnom se javlja u tridesetim i četrdesetim godinama života.

Etiologija *cluster* glavobolje

Do sada nije dovoljno poznata. Postoji izvjesna genetska predispozicija (među srodnicima u Evropi 7–20%), a pretpostavlja se da je najvjerojatniji uzrok paroksizmalna abnormalna aktivnost hipotalamusa koja dovodi do hipersenzitivnosti anticepcijskog sistema, naročito u trigemino-vaskularnom kompleksu, te dolazi do prolaznog poremećaja u autonomnom nervnom sistemu. Ovu glavobolju često povezuju s promjenom vremena. Počinje se

pojavljivati u mlađoj i srednjoj životnoj dobi. Konzumacija alkohola može precipitirati napad, ponekad snažni mirisi i pušenje. *Cluster* se može javiti i nakon stresa, predugog spavanja, vrućine itd.

Klinička slika *cluster* glavobolja

Osnovna karakteristika ove glavobolje su napadi koji se javljaju u nizu (klaster napadi), obično u isto vrijeme tokom godine, jedan do tri puta dnevno ili često noću u isto vrijeme, (u rasponu od jednog napada u dva dana do osam napada dnevno) u trajanju od 15 minuta do 180 min. Nakon perioda s glavoboljama, koji najčešće traju 6–12 nedjelja, slijedi vrijeme bez bola (remisija), koji može različito da traje, od nekoliko mjeseci do nekoliko godina. Neki bolesnici imaju histaminske glavobolje bez remisije. Bol je unilateralni i skoro uvijek na istoj strani glave u području supraorbitalne regije i/ili područja oka, s mogućim širenjem u područje sljepoočnice i gornje vilice. Bolesnici opisuju bol kao žareći, probadajući ili svrdlajući. Vrlo je jak i javlja se češće noću nego danju. Karakteristični su pridruženi autonomni i vegetativni simptomi, najčešće u vidu suženja i konjunktivalnih injekcija, potom ptoza, Hornerovog sindroma, začepljenja nosnica ili rinoreje. Rijetko može biti prisutna bradikardija, mučnina i pojačano znojenje. Simptomi su prolazni, a Hornerov sindrom je reverzibilan. Nasuprot bolesnicima s migrenom, ovi bolesnici ne povlače se pri napadu i ne miruju. Katkada imaju i suicidalne ideje. Atipični *cluster* je s aurom, hemiplegični *cluster*, *cluster* bez glavobolje ili bez autonomnih simptoma. Periorbitalni bol nema jasan patofiziološki supstrat. Bol se javlja i kod pacijenata s enukleacijom. Novija ispitivanja pomoću PET-a upućuje da je bol središnjeg porijekla te veću aktivaciju ipsilateralnog hipotalamusa, što objašnjava epizodičnost. Na to ukazuje i smanjenje koncentracije testosterona kod muškaraca za vrijeme napada, kao i promjena 24-satne produkcije melatonina. Vjerovatno su i autonomni simptomi posljedica aktivacije hipotalamusa.

Liječenje *cluster* glavobolje

Profilaktička terapija

Ona podrazumijeva svakodnevno uzimanje lijeka kako bi se umanjio intenzitet i učestalost glavobolja. U sprečavanju i skraćivanju *cluster*a najbolje rezultate pokazala je primjena *verapamila* kalcijev blokator –u dozi od 2 do 3 puta 120 mg na dan uz kontrolu EKG-a. Maksimalna doza *verapamila* je 600–800 mg uz kontrolu EKG-a. Nuspojave *verapamila* uključuju: hipotenziju, bradikardiju, konstipaciju i periferne edeme. Da bi se spriječila pojava

navedenih nuspojava, važno je postupno uvoditi lijek (preporučena početna doza je 120 mg/dan).

Primjenjuje se Ergotamin tartarat 1–2 mg *per os* u prevenciji noćnih napada, metisergid, melatonin 6–9 mg navečer, GON blokada itd.

Kortikosteroidi se također prepisuju u liječenju *cluster* glavobolje. Dovode do remisije, smanjene učestalosti i intenziteta bola. Najčešće se daje (npr. prednizon 50–60 mg tokom 3–5 dana, a potom smanjivanje doze za 10 mg svakih 3 dana do isključenja, ukupno 3 sedmice ili dexazon 2x4 mg tokom dvije sedmice a potom 1x4 mg kroz tri sedmice). Davanje kortikosteroida nije preporučljivo dugotrajno koristiti.

Litij je treća vrsta lijeka koja se može koristiti jer postiže dužu remisiju i s čijom primjenom treba biti oprezan zbog nuspojava (tremor, proljev, konfuzija, leukocitoza). Ako se litij i primjenjuje češće se koristi u manjim dozama uz verapamil. Početna doza je 300 mg, do 900 mg na dan. Koncentracija litija u serumu ne bi trebala biti veća od 1.2 mmol/l.

Antiepileptici: od antiepileptika se najčešće primjenjuju valproat i topiramata. Valproat se primjenjuje u dozi 500–2000 mg u dvjema podijeljenim dozama, a topiramata 50–200 mg dvjema podijeljenim dozama.

Preporuka za akutno i preventivno liječenje *cluster* glavobolje prema nivoima dokaza A

1. Akutni napad *cluster* glavobolje: inhalacija 100% kisikom – 7 litara/min tokom 10–15 min. Obično nakon 30-tak minuta dolazi do smanjenja bola u 60% pacijenata. Sumatriptan 6 mg supkutano, sumatriptan 20 mg nazalno izomitriptan 5–10 mg nazalno.
2. Preventivno liječenje *cluster* glavobolje: verapamil i kortikosteroidi.

Glavobolja tenzijskog tipa

Najčešći je oblik primarne glavobolje. Glavobolje tenzijskog tipa su se ranije zvale psihomiogene, mišićne kontrakcijske, stresne glavobolje ili obične glavobolje. S gledišta fiziološkog aspekta, česti tzv. *triggeri* za ovu vrstu glavobolje su: stres, glad i premor. Glavobolja tenzijskog tipa obično se ispoljava kao tupi bol u vidu pritiska ili stezanja oko glave „poput obruča oko glave“, bez aure i pratećih simptoma, kao što je npr. mučnina, fonofobija. Bol je obostrano lokaliziran, nije pulsirajući, manje-više stalnog kvaliteta, blago do umjerene težine, s čestim pogoršanjima krajem dana, te izostankom pogoršanja u toku

uobičajenih fizičkih aktivnosti. **Kod tenzijske glavobolje** boli cijela glava, bol je kontinuiran, obručnog tipa, mada je nekada i jednostran.

Etiologija tenzijske glavobolje

Uzrok nastanka tenzijskih glavobolja nije dovoljno razjašnjen. Faktori koji mogu uzrokovati ovu glavobolju, tzv. *triggering* faktori, jesu premalo spavanja, stres i svakodnevne frustracije, morfološki ili funkcionalni poremećaji vratne kičme, nefiziološki položaj tijela tokom rada, oromandibularni poremećaji – poremećaj temporomandibularnog zgloba, anksiozni i depresivni poremećaji.

Klinička slika

Osim na bol u glavi, bolesnici se žale i na druge tegobe – punoće u trbuhu, stezanja u grlu, lupanje srca, razdražljivost, teškoće koncentracije i pamćenja. Riječ je, zapravo, o dugotrajnoj napetosti mišića glave i vrata kao tjelesnom izrazu psihičke napetosti. Prema Međunarodnom društvu za glavobolje, koje je na svom kongresu 2003. godine donijelo novu (aktuelnu) klasifikaciju tenzijskih glavobolja, one se dijele u četiri osnovne grupe. Tenzijska glavobolja dijeli se na epizodični i hronični oblik. Epizodični oblik dijeli se na rijetku potformu koja se javlja rjeđe od jedanput u toku mjeseca i čestu formu. Glavobolja tenzijskog tipa je najčešća glavobolja s prevalencom, od 31% do 74% za epizodične i 2–3% za hronične forme.

Epizodična tenzijska glavobolja obično počinje kasnije od migrene (između 25 i 30 godine), podjednako se javlja kod oba spola, a kod starijih je često simptom depresije. Javlja se u napadima koji obično traju nekoliko sati, u rasponu od pola sata do sedam dana. Tok ove glavobolje može biti raznolik. Može, ali i ne mora, preći u hroničnu tenzijsku glavobolju. Moguće je da pretjerana upotreba analgetika dovede do hronične tenzijske glavobolje. Može preći i u migrenski napadaj. Po jednom istraživanju, 62% osoba s migrenom imalo je i glavobolju tenzijskog tipa, a 25% bolesnika s tenzijskom glavoboljom imalo je i migrenu. Ova glavobolja prisutna je u gotovo čitavoj populaciji. Patofiziološki mehanizam kod epizodičkih tenzijskih glavobolja je periferan, a kod hroničnih je centralni mehanizam bola. Najznačajniji patološki nalaz je povećana osjetljivost.

Hronična tenzijska glavobolja ima kriterije da traje duže od epizodične, tj. više od 15 dana u mjesecu (odnosno 180 dana godišnje) s trajanjem više od 4 sata ako se ne liječi, tokom 6

mjeseci, a ostali kriteriji su kao i kod epizodične. MRI ili CT kod ovih bolesnika pokazuju promjene u smislu bijele mase, pojedinačne ili multiple lakunarne lezije, bez simptoma.

Liječenje tenzijske glavobolje

1. Profilaktička medikamentna terapija

Primjenjuje se kod hronične tenziogene glavobolje. Prvi izbor je primjena antidepresiva (triciklički i SSRI). U prevenciji tenzijske glavobolje učinkovitost je pokazao antidepresiv amitriptilin u dozi od 25 do 75 mg/ dan. Osim njega, mogu se primijeniti i ostali antidepresivi, kao što su mirtazapin i venlafaksin.

2. Farmakoterapijske mjere liječenja

U liječenju akutnog napada može se započeti primjenom paracetamola u dozi 500–1000 mg ili aspirina u dozi 500–1000 mg. U slučaju perzistiranja tegoba, mogu se primijeniti i nesteroidni protuupalni lijekovi (npr. ibuprofen u dozi od 800 mg). U slučaju neučinkovitosti prije navedenih lijekova, mogu se primijeniti kombinacije analgetika, npr. aspirin ili paracetamol s kofeinom, te nesteroidni antireumatici, ali je važno ograničiti njihovu primjenu zbog moguće pojave glavobolje uzrokovane prekomjernom upotrebom analgetika. Vrlo je važno uzeti dovoljno veliku dozu lijeka na samom početku glavobolje. Osim analgetika, korisni su i miorelaksansi (benzodijazepini).

3. Nefarmakološke mjere u tretmanu tenzijske glavobolje

Primjenjuju se hladni ili topli oblozi, popravljjanje položaja tijela, relaksacijske tehnike, transkutana električna stimulacija nerva, masaža, vježbe, izbjegavanje gaziranih i alkoholnih pića, velike količine kafe, vještačkih zaslađivača i dr. U posljednje vrijeme započinje se i primjena botulin toksina u liječenju i prevenciji tenzijskih glavobolja, mada su rezultati kontradiktorni.

Sekundarne glavobolje

Simptom su nekog drugog poremećaja koji se može projicirati kao bol u glavi. Mogu biti slične po svom karakteru primarnim glavoboljama, mogu biti ravnomjerne, poput tenzijske glavobolje ili pulsirajuće, poput migrene. To su glavobolje koje su povezane s infekcijom, povišenom tjelesnom temperaturom, traumom glave i vrata, kranijalnim ili cervikalnim vaskularnim poremećajima, nevaskularnim intrakranijalnim poremećajima, prestankom uzimanja određenih tvari, psihijatrijskim poremećajima, poremećajima kranija, vrata, očiju, ušiju, nosa, sinusa, usta te drugih facijalnih ili kranijalnih struktura. Sekundarne glavobolje

mogu se javljati epizodično ili biti kontinuirane, nemaju uniforman obrazac ataka, kao kod primarnih glavobolja i tokom vremena pokazuju povećanu učestalost. Prema ICHD klasifikaciji, sekundarne glavobolje se dijele:

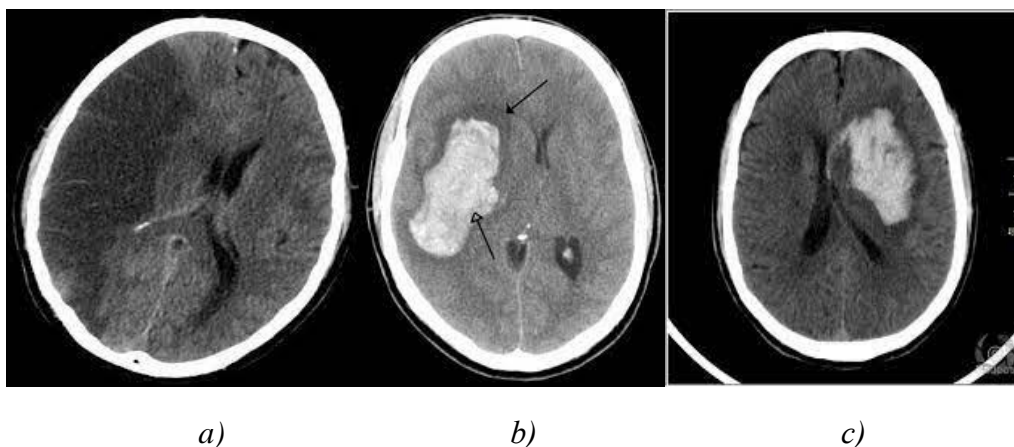
1. glavobolja koja se pripisuje traumi ili povredi glave i/ili vrata;
2. glavobolja koja se pripisuje kranijalnim ili cervikalnim vaskularnim poremećajima;
3. glavobolja koje se pripisuje nevaskularnim intrakranijalnim poremećajima;
4. glavobolja koja se pripisuje supstancama ili njihovoj obustavi;
5. glavobolja koja se pripisuje infekciji;
6. glavobolja koja se pripisuje poremećajima homeostaze;
7. glavobolja ili bol lica koji se pripisuje poremećaju kranijuma, vrata, očiju, ušiju, nosa, sinusa, zuba, usta ili ostalih struktura lica ili vrata;
8. glavobolja koja se pripisuje psihijatrijskom poremećaju;
9. bolne kranijalne neuropatije i ostali bolovi lica;
10. ostale glavobolje.

Važno je prepoznati upozoravajuće prateće simptome koji govore da je glavobolja simptom hitnog stanja koje zahtijeva što raniju dijagnozu i specifičnu terapiju:

- naglo nastala glavobolja, poput udara groma, jakog intenziteta;
- glavobolja kao nikada do sada;
- glavobolja praćena simptomima kao što su temperatura, kočenje vrata, osip, poremećaj svijesti, konvulzije, duple slike, poremećaj govora i motorike;
- glavobolja nakon ozljede glave;
- glavobolja uzrokovana kašljem, umorom, naporom ili naglim pokretom;
- novonastali oblici glavobolja koji se pogoršavaju nakon 50. godine života.

Glavobolja koja se pripisuje kranijalnim ili cervikalnim vaskularnim poremećajima

Ova glavobolja posljedica je vaskularnih poremećaja i pojavljuje se istovremeno s neurološkim znacima koji ovise o lokalizaciji vaskularnog poremećaja. Ukoliko se glavobolja pojavi naglo ili promijeni svojstvo u odnosu na prijašnje glavobolje, uvijek treba posumnjati na vaskularni uzrok sekundarne glavobolje. **Pri ishemijskom moždanom udaru ili manjem intracerebralnom krvarenju** kliničkom slikom dominira neurološki deficit. Glavobolja je obično blaga, jednostrana (na strani lezije) ili difuzna i češća ako je zahvaćena vertebrobazilarna cirkulacija. U slučaju većih intracerebralnih hematoma, disekcije krvnih žila ili cerebralne venske tromboze, glavobolja, uz neurološki deficit, može biti dominantni simptom odnosno u jednakom intenzitetu izražena kao i postojeći neurološki deficit (slika 2).



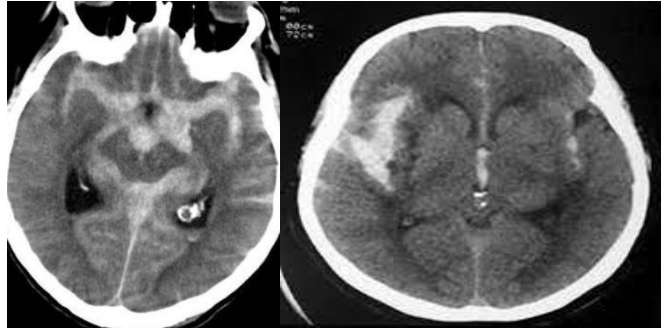
Slika 2. CT snimak: a) ishemijski moždani udar, b i c) intracerebralno krvarenje

Na disekciju vratnih krvnih žila uvijek treba posumnjati u slučaju jednostranog jakog, kontinuiranog bola vrata ili/i glavobolje praćene s ipsilateralnim Hornerovim sindromom (mioza, ptoza, anhidroza), tinitusom i paralizom hipoglosusa ili kontralateralnom centralnom facioparezom, hemiparezom ili hemiplegijom.

Tromboza venskih sinusa daje nespecifičnu glavobolju koja može biti jednostrana ili difuzna, iznenadna ili progresivna, jaka ili blaga, praćena neurološkim deficitom i epileptičkim napadima.

Subarahnoidalna hemoragija (SAH) daje najjaču glavobolju. Obično se opisuje sintagmom poput „udara groma“ te može biti udružena s poremećajem svijesti, epileptičkim napadima ili neurološkim deficitom. Za SAH veže se i pojam *sentinel* glavobolja – riječ je o blagim

glavoboljama koje se pojavljuju otprilike dvije sedmice prije jasne kliničke slike SAH, a nastaju zbog minimalnih, početnih krvarenja iz buduće rupturirane aneurizme (slika 3).



Slika 3. CT snimak subarahnoidalne hemoragije nastale usljed rupture aneurizme

Temporalni arteritis (kranijalni arteritis, Horton sindrom) je arteritis velikih stanica koji se karakterizira autoimunom upalom zida krvnih sudova. Obično je zahvaćena arterija *carotis externa* i javlja se kod osoba starijih od 50. godina. Glavobolja je prvi simptom bolesti. Bol se često javlja u vilicama za vrijeme žvakanja, obostrano. Temporalna arterija je debela, tortuoznog toka i osjetljiva na palpaciju. Radi se o sistemskom oboljenju i promjene se mogu naći i na drugim krvnim sudovima. Dijagnoza se postavlja na osnovi doplersonografije i biopsije, a liječenje je uglavnom zasnovano na terapiji kortikosteroidima.

Dijagnoza glavobolja kao posljedica vaskularnih poremećaja potvrđuje se neuroradiološkim snimanjima (CT, CTA, MR, MRA, DSA), a liječenje se temelji na etiološkom liječenju i liječenju bola (paracetamol, nesteroidni antireumatici, opioidi, triptani i drugi lijekovi, ovisno o vrsti glavobolje).

Glavobolja koja se pripisuje nevaskularnim intrakranijalnim poremećajima

Glavobolje iz ove skupine najčešće nastaju kao posljedica stanja ili bolesti koje povećavaju ili smanjuju intrakranijalni pritisak. Najčešći uzroci glavobolje, kao posljedice povećanog intrakranijalnog pritiska, jesu idiopatska intrakranijalna hipertenzija, hipertenzivni hidrocefalus i ekspanzivni procesi, a najčešći uzroci glavobolje zbog smanjenog intrakranijalnog pritiska su postpunkcijske glavobolje.

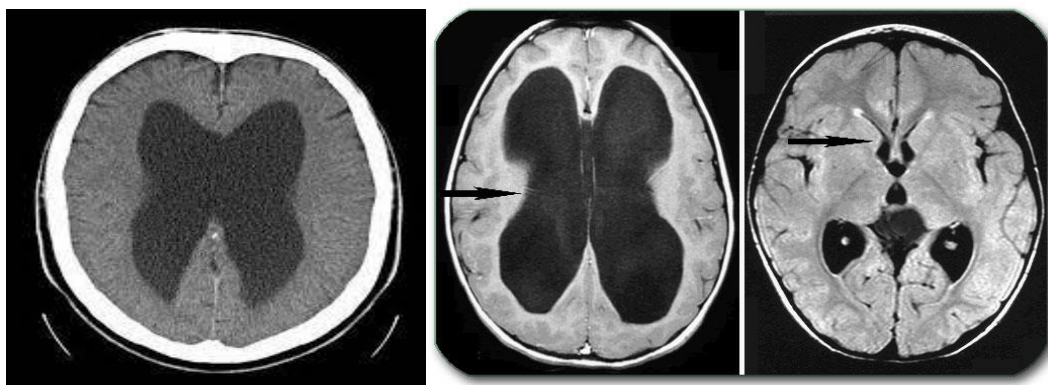
Idiopatska intrakranijalna hipertenzija ili pseudotumor cerebri je stanje povišenog intrakranijalnog pritiska bez kompresivnog uzroka. Najčešće obolijevaju žene srednje životne dobi s većim indeksom tjelesne mase. Glavobolja je pulsirajuća, frontalna ili retroorbitalna, najjača ujutro, a praćena je mučninom, povraćanjem, poremećajem vida, pulsirajućim

tinitusom i bolovima u vratu. Dijagnoza se postavlja neuroradiološkom dijagnostikom, (MR, MR angiografijom i venografijom), a liječenje uključuje diuretike, antiedematoznu terapiju i periodično ispuštanje likvora.

Hipertenzivni hidrocefalus je stanje povišenog intrakranijalnog pritiska uz povećanje ventrikularnog sistema. Klinička slika ovisi o tome je li riječ o akutnom ili hroničnom hipertenzivnom hidrocefalusu.

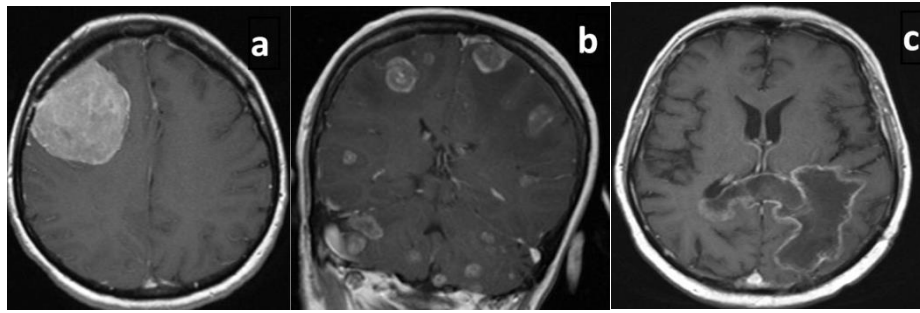
Akutni hidrocefalus je hitno stanje koje, osim intenzivne, difuzne glavobolje, obilježava pojava Cushingova trijasa (hipertenzija, bradikardija, depresija disanja), mučnine i povraćanja.

Hronični hipertenzivni hidrocefalus karakterizira glavobolja različitog intenziteta, trajanja i lokalizacije. Najjače je izražena ujutro, a smanjuje se nakon određenog vremena provedenog u sjedećem ili stojećem položaju. Ukoliko se ne liječi, glavobolja postaje konstantna, intenzivnija, praćena mučninom, povraćanjem, smetnjama vida, hoda i kognitivnim poremećajima. Dijagnoza se postavlja neuroradiološkim snimanjima, a liječenje je etiološko uz postavljanje vanjske ventrikularne drenaže (slika 4).



Slika 4. CT i MR mozga hidrocefalus s hipertenzivnom komponentom

Glavobolja uzrokovana intrakranijalnim ekspanzivnim procesom ima istu kliničku sliku kao i glavobolja uzrokovana hroničnim hipertenzivnim hidrocefalusom, s tim da može biti praćena fokalnim neurološkim deficitom ili epileptičkim napadom, ovisno o lokalizaciji procesa (slika 5).

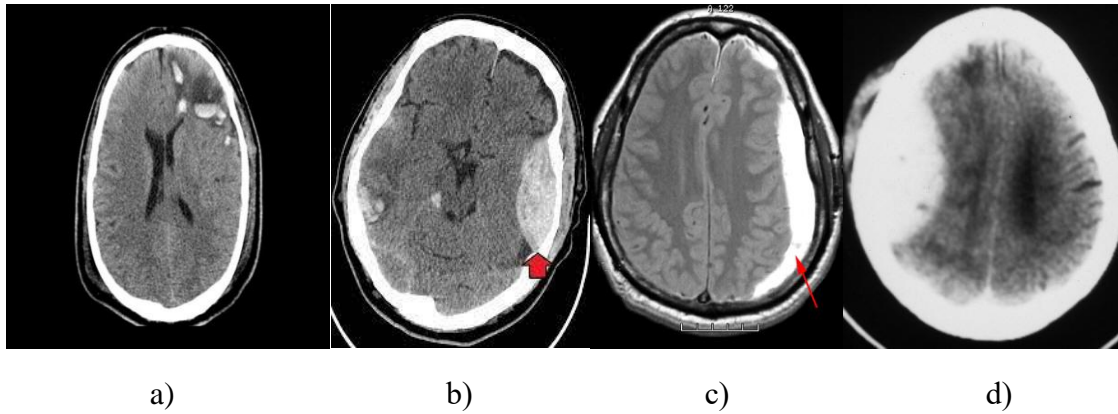


Slika 5. MR mozga: a) metastaze karcinoma dojke, b) meningeom, c) multiformni glioblastom

Postpunkcijska glavobolja nastaje tokom pet dana nakon lumbalne punkcije a traje do dvije sedmice. Nastaje usljed smanjenog intrakranijalnog pritiska koji nastaje zbog istjecanja likvora kroz otvor na duri. Uglavnom počinje kao okcipitalna ili frontalna glavobolja s tendencijom širenja. Obično je tupa ili poput pritiska sa širenjem prema vratu. Pogoršava se u sjedećem ili stojećem položaju, a smanjuje se tokom ležanja na leđima. Može biti praćena mučninom, povraćanjem, vertiginoznim tegobama i smetnjama vida. Liječi se ležanjem u odgovarajućem položaju, hidracijom, analgeticima i antiemetičima.

Glavobolja koja se pripisuje traumi ili ozljedi glave/vrata

Jedna je od najčešćih vrsta glavobolja u općoj populaciji. Prema definiciji, nastaje u roku od 7 dana nakon traume ili ozljede. Da bi se postavila navedena dijagnoza, pacijent koji je određeno razdoblje nakon traume bio bez svijesti ili nije mogao govoriti, mora opisati bol unutar sedam dana od oporavka svijesti ili mogućnosti govora. Uzroci nastanka ovog tipa glavobolje mogu biti različiti, npr. cerebralna mikrotrauma, aksonalne ozljede, promjene cerebralnog metabolizma i kranijalne hemodinamike. Glavobolja može biti akutna (traje do 3 mjeseca) i hronična (traje duže od 3 mjeseca), a najčešće je tenzijska ili migrenska, mada se može pojaviti i okcipitalna neuralgija, trigeminalna neuropatija, bol u sklopu poremećaja temporo-mandibularnog zgloba, kao i bol u sklopu subarahnoidalnog krvarenja ili disekcije krvnih sudova. Dijagnoza se postavlja na osnovi kliničke slike, anamnestičkog podatka o ozljedi glave te isključenjem ostalih uzroka pomoću neuroradiološke obrade. Liječenje obuhvata farmakološku terapiju (ovisno o vrsti glavobolje) i psihološku podršku (slika 6).



Slika 6. Kompjuterizirana tomografija mozga: a) kontuzija mozga, b) epiduralni hematom, c) subduralni hematom, d) kombinacija epiduralnog i subduralnog hematoma

Glavobolja uzrokovana uzimanjem ili apstinencijom od određenih supstanci

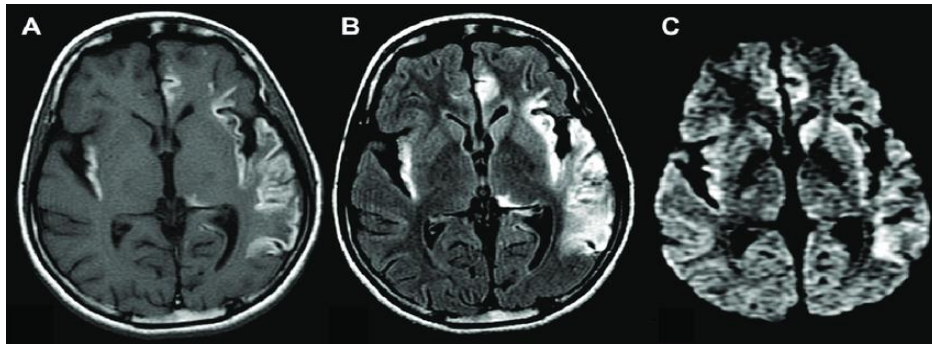
Glavobolja uzrokovana pretjeranom upotrebom analgetika naziv je za glavobolju koja traje više od 15 dana mjesečno kao posljedica uzimanja određenog lijeka duže od tri mjeseca, a nestaje s prestankom uzimanja lijeka. Najčešće nastaje zbog neadekvatnog liječenja migrene, a može biti povezana s bilo kojom vrstom analgetika koji se prekomjerno uzima. Najrizičniji analgetici za ovu hroničnu glavobolju su opioidi i kombinacija acetilsalicilne kiseline ili paracetamola s kofeinom.

Liječenje glavobolje inducirane analgeticima sastoji se od naglog ili postupnog prestanka uzimanja analgetika. Nagli prestanak preporučuje u slučaju glavobolje uzrokovane ergotaminima ili triptanima, a postupni ako se uzimaju opioidi, barbiturati ili benzodiazepin.

Glavobolja koja se pripisuje infekciji

Ova glavobolja može se pojaviti u sklopu sistemskih infekcija koje imaju ekstrakranijalno ishodište ili u sklopu intrakranijalnih infekcija (meningitis, meningoencefalitis, encefalitis) uz napomenu da je u slučaju intrakranijalnih infekcija glavobolja jedan od vodećih simptoma. Najčešći bakterijski uzročnici intrakranijalnih infekcija su *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* i *Listeria monocytogenes*, virusi herpesa, adenovirusi i drugi.

Meningitisi i encefalitisi daju jaku, difuznu i pulsirajuću glavobolju. Osim na glavobolju, pacijenti se žale i na povišenu temperaturu, loše opće stanje, fotofobiju, mučninu i povraćanje, a od neuroloških simptoma ističu se fokalni neurološki deficit, epileptički napadi, poremećaj stanja svijesti i pamćenja, poremećaj koncentracije i osobnosti, ako je riječ o encefalitisu (slika 7).



Slika 7. Magnetna rezonanca mozga – herpetični encefalitis

Glavobolja uzrokovana poremećajima homeostaze

Ova glavobolja može nastati u raznim homeostatskim poremećajima – u slučaju hiperkapnije ili hipoksije, hipotireoidizma i kardioloških bolesti, nakon gladovanja i bubrežne dijalize. Najvažnija, a ujedno i najčešća glavobolja iz ove skupine, jeste ona koja se pojavljuje tokom neregulirane arterijske hipertenzije.

Glavobolja kao posljedica arterijske hipertenzije nastaje kada je sistolni arterijski pritisak jednak ili veći od 180 mmHg, a dijastolni pritisak jednak ili veći od 120 mmHg. Glavobolja je okcipitalna ili bilateralna, pulsirajuća, a prestaje nakon sniženja arterijskog krvnog pritiska. Razlikujemo hipertenzivnu krizu (paroksizmalni porast pritiska iznad 180/120 mmHg) i hipertenzivnu encefalopatiju (perzistentni porast pritiska iznad 180/120 mmHg). U sklopu hipertenzivne krize, glavobolja je udružena s omaglicom, psihomotornim nemirom, epistaksom, bolom u prsima, poremećajem disanja i neurološkim deficitom. Ovakve glavobolje obično se javljaju ujutro i smještene su okcipitalno. Potrebno je brzo ali kontrolirano snižavanje krvnog pritiska koje će dovesti i do prestanka glavobolje.

Glavobolja ili bol lica koji se pripisuje poremećaju kranijuma, vrata, očiju, ušiju, nosa, sinusa, zuba, usta ili ostalih struktura lica i vrata

Glavobolja uzrokovana poremećajima vida mogu uzrokovati glaukom, upalne bolesti oka te različiti refrakcijski i dioptrijski poremećaji kada se glavobolja pojavljuje zbog naprezanja očiju. Ova glavobolja prezentira se kao bol iza oka sa širenjem u druge dijelove glave.

Patološka stanja uha, grla i nosa mogu prouzrokovati glavobolju. Najčešća bolest sluznice nosa je vazomotorni rinitis ili hunjavica s bolom u sredini čela. Često se iza ove glavobolje krije i upala paranazalnih sinusa. Bolesnici najčešće navode osjećaj pritiska, osjetljivost na dodir i bol pri nagnjanju glave.

Patološka stanja temporomandibularnog zgloba također mogu uzrokovati glavobolju koja se manifestira bolovima u zglobu koji se šire iznad i iza uha uz struganje i preskakanje zglobnih tijela. Ove tegobe potenciraju se nepravilnim žvakanjem.

Cervikogena glavobolja naziv je za glavobolju koja nastaje prenesenim bolom iz struktura gornjeg dijela vratne kičme. Kliničku sliku čini unilateralni, umjereno jak do jak bol, poput pritiska koji se širi iz okcipitalne prema frontalnoj regiji. Percipitirana je pokretima u vratu ili neprirodnim položajem glave. Lijekovi, uglavnom, ne ublažavaju bol te se primarno preporučuje fizikalna terapija.

Glavobolje uzrokovane psihijatrijskim poremećajima

U ovu grupu glavobolja ubrajamo one koje nastaju u sklopu psihosomatskih poremećaja. Psihosomatski poremećaji, pa i glavobolje koje se pojavljuju u sklopu njih, posljedica su interakcije mnogobrojnih faktora. U prvom redu, to su nasljedni faktori koji određuju našu konstituciju, potom opći fizički i psihički status organizma, okolina u kojoj živimo, prehrana, uzimanje lijekova, psiho-socijalni status itd. U modernom društvu sve je više negativnih faktora okoline te je pojedinac izložen sve većem psihičkom i fizičkom stresu usljed kojeg se remeti fiziološka funkcija organizma. U korelaciji sa stresom povećana je aktivnost autonomnog nervnog sistema – simpatikusa i samim tim je povećana sklonost nekom od poremećaja u smislu glavobolje, povišenog krvnog pritiska, šećerne bolesti, hipotireoze.

Dijagnostika i liječenje glavobolja

Pri evaluaciji glavobolje, važno je diferencijalno dijagnostički isključiti životno-ugrožavajuću glavobolju. Na vrijeme i ispravno prepoznata i adekvatno dijagnosticirana i liječena glavobolja, značajno smanjuje rizik po zdravlje pacijenata, ali i poboljšava kvalitet života.

Dijagnostičke procedure usmjerene ka ispitivanju porijekla glavobolja su brojne. Primjenjivane dijagnostičke procedure su: biohemijske i analize krvne slike, oftalmološki pregled, elektroencefalografija, dopler krvnih sudova vrata, kompjuterizirana tomografija

glave i magnetna rezonanca mozga, a u bolničkim uvjetima i odjeljenjima urgentne medicine analize cerebrospinalne tečnosti i angiografske dijagnostičke metode. U zavisnosti od vrste glavobolje, intenziteta– jačine bola, te broja mjesečnih napada glavobolja, svakako se razlikuje i terapijska procedura, koja se grubo dijeli na preventivnu (daju se lijekovi koji treba da smanje ukupan broj napada glavobolja), kao i na akutnu (terapija izoliranog napada glavobolje).

Literatura

1. Barbas NR, Schuyler EA. Heredity, genes, and headache. *Semin Neurol* 2006 Nov. 26(5): 507–14.
2. Bašić Kes V., Lisak M., Grbić N. Preporuke za liječenje primarnih glavobolja Hrvatskoga društva za neurovaskularne poremećaje Hrvatskoga liječničkog zbora i Hrvatskoga društva za prevenciju boli. *Acta Med Croatica* 2018; 72: 537–544.
3. Bendtsen L, Evers S, Linde M, Mitsikostas DD, Sandrini G, Schoenen J. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache – report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2010; 17 (11): 1318–25.
4. Bendtsen L, Fumal A, Schoenen J. Tension-type headache mechanisms. *Handb Clin Neurol* 2010; 97:359.
5. Bickerstaff ER. Basilar artery migraine. *Lancet* 1961; 1:15.
6. Blau JN, Engel H. Episodic paroxysmal hemicranias: further case and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990, 53:343.
7. Bogduk N, Govind J. Cervicogenic headache: an assessment of the evidence on clinical diagnosis, invasive tests, and treatment. *Lancet Neurol* 2009; 8:491.
8. Briner V i sur. *Neurologija za medicinare*. Medicinska naklada, Zagreb, 2009.
9. Charles A. Advances in the basic and clinical science of migraine. *Ann Neurol* 2009; 65:491.
10. Charles A. Vasodilation out of the picture as cause of migraine headache. *Lancet Neurol* 2013, 12:419.
11. Cordenier A, De Hertogh W, De Keyser J, Versijpt J. Headache associated with cough: a review. *J Headache Pain* 2013; 14:12.
12. Cutrer FM, Charles A. The neurogenic basis of migraine. *Headache* 2008; 48(9):1411
13. Cutrer FM. Pathophysiology of migraine. *Semin Neurol* 2006, 26:171.
14. Ducharme J. Canadian Association of emergency Physicians guidelines for the acute management of migraine headache. *J Emerg med* 1999 Jan-Feb. 17(19): 137–44.

15. Ducros a, Bousser Mg. Thunder clap headache. *BMJ* 2013; 346:8557.
16. Edmeads J. Emergency management of headache. *Headache* 1988; 28:675.
17. EFNS headache panel. *European Journal of Neurology* 2011; 18: 1115–1121.
18. Evers S, Afra J, Frese A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS taskforce. *Eur J Neurol* 2009; 16:968.
19. Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sandor PS; European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force. *Eur j Neurol* 2009; 16(9): 968–81.
20. Evers S, Goadsby PJ, Jansen R, May A, Pascual J, Sixt G; EFNS task force. Treatment Of miscellaneous idiopathic headache disorders (Group 4 of the IHS classification) – report of an EFNS task force. *Eur j Neurol* 2011; 18(6): 83–12.
21. Francis GJ, Becker WJ, Pringsheim TM. Acute and preventive pharmacologic treatment of cluster headache. *Neurology* 2010; 75:463.
22. Frese A, Eikermann A, Frese K et al. Headache associated with sexual activity. dermatography, clinical features, and comorbidity. *Neurology* 2003, 61:796.
23. Fuh JL, Kuo KH, Wang SJ. Primary stabbing headache in headache clinic. *Cephalgia* 2007; 27:1005.
24. Goadsby PJ, Lipton RB. A review of paroxysmal hemicranias, SUNCT syndrome and other short- lasting headaches with autonomic feature, including new cases. *Brain* 1997; 120(1):193.
25. Goadsby PJ. Trigeminal autonomic cephalalgias. Paophysiology and classification. *Rev Neurol. Paris* 2005; 161:692.
26. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalgia* 2013; 33:629.
27. Holland S, Silberstein SD, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Evidence-based guideline update: NSAIDs and other complementary treatments for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* 2012; 24:78(17): 1346–53.
28. Holle D, Naegel S, Obermann M. Hypnic headache. *Cephalgia* 2013; 33:1349.
29. Hrvatsko društvo za liječenje boli. *Bol* 2012; 5(2).
30. Jansen R. Peripheral and central mechanismus in tension –type headache: an update.

Cephalgia 2003; 23(19):49.

31. Kelley NE, Tepper DE. Rescue therapy for acute migraine, part 3: opioids, NSAIDs, steroids and post discharge medications. *Headache* 2012; 52:467.
32. Kumar KL, Cooney TG. Headaches. *Med Clin North Am* 1995; 79:261.
33. Loder E, Biondi D. General principles of migraine management the changing role of prevention. *Headache* 2005; 45 suppl 1:S33.
34. Martelletti P, Birbeck GJ, Katsarava Z et al. The Global burden of Disease survey 2010, lifting the burden and thinking outside-the box on headache disorders. *J headache Pain* 2013, 14:13.
35. Matharu M. Cluster headache. *Clin Evid (Online)*. 2010.
36. Matharu MS, Chen AS, Boes CJ, Goadsby PJ. Short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing syndrome. A review. *Curr Pain Headache Rep* 2003; 7:308.
37. Matharu MS, Cohen AS, McConigle DJ et al. Posterior or hypothalamic and brainstem activation in hemicranias continua. *Headache* 2004; 44:747.
38. May A, Leone M, Afrin J, Linder M, Sandor PS, Evers S, Goadsby PJ. EFNS Task Force. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal –autonomic cephalgias. *Eur J Neurol* 2006; 13(10):1066-77.
39. May A. Headaches with (ipsilateral) autonomic symptoms. *J Neurol* 2003; 250:1273.
40. Molsberger A. The role of acupuncture in the treatment of migraine. *CMAJ* 2012; 184(4): 391–2.
41. Moore RA, Derry S, Wittfen PJ et al. Evidence for efficacy of acute treatment of episodic tension –type headache: methodological critique of randomized trial for oral treatments. *Pain* 2014; 155:2220.

Cervikalni bol

Svemir Čustović, Kenan Čustović

Definicija cervikalnog bola

Cervikalni bol (CB) vrlo je često kliničko stanje. Prema općoj definiciji, bol je osjetno i emocionalno iskustvo povezano s trenutnim ili ranijim oštećenjem tkiva, simptom je heterogene grupe oboljenja i poremećaja. Bol može biti akutni i kratkotrajni ili hronični i dugotrajni.

Cervikalni bol karakterizira se bolom u vratu, u području koje je ograničeno linijom koja prolazi kroz okcipitalnu protuberanciju, lateralnim marginama vrata i linijom koja prolazi kroz *procesus spinosus* prvog grudnog kralješka (Th1), sa ili bez iradijacije u gornje ekstremitete, potiljak i glavu. Kada je riječ o kombinaciji simptoma u predjelu vrata i zračćeg širenja bola u ruci, možemo pomisliti na cervikobrahijalni sindrom ili cervikobrahijalgiju. Ovaj termin odnosi se na cervikalni sindrom sa zračćim širenjem bola u gornji ekstremitet. Cervikobrahijalni sindrom poznat je i kao „donji cervikalni sindrom“, termin koji opisuje bol i ukočenost u cervikalnoj kralježnici i simptomima u ramenom obruču i gornjim ekstremitetima. Može se iskazati u vidu trnjenja, otupljenosti ili opće neugodnosti u ruci, gornjem dijelu leđa ili prsa sa ili bez povezane glavobolje.

Epidemiologija

Bol u vratu vrlo je često kliničko stanje. Smatra se da su bolovi u vratu četvrti vodeći uzrok invaliditeta, s godišnjom stopom prevalencije većom od 30%. Većina epizoda akutnog bola u vratu riješit će se sa ili bez liječenja, ali gotovo 50% osoba i dalje će imati određeni stepen bola ili česte pojave istog. Bol u vratu nameće značajan lični i socio-ekonomski teret – on je jedno od prvih pet stanja hroničnog bola u pogledu prevalencije i godina izgubljenih zbog invaliditeta. U 2010. godini studija „Globalnog tereta bolesti (GBD), engl. *Global Burden of Disease*” otkrila je da je od 291 stanja CB bila četvrti vodeći uvjet u pogledu opterećenja invaliditetom. Nedavno istraživanje procijenilo je da na 87,6 milijardi američkih dolara godišnji trošak na bolove u križima i vratu predstavlja treći najveći iznos zdravstvene zaštite nakon dijabetesa i srčanih bolesti. Nadalje, zabilježeno je da će rizik od bolova u leđima i vratu nadmašiti rizik od dijabetesa i srčanih bolesti. Stoga su bolovi u leđima i vratu uistinu glavni javnozdravstveni problemi i predstavljaju značajan socio-ekonomski teret. Za razliku od

fatalnih bolesti, kao što su rak, dijabetes i kardiovaskularne bolesti, CB nije fatalan, i ako ne utiče na godine izgubljenog života, značajno utiče na godine provedene s invaliditetom. Mnogi faktori rizika predisponiraju pacijente za razvoj CB. U epidemiološkim studijama otkriveno je da je kod žena vjerovatnije da će razviti CB nego kod muškaraca. Ostali faktori rizika od CB uključuju gojaznost, probleme sa spavanjem, način života, raspoloženje, uznemirenost, rad u nezgodnim i teško održivim položajima tijela, loše opće zdravstveno stanje, prethodne epizode bola u vratu i/ili u leđima, prolongirano sjedenje, izloženost vibraciji i povredama, određene psiho-socijalne karakteristike, kao što su anksioznost, depresija, strah od aktivnosti.

Etiologija

Od svih organskih sistema, bol se daleko najčešće javlja u lokomotornom aparatu, odnosno u kičmenom stubu zbog njegove fleksibilnosti, nosivosti i kompleksne građe. Tako da je u većini slučajeva bol u vratu posljedica poremećaja kičmenog stuba, ali može biti visceralno odražena bol kod oboljenja pazušne jame, plućnog vrha i grudnog koša. Uzrok bola često je multifaktorijalan, uz egzacerbaciju osnovnog poremećaja pod uticajem umora, loše tjelesne kondicije te, ponekad, psiho-socijalnog stresa ili psihijatrijskog poremećaja. Zbog toga je otkrivanje jednog jedinog uzroka često teško ili nemoguće. Ne postoji pretraga koja će dokazati postojanje bola, sve dosadašnje pretrage dokazuju samo stanja koja su praćena bolom. Medicinsko znanje i iskustvo treba da povežu izjavu pacijenta o postojanju bola i raspoloživu pretragu.

Uzroci cervikalnog bola mogu biti osteomuskularnog razloga (zglobovi, mišići, kosti), obično je konstantan, tup, vruć i relativno blag, (poput degenerativnih, zapaljenskih, traumatskih i neoplastičnih procesa) i neurogen/radikularan bol koji je obično jak, siječajući i oštar. Treba napomenuti da oba tipa bola mogu biti blaži i jači jer je percepcija bola krajnje subjektivna.

Cervikalni bol je u 70–90% slučajeva izazvan degenerativnim promjenama intervertebralnih diskusa, intervertebralnih zglobova i meko-tkivnih struktura (slika 1).



Slika 1. Anteroposteriorni i profilni radiografski snimak vratne kičme (izražene degenerativne promjene na vratnoj kičmi).

Na uzrok bola može nam ukazivati vrsta, jačina i lokacija bola ovisna o položaju ili opterećenju tijela. Nekada se može raditi samo o prolaznoj bolnoj fazi normalnog procesa starenja lokomotornog aparata (bol kao peti vitalni znak).

Patofiziologija i klinička slika

Cervikalni bol može biti:

1. po vremenu nastajanja i trajanja:

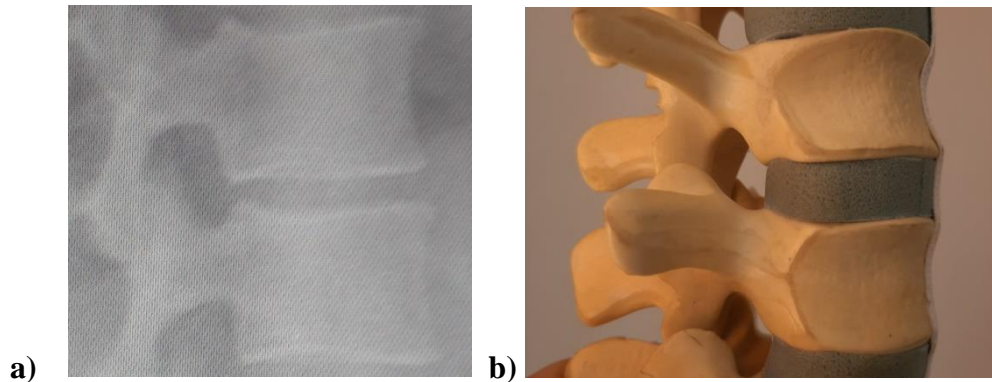
- akutni i kratkotrajni (trajanje do 4 nedjelje);
- subakutni (trajanje preko 4 nedjelje do 12 nedjelja);
- hronični i dugotrajni (trajanje duže od 3 mjeseca);

2. po mehanizmu nastajanja:

- nociioceptivni – uzrokovan oštećenjem tijela, ima zaštitnu funkciju (osteoartritis, sportske ozljede i bol nakon operacije);
- neuropatski – uzrokovan ozljedom ili poremećajem somatosenzornog nervnog sistema;
- mješoviti (s neuropatskom i/ili komponentom centralne senzitivacije).

Cervikalni bol najčešće uzrokuju mišićno-koštane bolesti vratne kičme i u većini slučajeva riječ je o degenerativnim promjenama na vratnoj kičmi (spondiloza). Najčešće, spondiloza vratne kičme zahvata nivo C5/C6.

Kao i kod lumbalnog bola, za patofiziologiju cervikalnog bola također su značajni spinalni stabilizacijski sistem, evolutivni patoanatomski tok degenerativne bolesti i mehanizmi senzitivacije. Cijeli patoanatomski supstrat odvija se na „dinamičkom vertebralnom segmentu“ (dva susjedna kralješka s pripadajućim intervertebralnim diskusom) i na njegovoj stabilnosti, tj. nestabilnosti (slika 2).



Slika 2. Prikaz dinamičkog vertebralnog segmenta (dva susjedna kralješka s pripadajućim intervertebralnim diskusom), (a) profilni radiografski snimak, b) model

Nestabilnost započinje oštećenjem ili hernijacijom intervertebralnog diska, praćenoma bolom i/ili neurološkim ispadom, uz moguću kompresiju na kičmenu moždinu, na vertebralne arterije ili korijene živaca. Zbog nestabilnosti segmenta, mehaničko opterećenje prenosi se s intervertebralnog diska na unkovertebralne i zigoapofizealne zglobove što, na kraju, rezultira razvojem spondilofitoze i mogućim pritiskom na korijene živaca, krvne sudove i kičmenu moždinu. Radi potpunijeg sagledavanja manifestacija degenerativnog procesa, od značaja su neke posebnosti anatomske građe vratnog dijela kičmenog stuba: postojanje unkovertebralnih zglobova, postojanja otvora u transverzalnim nastavcima kroz koji prolazi *aa. vertebralis* obmotana nervnim spletom (mogućnost iritacije i kompresije); inerviran diskus; frontalni položaj zglobnih površina fasetnih zglobova (što ih čini pokretnijim i izloženijim silama pri pokretima); blizak kontakt apofizealnih zglobova i unkovertebralnih zglobova s međupršljenskim otvorom, koji je pri tom ispunjen skoro u potpunosti nervnim korijenima, za razliku od ostalih dijelova kičmenog stuba gdje je stepen ispunjenosti 30–60%, što se smatra glavnim uzrokom češćih kliničkih manifestacija tzv. foraminalne stenoze.

Cervikalna diskogena bol je posljedica oštećenje i hernijacije intervertebralnog diska; hernija može biti lateralna, koja je praćena simptomima kompresivne radikulopatije ili dorzomedijalna, kad se može razviti kompresivna mijelopatija.

Klinička slika cervikalnog sindroma karakterizira se bolom u srednjem dijelu vratne kičme koji se širi prema ramenima, lopaticama i prednjem dijelu grudnog koša.

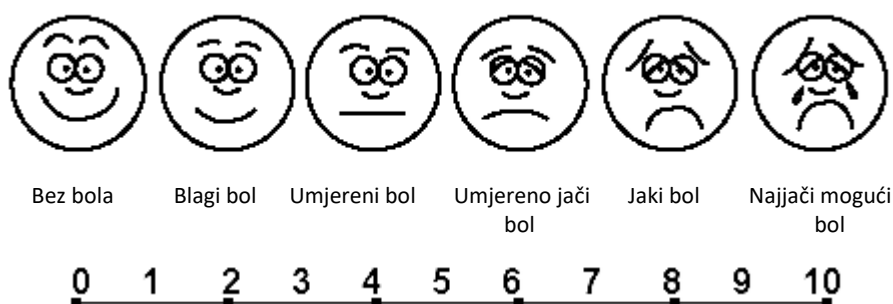
Rjeđi simptomi kod pacijenata s CB-om mogu biti disfagije, bol u grudnom košu i licu, opće slabosti, parestezije, auditivni, vizuelni simptomi i vrtoglavica, uglavnom nejasne patofiziologije. Ovi rjeđi simptomi javljaju se obično kada je cervikalni sindrom udružen s vertebrobazilarnom insuficijencijom koja obuhvata simptome cervikalnog i/ili cervikobrahijalnog sindroma koji su praćeni simptomima od strane vertebralnih krvnih sudova usljed oštećenja ili bolesti vratne kralježnice (glavobolje, vrtoglavice praćene mučninom i povraćanjem, poremećajem sluha, vida i gutanja). U podlozi cervikogene glavobolje je oštećenje malog zgloba između C2 i C3 kralješka. Preneseni bol iz područja vratne kralježnice u glavu objašnjava se interakcijom aferentnih C1, C2 i C3 živaca s descendnim živčanim vlaknima trigeminusa u području trigeminalno cervikalnog kompleksa. Kliničku sliku čini unilateralna do umjereno jaka do jaka glavobolja, karaktera pritiska, koja se širi iz okcipitalne prema frontalnoj regiji, a može biti praćena bolovima u vratu ramenu i ruci.

Faktori rizika za hronicitet i mehanizmi senzitivizacije slični su kao kod lumbalnog bola, ali psiho-socijalni faktori su od manjeg uticaja nego kod lumbalnog bola. Cervikobrahijalni sindrom može biti rezultat cervikalne radikulopatije. Ova diskogena brahijalgija izazvana je lezijom C5/C6 i C6/C7 segmenta kralježnice. Topografija cervikalnih dermatoma i miotoma je takva da miotomi generalno ne odgovaraju odgovarajućim dermatomima. Mnogi mišići gornjeg dijela trupa su inervirani korijenima cervikalnih nerava i često zahvaćeni cervikalnim sindromima. U ove mišiće spadaju *m. supraspinatus*, *m. infraspinatus*, *m. deltoideus*, *m. serratus anterior*, *m. latissimus dorsi*. Cervikobrahijalni sindrom može biti i rezultat neurogene ili vaskularne kompresije gornje aperture toraksa. U ovom slučaju, brahijalni plexus, arterija ili vena subklavija su pod pritiskom zbog suženja otvora u ovoj regiji. Klinička slika cervikobrahijalnog sindroma je bol koji se širi u ramena i ruke; bol može biti izoliran ili se javljaju parestezije u rukama, najjače u prstima šaka, tegobe su jače tokom noći, obično remete san, hipoestezije u dermatomima C4-C8.

Dijagnoza

Dijagnoza se bazira na detaljnoj anamnezi, kliničkom pregledu i dodatnim dijagnostičkim pretragama (laboratorijske, RTG – radiografski snimak, CT – kompjuterizirana tomografija, MR – magnetna rezonanca, EMNG – elektromioneurografija) kod pacijenata s radikularnim bolom ili s dužim trajanjem nespecifičnog bola.

Anamneza. Ne postoji pretraga koja će dokazati postojanje bola kod pacijenta i zato je od izuzetne važnosti insistirati na detaljnoj anamnezi, opisu bola, njegovom početku, lokalizaciji i faktorima koji olakšavaju bol. U vezi s tim, pitanja su – je li bol samo u vidu nelagodnosti, ukočenosti, zamora ili se pak radi o „pravom bolu“, koje je njegovo trajanje i je li konstantan ili periodičan? Bitan podatak je da li je bol vezan uz opterećenje ili neki određeni položaj tijela. U ocjeni bolesnika sa CB-om treba nastojati odraditi intenzitet bola. Za jačinu bola možemo se koristiti orijentacijskim opisima pojedinih nivoa bola VAS skalom (vizualno-analogni skala, engl. *visual analogue scale*). Ova skala je najčešće u upotrebi, od bolesnika se traži da na crti dugoj 10 centimetara označi mjesto koje odgovara jačini njegovog bola, nakon čega se očita VAS broj, od 0 do 3 jačina bola ne zahtijeva analgetsku terapiju. Smatra se da je liječenje bola uspješno ako postoji smanjenje bola na skali za 50% (slika 3). Opis načina bola može nas donekle usmjeriti na njegov uzrok, npr. konstantni, tupi, vrući, relativni blagi, može nas usmjeravati na ostemusklurani uzrok, dok jaki, oštri, sijevajući nas usmjerava na neurogeni/radikularni uzrok.



Slika 3. VAS skala (vizuelno-analogni skala, engl. *visual analogue scale*).

Kod cervikalnog bola kliničkom slikom dominira aksijalni bol u vratu i/ili bol u ruci, regiji lopatice i potiljku. Bol u ruci može da bude praćen znacima cervikalne radikulopatije s perifernom distribucijom koja odgovara visini spinalne lezije u vidu motornih slabosti, poremećaja senzibiliteta i vegetativnih nadražajnih simptoma. Kada pričamo o cervikobrahijalnom bolu, pomislimo na pacijenta koji se žali na bol i neurološke ispade, kao

što su trnjenje, ispadi senzibiliteta ili čak i gubitak motorike u ruci, šaci ili prstima. U nekim slučajevima dolazi do gubitka snage i čak kontrole pokreta. Ne postoje klinički kriterij za dijagnozu ovoga sindroma, ali neki od ponavljajućih nalaza su bol i zamor u ručnom zglobu, podlaktici, ramenima i vratu. Može biti praćen osjećajem oticanja u rukama i težine uz trnjenje u gornjim ekstremitetima. Bol je najčešće izazvan aktivnošću i prolazi odmorom; bol se može vratiti u večernjim satima, što izaziva probleme sa snom. Individualni izvještaji govore o senzacijama sličnim nošenja rukavica koje nisu tu. Ponekad je prateći simptom teška glavobolja. Kod brahialgije bolnost je duž ruke usljed afekcije nekog od korijena C5–C8.

Sama klinička slika, kao i prognoza i tretman, ovise o izvoru bola, da li je uzrok neurogen ili ostemuskularan. Neurogeni bol (radikulopatija), kao što smo ranije naveli, jeste jak, sijećući i oštar, obično je upalnog porijekla i javlja se najčešće akutno, u pravilu izazvan diskus hernijom kod mlađih i osoba srednje dobi. Ovakva vrsta bola obično je prisutna neovisno o položaju tijela. Spontano poboljšanje nastaje obično u toku 2–6 sedmica, ali su moguće i ponavljane epizode radikulopatije. Kod radikulopatije „kompresivnog“ tipa tegobe polako nastaju i vremenom se pojačavaju. U poređenju s neurogenim bolom, ostemuskularni bol obično je blaži, slabije lokalizirana, provocira ga mehanički pritisak na bolnu strukturu (antefleksija tijela, stajanje). Uzrok ostemuskularnog bola je u mišićima, diskovima, fasetama, zglobovima, ligamentima i kostima kičme. Muskularni bol širi se duž spastičnog mišića, koji je hronično podražen nefiziološkim opterećenjem. Diskogeni bol na vratnoj kičmi je dosta slična fasetnom bolu, njega provocira pokret u vratu kada je intervertebralni disk „razmekšan“ degenerativnom procesom (početna diskartroza). Fasetni bol pojačava se pri retrofleksiji i rotaciji zbog mehaničke iritacije fasetnih zglobova. Kad imamo lokalizirani bol na koštanim pripojima ligamenata, govorimo o ligamentarnom bolu, i on ima elemente entezitisa na drugim lokacijama, dok o koštanom (osteogenom) bolu govorimo kada postoji patološka pokretljivost i oštećenje unutar pršljena (traumatski, tumorski, osteoporotski, upalni).

Spazma paravertebralne muskulature koja može da izmijeni vratnu posturu obično je odbrambena reakcija kojom organizam pokušava lokalizirati i stabilizirati cervikalnu kičmu ali vremenom i sami napeti paravertebralni mišići počnu boljeti.

Pregled. Pregled pacijenata s cervikalnim bolom započinjemo nakon adekvatno uzete anamneze, inspekcijom posture (držanja) pacijenta, eventualnim prisustvom deformiteta, palpatornog pregleda anatomskih struktura vratnog dijela kičmenog stuba, tonusa mišića, pregleda pokretljivost vratnog dijela kičmenog stuba pri fleksiji, ekstenziji, bočnoj fleksiji i rotaciji i primjene specifičnih testova. Posmatramo držanje glave i vrata, eventualne

abnormalnosti i deformitete, npr. tortikolis, smanjenu ili izravnatu fiziološku lordozu. Palpacijom evidentiramo eventualan povišen tonus i bolnost paravertebralnih mišića i spinoznih nastavaka, kod cervikobrahijalnog sindroma oslabljenu grubu mišićnu snagu ruku, hipotrofiju tenara i hipotenara. Pokretljivosti vratne kičme određujemo umanjnjem stepena pokreta u odnosu na normalnu pokretljivost. Fleksija – pacijent normalno može dodirnuti bradom grudni koš, a ukoliko ne može, potrebno je izmjeriti postojeću distancu brada – grudni koš. Normalan raspon fleksije je 0–80°; ekstenzija – tražiti od pacijenta da zabaci glavu unazad, što je više moguće. Normalan raspon ekstenzije je 0–50°; lijeva i desna lateralna fleksija – tražiti od pacijenta da dodirne glavom jedno, pa drugo rame, normalan raspon lateralne fleksije je 0–45°; rotacija – tražiti od pacijenta da rotira glavu od jednog ka drugom ramenu, normalan raspon rotacije je 0–80°. Sama pojava bola može biti spontana (u mirovanju) a može biti i isprovocirana nekim pokretom, odnosno kliničkim testom. Postoji više specifičnih (provokativnih, neurodinamičkih) testova za utvrđivanje cervikalne radikulopatije, koji uzrokuju istežanje ili kompresiju aficirane strukture što naglašava pacijentovu bol.

Abdukcijsko-ekstenzijski (Frashadov) test stražnjim potiskivanjem glave humerusa stvara uporište preko kojeg se brahijalni pleksus može pomaknuti kako bi se stvorio stres na korijene vratnih živaca. Ovaj jednostavan test lako je klinički izvesti i pogoršava radikularne simptome kod većine pacijenata s kompresijom korijena vratnog živca, kod afekcije C5C8 nervnih korijena (slika 4).

Spurlingov test laterofleksija i rotacija vrata uz aksijalni pritisak, test je pozitivan kada se izazove tipična radikularna smetnja. Treba biti jako obazriv u izvođenju ovih testova kod reumatoidnog artritisa ili kod sumnje na osteoporozu ili metastaze jer se može izazvati dodatno oštećenje. Iz ovih razloga, neki autori ne preporučuju ovaj test bez prethodnog RTG snimka u dva pravca.

Lhermitteov test električne senzacije niz kičmu i ekstremitete nakon antefleksije vrata (kod pritiska na vratnu kičmenu moždinu – stenoza, diskus hernija, mijelopatija).

Test aksijalne manuelne trakcije izvodi se tako što ispitivač čini manuelnu trakciju vrata u ležećem položaju s blago savijenim vratom pacijenta. Test je pozitivan kada dođe do nestanka radikularnih simptoma.

Test abdukcije ruke izvodi se dok je pacijent u sjedećem položaju s aktivnom abdukcijom ruke iznad glave. Test je pozitivan kada dođe do nestanka radikularnih simptoma.

Elvey test istezanja je ekvivalent testu istezanja na donjim ekstremitetima (Lazarević, Laseque), izvodi se u ležećem položaju s bočno flektiranom glavom abduciranom rukom ekstendiranog lakta.

Test po Bickelessu izvodi se istezanjem u ramenu ispružene ruke unazad kada se provocira bol koji zrači niz ruku, s dodatnim pogoršanjem bola ako se istovremeno glava okreće na suprotnu stranu.

Retrofleksija trupa/vrata „sabija“ stražnje intervertebralne strukture fasetne zglobove i interspinozne pri čemu sumnjamo na zahvaćenost fasetnih zglobova. Ukoliko je bol pri retrofleksiji trupa lociran straga paracentralno, unilateralno ili bilateralno sumnjamo na zahvaćenost fasetnih zglobova, a ako je lociran centralno, onda sumnjamo na **Baastropov sindrom** – bolnu upalu mekih tkiva interspinoznog prostora uzrokovan kolizijom spinoznih nastavaka.

Bolna rotacija u kičmi uglavnom je uzrokovana degenerativnim promjenama fasetnih zglobova.

Test po Bickelessu izvodi se istezanjem u ramenu ispružene ruke unazad kada se provocira bol koji zrači niz ruku, s dodatnim pogoršanjem bola ako se istovremeno glava okreće na suprotnu stranu.

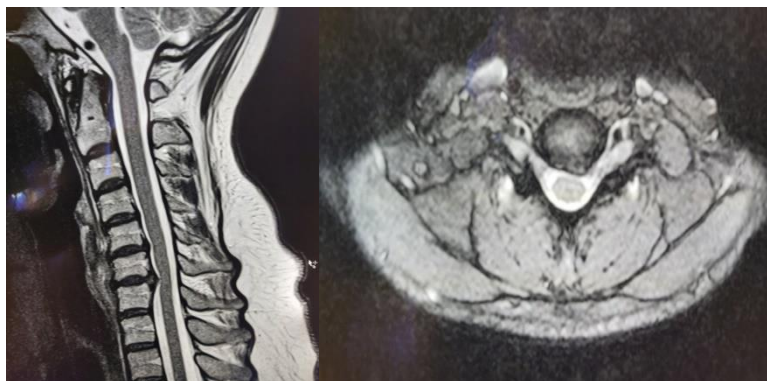


Slika 4. Farshadov (abdukcijsko-ekstenzijski) test provocira cervikalnu radikulopatiju

Patološki proces koji je uzrokovao podražaj senzornih te vlakana koji prenose bolne impulse u nervnom korijenu djeluje i na motorička vlakna. Stoga je, osim mapiranja bolnosti i provokativnih testova, neophodno i ispitivanje motoričke snage i refleksa odgovarajućih miotoma, jer mnogo puta usljed jake bolnosti pacijent ne obraća pažnju i na smanjenu motoričku snagu pojedinih mišića. Mnoge cervikalne i torakalne mijelopatije imaju minimalnu bolnost. Precizna klinička lokalizacija aficiranog miotoma povećava tačnost radne dijagnoze.

Dijagnostičke procedure. Prije određivanja terapije kod pacijenta s CB-om, poslije uzete detaljne anamneze i kliničkog pregleda i poslije uspostavljanja radne kliničke dijagnoze, trebali bismo uraditi sljedeće dijagnostičke procedure: RTG-snimak vratne kičme u dva pravca, pregled neurologa uz EMNG, MR ili CT vrata, angiografija za moguće vaskularne povrede, ako zahtijeva radna klinička dijagnoza. RTG snimak nije obavezno uraditi kod svih pacijenata s bolom u vratu. Ljekar postavlja indikaciju za RTG snimanje na osnovi anamneze, kliničkog pregleda i odgovora na terapiju.

Pri interpretaciji nalaza MR i CT pregleda uvijek je neophodna klinička korelacija, jer postoji visoka učestalost hernija na snimcima MR-a i CT-a u asimptomatskih osoba. Abnormalnosti u vidu izmjene intenziteta signala i protruzije registrirane su u 60% asimptomatskih osoba do 40 godina i 80% starijih od 60 godina. Međutim, također i mnoga bolna stanja imaju uredan radiološki nalaz. Ukoliko dođe do kolizije kliničke i radiološke dijagnoze, savjetuje se ponoviti pregled, a ako i dalje perzistira ta kolizija, treba više vjerovati dobroj anamnezi i kliničkom pregledu. Često je nejasna granica između normalnog i patološkog radiološkog nalaza, posebno ako se uzme u obzir i proces starenja kičme. „**Mi treba da liječimo pacijenta a ne radiološki snimak.**“ Sve radiološke dijagnoze su, ipak, samo opisi RTG, CT ili MR snimaka, služe nam da preciziramo i potvrdimo kliničku dijagnozu, a ne sami po sebi da budu indikacija za određenu terapijsku proceduru (npr. operaciju). Izuzetak je samo radiološka indikacija za operativnu terapiju, postojanje asimptomatskog malignog tumora ili prijetjećeg prijeloma, što ja, na sreću, rijetko. Patologija kičmene moždine će se isključiti pomoću MR-a ili CT-a. MR je korisna u postavljanju dijagnoze hernije intervertebralnog diskusa, osteofita i artroze zglobova (slika 5). CT je dijagnostička metoda za procjenu promjena na kostima, postojanja degenerativnih promjena (spondiloza, artritis), ali ne daje dovoljno podataka o promjenama na intervertebralnim diskusima (slika 6).



Slika 5. MR (magnetna rezonanca) snimak vratne kičme (sagitalni i transverzalni presjek)



Slika 6. CT (kompjuterizirana tomografija) vratne kičme (sagitalni presjek)

Prva degenerativna promjena na RTG snimku koja se primjećuje je smanjenje visine intervertebralnog diska. Diskus hernija, spondiloza, diskartroza, fasetoratroza, listeza i oštećenja su najčešće radiološke dijagnoze.

EMNG nalaz je koristan u dijagnozi radikularnog bola samo u slučajevima kada postoji oštećenje motornih aksona, kao i u diferencijalnoj dijagnozi neuropatija gornjih ekstremiteta. Indiciran je kod pacijenata sa suspektom cervikalnom radikulopatijom.

Za procjenu postojanja i određivanje stepena vertebrobazilarne insuficijencije indiciran je transkranijalni dopler krvnih sudova glave i vrata (TCCD).

Bilo koja vaskularna povreda ili tromboza će se pokazati tokom angiografije ili venografije.

Diferencijalna dijagnoza. Uzroci bola u vratu i ruci mogu biti raznovrsni, od bezazlenih do jako ozbiljnih (bolesti s ozbiljnim manifestacijama i posljedicama). U većini slučajeva, CB nema ozbiljan uzrok, međutim, ako duže traje, može imati ozbiljan uzrok. Zadatak ljekara da diferencira pacijente s CB koja ima benigni uzrok od pacijenata s ozbiljnim uzrokom. Zbog preklapanja dermatoma fasetnih zglobova, cervikobrahijalnih nervnih korjenova, struktura ramenog zgloba, kardiogenih i respiratornih bolova, ljekar mora poznavati karakteristike svakog od ovih stanja. Potrebno je kategorizirati bol u vratu, tj. radi li se o nespecifičnom ili radikularnom bolu.

Prevenција. Kod većine pacijenata s bolom u vratu, uzrok je loše držanje tijela. Male promjene u uobičajenim dnevnim aktivnostima mogu biti korisne da se izbjegne ili ublaži bol i/ili napetost u vratnom dijelu kičme. Naravno, ishod preporuka i liječenja zavisi od toga koliko je pacijent spreman na saradnju. Potrebno je savjetovanje pacijenta o značaju pravilnog držanja tijela, održavanje normalne tjelesne težine, pravilne ishrane i fizičke aktivnosti. Dugotrajno sjedenje za računarom uz loše držanje i gojaznost, smanjenje fizičke aktivnosti može dovesti

do mišićne hipotrofije (paravertebralna muskulatura je stabilizator kičmenog stuba) može dovesti do gubitka balansa kičme, što može rezultirati radiološkim i kliničkim manifestacijama (bol, radikulopatija i mišićna slabost).

Terapija. Pacijent se obično javi ljekaru na pregled zbog bola. Cilj liječenja je otkloniti ili umanjiti bol, otkriti i ukloniti uzrok bola, održati pacijenta pokretnim i funkcionalnim, tj. poboljšati mu kvalitet života. Ako su tegobe posturalne prirode, treba započeti tretman bez medikamentozne terapije: masaža toplo/hladno, dovoljne etape odmora. Preporučiti vježbe laganog istezanja (lagano istezati vrat na jednu, zatim na drugu stranu i zadržati 30 sekundi). Među komplementarnim i alternativnim tretmanima, najsnažniji su dokazi za vježbanje, a slabiji dokazi podržavaju masažu, akupunkturu, jogu i kičmenu manipulaciju u različitim kontekstima. Fizijatar nakon procjene stanja određuje najkorisnije vježbe za vrat, način jačanja mišića. Ponekad su potrebni mjeseci do pojave prvih rezultata. Ovaj vid fizikalne terapije bio bi aktivni fizikalni tretman, dok bi pasivni fizikalni tretman bio transkutana električna stimulacija (TENS), vježbe trakcije, hlađenje/zagrijavanje određenih područja. Fizikalni tretman i tretman koji uključuje program vježbanja kod pacijenata efikasnije smanjuje bol u usporedbi s pacijentima kod kojih je primijenjen pasivni tretman.

Medikamentozna terapija analgeticima, antiinflamatornim lijekovima, mišićnim relaksantima i pomoć kod problema sa spavanjem nosioci su farmakološkog tretmana kod pacijenata s cervikalnim sindromom. Uzimanje analgetika u bolnim fazama samo smanjuje bol, ali ne utiče direktno na patološki proces (simptomatsko liječenje). Najčešće se u tretmanu bola upotrebljavaju nestereoidni antiupalni lijekovi, koji imaju analgetska, antiupalna i antipiretska svojstva. Mišićni relaksanti i nesteroidni protuupalni lijekovi djelotvorni su kod akutnih bolova u vratu. Najčešće upotrebljavani antipiretici su paracetamol, acetilsalicilna kiselina i metamizol (preporučena dnevna doza 3x500 mg, max. 4000 mg/dan) a od nesteroidnih lijekova su diklofenak (max. 150 mg/dan), oksikam (max. 20 mg/dan), ibuprofen (max. 1200mg/dan) naproxen (max. 2000/dan). Kod propisivanja nestereodnih analgo-antireumatika treba upoznati pacijente da postoji opasnost od gastrointestinalnih krvarenja.

Terapija miorelaksansima (benzodijazepini) najefikasnija je u prva četiri dana terapije. Ako ostali lijekovi nisu efektivni u otklanjanju bola, posebno kod kratkotrajnog i jakog bola, koristimo opoide. Terapija opioidima korisna je za otklanjanje akutnog bolnog sindroma, ali kratkotrajnom primjenom. Najčešće upotrebljavani peroralni lijek iz ove grupe jeste tramadolhlorid (max. 300 gm/dan); nuspojave su mu mučnina i omaglica. Glavna opasnost ove

grupe lijekova je stvaranje ovisnosti, stoga se uglavnom preporučuju kod akutnog bola, u trajanju od 7 do 10 dana.

Adjuvantnu terapiju također koristimo u liječenju bolnih stanja na kičmi; u osnovi, to nisu analgetici nego lijekovi iz drugih grupa čije djelovanje smanjuje podražljivost centralnog ili perifernog nervnog sistema. Terapija antidepresivima i antikonvulzantima može se razmatrati kod pacijenata s hroničnim neuropatskim bolom, ili kod pacijenata s pridruženom depresijom. Dokazano je da depresija pojačava bol, a dugotrajni stalni bol može dovesti do depresije.

Neophodno je pacijentima ukazati na značaj redovnog uzimanja farmakološke terapije, kao i nefarmakološkog tretmana (kućni program vježbanja).

Ukoliko medikamentozna i fizikalna terapija nisu dovele do smanjenja bola u razumnom vremenskom periodu, primjenjujemo agresivnije metode u kontroli bola. Epiduralna aplikacija kortikosteroida preporučuje se samo kod pacijenata s radikulopatijom (u domenu specijaliste neurohirurga ili ortopeda vertebrologa). Samo kada se neoperativnim procedurama ne može riješiti problem, pristupa se otvorenim klasičnim operacijama. Pacijenta treba uputiti neurohirurgu ili ortopedu vertebrologu, poslije detaljnog i dovoljno dugog kliničkog promatranja kada se razmatra hirurško liječenje pacijenta kod uznapredovanog degenerativnog procesa ili kod sumnje na malignitet ili infekciju.

U epidemiološkim studijama otkriveno je da je kod žena vjerovatnije da će razviti CB nego kod muškaraca. Bol u vratu nameće značajan lični i socio-ekonomski teret – on je jedno od prvih pet stanja hroničnog bola u pogledu prevalencije i godina izgubljenih zbog invaliditeta. Iako se većina akutnih epizoda spontano rješava, više od trećine pogođenih ljudi i dalje ima simptome niskog stepena ili recidive više od godinu dana kasnije. Gotovo polovina ljudi s hroničnim bolovima u vratu ima mješovite neuropatsko-nociceptivne simptome ili pretežno neuropatske simptome. Medicinsko znanje i iskustvo treba da povežu izjavu pacijenta o postojanju bola i raspoloživu pretragu. Pri interpretaciji nalaza MR i CT pregleda uvijek je neophodna klinička korelacija s dijagnostičkim procedurama. Snimanje magnetske rezonancije karakterizira velika prevalencija abnormalnih nalaza kod asimptomatskih osoba, ali ovu dijagnostičku proceduru treba uzeti u obzir u slučajevima koji uključuju fokalne neurološke simptome, bol otporan na uobičajeno liječenje i kada pacijenta upućujemo na interventno liječenje. Abnormalnosti u vidu izmjene intenziteta signala i protruzije registrirane su u 60% asimptomatskih osoba do 40 godina i 80% starijih od 60 godina. Međutim, također i mnoga bolna stanja imaju uredan radiološki nalaz. Ukoliko dođe do kolizije kliničke i radiološke

dijagnoze, treba se više „osloniti“ na dobru i temeljnu anamnezu i klinički pregled. Često je nejasna granica između normalnog i patološkog radiološkog nalaza, posebno ako se uzme u obzir i proces starenja kičme. „**Mi treba da liječimo pacijenta a ne radiološki snimak.**“ Sve radiološke metode služe nam preciziranje i potvrđivanje kliničke dijagnoze, a ne same po sebi da budu indikacija za određenu terapijsku proceduru (npr. operaciju). Izuzetak je samo radiološka indikacija za operativnu terapiju kod postojanja asimptomatskog malignog tumora ili prijetećeg prijeloma, što je, na sreću, rijetko.

Skraćenice

CB – cervikalni bol

GBD – engl. *Global Burden of Disease* (globalni teret bolesti)

RTG – radiografski snimak

CT – kompjuterizirana tomografija

MR – magnetna rezonanca

EMNG – elektromioneurografija

TCCD – transkranijalni kolor-duplex dopler

VAS – visual analog scale

Th I – prvi grudni kralježak

Literatura

1. Bašić-Kes V, Lisak M. Patofiziologija i klinička slika vratobolje. Zbornik sažetaka. Fiz. rehabil. med. 2017; 30 (3–4): 123–163.
2. Ben Ayed H, Yaich S, Trigui M, et al. Prevalence, Risk Factors and Outcomes of Neck, Shoulders and Low-Back Pain in Secondary-School Children. *J Res Health Sci* 2019;19:e00440.
3. Bišćević M. Bolna stanja na kičmi (degenerativna oboljenja). In: Bišćević M. *Kičma Dijagnostičke terapijske procedure kod najčešćih stanja i oboljenja*. Sarajevo. Udruženje ortopeda i traumatologa u Bosni i Hercegovini, 2021; 35–89.

4. Bišćević M. Bolna stanja na kičmi (degenerativna oboljenja). In: Bišćević M. Kičma Dijagnostičke terapijske procedure kod najčešćih stanja i oboljenja. Sarajevo. Udruženje ortopeda i traumatologa u Bosni i Hercegovini, 2021; 35–89.
5. Chen X, Coombes BK, Sjogaard G, et al. Workplace-Based Interventions for Neck Pain in Office Workers: Systematic Review and Meta-Analysis. *Phys Ther* 2018;98:40-62.
6. Cohen SP, Hooten MW. Advances in the diagnosis and management of neck pain. *BMJ*. 2017 Aug 14;358:j3221.
7. Cohen SP, Hooten WM. Advances in the diagnosis and management of neck pain. *BMJ* 2017;358:j3221.
8. Cohen SP. Epidemiology, diagnosis and treatment of neck pain, *Mayo Clin Proc* 2015; 90:284-99.
9. Cohen SP. Epidemiology, diagnosis, and treatment of neck pain. *Mayo Clin Proc*.2015 Feb;90(2):284-99.
10. Croft PR, Lewis M, Papageorgiou AC, et al. Risk factors for neck pain: a longitudinal study in the general population. *Pain* 2001;93:317–25.
11. Croft PR, Lewis M, Papageorgiou AC, et al. Risk factors for neck pain: a longitudinal study in the general population. *Pain* 2001;93:317–25.
12. Dieleman JL, Baral R, Birger M, et al. US Spending on Personal Health Care and Public Health, 1996-2013. *JAMA* 2016;316:2627–46.
13. Farshad M, Min K. Abduction extension cervical nerve root stress test:anatomical basis and clinical relevance. *Eur Spine J*. 2013 Jul; 22(7):1522–1525.
14. Fejer R, Kyvik KO, Hartvigsen J. The prevalence of neck pain in the world population: a systematic critical review of the literature. *Eur Spine J*. 2006;15(6):834-848.
15. Fejer R, Kyvik KO, Hartvigsen J. The prevalence of neck pain in the world population: a systematic critical review of the literature. *Eur Spine J* 2006;15:834–48.
16. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392:1736-88. Erratum in: *Lancet* 2019;393:e44. Erratum in: *Lancet* 2018;392:2170. 10.1016/S0140-6736(18)32203-7.
17. Guzman J, Hurwitz EL, Carroll LJ, Haldeman S, Côté P, Carragee EJ, Results of the bone and joint decade 2000-2010 task force on neck pain and its associated disorders. *Spine* 2008; 33(Suppl):S14-S23.

18. Hagen KB, Dagfinrud H, Moe RH, et al. Exercise therapy for bone and muscle health: an overview of systematic reviews. *BMC Med* 2012;10:167.
19. Hallman DM, Holtermann A, Dencker-Larsen S, et al. Are trajectories of neck-shoulder pain associated with sick leave and work ability in workers? A 1-year prospective study. *BMJ Open* 2019;9:e022006.
20. Herman PM, Luoto JE, Kommareddi M, et al. Patient Willingness to Pay for Reductions in Chronic Low Back Pain and Chronic Neck Pain. *J Pain* 2019;20:1317–27.
21. Hoy D, March L, Woolf A, et al. The global burden of neck pain: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1309–15.
22. Hoy DG, Protani M, De R, et al. The epidemiology of neck pain. *Best Pract Res Clin*
23. Jandrić S, Petrović V, Stentić K, Stoisavljević-Šatara S. Cervikalni sindrom. In: Bolesti mišićnog-koštanog sistema i vezivnog tkiva. Ministarstvo zdravlja i socijalne zaštite Republike Srpske. Bonex inženjering, Beograd, 2020;5–19.
24. Jiménez-Trujillo I, López-de-Andrés A, Del Barrio JL, et al. Gender Differences in the
25. Kääriä S, Laaksonen M, Rahkonen O, et al. Risk factors of chronic neck pain: a prospective study among middle-aged employees. *Eur J Pain* 2012;16:911–20.
26. Kim R, Wiest C, Clark K, et al. Identifying risk factors for first-episode neck pain: A systematic review. *Musculoskelet Sci Pract* 2018;33:77–83.
27. Konstantinović Lj., Stevanović P. Cervikalna bol. In: Stevanović P., Nešić D., Lađević N. *Medicina bola*. Univerzitet u Beogradu Medicinski fakultet, Beograd 2019; 423–31.
28. Kuijper B, Tans JT, Schimsheimer RJ, van der Kallen BF, Nollet F, de Veisser M. Degenerative cervical radiculopathy: diagnosis and conservative treatment. A review. *Europ J Neurol* 2009; 16:15–20.
29. Lauche R, Stumpe C, Fehr J, et al. The Effects of Tai Chi and Neck Exercises in the Treatment of Chronic Nonspecific Neck Pain: A Randomized Controlled Trial. *J Pain* 2016;17:1013–27.
30. Linton SJ, van Tulder MW. Preventive interventions for back and neck pain problems: what is the evidence? *Spine (Phila Pa 1976)* 2001;26:778–87.
31. Linton SJ. A review of psychological risk factors in back and neck pain. *Spine (Phila Pa 1976)* 2000;25:1148–56.
32. Miyamoto GC, Lin CC, Cabral CMN, et al. Cost-effectiveness of exercise therapy in the treatment of non-specific neck pain and low back pain: a systematic review with meta-analysis. *Br J Sports Med* 2019;53:172–81.

33. Thoomes EJ, van Geest S, van der Windt DA, Falla D, Verhagen AP, Koes BW, et al. Value of physical tests in diagnosing cervical radiculopathy: a systematic review. *Spine J.* 2018; 18(1):179–189.
34. US Burden of Disease Collaborators. The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. *JAMA.* 2013;310(6):591–608.
35. Valentin GH, Pilegaard MS, Vaegter HB, Rosendal M, Ortenblad L, Væggemose U, et al. Prognostic factors for disability and sick leave in patients with subacute non-malignant pain: a systematic review of cohort studies. *BMJ Open.* 2016; 6(1):e007616.
36. Vargas-Schaffer G. Is the WHO anagesics ladder still valid? Twenty-four yaers of experience. *Can Fam Physician.* 2010 Jun;56(6):514–521.
37. Wilkens P, Scheel B, Grundnes O, Hellum C, Storheim K. Prognostic factors of prolonged disability in patients with chronic low back pain and lumbar degeneration in primary care: a cohort study. *Spine;* 2013;38:65–74.
38. Williams A, Kamper SJ, Wiggers JH, et al. Musculoskeletal conditions may increase the risk of chronic disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMC Med* 2018;16:167.
39. Wu A,¹ Dong W, Zeng X, Xu X, Xu T, Zhang K, Tian H, Zhao J, Wang X, Zhou M. Neck pain is the leading cause of disability burden in China: Findings from the Global Burden of Disease Study 2017. *Ann Transl Med.* 2021 May; 9(9): 777.
40. Yeung SS, Genaidy A, Deddens J, et al. Prevalence of musculoskeletal symptoms in single and multiple body regions and effects of perceived risk of injury among manual handling workers. *Spine (Phila Pa 1976)* 2002;27:2166–72.
41. Ying-Xiu Z, Shu-Rong W. Secular trends in body mass index and the prevalence of overweight and obesity among children and adolescents in Shandong, China, from 1985 to 2010. *J Public Health (Oxf)* 2012;34:131–7.
42. Zhou M, Wang H, Zhu J, et al. Cause-specific mortality for 240 causes in China during 1990-2013: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2016;387:251–72.

Bol lokomotornog sistema

Nedim Smajić, Tarik Bujaković

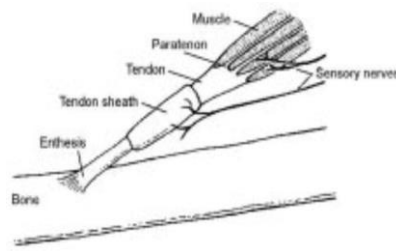
Uvod

Mišićno-koštani bol poznata je posljedica ponavljajućeg naprezanja, prekomjerne upotrebe i mišićno-koštanih poremećaja povezanih s radom. Uključuje razne poremećaje koji uzrokuju bol u kostima, zglobovima, mišićima ili okolnim strukturama. Bol može biti akutni ili hronični, fokalni ili difuzni. Primjeri uključuju traumu, infekcije, tendinitis i tendinozu, neuropatiju i mijalgiju. Akutni mišićno-koštani bol definira se kao bol koji se opaža u mišićno-koštanom tkivu i traje ili se ponavlja manje od 3 mjeseca, karakterizirajući značajnu funkcionalnu sposobnost i emocionalni poremećaj. Akutni bol u različitim komponentama mišićno-koštanog sistema je kardinalni simptom patofizioloških procesa koji su uključeni u oštećenja tkiva, bolesti ili disfunkciju. Neposredno aktiviranje ugrađenog i oživčenog osnovnog sistema bolova služi primarnoj zaštitnoj funkciji domaćina. Možda je još jedan sistem koji je najbolje opisan kao napredni sistem bola jer povećava, pojačava i proširuje ulogu sistema bola na druge funkcije. Emocionalna nevolja snažno utiče na ovaj proces i pokreće niz događaja koji rezultiraju promijenjenim mišićno-koštanim simptomima i funkcijama. Ovdje se koristi sindrom fibromialgije kao primjer uobičajenog sindroma hroničnog mišićno-koštanog bola, koji karakterizira rašireni bol i osjetljivost, kako bi se omogućila rasprava o bio-psiho-socijalnim ulazima na koje se mora odgovoriti kako bi se dobio najbolji klinički ishod. Mišićno-koštani bol od prenaprezanja pogađa 33% odraslih i čini 29% izgubljenih radnih dana zbog bolesti. Ekonomski teret mišićno-koštanog bola na drugom je mjestu nakon kardiovaskularnih bolesti.

Bol kao simptom mišićno-koštane bolesti

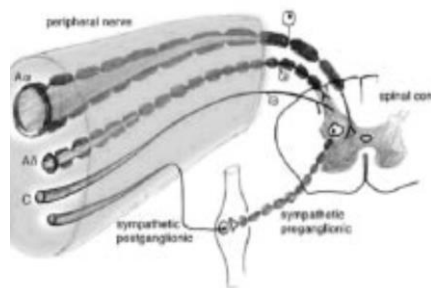
Bol zbog oštećenja, disfunkcije ili bolesti bilo koje od komponenata takozvane mišićno-tetivne jedinice (slika 1) vrlo je čest. Naprimjer, akutna ozljeda tkiva brzo će aktivirati slobodne živčane završetke tipa A δ i C-vlakana, poznate kao nociceptori (slika 2). Mišićno-koštani sistem ima obilje nociceptora s pragovima postavljenim da reagiraju na podražaje i ozljede koji aktiviraju sistem bola prije nego što dođe do značajnog oštećenja tkiva. To omogućava trenutno refleksno povlačenje ugroženog dijela, kao i aktiviranje osjećaja bola kognitivnom procjenom

prijetnje. Ovaj osnovni sistem bola, stoga, pruža upozorenje i naknadnu zaštitu od potencijalnih oštećenja tkiva.



Slika 1. „Mišićno-tetivna jedinica“

Kontinuirana stimulacija nociceptorima, naprimjer, kroz trajnu ozljedu, može dovesti do smanjenja praga stimulacije na neuronima koji primaju poruku bola u stražnjem rogu kičmene moždine. Ovaj važan neurobiološki proces naziva se senzibilizacijom, a budući da uključuje procese središnjeg živčanog sistema, primjenjuje se izraz *centralna senzibilizacija*. U ovoj situaciji, inače bezazleni senzorni ulazi koji imaju veze sa senzibiliziranim ćelijama koje prenose bol iz stražnjeg roga, posebno onima koji dolaze iz vlakana mehanoreceptora $A\beta$, imat će svoj doprinos u senzaciji bola. Dakle, s centralnom senzibilizacijom, dodir i pokreti u regiji ozljede bit će bolni.



Slika 2. Nociceptorna $A\delta$ i C-vlakna

Senzorna inervacija kostiju i mišića

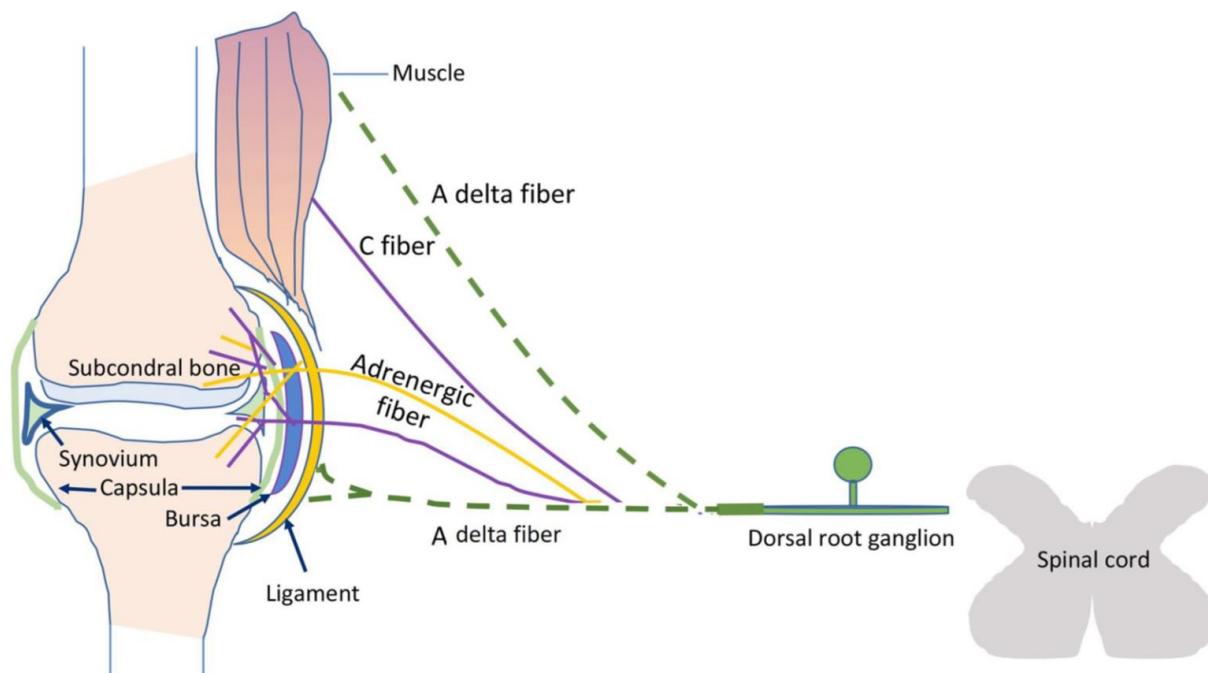
Studije su istakle nekoliko razlika između senzorne inervacije kože i kostiju. Ljudska koža inervira se širokim spektrom senzornih nervnih vlakana, uključujući vlakna tipa II ili A_s (velika mijelinizirana senzorna živčana vlakna s brzinom provođenja >30 m/s), vlakna tipa III ili $A\delta$ (tanka mijelinizirana senzorna živčana vlakna sa brzinama provođenja između 2 i 30 m/s) i vlakna tipa IV ili C (nemijelinizirana nervna vlakna sa brzinom provođenja <2 m/s). Gotovo 30% senzornih vlakana u koži su vlakna bogata peptidima koji ekspimiraju tropomiozin

receptor kinazu A (TrkA) i oslobađaju peptid povezan s genom kalcitonina (CGRP), inače nazvan TrkA + vlakna. Ovu populaciju dopunjuju „peptidima siromašna“ nervna vlakna, koja obično ne izražavaju TrkA (TrkA-vlakna). Suprotno tome, kosti odraslih uglavnom se inerviraju vlaknima A δ i vlaknima TrkA + C (>80%), s malo ili nimalo inervacije vlaknima As ili vlaknima TrkA-C.

Živčana vlakna su zbog činjenice da su koštane i zglobne strukture dovoljno duboka da fini dodir, četkanje i lagani pritisak nisu relevantne informacije, dok oskudnost vlakana TrkA-C nije u potpunosti razumljiva. Većina osjetnih živčanih vlakana u kostima i zglobovima su tihi nociceptori koji se aktiviraju samo jakim, potencijalno opasnim podražajima. Ovi primarni osjetni neuroni su pseudo-unipolarni neuroni čija su ćelijska tijela lokalizirana u stražnjim ganglijima rogova (DRG) i projiciraju se na kičmenu moždinu, uglavnom u laminama I, II i V. Kost je također inervirana adrenergičnim i holinergičnim simpatičkim nervnim vlaknima, koji služe nekoliko funkcija, uključujući preoblikovanje kostiju, vaskularnu regulaciju, infiltraciju imunih ćelija i funkciju koštanih progenitornih ćelija.

Inervacija kostiju i zglobova također se razlikuje u morfologiji, gustini i rasporedu nervnih vlakana. Pokostnica ima najgušću senzornu inervaciju bilo kojeg dijela kostiju; A δ i C-senzorna nervna vlakna raspoređena su poput mreže u svrhu otkrivanja mehaničkih ozljeda ili izobličenja osnovne kortikalne kosti. Suprotno tome, inervirajuća simpatička nervna vlakna, obično povezana s krvnim sudovima, reproduciraju morfologiju vadičepa. U kortikalnoj kosti senzorna i simpatička nervna vlakna pretežno su ograničena na vaskularizirane Haversove kanale. Relativna gustina A δ i C-senzornih nervnih vlakana u periosteumu, kortikalnoj kosti i srži iznosi 100:2:0, respektivno.

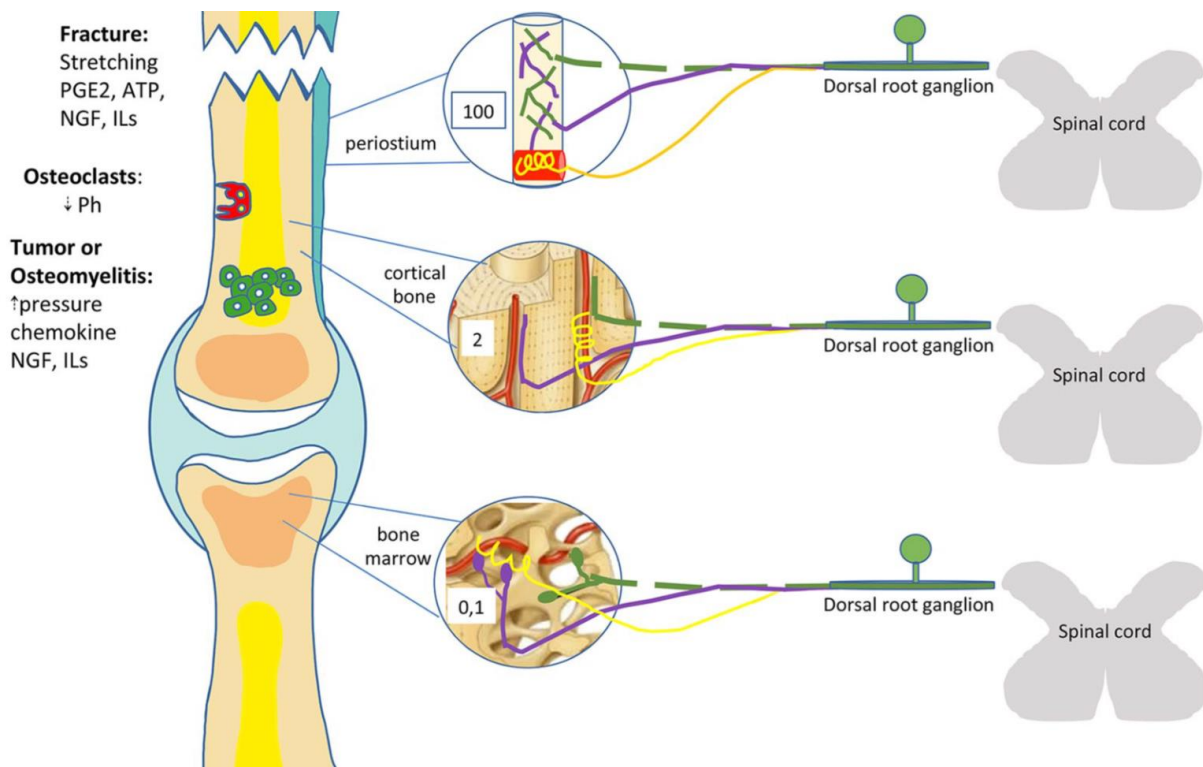
Ligamenti, kapsule i meniskusi također su inervirani bogatom mrežom A δ i C-vlakana. Polimodalna C-vlakna predstavljaju najvažniji tip zglobnih receptora u svim strukturama, uključujući sinoviju, dok je hrskavica aneuralna i avaskularna. Ovaj obrazac inervacije pomaže u smanjenju pojave upale i sprečava osjećaj bola tokom svakodnevnog opterećenja zglobova. A δ -vlakna prisutna su na površini ligamenata gdje djeluju kao visokopražni mehanoreceptori, reagirajući na mehaničke podražaje visokog intenziteta (slika 3). Ostale inervirane zglobne strukture također mogu biti izvor hroničnog bola. Kao najviše zahvaćeno je infrapatellarno masno jastuče zajedno sa sinovijalnom membranom. Predstavlja najvažniju kariku u patogenezi akutnog bola kod osteoartritisa koljena. Konačno, bolovi u zglobovima mogu nastati i iz susjednih ili periartikularnih struktura, uključujući burze i tetive, ili mogu biti uzrokovani vanzglobnim poremećajima, kao što su polimijalgija reumatika i fibromialgija.



Slika 3. Prikaz inervacija koštano-zglobno-mišićne jedinice

Neurobiologija bolova u kostima/mišićima

Uobičajeno, A δ i C-senzorna vlakna u kostima su tiha i aktiviraju se samo štetnim podražajima, poput mehaničkog izobličenja, lokalne acidoze ili povećanja intramedularnog pritiska (slika 4). U slučaju frakture ili epifiziolize, koji predstavljaju podražaj mehaničkim izobličenjem, aktiviraju se A δ -vlakna koja gusto inerviraju periost, uzrokujući oštar, probadajući bol. Ovaj početni bol obično brzo popušta i zamijenjen je nižim intenzitetom, tupog bola, koji se prenosi sporijim C-vlaknima pokostnice, kostiju i srži. Lokalna acidoza, uzrokovana povećanim otpuštanjem proteini iz osteoklasta tokom resorpcije kosti, također može izazvati bolove u kostima. Ovo je slučaj kod raka kostiju, te bolesti sinovijalne ovojnice.

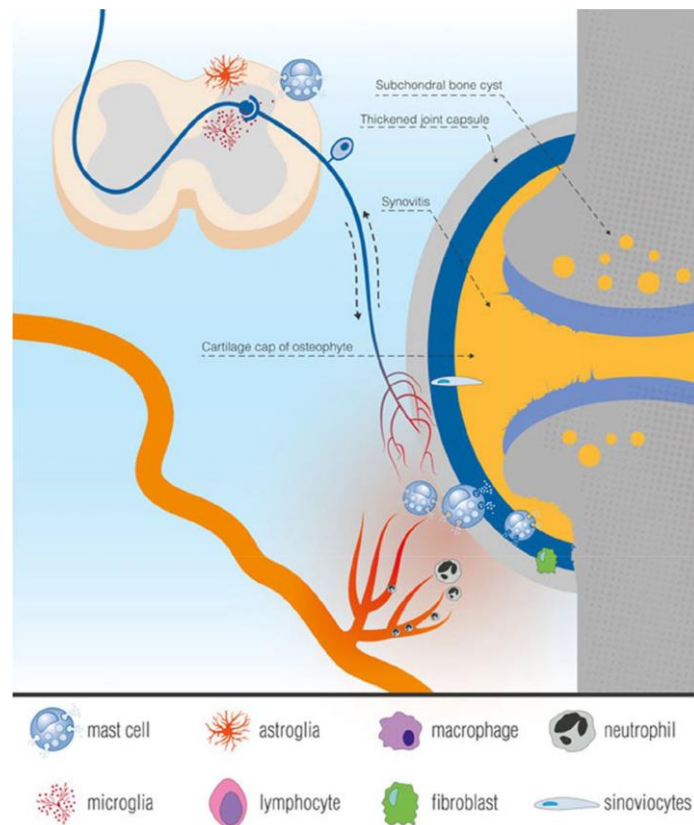


Slika 4. Organizacija koštane inervacije pokostnice, kortikalne kosti i srži. Na lijevoj strani prikazani su glavni podražaji i medijatori bolova u kostima. Zelene isprekidane linije predstavljaju A δ -vlakna, ljubičaste linije C-vlakna, a žute linije simpatička vlakna. Prikazani brojevi odnose se na relativnu gustinu nervnih vlakana u periosteumu, kortikalnoj kosti, odnosno srži. ATP, adenzin trifosfat; IL, interleukini; NGF, faktor rasta nerva; PGE2, prostaglandin E2. Slika ustupljena ljubaznošću Filomena Puntilla.

Intramedularni pritisak i pridruženi bolovi u kostima mogu biti uzrokovani neoplazmama, sindromom intraosealnog natezanja ili osteomijelitisom. Učestalost pražnjenja inervirajućih A δ i C-vlakana proporcionalno se povećava s povećanjem intramedularnog pritiska.

Upala može uzrokovati alodiniju (tj. bol kao odgovor na neškodljive podražaje) i/ili hiperalgeziju (tj. povećani odgovor na bol prilikom štetnih podražaja) kroz senzibilizaciju osjetljivih aferentnih vlakana. Tokom upale ili ozljede tkiva, oštećene ćelije i imune ćelije oslobađaju razne supstance poznate kao medijatori upale, poput bradikinina, faktora rasta nerva (NGF), prostaglandina E2 (PGE2), proupalnih citokina [npr. interleukin (IL) -1 β , IL-6, faktor nekroze tumora- α (TNF- α)] i hemokina (npr. hemokinski ligand 2) (slika 5). Ovi medijatori upale djeluju direktno na periferne nociceptore, izazivajući senzibilizaciju i indirektno potičući upalu i oslobađanje prostaglandina. Senzibilizacija se javlja aktiviranjem unutarćelijskih signalnih puteva (npr. mitogen aktivirana protein kinaza (MAPK), protein kinaza A (PKA) i

protein kinaza C (PKC)). Te se promjene brzo javljaju kako bi se olakšali dinamički odgovori na povredu i, kao krajnji rezultat, povećali ili pojačali nociceptivni unos u centralni nervni sistem. Nakon akutne upale, značajan procent nemijeliniziranih C-vlakana, inače neosjetljivih na mehaničku stimulaciju u normalnom zglobu, razvija odgovor na mehaničku stimulaciju i pokazuje povećanu aktivnost. U skladu s tim, ovi „tih“ nociceptori značajno doprinose bolovima u kostima i zglobovima pod patološkim uvjetima.



Slika 5. Shematski prikaz uticaja mastocita i mikro-glijalnih ćelija na degenerirane zglobove i neuroinflamatorni odgovor

Bol u kostima može biti uzrokovan i patološkim nicanjem senzornih i simpatičkih nervnih vlakana koja okružuju mjesta ozljede. Upalne i stromalne ćelije oslobađaju neurotrofične faktore, kao što su NGF i vaskularni endotelni faktor rasta da bi potaknule nicanje živaca i naknadnu hiperinervaciju periosteuma, kosti i srži.

Pucanje živaca uočava se tokom normalnog zacjeljivanja kosti, vjerovatno da bi se onemogućilo korištenje ozlijeđene kosti dok ona potpuno ne zaraste. Nakon ozdravljenja, novoklijala živčana vlakna se „orezuju“ tako da se inervacija kosti vraća u svoje normalno stanje. Međutim, kada se ne dogodi normalno zacjeljivanje kostiju, kao u slučaju metastaza u kostima, osteoartritisu ili neadekvatne repozicije prijeloma, ozlijeđena kost ostaje

hiperinervirana i zadržava se stanje abnormalne osjetljivosti na bol. Slično tome, zabilježeno je nicanje simpatičkog i senzorno-nervnog vlakna u zglobov koljena, a farmakološko suzbijanje aktivacije simpatičnog vlakna značajno umanjuje bolove povezane s osteoartritisom. Simpatička nervna vlakna mogu igrati ulogu u osteoartritisu i regionalnom bolnom sindromu modulirajući funkciju senzornih nervnih vlakana. Konačno, nicanje živaca također je pokazano u mišićima. Kada se pojave dugotrajne patološke promjene u mišićnom tkivu, gustoća nervnih završetaka koji sadrže neuropeptide se povećava. U mišiću gastroknemiusu, hronična upala povezana je s dvostrukim povećanjem broja SP + vlakana.

Spol i mišićno-koštani bol. Posljednjih godina, kliničkim istraživanjima utvrđene su neke kliničke manifestacije bolnih mišićno-koštanih bolesti povezanih sa spolom. Studije sugeriraju da žene u usporedbi s muškarcima imaju veći intenzitet bola, veće smetnje u funkciji u vezi s bolom i veću invalidnost. Ženski mišići imaju veću gustinu mehanički osjetljivih A δ i C-afherentnih vlakana koji povećavaju svoju aktivnost kao odgovor na mehanička izobličenja ili metabolite, kao što su ATP, laktat i protoni.

Raspoloženje, demografski i socijalni faktori. Depresivno raspoloženje, tendencija somatizacije i pesimistična uvjerenja o zdravlju važni su faktori koji utiču na pojavu i trajnost primarnog mišićno-koštanog bola, kao i povezane invalidnosti. Postoji složena interakcija između emocionalnog statusa i bola. Hronični bol može negativno uticati na emocije, pažnju i pamćenje. S druge strane, emocije i spoznaja mogu ili povećati ili smanjiti percepciju bola. Negativno očekivanje liječenja umanjuje analgetičke učinke lijekova, dok je očekivanje ublažavanja bola važna komponenta placebo analgezije. Obrazovanje i socio-ekonomski status mogu doprinijeti iskustvu i hronizaciji bolova. Naprimjer, pojedinci s niskim nivoom obrazovanja i oni koji žive u područjima siromaštva imaju veći rizik od razvoja bolova i invaliditeta povezanih s osteoartritisom koljena.

Kombinirani mišićno-koštani bol. Oko 10% ljudi prijavit će rašireni bol koji traje duže od tri mjeseca, a 20% će prijaviti dugotrajni regionalizirani bol. Učestalost ovakvog bola povećava se tokom decenija, a najviše mu doprinose degenerativni procesi. Unutar ovih grupa postoji podskup, od možda 5%, koji ima rašireni bol i osjetljivost bez očiglednog perifernog uzroka.

Sindrom fibromialgije

Kriteriji za klasifikaciju fibromijalgijskog sindroma (FMS-a) Američkog koledža za reumatologiju, objavljeni 1990. godine, kombiniraju rašireni bol i abnormalnu osjetljivost na velikom broju unaprijed određenih mjesta na tijelu. Sindrom fibromialgije može varirati od blagog i kratkotrajnog problema do ozbiljnog i trajnog poremećaja, povezanog sa značajnom invalidnošću. Pacijenti sa sindromom fibromialgije često imaju i niz drugih poremećaja, od kojih je većina povezana s distresom i tjelesnom disfunkcijom. To uključuje neobnavljajući san, umor (često pogoršan naporima), ukočenost, glavobolju, razdražljivost crijeva i mokraćnog mjehura, loše pamćenje i koncentraciju, mučninu, nemirne noge i hipotenziju. Povećana je tendencija da se pacijenti osjećaju depresivno i anksiozno. Čini se da je emocionalna patnja vjerovatna veza s kliničkim svojstvima FMS-a. Disfunkcija osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda nalazi se u FMS-u. Naprimjer, odgovor ACTH na faktor oslobađanja kortikotrofina pretjeran je kod FMS-a u usporedbi s kontrolnim grupama, a naknadni odgovor kortizola iz nadbubrežne žlijezde je otupljen. Simpatički nervni sistem je također previše aktivan. Hemikalije povezane s prenošenjem bola, poput supstance P, povišene su u likvoru, a serotonin u krvi kod mnogih je abnormalno snižen. Cerebralni protok krvi uveliko se povećava u centrima za odgovor na bol u mozgu nakon perifernih nociceptivnih podražaja. Na periferiji je povećana aktivnost A δ i C-vlakana. Funkcioniranje bola u stražnjem rogu sive mase je abnormalno, s dokazima senzibilizacije u raznim studijama.

Dijagnoza FMS zahtijeva da nejasno ograničen bol bude prisutan zajedno sa širokom tjelesnom osjetljivošću. Neka mjesta na tjelesnoj površini su obično nježnija od drugih. Ovo su dobra mjesta za određivanje praga bola. Kod FMS-a prag bola je posebno nizak na tim mjestima, tako da će lagani pritisak palca ili prvog prsta do stepena koji uzrokuje „blještanje“ nokta izazvati bol. Ovo se smatra tenderskom tačkom. Višestruke osjetljive tačke jednostavno odražavaju nizak prag bola (vidi sliku 6). Ostala tkiva su također neobično osjetljiva. Ovaj jednostavan ali tačan znak možda je najviše zanemaren u kliničkoj medicini. U većini slučajeva ljudi s FMS-om imaju normalan nalaz prilikom kliničkog pregleda i nisu potrebna detaljnija testiranja. Neki ljudi sa fibromialgijom imat će pozitivnu ANA. Ovo odražava prirodnu učestalost pozitivnosti ANA u relevantnoj dobnoj grupi. Izuzetno je važno ne pridavati veću važnost povezanosti FMS-a i ANA-e bez prisustva drugih karakteristika lupusa. S druge strane, pacijenti s istinskim lupusom često imaju FMS kao komorbidno stanje.



Slika 6. Tenderske tačke na tijelu, korištene za procjenu regionalne osjetljivosti pacijenta

Regionalni bolni sindrom

Regionalni bolni sindrom karakterizira regionalni bol i osjetljivost, a porijeklo je slično FMS-u. Diferencijalna dijagnoza mora uključivati razmatranje jedne lezije koja bi mogla uzrokovati kliničke karakteristike, poput patologije kičmenog stuba. Mnogi koji imaju povredu mišićno-tetivne strukture gornjeg ekstremiteta razvit će pojačani regionalni bol i osjetljivost. Stoga, povreda vrlo često može postojati zajedno s regionalnim bolnim sindromom, čineći postavljanje dijagnoze kompleksnim. To se često događa u kontekstu povrede na radu ili u automobilu, kada su prisutni znatni psiho-socijalni stresori. Pitanja kompenzacije, parnica i invaliditeta radnika nameću ekstremne i jedinstvene pritiske na osovinu bola. Pristupi hroničnom bolu u ovom okruženju podložni su velikom interesu i konfuziji, s različitim ishodima prema više suptilnih faktora.

Sindrom miofascijalnog bola

Sindrom miofascijalnog bola vrlo je čest poremećaj mišića, gdje dolazi do zatezanja i skupljanja vlakana povezanih s izuzetnim bolovima prilikom palpacije, takozvanim okidačkim tačkama. Problem je obično prisutan u srednjem trbuhu mišića i obično se javlja nakon ozljede ili kod prekomjerne upotrebe ili posturalnog napreznja. Ergonomska razmatranja i fizikalne terapije glavni su oslonac liječenja.

Liječenje

Znanje o mehanizmima koji su uključeni u hronifikaciju mišićno-koštanog bola može pomoći ljekarima u liječenju bolova da ponude najprikladniji tretman. Naprimjer, NGF ima ključnu ulogu u mišićno-koštanom bolu i NGF blokada može spriječiti ili umanjiti perifernu senzibilizaciju i nicanje živaca kako bi smanjili bol u kostima. Nažalost, klinička korisnost antitijela protiv NGF (npr. tanezumab) ograničena je nepovoljnim profilom nuspojava. Ostale zanimljive potencijalne terapije uključuju NMDA receptor i P2X-R antagoniste, antitijela na IL-6 receptor (npr. tocilizumab) i antitijela na TNF (npr. adalimumab). Neurološki pristupi poput radiofrekventne ablacije također su predloženi za smanjenje zglobnih bolova, pokazujući početnu efikasnost kod osteoartritisa. Dugoročni učinci ovih strategija još uvijek nisu jasni. Nedavno su epigenetske strategije (npr. upotreba fragmenata mikro-RNA) predložene kao pomoćni pristup za poboljšanje dijagnostičke tačnosti i u terapijske svrhe.

Analgetici do sada čine temelj liječenja bola. Opioidi su najčešće korišteni lijekovi za liječenje najtežih oblika bola. Svi opioidi imaju određeni nivo sigurnosti. Bez obzira na formulaciju koja se koristi, uvijek postoji rizik od neželjenih djelovanja, kao i od zloupotrebe, ovisnosti ili oboje. Broj i ozbiljnost neželjenih djelovanja opioida povezani su s njihovom snagom, poluvremenom eliminacije i načinom upotrebe.

Multimodalna analgezija (MMA), koja se naziva i *uravnotežena analgezija*, jeste upotreba višestrukih analgetskih lijekova (opioidnih i neopioidnih) i nefarmakoloških intervencija dizajniranih da utiču na lokuse perifernog i/ili središnjeg živčanog sistema na putu bola. Prednosti ove paradigme liječenja uključuju pojačavanje višestrukih efekata lijekova i veću kontrolu bola bez oslanjanja na bilo koju klasu lijekova. MMA, stoga, umanjuje profil rizika svakog lijeka, istovremeno omogućavajući sinergijsku kontrolu bola iz različitih klasa lijekova. Uspješna postoperativna MMA može uključivati psihoterapiju, fizikalnu terapiju, NSAIL, acetaminofen, gabapentinoide, regionalnu anesteziju (pojedinačni kateteri ili kateteri perifernih živaca), lokalne injekcije i opioide.

Upotreba kortikosteroida za postoperativni bol potvrđena je u literaturi u drugim medicinskim specijalnostima. Kao i s drugim lijekovima, postoje rizici povezani s upotrebom kortikosteroida. Sistemske nuspojave koje su često povezane s dugotrajnom terapijom uključuju sljedeće: kušingoidni izgled, hirzutizam, egzoftalmus, hipertenzija, aritmije, gastritis, osteoporoza, avaskularna nekroza, disforija i hipokalemija. Iz postoperativne perspektive, zabrinutost uključuje smanjenje ili odlaganje potencijala zacjeljivanja rana i infekcije. Nema

podataka koji ukazuju da kratkotrajna upotreba kortikosteroida uzrokuje porast infekcije. Ne preporučuje se upotreba kortikosteroida kod pacijenata starijih od 60 godina i kod pacijenata s oslabljenim imunitetom, jer neki podaci ukazuju na to da se produži vrijeme liječenja. Treba očekivati porast glukoze u krvi u prva 24 sata nakon operacije, a nije povezan s porastom stope infekcija. Kortikosteroidi koji se daju oralno ili i. v. mogu smanjiti upotrebu opioidnih analgetika za 50%. Prednosti kortikosteroida uključuju smanjenje postoperativne mučnine, smanjenje potreba za opioidima, smanjenje dužine boravka u bolnici i potpuno ublažavanje bola.

Skraćenice

ACTH – adreno-kortikotropni hormon

ANA – antinuklearna antitijela

CGRP – (od engl. *calcitonin gen related peptid*) – peptid vezan za kalcitoninski gen

DRG – dorzalni rogovi ganglija

FMS – fibromialgijski sindrom

MAPK – mitogenom aktivirana protein kinaza

MMA – multimodalna analgezija

NGF – (od engl. *neural grow factor*) – neuralni faktor rasta

NMDA – N-methyl-D-aspartate receptor

PGE2 – prostaglandin E2

PKA – protein kinaza A

PKC – protein kinaza C

P2X-R – purinergični 2X – receptor

TNF α – (od engl. *tumor necrosis factor α*) – faktor tumorske nekroze

TrkA – tropomiozin receptor kinaza A

Literatura

1. Aasboe V, Raeder JC, Groegaard B. Betamethasone reduces postoperative pain and nausea after ambulatory surgery. *Anesth Analg.* 1998;87(2):319–23. doi: 10.1097/00000539-199808000-00015.
2. Belluzzi E, Stocco E, Pozzuoli A, Granzotto M, Porzionato A, Vettor R, De Caro R, Ruggieri P, Ramonda R, Rossato M, Favero M, Macchi V. Contribution of Infrapatellar Fat Pad and Synovial Membrane to Knee Osteoarthritis Pain. *Biomed Res Int.* 2019;6390182. doi: 10.1155/2019/6390182. eCollection 2019.
3. Benedetti F, Mayberg HS, Wager TD, Stohler CS, Zubieta JK. Neurobiological mechanisms of the placebo effect. *J Neurosci.* 2005; 25(45):10390–402.
4. Brazill JM, Beeve AT, Craft CS, Ivanusic J, Scheller E. Nerves in Bone: Evolving Concepts in Pain and Anabolism. *J Bone Miner Res.* 2019;34(8):1393–1406. doi: 10.1002/jbmr.3822. Epub 2019 Jul 26.
5. Casser H, Schaible HG. Musculoskeletal pain. *Schmerz.* 2015 Oct;29(5):486–8, 490–5. doi: 10.1007/s00482-015-0046-9.
6. Chartier S, Thompson M, Longo G, Fealk M, Majuta L, Mantyh P. Exuberant sprouting of sensory and sympathetic nerve fibers in nonhealed bone fractures and the generation and maintenance of chronic skeletal pain. *Pain.* 2014;155(11):2323–36.
7. Cleveland RJ, Luong ML, Knight JB, Schoster B, Renner JB, Jordan JM, Callahan LF. Independent associations of socioeconomic factors with disability and pain in adults with knee osteoarthritis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013 Oct 17;14:297. doi: 10.1186/1471-2474-14-297.
8. De Oliveira GS, Almedia MD, Benzon HT, McCarthy RJ. Perioperative single dose systemic dexamethasone for postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology.* 2011 Sep;115(3):575-88. doi: 10.1097/ALN.0b013e31822a24c2.
9. Fusco M, Skaper SD, Coaccioli S, Varrassi G, Paladini A. Degenerative Joint Diseases and Neuroinflammation. *Pain Pract.* 2017 Apr;17(4):522-532. doi: 10.1111/papr.12551. Epub 2017 Feb 10.
10. Ivanusic JJ. Molecular Mechanisms That Contribute to Bone Marrow Pain. *Front Neurol.* 2017 Sep 11;8:458. doi: 10.3389/fneur.2017.00458. eCollection 2017.

11. Kissin I. Long-term opioid treatment of chronic nonmalignant pain: unproven efficacy and neglected safety? *J Pain Res.* 2013 Jul 4;6:513-29. doi: 10.2147/JPR.S47182. Print 2013.
12. Mantyh PW. The neurobiology of skeletal pain. *Eur J Neurosci.* 2014 Feb;39(3):508-19. doi: 10.1111/ejn.12462.
13. Marks R. Qigong and Musculoskeletal Pain. *Curr Rheumatol Rep.* 2019 Nov 16;21(11):59. doi: 10.1007/s11926-019-0861-6.
14. Mense S. The pathogenesis of muscle pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2003 Dec;7(6):419-25. doi: 10.1007/s11916-003-0057-6.
15. Oostinga D, Steverink JG, Van Wijck AJ, Verlaan JJ. An understanding of bone pain: A narrative review. *Bone.* 2020; 134:115272. doi: 10.1016/j.bone.2020.115272. Epub 2020 Feb 13.
16. Perrot S. Osteoarthritis pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2015; 29(1):90-7. doi: 10.1016/j.berh.2015.04.017. Epub 2015 May 16.
17. Queme LF, Jankowski MP. Sex differences and mechanisms of muscle pain. *Curr Opin Physiol.* 2019;11:1-6. doi: 10.1016/j.cophys.2019.03.006. Epub 2019 Apr 2.
18. Scanzello CR. Chemokines and inflammation in osteoarthritis: Insights from patients and animal models. *J Orthop Res.* 2017; 35(4):735-739. doi: 10.1002/jor.23471. Epub 2017 Mar 8.
19. Stantnon CA, Lewis R, Barrett-Jolley R. Ion channels and osteoarthritic pain: potential for novel analgesics. *Curr Pain Headache Rep.* 2013;17(12):378. doi: 10.1007/s11916-013-0378-z.
20. Stubbs D, Krebs E, Bair M, Damush T, Wu J, Sutherland J, Kroenke K. Sex Differences in Pain and Pain-Related Disability among Primary Care Patients with Chronic Musculoskeletal Pain. *Pain Med.* 2010;11(2):232-9. doi: 10.1111/j.1526-4637.2009.00760.x. Epub 2009 Dec 9.
21. Vargas-Prada S, Coggon D. Psychological and psychosocial determinants of musculoskeletal pain and associated disability. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2015 Jun;29(3):374-90. doi: 10.1016/j.berh.2015.03.003. Epub 2015 May 15.
22. Vargas J, Ross D. Corticosteroids and anterior cruciate ligament repair. *Am J Sports Med.* 1989;17(4):532-4. doi: 10.1177/036354658901700414.

Lumbalni bolni sindrom

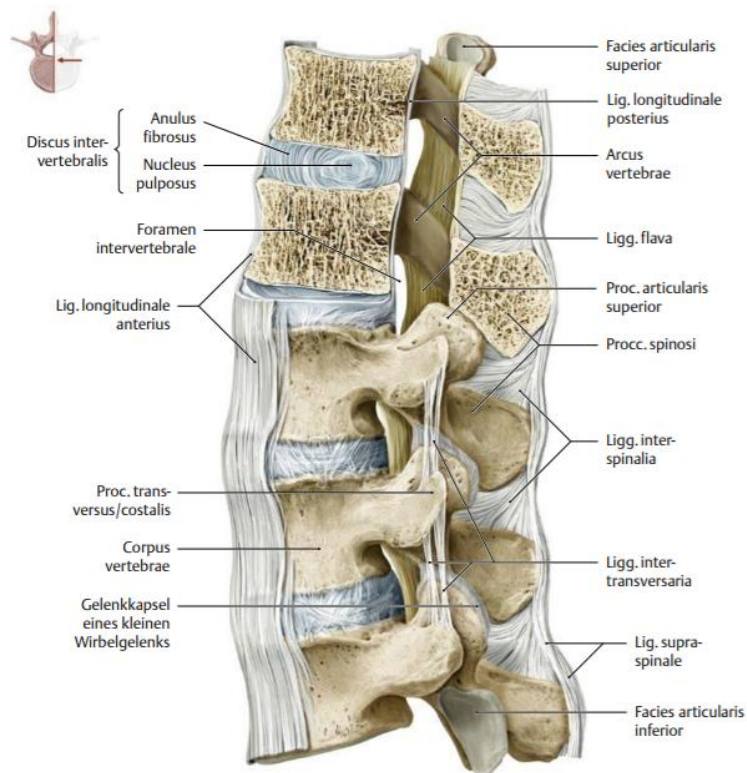
Asmir Hrustić

Uvod

Lumbalni bolni sindrom (LBS) označava bol koji se javlja u slabinskom (lumbalnom) i krsnom (sakralnom) dijelu kičme i predstavlja jedan od najčešćih simptoma zbog kojeg se bolesnici javljaju ljekaru. U medicinskoj praksi obično se koriste latinski izrazi za ovu dijagnozu „syndroma lumbale“, „syndroma lumbosacrale“ i „dorsalgia“, a u 10. reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti i srodnih zdravstvenih problema LBS je označen šifrom M54. Epidemiološke studije pokazale su da je lumbalni bolni sindrom vodeći razlog odlaska na bolovanje i privremene spriječenosti za rad.¹ Između 75% i 85% odraslih osoba ima minimalno jednu epizodu bola u slabinskom dijelu kičme u toku života. Zbog toga, LBS predstavlja veliki zdravstveni i socio-ekonomski problem. Brojne su anatomske strukture kičme čija oštećenja mogu biti razlog pojave bola.

Anatomija

Da bismo razumjeli bol u krstima, moramo dobro poznavati anatomiju i biomehaniku slabinske kičme. Slabinsku kičmu čini pet pršljenova (*vertebrae lumbales*) na koju se nastavlja krsna kost (*os sacrum*). Između trupova pršljenova nalaze se spojevi, intervertebralni diskus (IVD) koji je sastavljen od *nucleus pulposus* i *anulus fibrosus*. *Nucleus pulposus* djeluje kao vodeni jastuk koji primljeni pritisak podjednako raspoređuje na sve strane. Izgrađen je od kolagenskih niti uloženi u mukoproteinski gel s velikim sadržajem vode. Duž prednje i stražnje strane trupova slabinske kičme i intervertebralnih diskusa proteže se prednji i stražnji uzdužni ligamen (*ligamentum longitudinale anterius* i *ligamentum longitudinale posterius*). Lukove dvaju susjednih pršljenova povezuju debele veze označene kao žuti ligament (*ligamentum flavum*). Protežu se od prednje strane donjeg ruba luka gornjeg pršljena do stražnje strane gornjeg ruba luka susjednog donjeg pršljena. Zglobne spojeve dvaju susjednih pršljenova pojačavaju i *ligamentum intertransversarium*, *ligamentum interspinale* i *ligamentum supraspinale*. Ovi ligamenti dodatno ograničavaju pokrete u slabinskoj kičmi. Sve ove strukture koje povezuju dva susjedna pršljena u jedinstven zglobni kompleks čine jednu dinamičku cjelinu nazvanu *vertebralni dinamički segment*.



Slika 1. Anatomija kičme

Krvni sudovi koji snabdijevaju slabinsku kičmu dolaze iz *aorte abdominalis* kao *arteriae lumbales*. Vensko snabdijevanje slabinske kičme odgovara arterijskoj. Unutar vertebralnog kanala nalazi se kičmena moždina (*medulla spinalis*). Između koštanog dijela i kičmene moždine nalazi se epiduralni prostor ispunjen vezivnim i masnim tkivom. Kičmena moždina završava kod odrasle osobe u visini drugog slabinskog pršljena u vidu kupe (*conus medullaris*), a kaudalnije se nastavlja kao struktura nazvana konjski rep (*filum terminale*) koja predstavlja snop slabinskih i krsnih spinalnih živaca. Korijeni spinalnih živaca izlaze iz kičmenog kanala kroz intervertebralne otvore, koje sprijeda omeđuje trup pršljena i *diskus intervertebralis*, gore i dolje lukovi pršljenova i straga luk pršljena s prednjom stranom fasetnog zgloba. Senzibilna inervacija slabinskog segmenta kičme dolazi od sinusvertebralnog živca, a koji polazi iz odgovarajućeg spinalnog živca prije podjele u ventralnu i dorzalnu granu. Ulazi kroz spinalni otvor i grana se po stražnjem uzdužnim ligamentom. Inervira stražnju uzdužnu svezu, površinske slojeve stražnjeg dijela fibroznog prstena, krvne žile epiduralnog prostora, prednji dio *dure mater*, duralnu ovojniciu oko korjenova spinalnih živaca i periost stražnjeg dijela trupa. Prednju uzdužnu svezu, prednji dio *anulus fibrosusa* i periost prednje strane trupa pršljena inerviraju ventralne grane spinalnog živca. *Nucleus pulposus* nema vlastita živčanih vlakana, pa ozljede nucleusa ne uzrokuju bol. Međupršljenske zglobove inerviraju dorzalne grane lumbalnih živaca. Pršljenovi, intervertebralni diskovi i čvrste sveze daju potporu trupu i

istovremeno omogućavaju kretanje. Za mobilnost kičme zaduženi su mišići fleksori i ekstenzori. Osnovno statičko svojstvo slabinske kičme jeste prijenos tjelesne težine na zdjelicu i održavanje uspravnog stava. Opterećenje međupršljenskih ploča ovisi o položaju slabinske kičme. Prema Nachmesonovim istraživanjima, iznosi 25 kg u ležećem položaju, 100 kg u stojećem položaju, a najveće je 275 kg u sjedećem pognutom položaju. Pokreti kičme su mogući u sve tri ravni u prostoru: a) u sagitalnoj ravni: fleksija i ekstenzija, b) u frontalnoj ravni: laterofleksija udesno i ulijevo i c) u transverzalnoj ravni pokreti rotacije.

Uzrok bola lumbosakralne regije

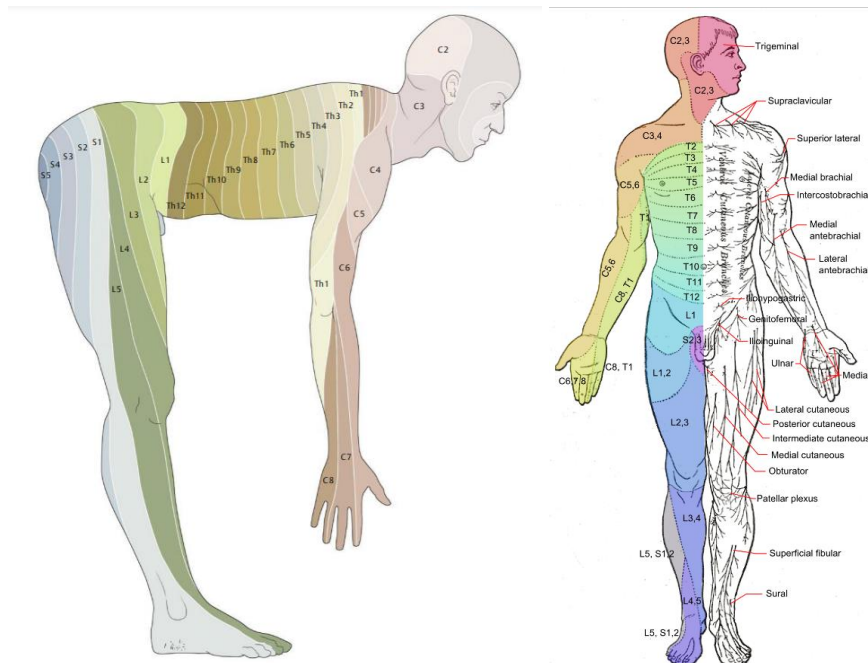
Bol je najčešći simptom zbog čega se pacijenti javljaju na pregled ljekaru. Znatan je broj anatomskih struktura lumbosakralne kičme koji su potencijalni uzrok bola. Spektar povreda i bolesti koje mogu uzrokovati bol u krstima je veliki. Stvarna veličina i intenzitet simptoma mogu biti uveličani i nefiziološkim faktorima, kao što je rentni motiv kod ozljede slabinske regije na radnom mjestu i saobraćajnim udesima. Često, tada imamo slučajno ili namjerno bolesnikovo prikrivanje pravog stanja, tako da su ljekari kojima se ti pacijenti javljaju obično u nedoumici kako postupiti i kako liječiti te pacijente.

Veliki broj bolesnika koji ima bol u krstima za relativno kratko vrijeme pokazuje spontano poboljšanje ili to poboljšanje u 80 do 90% oboljelih nastupi u toku dva mjeseca. Lumbalni bolni sindrom je kompliciran problem i samo iscrpnim upoznavanjem s anatomskim i funkcionalnim izvorima bola u lumbosakralnom dijelu kičme i mehanizmom prijenosa i inhibicije bola moguće je objektivno procijeniti stanje bolesnika. Pronalaženje izvora bola pomaže u postavljanju dijagnoze i istovremeno nam omogućava različite terapijske modalitete.

Stvaranje i prijenos bola

Bol je neugodan osjećaj i emocionalno iskustvo povezano s trenutačnom ili prijetećom ozljedom tkiva ili iskustvo opisano u kontekstu takve ozljede. Bol se može definirati i kao subjektivna, individualna percepcija vezana za mehaničku ili hemijsku iritaciju tjelesnog tkiva. Bolni podražaj aktivira receptore za bol koji se nalaze u koži, skeletnim mišićima i trbušnim organima. Nastali se receptorni podražaj prenosi aferentnim živčanim vlaknima u dorzalni dio kičmene moždine i zatim nastavlja ka anterolateralnom funikulusu, odakle odlazi u spinoretikularni trakt i nastavlja ka paleospinotalamičkom traktu, odakle odlazi u neospinotalamički trakt i nastavlja ka talamusu. Iz talamusa bol se projicira u senzorni korteks.

Topografski segmenti na površini tijela poredani su u dermatome, segmenti u mišićima i ligamentima poredani su u miotome, a segmentni u kostima u sklerotome. Raspored dermatoma, miotoma i sklerotoma nije apsolutan i može varirati od osobe do osobe.



Slika 2. Shematski prikaz rasporeda dermatoma

Klinička prezentacija

Bol u lumbosakralnom području može se kategorizirati prema intenzitetu, lokaciji, trajanju, faktorima pogoršanja i olakšanja te emocionalnim odgovorom koji izaziva bol. Prema Engelu i Macnabu, lumbosakralni bol može se klasificirati na:

1. plitke tjelesne izvore;
2. duboke tjelesne izvore (spondilogenički izvor);
3. radikalni bol;
4. visceralni izvor bola;
5. neurogeni bol;
6. bol u lumbosakralnoj regiji psihogenog karaktera.

Duboki tjelesni izvor bola

Duboki tjelesni izvor kao uzrok bola u lumbosakralnoj regiji vezan je za strukture lumbosakralne kičme, paravertebralne mišiće lumbosakralne regije, pripadajuće tetive, ligamente i fascije. Proces koji mehanički prekinu te strukture rezultirat će bolovima u donjim dijelovima leđa. Upalni procesi i tumori koji zahvataju ovo područje mogu prouzrokovati povećanje tkivne napetosti i dovesti do pojave bola. Bol uzrokovan podražajem mehanoreceptora u adventiciju krvnih žila ovog područja prenosi se sporim C-vlaknima i ispoljava se kao dugotrajni tupi bol. Bol prouzrokovan podraživanjem golih živčanih završetaka, odnosno mehanoreceptora na prednjoj strani duralne vreće lumbosakralnog spleta i podražajem nociceptora za bol u fibroznom prstenu kod prednjih ili dorzomedijalnih hernija, u početku se ispoljava kao oštar naglo nastao bol jakog intenziteta, a prenosi se A-delta brzim vlaknima. Ako podražaj nociceptora za bol traje duže, intenzitet bola traje duže i vremenom bol slabi budući da se sada bolni podražaj prenosi sporim C-vlaknima.

Radikularni bol

Proces koji dovodi da smanjenog krvnog dotoka ili ishemije živca uzrokuje pojavu radikularnog ili korijenskog bola. Nastankom ishemije remeti se metabolička aktivnost te se javlja lokalna acidoza zbog oslobađanja mliječne kiseline, ugljičnog dioksida i kalija. Zatim, slijedi oslobađanje lizozimskih enzima, prostglandina, vazoaktivnih amina i supstance P. Nastale supstance vrše podražaj receptora za bol, koji su ovdje predstavljeni u formi hemoreceptora, s obzirom na to da ih podražuju hemijske tvari. Nastali bolni impuls ide u stražnji rog kičmene moždine gdje se putem središnjeg lemniskusa i Edingerovog puta prenosi do talamusa, zatim nastavlja ka senzomotornom korteksu. Jedan od najčešćih uzroka radikularnog bola jeste kompresija spinalnog živca herniranim diskusom s posljedičnom ishemijom. Najčešće je uzrokovana hernijom diskusa između četvrtog i petog slabinskog pršljena (L4/L5) i između petog slabinskog i prvog krsnog pršljena (L5/S1). Radikularni bol izazvan diskus hernijom može biti probadajući, pulsirajući i gorući.

Visceralni bol

Bol u leđima koji je posljedica podraživanja dermatoma i miotoma lumbosakralne regije u ovim slučajevima ispoljava se u obliku stiskanja, grčenja, gnječenja i spazma paravertebralne muskulature. Lumbalni bol vrlo često prethodi visceralnom bolu unutrašnjih organa, s obzirom

na to da se dermatomalna projekcija bola obavlja preko A-delta brzih vlakana, a visceralni prijenos bola iz unutrašnjih organa sporim C-vlaknima. Za razliku od spondilogenog bola, koji ležanjem i mirovanjem popušta, visceralni bol nije uvjetovan položajem tijela. Visceralni bol može se eventualno i pojačati.

Neurogeni bol

Neurogeni bol proizlazi iz abnormalnosti perifernog ili središnjeg živčanog sistema. Strukture vezane za neurogeni bol uključuju periferne živce, dorzalnu kolumnu, talamus i senzomotorično područje korteksa. Oštećenje nekih od senzoričkih struktura ovog sistema rezultira pojavom bola. Ovaj bol može izazvati i najmanji podražaj, kao što je lagani dodir, a kod lezije senzomotornog korteksa bol se može javiti i bez evidentne periferne stimulacije. Bol se prenosi A-delta brzim vlaknima. Bol se opisuje kao gorući, drobeći, glodajući ili gmižući, te kao bol koji nije doživio nikada prije. Pacijent šteti bolno mjesto i često zauzima neprirodne položaje da bi iritaciju podraženog mjesta smanjio na minimum. Primjer za neurogeni bol je dijabetička mononeuropatija femoralnog ili ishijadičnog živca. Drugi je primjer postherpetična neuralgija, gdje herpes zoster primarno ledira dorzalni korijen spinalnog živca, a posljedica je podražaj dorzalne kolumne i bol u dermatomalnoj distribuciji.

Psihogeni bol

Ovaj bol ne proizlazi iz struktura lumbosakralne regije, nego je vezan za više dijelove središnjeg živčanog sistema. Psihogeni bol bolesnici doživljavaju kao nelagodu koja nije posljedica tkivnog oštećenja. Psihogeni bol s refleksijom u lumbosakralnoj regiji najčešće se susreće u bolesnika sa psihijatrijskim dijagnozama, kao što su depresija i histerija. Ovaj bol može biti površinski ili duboki, oštar ili tupi, isijavajući ili koncentrirani, konstantni ili povremeni, jakog intenziteta ili blag. Psihogeni bol je u većini slučajeva refrakteran na konvencionalno analgetsko liječenje koje se primjenjuje kod terapije leđnog bola.

Trajanje bola

Prema trajanju, bol se može podijeliti na akutni, subakutni i hronični. Akutni bol je traje do šest sedmica, a subakutni od šest sedmica do tri mjeseca. Akutni bol nastaje podraživanjem nociceptora za bol i prenosi se brzim A-delta vlaknima u sistem dorzalne kolumne, zatim ide do talamusa i iz njih u senzomotorni korteks. Iz senzitivnog korteksa slijedi silazni analgetski

put. Akutni bol je zaštitni mehanizam organizma. Ako su nociceptori za bol duže podraženi, bol je stalno prisutan. Budući da se bolni impulsi kontinuirano šalju u više zone živčanog sistema, razvija se hronični bol. Uz hronični bol razvijaju se stanja vezana za podražaje tih sistema. Nastaju promjene ponašanja, javljaju se depresije, psihotična stanja. Autonomni odgovori očituju se u poremećaju sna, gubitka apetita i pojave psihosomatskih bolesti.

Klinička analiza bola u krstima

Lumbalni bolni sindrom je među najčešćim uzrocima privremene radne nesposobnosti i trajne invalidnosti. Najveći broj radno aktivnih ljudi u naponu snage i ne zatraži pomoć liječnika, nego uz različit stepen smanjenja aktivnosti i samoinicijativno uzimanje lijekova čeka poboljšanje. Kod gotovo 50% pacijenata poboljšanje nastupi u prvih sedam dana, a kod 85% oboljelih za mjesec dana. Takvi bolesnici, kada se i jave ljekaru, motivirani su za saradnju i izlječenje. Nasuprot njima je skupina pacijenata koja svoje tegobe teško doživljava i smatra da ih one maksimalno onemogućavaju u normalnim aktivnostima, te su skloni da ih predimenzioniraju. Oni teže njihovoj težoj kvalifikaciji i proglašenju invalidnosti. Pravilno uzeta anamneza i status bolesnika pomažu pravilnoj procjeni stupnja oštećenja, njihove lokalizacije i uzroka, te postavljanja prave dijagnoze. Na osnovi tih informacija usmjeravaju se laboratorijske pretrage, rendgenska dijagnostika i ostale kliničke pretrage.

Anamneza. Uzimanje anamneze prvi je kontakt ljekara s pacijentom. Ljekar procjenjuje pacijenta kao osobu i razgovorom stječe sud o njegovoj motiviranosti za liječenje. Nerijetko i bolesnik prosuđuje ispitivački ljekara u praćenju njegovog izlaganja i zainteresiranosti za njegove tegobe. Taj je kontakt najpresudniji za stvaranje odnosa povjerenja bolesnika i ljekara. Ohrabrenje u rasvjetljavanju svih elemenata bolesti može uštedjeti mnogo truda i vremena te spriječiti nepotrebne skupe kliničke pretrage. Ljekar mora da vodi razgovor. Bolesnik treba svojim riječima da opiše tegobe, da mu se ne sugeriraju simptomi i zaključci, ali se pri tome ne smije izgubiti u dugim i besplodnim opisima nevažnih detalja. Ljekar mora obazrivo primati informacije, ne prihvaćati kao nesumnjivo tačne bolesnikove zaključke. Svi simptomi nemaju isto značenje. Obično se bolesnik prilikom iznošenja svog problema usmjeri na onaj koji mu izaziva najveći problem i bol, a usputno će spomenuti druge probleme koji mogu ponekad pomoći u postavljanju dijagnoze. Ponekada bolesnik upotrijebi medicinski termin koji je čuo i njemu se čini da je prikladan, a ustvari nije prikladan sa iznesenim tegobama. Obrazovanje i opća informiranost pacijenta vrlo su bitni prilikom uzimanja anamneze, pa i tome treba

prilagoditi način razgovora. Prilikom opisivanja tegoba treba se informirati o načinu javljanja, dužini trajanja, lokalizaciji i širenju. Svaka uzeta anamneza treba da sadrži:

- opće podatke (generalije);
- glavne tegobe;
- porodičnu anamnezu;
- socijalnu i radnu anamnezu;
- dosadašnje bolesti i pregled organa po sistemima i
- sadašnju bolest.

Opći podaci obuhvataju ime i prezime, godinu rođenja, prebivalište, zanimanje, bračni status. Uzimanje ovih podataka način je da se bolesnik upozna i pokrene na komunikaciju. Dob, spol i zanimanje važni su faktori u nastanku bolesti.

Dob. U trećem i četvrtom desetljeću života uzrok lumbalnog bolnog sindroma mogu biti spondilartropatije, ankilozantni spondilitis, Reiterov sindrom, benigni tumori kičme (osteoid osteom, tumor gigantskih stanica). U srednjoj životnoj dobi može da se javi osteomijelitis, Pagetova bolest i bruceloza. Bolesti koje se javljaju od puberteta do starosti, a koje imaju simptome lumbalnog bolnog sindroma su hernijacije diskusa i limfomi. U starijoj dobi mogu da se jave maligni tumori u susjednim sistemima, osteoporoza i degenerativne promjene, a koji imaju simptome lumbalnog bolnog sindroma.

Spol. Lumbalni bolni sindrom češći je kod muškaraca, a najviše tome doprinosi veće tjelesno opterećenje. U muškoj populaciji češće se javljaju spondilartrotične promjene, maligni i benigni tumori, a kod žena su češći endokrini poremećaji, osteoporoza, hemangiomi.

Glavne tegobe. Prilikom uzimanja anamneze, bolesnik svojim riječima navodi valjane razloge zbog čega traži ljekarsku pomoć. Na osnovi tog iskaza, ljekar treba prepoznati moguća stanja koja zahtijevaju hitnu intervenciju, kao što je ruptura aneurizme abdominalne aorte, koja se ispoljava u vidu bolova u krstima ili naglo nastala paraplegija. Ako nastane paraplegija udružena s poremećenom mikcijom i defekacijom, poremećenom seksualnom funkcijom, treba posumnjati na tumor koji pritišće kičmenu moždinu, epiduralni hematoma ili apseks, emboliju ili trombozu spinalne arterije i ekstruziju diskusa.

Porodična anamneza. Podaci o određenim bolestima kod srodnika mogu nam pomoći u postavljanju dijagnoze, kao što su Reiterov sindrom, ankilozantni i psorijatični spondilitis.

Socijalna i radna anamneza. Kod ljudi koji se bave zanimanjima s većim tjelesnim opterećenjima, dizanjem težeg tereta, raznim prisilnim položajima, javlja se češće lumbalni bolni sindrom. Promjenom radnog mjesta te tegobe se mogu eliminirati. Kod osoba koje puše, konzumiraju alkohol ili opojna sredstva, može se pojaviti osteporoza ili da se razvije infekcija.

Dosadašnje bolesti. Prilikom uzimanja anamneze potrebno je hronološkim redom navesti dosadašnje bolesti, eventualne hospitalizacije i operacije, njihov broj i ishod, alergije na lijekove i hranu, zatim treba učiniti kratku rekapitulaciju zdravstvenog stanja po sistemima. Temperature nerazjašnjene etiologije mogu biti znak ostemijelitisa, kožne promjene mogu upućivati na psorajtični bolni sindrom, promjene kardiorespiratorne funkcije na endokrinološke poremećaje, gastrointestinalne tegobe na malignome, psihijatrijske bolesti na psihogenu etiologiju lumbalnog bolnog sindroma.

Sadašnja bolest. Prilikom uzimanja podataka o sadašnjoj bolesti važno je da podatke uzimamo hronološkim redom i da detaljno opišemo razvoj tegoba, rezultate dosadašnjih dijagnostičkih procedura i rezultate liječenja. Nagli nastanak tegoba najčešće se javlja kod fizičkog uzroka bola, kao što je neoprezan pokret ili dizanje težeg tereta, a što dovodi do hernijacije diskusa, mišićne napetosti ili iritacije zglobnih površina malih zglobova. Postupni progredirajući bol karakterističan je tumorske procese. Bol i mišićna napetost kao posljedica mehaničkog uzroka može da traje od nekoliko dana do nekoliko mjeseci, a učestalost ovisi o tome koliko je izložen tjelesnom opterećenju. Tegobe zbog drugih bolesti obično su dugotrajne i stalne. Spondiloartropatije razvijaju hronični blaži bol koji može da traje mjesecima. Bol kod tumora je neprekidan i progredijentan. Prilikom određivanja tačke najvećeg bola i napetosti mišića, može se imati bolji uvid u koštane i mišićne lezije. Bol koji se iz lumbosakralne regije širi u ekstremitete ili perzistira isključivo u njima, upućuje na iritaciju spinalnih korjenova. Bol se može locirati prema dermatomima pripadajućih živaca. Kod manjih protruzija *nucleus pulposus* koji pritišću samo fibrozni prsten bol je prisutan samo u leđima, dok se kod većih hernijacija bol obično širi u noge. Iste tegobe izaziva i stenoza spinalnog kanala. Bol kod hernijacije češći je u periodu mirovanja, a kod stenoze prilikom kretanja. Kod ekstruzije diskusa lumbosakralni bol nestaje, ali ostaje u ekstremitetima. Prilikom dužeg sjedenja u položaju kada je trup pognut prema naprijed, bol se pojačava kod protruzije diskusa u lumbalnoj regiji. Kod stenoze spinalnog kanala bol se pojačava kod dužeg stajanja. Povećan pritisak cerebrospinalnog likvora pojačava iritaciju spinalnih korjenova. Zbog toga, prilikom kašljanja i kihanja, javlja se oštar režući bol kojem doprinose i nagli pokreti tijela. Kod pacijenata s spondilootrofičnim promjenama i tumorima ove regije, bol se povećava nakon

nekoliko sati ležanja. Pacijenti s infekcijom spinalnog kanala ili patološkim frakturama zbog metaboličkog poremećaja imaju bol i pri minimalnim pokretima. Lumboišialgija, koja je posljedica mehaničkog uzroka, ima najintenzivniji bol u toku i na kraju dana. Bolesnici sa spodnilarotroičnim promjenama i tumorima imaju najveći bol noću. Za procjenu intenziteta bola u kliničkoj praksi najčešće se koristi vizuelno-analogni skala (VAS).

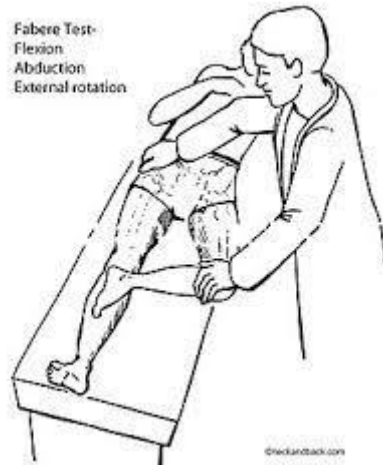
Klinički pregled počinje prilikom uzimanja anamneze kada se može uočiti antalgian hod i držanje, poštada nekih dijelova tijela prilikom kretnji, motorički ispad, kao što je ispad *n. peronusa*. Opći pregled bolesnika započinjemo s procjenom je li bolesnik pokretan, teže pokretan ili nepokretan. Kada obavljamo pregled, bolesnik mora biti raspremljen u donji veš. Pregled obavljamo u stojećem i sjedećem položaju, te ležećem položaju na truhuu, leđima i boku. Pregled započinjemo u stojećem položaju kada to bolesnikovo stanje dozvoljava. Tada utvrđujemo postoji li simetrija tijela gledano sprijeda, straga i sa strane. Sprijeda gledamo da li su u istoj visini ramena i zdjelčni prsten. Sa stražnje strane gledamo da li je prvi grudni pršljen iznad sakruma, posmatramo visinu zdjelčnog prstena straga. Kod pacijenata s izraženim spazmom imamo asimetriju karličnog prstena. Ako se inspekcijom uoči čuperak dlaka u središnjoj liniji iznad kičme, treba posumnjati na kongenitalne anomalije, kao što je dijastematomijelija ili *spina bifida occulta*. Po završetku inspekcije, treba reći bolesniku da čučne. Ovaj test će nam poslužiti da ispitamo grubu motoriku i funkciju zglobova. Normalno je da bolesnik dosegne prstima šake pod. Nagib trupa prema naprijed ide 40 do 60 stepeni, straga 20 do 35 stepeni, lateralno do 20 stepeni, a rotacija ide od 3 do 18 stepeni. Asimetriju tijela ispitujemo i u klečećem položaju, s obzirom na to da je u tom položaju manja napetost ishijadičnog živca. Tokom neurološkog pregleda, ispitujemo motorne ispade, ispad senzibiliteta, fiziološke i patološke reflekse. Hodom na petama i prstima ispitujemo mišićnu snagu. Ako prilikom stajanja na jednoj nozi pada kontralateralna brazda, tada možemo posumnjati na oštećenje prvog sakralnog korijena. Prilikom palpiranja mišića možemo ustanoviti tonus mišića. Smanjen tonus znači parezu mišića, a povećan tonus mišića može upućivati na tumore, infekcije, frakture, nagnjećenja. U zavisnosti koji je dermatom zahvaćen, nalazimo hiperestezije i parestezije. Ahilov refleks najlakše ispitujemo kada bolesnik kleči na stolici. Odsustvo refleksa znači moguće prisustvo diskus hernije u nivou L5/S1. Ako imamo oslabljenu dorzifleksiju sa stopalom, tada treba posumnjati na oštećenje petog slabinskog (L5) korijena. Refleks patele ispitujemo kada bolesnik sjedi na rubu stola, a noge mu vise. Odsustvo refleksa upućuje na diskus herniju u visini L3/L4. U ležećem položaju koristimo dva testa: a) test podizanja ispružene noge i b) Lasegueov test. Oba ova testa koriste se za ispitivanje iritacije

korjenova L4, L5 i S1. Kada podižemo ispruženu nogu do 30 stepeni, ne povećavamo tenziju *n. ishiadica*, korjenova i dure (ovojnica kičmene moždine). Test je pozitivan ako podizanjem iznad 30 stepeni izazivamo radikularni bol. Ako je bol u leđima, tada ne znači da je test pozitivan. Dizanjem noge iznad 70 stepeni uzrokuje se dodatno istežanje *n. ishiadica*. Prilikom ispitivanja Lasegue testa, bolesnik leži na leđima a noga je savijena pod pravim uglom u kuku i koljenu. Ispružanjem potkoljenice možemo izazvati bol u lumbalnoj regiji. Kod oba ova testa vraćanjem noge u neutralni početni položaj nestat će bol.



Slika 3. Test podizanja ispružene noge

Ako napravimo dozifleksiju stopala, ponovo će se pojaviti bol. Ovaj test poznat je kao Bragardov test. Pored ovih testova, koristimo Patrikov i Gaenslenov test. Prilikom ispitivanja Patrikovog testa, lateralni maleol položimo na drugo koljeno. Ako prilikom naglog pritiska na medijalnu stranu koljena izazovemo bol, uzrok je u sakroilijakalnom spoju, a ako pri laganom pritisku izazovemo bol, uzrok je u kuku.



Slika 4. Patrickov test

Gaenslenov test ispitujemo tako što jedno koljeno savijemo na prednju stranu grudnog koša, a drugu nogu ekstenziramo. Ako se pojavi bol, uzrok je u sakroilijakalnom zglobu. Ako imamo leziju prvog sakralnog korijena, tada dolazi do slabosti *m. gastrocnemiusa* i *m. gluteus maximusa*. Leziju tretiramo tako što od bolesnika tražimo da podiže stražnjicu od podloge nekoliko puta. Oboljela strana će zaostajati. Kod lezije petog lumbalnog korijena imamo nemogućnost ekstenzije palca. Test za ispitivanje oštećenja ovog korijena izvodimo tako što grebemo kožu glutealne regije i pri tome ćemo izazvati kontrakciju glutealne muskulature. Ako ne možemo izvesti pregibanje kuka onda je oštećenje korijena L2 i L3, ekstenziju kuka L4 i L5, ekstenziju koljena L3 i L4, fleksiju koljena L5 i S1, dorzifleksiju stopala L4 i L5, plantarnu fleksiju S1 i S2, inverziju stopala L4 i everziju stopala L5 i S1.

Pri pregledu pacijenta s bolom u slabinskom dijelu kičme veoma je bitno uočiti simptome i znakove koji mogu upućivati na neke od potencijalno ozbiljnih oboljenja, koje zahtijevaju neodložne dalje dijagnostičke i terapijske procedure. Takvi simptomi i znakovi se nazivaju „crvene zastave“.

Tabela 1. Prikaz simptoma i znakova označenih kao „crvena zastava“

SIMPTOMI	MOGUĆA OBOLJENJA
Bol kod osobe mlađe od 18 godina	Kongenitalna anomalija
Bol kod osobe starije od 50 godina	Maligna oboljenja, prijelomi
Povišena tjelesna temperatura	Infekcija, maligna oboljenja
Antikoagulantna terapija	Hematom
Retencija urina ili gubitak kontrole sfinktera	Sindrom <i>cuadae equinae</i>
Imunokompromitirana osoba	Infekcija, prijelomi
Intravenski ovisnik	Infekcija
Nedavna operacija ili epiduralna injekcija	Infekcija
Trauma	Prijelom, hematom
ZNAKOVI	MOGUĆA OBOLJENJA
Gubitak kontrole analnih sfinktera	Sindrom <i>cuadae equinae</i>
Hiperrefleksija	Akutna kompresija kičmene moždine
Hiporefleksija i arefleksija	Sindrom <i>cuadae equinae</i>
Mišićna slabost donjih ekstremiteta	Akutna kompresija kičmene moždine, Sindrom <i>cuadae equinae</i>
Iznenadna anestezija donjih ekstremiteta	Sindrom <i>cuadae equinae</i>

Radiološke pretrage. Nakon dobijenih anamnestičkih podataka i završenog kliničkog pregleda, odlučujemo se za radiološke pretrage. Radiološka procjena vrlo je bitna pri otkrivanju specifičnih promjena (litičnih promjena i medularnih tumora), a koji su u korelaciji s kliničkom slikom. Rendgenogram lumbosakralne kičme zbog svoje jednostavnosti čini početni stepen radiografske dijagnostike. On nam omogućava dobru rezoluciju koštanih struktura, ali nije dovoljan za mekotične strukture. Snimanje se obavlja u tri projekcije: 1) anteroposteriorna, 2) lateralna i 3) kosa projekcija. Kompjuterizirana tomografija (CT) daje nam dobru morfološku sliku intravertebralnih i paravertebralnih struktura i s njom možemo dobro vizualizirati koštane strukture, ligamente, živčane korijene, masno tkivo, intervertebralne diskalne prostore, epiduralno tkivo, subarahnoidalni prostor i paravertebralne mišiće. Obično se horizontalni presjeci kompjuteriziranom tomografijom rade na 2 mm. CT služi za potvrdu kliničkih nalaza i fizikalnog pregleda. Magnetnu rezonancu (MR) karakteriziraju dvije prednosti: bolja rezolucija slike snimanja te mogućnost trodimenzionalnog prikaza anatomskih i patoloških procesa. Kompjuterizirana tomografija omogućuje bolji prikaz koštanih struktura, a MR bolji prikaz mekotičnih elemenata. CT slika u većini slučajeva pokazat će dobro dijagnosticirane degenerativne promjene intervertebralnog diskusa, manje hernijacije, spinalne

tumore zbog smanjenje gustoće i tumorske infiltracije. MR daje suptilniju sliku hernijacije intervertebralnog diskusa, tumora (oslabljen signal T1 a povišen signal T2). Mijelografija, koja se sve manje primjenjuje, jeste invazivna dijagnostička procedura koja služi za prikaz subarahnoidalnog prostora te pritisak na živčane elemente koji su uzrokovani invazivnim spinalnim procesom. Diskografija je indicirana u slučajevima sumnjive hernijacije diskusa, a kada postoji neslaganje između kliničkog pregleda i rezultata neuroloških pretraga.

Elektrodijagnostički testovi omogućuju nam dijagnosticiranje oboljenja koja zahvataju periferni živčani sistem. Ovom pretragom možemo procijeniti da li postoji kompresija živca, ocijeniti težinu oštećenja i isključiti druge bolesti živaca i mišića. Analizom električne aktivnosti koja se stvara u mišićnim vlaknima u mirovanju i za vrijeme kontrakcije ispitujemo brzinu provođenja električnih impulsa duž perifernih živaca. Ispitivanje brzine provođenja motornih živaca provodi se podraživanjem perifernog živca, a odgovor se registrira u mišićima koji inerviraju taj živac.

Liječenje lumbalnog bolnog sindroma

Većinu pacijenata s LBS-om trebao bi pratiti i liječiti ljekar primarne zdravstvene zaštite, a upućivanje odgovarajućem specijalisti trebalo bi biti ograničeno na pacijente sa sumnjom na ozbiljne patološke promjene, odnosno one s tzv. crvenim zastavama. U cilju što kvalitetnijeg tretmana pacijenata s LBS-om, razvijeni su brojni algoritmi, odnosno vodiči. Prvi takav vodič objavljen je 1987. godine, a danas postoji više vodiča različitih stručnih i nacionalnih udruženja. Algoritam je skupina pravila koja rješava određen problem u određenom broju koraka. U akutnoj fazi cilj liječenja je smanjenje bola, a što omogućava sveukupno poboljšanje funkcionalnosti i kvaliteta života. Smanjenje bola postiže se primjenom različitih farmakoloških i nefarmakoloških metoda. Kompresija *caudae equinae* ili motorička slabost indikacija je za hitan hirurški zahvat. Uzrok kompresije može biti masivna centralna ekstruzija, epiduralni apscesi ili tumori. Simptomi kod ovih pacijenata mogu da se jave u vidu jakog bola u krstima, obostrane motoričke slabosti nogu, anestezije po tipu jahaćih hlača, paraplegije, gubitka kontrole mokrenja i stolice. Kod ostalih bolesnika s lumbalnim bolnim sindromom odmah započinjemo s farmakološkom terapijom primjenom acetaminofena (paracetamol) 3–4 puta dnevno u dozi od 500 mg ili 3xl gr na koje najveći broj bolesnika dobro reagira. Bolesnik se liječi šest sedmica, a poboljšanje će nastupiti nakon dva do deset dana. Ukoliko bol i dalje perzistira, uključuju se nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAIL, ibuprofen i diklofenak), u narednih 10 dana. Ibuprofen 2–3 x 400–600 mg/dan, maksimalno 2,4 g/dan, diklofenak 2–

3x 50 mg *per os* ili 1–2 x 50 mg rektalno uz primjenu gastroprotektivnih lijekova. Kombinacija paracetamola s nesteroidnim antireumaticima daje bolje analgetsko djelovanje. U svakom slučaju, kod primjene NSAIL-a treba uzeti u obzir njihove nuspojave i individualne faktore rizika za svakog pacijenta. Ukoliko djelovanje paracetamola i NSAIL-a nije dalo dobre rezultate, uključuju se opijati. Preporučena doza za tramadol iznosi 50–100mg 1–2 dnevno, a maksimalna dnevna doza je 400 mg. Mogu se uključiti i lijekovi koji sadrže kombinaciju paracetamola i tramadola, obično u dozi oko 37,5 mg tramadola i 325 mg paracetamol. Treba uvijek imati na umu da upotrebu analgetika, a naročito opijata, treba svesti na što je moguće manju mjeru. Benzodiazepini, kao što je diazepam i bromazepam, imaju miorelaksantni efekt i na taj način smanjuju intenzitet bola. Benzodiazepine treba davati 3–5 dana s obzirom na to da mogu izazvati pospanost te fizičku ovisnost već nakon kratkotrajne upotrebe. Nema dovoljno jasnih dokaza za ili protiv primjene analgetskih krema u tretmanu LBS. Ne preporučuje se primjena oralnih ili intravenskih kortikosteroida, a također se ne preporučuje ni rutinska primjena gabapentina, antiepileptika, antidepresiva ili mišićnih relaksanata u liječenju akutnog bola u leđima. Većina algoritama za liječenje LBS-a ne preporučuje mirovanje u krevetu duže od četiri dana. Kada se intenzitet početnih tegoba smanji na 80%, može se početi s mobilizacijom i povećanjem tjelesne aktivnosti, odnosno primjenom nefarmakološke terapije. Nefarmakološka terapija uključuje različite metode fizikalne terapije: termoterapija, dijatermija, ultrazvuk, transkutana električna nervna stimulacija (TENS) i kineziterapija. Ove metode imaju za cilj da se umanje bolovi, vrati pokretljivost i snaga mišića trupa te poboljša stav i držanja tijela. Ako poslije dođe do smanjenja bola, preporučuju se vježbe i povratak punoj aktivnosti. Ne preporučuje se težak fizički posao i dizanje težeg tereta od 25 kg. Kod bolesnika s bolom u prednjem dijelu natkoljenice treba razmišljati o bolu koju može izazvati ingvinalna hernija, artroza kuka, bubrežne bolesti, periferna neuropatija u dijabetičara, abdominalna aneurizma, retroperitonelani tumori, diskalna hernija u nivou L3L4.

Kod većine bolesnika, tegobe se značajno umanjuju neoperativnom terapijom nakon šest sedmica, a prestaju nakon tri mjeseca. Ukoliko se pri prvom pregledu uoče neke od tzv. crvenih zastava ili su tegobe i pored preporučene terapije i dalje prisutne, pacijenta je neophodno uputiti na daljnje dijagnostičke pretraga i pregled specijaliste ortopeda, neurohirurga ili neurologa.

Literatura

1. 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 [published correction appears in *Lancet*. 2017 Oct 28;390(10106):e38]. *Lancet*. 2017;390(10100):1211-1259. doi:10.1016/S0140-6736(17)32154-2
2. Nachmenson A, Morris JM. In Vivo measurements of intradiscal pressure discometry: a method for the determination of pressure in the lower lumbar discs. *J Bone Joint Surg Am*. 1964;46:1077-92. PMID: 14193834.
3. Raja, Srinivasa N.a.; Carr, Daniel B.b; Cohen, Miltonc; Finnerup, Nanna B.d,e; Flor, Hertaf; Gibson, Stepheng; Keefe, Francis J.h; Mogil, Jeffrey S.i; Ringkamp, Matthiasj; Sluka, Kathleen A.k; Song, Xue-Junl; Stevens, Bonniem; Sullivan, Mark D.n; Tutelman, Perri R.o; Ushida, Takahiroq; Vader, Kyleq The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises, *PAIN*: 2020; 161(9): 1976-1982.
4. Joshua W, David B, John M. Mechanical Low Back Pain. *Am Fam Physician* 2018;98(7):421–428.
5. R. Baron, A. Binder, N. Attal et al. Neuropathic low back pain in clinical practice. *Eur J Pain* 2016; 20:861–873
7. Delitto A, George SZ, Van Dillen L, et al. Low back pain. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2012;42(4):A1-A57.
8. Koes, Bart W et al. “An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care.” *European spine journal: official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society* vol. 19,12 (2010): 2075-94. doi:10.1007/s00586-010-1502-y
9. Ornelas C, Zall M. Conservative Treatment: Drugs, Physiotherapy and Alternative Medicine. In: Vialle LR, Wang JC., Lamartina C (eds.). *AOSpine Masters Series, Volume 8: Back Pain*. Thieme Medical Publishers 2016.
10. Spitzer W. Scientific approach to the assessment and management of activity-related spinal disorders. *Spine*. 1987;12:1–58.

Bol izazvan karcinomskom bolešću

Samir Husić

Bol je subjektivna senzacija koja se javlja pri bilo kakvom oštećenju tkiva izazivajući reakcije u organizmu koje imaju za cilj uklanjanje bolnog podražaja. Mehanizam nastanka bola kod bolesnika s karcinomom isti je kao i bola kod bolesnika koji nemaju karcinomsku bolest. Ipak, kod onkoloških bolesnika bol traje kroz duže vrijeme (hronični bol) pri čemu se ne može ukloniti uzrok bola. Uz kompleksnost patofiziologije karcinomskog bola, u 70% slučajeva bol je izazvan samim tumorom ili se manifestira kao nuspojava liječenja (operacija, hemoterapija, radioterapija) i kompresijom ili disfunkcijom neurološkog sistema (neuropatski bol). U 40–50% slučajeva bol je ocijenjen kao srednje jak do jak po NRS od 4 do 6 (NRS – numerička rejting skala; Numerical Rating Scale), a 25–30% kao vrlo jak do neizdrživ (po NRS od 7 do 10). Zbog svega toga, bol definitivno mijenja molekularne procese i negativno utiče na funkcionalnost različitih sistema u organizmu, uz negativan uticaj na kvalitet života. Istovremeno, tretman hroničnog karcinomskog bola ovisi o ciljevima koje terapijom želimo postići, ovisno o tome je li riječ o produžetku života, poboljšanju udobnosti ili popravljajući samostalnosti i funkcionalnosti bolesnika.

Uzroci nastanka karcinomskog bola

Bol uzrokovan samim karcinomom

Bol uzrokovan samim karcinomom češće se javlja u obliku nociceptivnog bola pri čemu karcinomske ćelije otpuštaju endotelin, prostaglandine i faktor nekroze tumora alfa (TNF – Tumor Necrosis Factor), proteolitske enzime i druge algogene tvari. Kompresija i ozljeda nerava karcinomom, bol zbog koštane metastaze s infiltracijom koštanog nerva, uzrokom su neuropatskog karcinomskog bola. Poremećaj ravnoteže aktivnosti osteoklasta i osteoblasta, promjena normalne koštane pregradnje dovode do osteolize, mikrofraktura ili patoloških fraktura.

Bol uzrokovan liječenjem karcinoma

Bol uzrokovan liječenjem karcinoma javlja se u oko 20% slučajeva. Hirurškom intervencijom direktno se oštećuju nervi, hemoterapija oslobađa citokine što senzibilizira nociceptore,

radioterapija dovodi do fibroze tkiva s kompresijom nerava, a bolni mukozitis mogu uzrokovati i radio i hemoterapija. Rastezanje praznih crijeva ili distorzija kapsule solidnih organa izazivaju visceralni bol, dok su u 5–10% slučajeva uzrokom bola nagli gubitak tjelesne težine; spazmi mišića, imobilizacija, dekubitusi i drugo, utiču da se bol najčešće javlja kod pacijenata s karcinomom glave i vrata (67 do 91%), prostate (56 do 94%), uterusa (30 do 90%), urogenitalnog trakta (58 do 90%), dojke (40 do 89%) te pankreasa (72 do 85%).

Same tumorske ćelije (dodatno stimulirane hemoterapijom) oslobađaju algogene supstance (prostaglandini (E₁ i E₂), proinflamatorni citokini (TNF, IL-1, IL-6), supstanca P, tumorski faktor rasta) te aktiviraju nocioptore koji spontano okidaju i stvaraju *perifernu senzitivaciju*. Produžena aktivacija perifernih receptora i okidanje u neuronima s C-receptorima uzrokuje aktivaciju N-metil-D-aspartat (NMDA) receptora rezultirajući *centralnom senzitivacijom* koja uz perifernu senzibilizaciju može dovesti do pojave alodinije. Brzi tumorski rast različitih vrsta tumora može dovesti do kompresije i oštećenja nerava te nastaje ishemija i direktna proteoliza.

Metastaze (komplikacije) kao uzrok karcinomskog bola

Koštane metastaze su jedan od najčešćih bolnih sindroma kod bolesnika s uznapredovanom karcinomskom bolesti, posebno kod tumora dojke, štitnjače, prostate, bubrega, pluća ili nadbubrega. Procjenjuje se da se kod 60 do 84% bolesnika s karcinomom razvijaju koštane metastaze, različite distribucije u tijelu. U 70% slučajeva ovaj bol teško je kontrolirati, dok oko 50% pacijenata umre uz neadekvatnu kontrolu bola i loš kvalitet života. Koštane metastaze su često udružene s tzv. događajima vezanim za kosti (skeletal-related events – SREs) koji uključuju jak bol, frakture, potrebu za operativnom ili radioterapijom, kompresiju kičmene moždine ili demineralizaciju kosti.

Bol nastaje kao posljedica rastezanja periosta (u kome se nalazi većina nocioptora kosti) od strane tumora ili direktne stimulacije koštanog živca. Patološke frakture su najčešće kod metastaza tumora dojke, a rjeđi kod koštanih metastaza karcinoma pluća ili prostate. Hiperkalcemija se javlja u 10% slučajeva. Stimulirani algogenim tvarima iz destruiranih tumorskih ćelija koštanih metastatskih lezija, osteoklasti značajno povećaju svoju aktivnost čime procesi razgradnje (osteoklasti) dominiraju nad procesima pregradnje kosti (osteoblasti), uz, od strane tumora, pojačano lučenje proteinske supstance srodne paratiroidnom hormonu (*parathyroid hormone – related protein – PTHrP*). Istovremeno su koštane metastaze i koštani bol najčešćim uzrokom probijajućeg bola pri pokretu koju je jako teško kontrolirati.

Liječenje koštanih metastaza obično je palijativno. Lezije koje ne predstavljaju rizik za frakture mogu se liječiti zračenjem ili hemoterapijom, dok lezije visokorizične na pojavu fraktura treba hirurški stabilizirati da bi se očuvala stabilnost i funkcija lokomotornog sistema, spriječilo oštećenje nerava s pojavom neuroloških ispada te olakšali bolovi. Jakim opijatima bol se može, samo djelimično kontrolirati (morfin-rezistentni bol) dok se bifosfonatima olakšava kontrola koštanog metastatskog bola u slučajevima kada su ortopedske ili onkološke intervencije neprikladne ili se moraju odgoditi.

Epidemiologija karcinomskog bola

Iako se bol ne mora neminovno javljati u svakog bolesnika s karcinomom (oko 10 miliona ljudi u svijetu godišnje oboli od neke vrste karcinoma, od čega oko 6,6 miliona umre), bol je čest i predstavlja ozbiljan problem. Trećina do polovina broja pacijenata osjeća bol još tokom kurativnog tretmana, a više od dvije trećine u palijativnom stadiju bolesti, dok je jedna meta-analiza utvrdila da je prevalencija bola u osoba koje su preživjele karcinom 33%, što govori u prilog potcijenjenosti karcinomskog bola, usprkos podacima iz ustanova palijativne medicine širom svijeta da u 95% slučajeva karcinomski bol može biti efikasno kontroliran. Neliječenje karcinomskog bola dovodi do funkcionalnog oštećenja, imobilnosti, socijalne izolacije te, uz fizički bol, možemo govoriti o psihičkoj, socijalnoj i duhovnoj boli (koncept totalne boli). Ponekad, neliječeni karcinomski bol kao simptom tokom kurativnog tretmana utiče na to da pacijenti odbijaju daljnje primanje hemoterapije ili radioterapije, što ima negativan učinak na preživljavanje bolesnika ali i reakcije porodice koja svjedoči bolu i patnji kroz koju prolazi voljena osoba oboljela od karcinoma. Bolesnici od karcinoma izražavaju veći strah od toga da će umrijeti u patnjama (bolovima), nego da će uopće umrijeti.

Procjena (evaluacija) karcinomskog bola

Anamneza bola i fizikalni pregled pacijenta

Karcinomski bol (kao oblik hroničnog bola) je posebna bolest. Da bi se primijenila adekvatna terapija, neophodna je adekvatna, tačna, detaljna i sistematična evaluacija hroničnog bola, primjenom odgovarajuće metodologije i alata. Pri tome je neophodno uzeti detaljnu *historiju bolesti* koja podrazumijeva lokaciju, širenje, intenzitet i kvalitet bola (nocioceptivni, neuropatski, miješani visceralni).

Anamneza podrazumijeva informacije o lijekovima koje pacijent trenutno koristi, način korištenja tih analgetika, njihovu efikasnost i nuspojave, kao i lijekovima koje koristi za druga prateća oboljenja ili je ranije koristio uz podatak o eventualnim alergijama na lijekove. Uz bol, treba evidentirati postojanje i drugih simptoma koji prate karcinom, kao što su umor, malaksalost, gubitak apetita, otežano gutanje, proljeve ili opstipacije, psihičke promjene (anksioznost, depresivnost, nesanica). Ne smiju se zanemariti niti drugi aspekti bola osim fizičkog (psihički, socijalni i duhovni), kao i odnos članova porodice ili njegovatelja prema pacijentu u patnji izazvanoj bolom.

Fizikalni pregled mora biti cjelovit i detaljan uz procjenu funkcionalnog stanja i samostalnosti pacijenta. Procjena da bismo mogli doprinijeti liječenju i smanjenju intenziteta tegoba može biti razlog dodatnih dijagnostičkih procedura ili laboratorijskih analiza. Neophodno je evaluirati efikasnost terapije te je korigirati ovisno o potrebama pacijenta.

Instrumenti za procjenu intenziteta bola

Jednostavne jednodimenzionalne skale uključuju numeričku skalu vrednovanja (*Numerical Rating Scale*, NRS, od 0 do 10), verbalnu opisnu skalu ili vizuelnu analognu skalu (*Visual Analog Scale*, VAS), te skale koje koriste crteže lica (od onih koja se smiju, do tužnih) i namijenjene su djeci i bolesnicima koji se ne mogu služiti drugim alatima. Kratki inventar bola (*Brief Pain Inventory* – BPI) je koristan alat za lociranje bola, procjenu intenziteta bola, te distres izazvan bolom. Povraćanje, gubitak apetita, umor, anksioznost, depresija, dispneja, kašalj itd., mogu biti u značajnoj korelaciji s karcinomskim bolom, te je razvijeno više alata za procjenu simptoma i praćenje efekata terapije (Edmonton skala procjene simptoma – ESAS – *The Edmonton Symptom Assessment Scale*, McGillov upitnik i drugi).

Bolesnici vlastitim riječima opisuju bol kao žareći, probijajući, stežući, kao grčenje, pečenje ili probadanje, što ukazuje na vrstu bola, nociceptivni, neuropatski ili miješani, i to nas opredjeljuje za izbor vrste terapije. Neadekvatna procjena intenziteta i vrste bola mogla bi biti presudan faktor lošeg tretmana, što može dovesti do pogoršanja stanja sa smanjenjem funkcionalne sposobnosti pacijenta i porastom anksioznosti i depresije.

Principi tretmana karcinomskog bola

Liječenje karcinomskog bola zasniva se na nekoliko osnovnih principa.

1. Ne treba insistirati na trenutnom, potpunom uklanjanju bola (fenomen *sve ili ništa*).
2. Treba postaviti *višestepene progresivne ciljeve* u kontroli bola.
3. Potrebno je upotrijebiti analgetik po *trostepenoj ljestvici WHO* (*Svjetska zdravstvena organizacija – World Health Organization*).
4. Prednost dajemo *peroralnom* načinu uzimanja lijekova.
5. Lijekove dajemo redovno, po satu uz „spas dozu“ kod pojave probijajućeg bola.
6. *Prava doza* analgetika je najmanja doza lijeka koja suzbija bol, dok se doza povećava do postizanja optimalne analgezije.



Slika 1. Trostepena analgetska ljestvica i tretman bola

Adjuvantni analgetici i minimalno invazivno liječenje bola

Uz analgetike (neopijatne i opijatne) važnu ulogu u tretmanu karcinomskog bola imaju *adjuvantni analgetici*, lijekovi čija primarna indikacija nije terapija bola, ali imaju analgetski efekt u određenim uvjetima. Ovi lijekovi mogu se kombinirati s osnovnim analgetikom u sva tri „koraka“ analgetske ljestvice, te pojačavaju analgetski efekt uz smanjenje nuspojava analgetika. Adjuvantni lijekovi su:

1. višenamjenski adjuvantni agensi: kortikosteroidi, lokalni anestetici, neuroleptici, benzodijazepini;
2. adjuvanti za tretman neuropatskog bola: antidepressivi, oralni lokalni anestetici, alfa-2 adrenergički agonisti (klonidin), antikonvulzivi, GABA – agonist (baclofen), N – metil – D – aspartat antagonisti (ketamin), kalcitonin, neki neuroleptici (fenotijazini);

3. adjuvantni analgetici za koštani bol: antiupalni lijekovi (NSAID), bifosfonati, radiofarmaci, kalcitonin;
4. adjuvantni agensi za visceralni bol: skopolamin (hyoscine) butilbromid, diltiazem, klonidin, chlorpromazin, benzodijazepini, salbutamol, somatostatin.

Osim farmakoterapije, u oko 10% bolesnika tretman bola zahtijeva dodatne intervencijske metode (anesteziološke – periferni nervni blokovi, epiduralnu i spinalnu aplikaciju lijeka); fizioterapeutske metode (TENS – transkutana električna nervna stimulacija, magnetoterapija); neurohirurške procedure (operativni tretman).

Posebno mjesto zauzima tzv. minimalno invazivno liječenje hroničnog bola, kao dio multimodalnog liječenja, a koje je katkad i jedina opcija nakon neuspješnoga farmakološkog i nefarmakološkog liječenja hroničnog bola ili izraženih neprihvatljivih nuspojava ovih oblika liječenja. U metode minimalno invazivnog liječenja hroničnog bola se ubrajaju:

- a) neuromodulacija (primjenom elektroda) velikog mozga, intraspinalna modulacija i modulacija perifernog živčanog sistema;
- b) intratekalna i epiduralna aplikacija lijekova;
- c) paraspinalno invazivno liječenje;
- d) vertebroplastika i kifoplastika kod koštanih fraktura;
- e) intradiskalna elektrotermalna terapija kod postojanja diskus hernije;
- f) minimalno invazivna lumbalna dekompresija kod pritiska žutog ligament na nerve;
- g) intraforaminalno invazivno liječenje bola kod oštećenja ganglija dorzalnog roga.

Probijajući bol (BTP) – (engl. *breakthrough pain*)

Definicija i osobine probijajućeg bola

Probijajući bol ili proboji bola predstavljaju veliki problem kod pacijenata s hroničnim bolom, posebno hroničnim bolom karcinomskog porijekla. Kada se dogodi probijajući bol, osnovni (bazalni) bol je, po definiciji, relativno stabilan i pod kontrolom. Zato, probijajući bol treba razlikovati od slabo kontroliranog osnovnog bola, što je često uzrok pojave proboja bola, zatim od bola u hitnim slučajevima i „crescendo bola“. U Velikoj Britaniji BTP je često korišteni sinonim za „završni neuspjeh“ u terapiji bola, ali se često koriste i termini *prolazni* ili *prelazni bol*. Probijajući bol obično se opisuje kao podtip incidentnog bola, a koji se javlja preko „osnovnog“ bola u toku tretmana pacijenata opijatima.

U Evropskoj asocijaciji za palijativnu njegu (*European Palliative Care Association, EAPC*) uobičajeno je korištenje termina „epizodni bol“ koji može biti sa i bez signifikantnog osnovnog bola (tabela 1). Kod pacijenata koji intenzitet proboja bola ocijene ocjenom 10 po NRS (neizdrživi bol) takav bol se smatra *nekontroliranim* probijajućim bolom, dok se proboji bola ocijenjenih nižim ocjenama intenziteta (6–9) se smatraju *kontroliranim* probojima bola.

Tabela 1. Probijajući bol sa i bez signifikantne osnovne bolesti

Probijajući bol sa signifikantnim osnovnim bolom (neodgovarajuće liječenje bola)	Probijajući bol bez signifikantnog osnovnog bola (težak problem za adekvatan tretman bola)	
	Probijajući bol vezan za pokret	Probijajući bol koji nije vezan za pokret
Bilo koji bol	Bol u kostima Neuropatski bol Visceralni bol Somatski bol (mekih tkiva)	Neuropatski bol Visceralni bol Somatski bol (mekih tkiva)

Po intenzitetu, probijajući bol mora biti jak do neizdrživ bol na osnovici slabe ili bola srednje jačine. Također se govori o šest karakteristika koje su relevantne za razumijevanje BTP-a: odnos probijajućeg bola prema fiksnoj dozi opijata, vremenska obilježja BTP-a (dužina trajanja, vrijeme pojavljivanja), uzrok pojave BTP-a, moguću predvidljivost njegove pojave te patofiziologiju i etiologiju BTP-a (tabela 2).

Tabela 2. Razlikovanje osnovnog karcinomskog bola i probijajućeg bola

	Bazalni karcinomski bol	Probijajući bol
Početak	Nagao ili postepeno nastajanje	Neočekivan, naprasan, nepredvidiv
Trajanje	Uporan, traje najmanje 12 sati dnevno	Od nekoliko sekundi do nekoliko sati, prosječno oko 30 minuta
Osobine	Tup, bolan, opor	Oštar, sjevajući, zrači
Liječenje	Dugodjelujući opijati s redovnim vremenskim uzimanjem	Hitna terapija, neposredno-oslobađajući ili brzo djelujući opijati, uzimanja po potrebi

Učestalost i mehanizam nastanka probijajućeg bola

Učestalost probijajućeg bola vrlo je različita te se procenti uglavnom kreću između 50 i 63% pacijenata s karcinomom koji su imali iskustvo s pojavom proboja bola. Neke studije navode da je prevalenca probijajućeg bola u pacijenata s karcinomom procijenjena na 50–70% među pacijentima koji prolaze kroz aktivni onkološki tretman, te 70–80–95% kod pacijenata s uznapredovanom karcinomskom bolešću.

Uzrok probijajućeg bola je u 71% slučajeva vezan za karcinom, u 11% slučajeva za tretman karcinoma te u 18% za prateće bolesti, neovisne o karcinomu. Intenzitet BTP-a različit je i kod 92% pacijenata se opisuje kao vrlo žestok i intenzivan bol (od 7 do 10 po NRS-u) s brzim, paroksizmalnim početkom (manje od 3 minuta) i s prosječnim vremenom do postizanja „pika bola“ za manje od 10 minuta, što stvara teškoće u tretmanu. U 80–90% slučajeva trajanje je od 1 minute do 1 sata (obično između 15 i 30 minuta) a prosječna učestalost kod pacijenata u terminalnom stadiju karcinomske bolesti je 4–7 bolnih epizoda dnevno. BTP se može javiti spontano (u 27% slučajeva) ili ga mogu ubrzati aktivnosti kao pokreti, smijeh, kihanje, kašljanje, sjedenje, dodir (43% slučajeva), distenzija šupljih organa (crijeva, ureter) te psiho-socijalni stimulusi.

Teško je razlikovati mehanizme nastanka spontanog bola i probijajućeg bola kao povremene „buktinje bola“ koja se vidi kod pacijenata sa ili bez karcinomske bolesti. Pretpostavljeni uzroci BTP-a kod pacijenata a karcinomom mogu biti vezani za direktno oštećenje nerva tumorom ili antikancersku terapiju te se BTP može klasificirati kao nociceptivni, visceralna nociceptivni ili neuropatski. Najčešće je uzrok probijajućeg bola vezan za koštani bol (27%), lokalnu tumorsku invaziju mekih tkiva (21%) i sindrom brahijalnog pleksusa (9%). Mehanizam nastanka BTP-a nije poznat, ali se može povezati s oslobađanjem perifernih i centralnih ekscitatornih medijatora, razvojem periferne i centralne senzitivacije i alodinije. Proboj bola dodatno uzrokuje poremećaj sna, anksioznost, depresiju i osjećaj izolacije, poremećaj samopoštovanja, ograničenje radne sposobnosti i odluke o odbijanju daljnjeg medicinskog tretmana. Sve to mogu biti posljedice neadekvatne kontrole probijajućeg bola.

Tretman proboja bola

U tretmanu proboja bola bitni su veličina pojedinačne *spas doze* te *interval vremena* administriranja lijeka. Previše kratki razmaci između datih doza uzrok su nemogućnosti procjene efikasnosti prethodnih doza, dok suviše velik razmak među dozama uzrokuje

neadekvatno kupiranje bola. Veće doze su vjerovatno učinkovitije, uz povećanu opasnost od nuspojava, dok su premale doze često uzrok neefikasnosti. Većina autora slaže se da bi prosječna „spas doza“ trebala biti 10 do 20% ukupne dnevne doze brzodjelujućeg jakog opijata. U 17–30% slučajeva BTP je vezana za neadekvatan analgetski tretman zbog subdoziranja analgetika ili predugog intervala između doza, što dovodi do smanjenja koncentracije u plazmi, npr. opijata na kraju doznog intervala i izaziva porast intenziteta bola, tzv. *nedostatak na kraju doze*. Istovremeno, pacijenti često trpe probijajući bol ne želeći da uzmu brzodjelujući jaki opijat iz straha od nuspojava ili razvoja tolerancije i ovisnosti.

Povećanje intenziteta bola ili pojave bola prije redovne doze jakog opijata treba biti pažljivo razmotreno jer je to znak neadekvatne kontrole bola (nedovoljna doza ili neadekvatni vremenski periodi administriranja opijata). „Spas doze“ opijata kod proboja bola treba evidentirati te ih narednog dana uključiti u korigirane doze redovne analgetske terapije. U gotovo svim slučajevima, proboj bola može se uspješno kontrolirati kombinacijom farmakoloških i nefarmakoloških terapijskih mjera.

Kao i kod drugih vrsta bola, pravovremeni pristup i individualizacija adekvatnog tretmana je najbolji način da se minimiziraju patnje. Fototerapija, masaža, imobilizacija dijela tijela koji pri kretanju uzrokuju BTP, tople i hladne fizikalne procedure, akupunktura itd. pružaju podršku farmakološkom tretmanu kao i psihološke intervencije tipa meditacije, relaksacije, hipnoze ili kognitivne terapije. Radioterapija je dobra metoda u tretmanu koštanih metastaza, ali nema istraživanja i saznanja o efektima na probijajući bol.

Ako je moguće, probleme kolika i crijevne opstrukcije treba rješavati upotrebom spazmolitika ili hirurškim putem. Bifosfonati mogu smanjiti poremećaje u restrukturiranju kosti izazvane koštanim metastazama te imati korisne efekte u prevenciji epizodnog bola izazvanog pokretom. Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi korisni su kod koštanih metastaza, te se nove farmakološke forme mogu koristiti u obliku dugodjelujućih pripravaka koji se uzimaju jednom ili dva puta dnevno u prevenciji proboja bola ili brzodjelujuće forme koje se apliciraju sublingvalni ili parenteralno. Sadacija midazolamom ili tretman ketalarom kod neuropatskog bola mogu biti korisni, vodeći računa o izraženim nuspojavama.

Brzodjelujući oralni opijati, kao najčešće korišteni lijekovi u tretmanu proboja bola, u današnje vrijeme pokazuju se prilično neprikladnim za tu svrhu s obzirom na početak djelovanja za 20 do 30 minuta nakon uzimanja, uz maksimalan učinak nakon 45 do 60 minuta. Mnogo bolji efekti u kupiranju BTP-a, zbog bržeg početka djelovanja, postižu se primjenom novijih

preparata tipa oralnog transmukoznog fentanil-citrata, koji se 80% u nejoniziranom obliku apsorbira kroz sluznicu usta, te za 3–5 minuta prolazi kroz krvno-moždanu barijeru, s pikom djelovanja za 20–40 minuta te ukupnim trajanjem 2–3 sata nakon početka primjene. Pilot studije s intranazalno primijenjenim sprejom fentanil-citrata pokazuju znatno brže uklanjanje epizodnog bola (za 5 do 10 minuta) u odnosu na oralni morfij, sa sigurnim načinom primjene, bez nuspojava i dobrom tolerancijom od strane pacijenata. Učestala pojava proboja bola razlogom je intenzivnog pogoršanja uglavnom već prisutnih komplikacija karcinomske bolesti. Fizičke komplikacije vezane su za manju pokretljivost (imobilnost) i insomniju, psihičke za pogoršanje simptoma anksioznosti i depresije, socijalne za nemogućnost odlaska na posao, smanjenje uobičajenih dnevnih (kućnih) aktivnosti, nemogućnost učešća u društvenim dešavanjima i socijalnoj izolaciji, uz nesumnjivo pogoršanje ukupnog kvaliteta života.

Ne postoje jasne terapijske smjernice, pa tretman zavisi od intenziteta, vrste bola i individualnog iskustva terapeuta. Idealni tretman probijajućeg bola imat će takav farmakokinetički profil da dobro poklopi tipične epizode probijajućeg bola (brzi početak i kratko trajanje) i da je jednostavan za administriranje za pacijente izvan bolnice.

Terapija karcinomskog bola

Farmakoterapija je dominantan način tretmana karcinomskog bola. Uz tretman lijekovima oralnim, rektalnim, sublingvalnim, transbukalnim, intranazalnim ili transdermalnim putem, u skladu s trostepenom skalom Svjetske zdravstvene organizacije, određena bolna stanja zahtijevaju i invazivne procedure (epiduralna, subduralna) aplikacije raznih oblika farmakoloških pripravaka (neopijati, opijati, lokalni anestetici itd.) a u određenim situacijama i primjenu posebnih anestezioloških, fizikalnih ili psiholoških procedura. Procjena vrste bola, individualno doziranje i kombinacija analgetika, davanje analgetika na sat uz spas doze za proboje bola, p. p. rotacija opijata te korištenje koanalgetika i kupiranje nuspojava analgetika, uvjeti su za efikasnu analgetsku terapiju.

Prije uključivanja bilo kakve analgetske terapije, neophodni su dobra anamneza i pregled pacijenta, te ukoliko nema bola, treba preporučiti praćenje stanja pacijenta i kontrolni pregled. Ukoliko bol postoji, potrebno je izvršiti procjenu intenziteta bola i vrste bola (jak do neizdrživ bol s intenzitetom 7, 8, 9, 10; umjereni bol s intenzitetom 4, 5, 6 i blagi bol s intenzitetom 1, 2, 3), te uključiti odgovarajuću terapiju.

Neopioidni analgetici

Namijenjeni su za tretman blagog bola, intenziteta 1–3 po NRS. Najčešće korišteni lijekovi su: paracetamol, metamizol-natrij, salicilati i nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAIL).

Paracetamol (derivat para – aminofenola) djeluje blokirajući produkciju prostaglandina i direktno na centar za bol. Dobro se resorbira iz gastrointestinalnog trakta, brzo i ravnomjerno distribuira u većinu tkiva u organizmu. Metabolizira se u jetri. Doze za odrasle i djecu stariju od 12 godina su od 0,5 do 1 g, do maksimalno 4 g/dan, dok su za mlađu djecu 10 mg/kg t. t. uz dozni interval od 4 do 6 sati. Tretman duži od 10 dana zahtijeva kontrolu jetrene funkcije – transaminaza. Kontraindikacije su preosjetljivost na paracetamol, teška nefropatija ili hepatopatija.

Metamizol-natrij je derivat pirazolona s analgetskim, antipiretičkim djelovanjem i antiinflamatornim djelovanjem. Daje se oralno (tbl. 0,5 g) ili parenteralno (i. v.; i. m.; s. c.). Maksimalna doza za odrasle je 4 g/dan (obično 2–4 puta/dan). Duža upotreba većih doza može dovesti do oštećenja bubrega i promjena u krvnoj slici (aplastična anemija).

Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAIL) su lijekovi koji ispoljavaju (a) analgetsko; (b) antipiretsko; (c) antiinflamatorno, te u većim dozama (d) antiagregacijsko djelovanje. Djeluju neselektivnom inhibicijom ciklooksigenaze, dok su novi NSAIL lijekovi sigurniji (ne uzrokuju krvarenje u želucu jer inhibiraju samo COX₂) te nemaju antiagregacijsko djelovanje. Kontraindicirani su kod osoba preosjetljivih na lijek, pacijenata s gastričnim i duodenalnim ulkusom, te oštećenjem jetre i bubrega. Najčešći neželjeni efekti su mučnina i bol u želucu, dijareja, krvarenje iz probavnog trakta, leukopenija, trombocitopenija i anemija.

Ibuprofen ima tipične opće karakteristike i mehanizam djelovanja NSAIL. Lijek je u obliku dražeja (od 200, 400 i 600 mg), te sirupa (100 mg/5 ml). Doze za odrasle su od 200 do 400 mg svakih 4–6 sati (maksimalno 3,2 g/dan), a za djecu 20 mg/kg/dan podijeljeno u 4 doze.

Diklofenak ima tipične karakteristike i mehanizam djelovanja NSAIL. Lijek je pripravljen u obliku tableta (50 i 100 mg), film tableta (rapid, forte i retard forme), čepića (12,5; 25 i 50 mg) i injekcija (75 mg/3 ml). Primjenjuje se u 2 do 3 doze od 50 do 150 mg/dan.

NSAIL-selektivni COX₂ inhibitori imaju mehanizam djelovanja takav da reverzibilno blokiraju izoenzim 2 (COX₂), uz znatno slabije djelovanje na izoenzim ciklooksigenazu 1 (COX₁) u probavnom traktu, bubrezima i trombocitima. Treba biti oprezan kod pacijenata s

vaskularnim poremećajima jer mogu dovesti do destabilizacije aterosklerotskih plakova i nose rizik od infarkta miokarda.

Prilikom upotrebe svih lijekova iz grupe NSAIL, ovisno o načinu njihove aplikacije i ukupnim dnevnim dozama, treba voditi računa o starosti pacijenata (preko 60 godina) vezano za očuvanost hepatalne i renalne funkcije, potrebi dugotrajne terapije ili upotrebe visokih doza kod pacijenata s karcinomskom bolešću, kombiniranoj upotrebi s kortikosteroidima ili antikoagulantima i postojanju nuspojava ili kontraindikacija.

Reevaluaciju bola treba uraditi 7–15 dana nakon prvog pregleda pacijenta, te ako postoji bol, pokušati s dvama neopijatnim analgeticima ili uvođenjem koanalgetika, a potom, ako nisu postignuti očekivani rezultati, razmotriti prelaz na opioidne analgetike iz grupe slabih opijata.

Slabi opijati

Umjereni bol (intenziteta 4–6 po NRS) obično zahtijeva lijekove iz grupe **slabih opijata**. **Tramadol** je opioidni analgetik koji djeluje kao neselektivni čisti agonist μ , δ i κ opioidnih receptora, s većim afinitetom za μ receptore. Inhibirajući ponovnu pohranu noradrenalina i pojačano oslobađanje serotonina, pokazao se korisnim kod neuropatskog bola, pri čemu se koristi sam ili u kombinaciji s neopijatima, sa ili bez koanalgetika. Ovisno o načinu aplikacije, djelotvornost mu iznosi 1/10 do 1/6 djelotvornosti morfina. Lijek se koristi u obliku kapsula (50 do 200 mg i sporooslobađajućoj formi s doziranjem na 12 sati), kapi (100 mg/ml), čepića (100 mg) ili injekcija (50 ili 100 mg/2 ml). Kontraindiciran je kod preosjetljivih, djece mlađe od 1 godine, istovremene upotrebe alkohola, hipnotika, analgetika sa središnjim djelovanjem, opioida ili drugih psihotropnih lijekova, inhibitora monoaminooksidaze (MAO-e) ili kod pacijenata s povećanim intrakranijalnim pritiskom i epilepsijom koja se ne može adekvatno kontrolirati lijekovima. Česti neželjeni efekti su omaglica, mučnina, znojenje, umor, glavobolja, zbunjenost; opstipacija, suha usta, povraćanje, palpitacije, tahikardija, ortostatska hipotenzija.

Kodein (*codein phosphatis*) ima snažno antitusično, spazmolitičko te analgetsko djelovanje koje nastupa 1 do 2 sata nakon oralnog unosa i traje 4 do 8 sati. Oralno ispoljava djelovanje koje doseže 8–12% jačine morfina. Koristi se za kupiranje suhog kašlja (faringitis, traheobronhitis, tumori pluća i traheobronhijalnog stabla), te umjerenog do srednje jakog bola. Daje se od 30 do 60 mg 3 do 6 puta dnevno uz maksimalnu dozu do 240 mg/dan za odrasle.

Najčešći neželjeni efekti su euforija, slabost, suhoća usta, suženje zjenica, ortostatska hipotenzija.

Jaki opijati

Kod jakog do neizdrživog bola (intenziteta 7–10 po NRS) koriste se brzooslobađajući jaki opioidi u odgovarajućoj dozi. Koriste se kod neuspjeha terapije blagim opioidnim analgeticima ili ako je inicijalno intenzitet bola od 7 do 10 po NRS, sami ili u kombinaciji s neopijatima, sa ili bez koanalgetika.

Opijati, prirodni (morfin, kodein, heroin, hidromorfon) ili sintetski (metadon, fentanil) djeluju na opioidne receptore u neuronima centralnog nervnog sistema ali i u perifernim nervima. Prema receptorskoj aktivnosti, opijati se mogu podijeliti na:

1. čisti agonist – vezanjem na receptor izaziva njegovu stimulaciju i uzrokuju fiziološki učinak – analgeziju (morfij);
2. čisti antagonisti – vežu se na opioidne receptore i sprečavaju vezanje agonista ili ga istisnu s receptora; koriste se kod predoziranja opijatima (nalokson);
3. parcijalni agonisti – koji imaju slabiju intrinzičku aktivnost na receptoru nego agonisti, te imaju tzv. svojstvo najvećeg mogućeg učinka, što znači da dodatno povećanje doze nema dodatni analgetski učinak; stimulacija receptora je manja od maksimalne (buprenorfin – parcijalni agonist OP_3 (μ)-mi receptora);
4. miješani agonist-antagonist – primijenjen samostalno uzrokuje analgeziju, a u kombinaciji s agonistom djeluje antagonistično; djeluje na više receptora sa stimulatornim učinkom na jedne a inhibitornim na druge receptore (pentazocin koji je istovremeno parcijalni OP_3 agonist, OP_2 agonist i slabi OP_1 agonist).

Najčešće korišteni opijati u tretmanu jakog do neizdrživog karcinomskog bola u palijativnoj medicini su morfin i fentanil.

Morfin je velikog terapijskog raspona, raznih načina administriranja, široke dostupnosti. Djeluje na sva tri tipa opijatnih receptora, a svoja farmakološka djelovanja ostvaruje prije svega preko OP_3 (μ) receptora. Dobro se resorbira nakon oralne primjene, 90% se metabolizira u jetri i 90% izlučuje putem bubrega. Morfin ublažava bol uklanjajući panične reakcije i osjećaj straha, povišenjem praga osjetljivosti za bol, sedacijom – ali bez izazivanja amnezije. Kod pacijenata s uznapredovanim karcinomom glavne indikacije za upotrebu morfina su bol i dispneja, a dodatne kašalj i dijareja.

Ako se lijek daje u redovnim dozama svaka 4 sata, dobije se valovit nivo koncentracije kao neizbježna posljedica takvog načina primjene, uz uspostavu tzv. „analgetskog koridora“ u kome se, ako je doza lijeka odgovarajuća, postiže potpuno oslobađanje od bola. Tretman srednjeg do jakog karcinomskog bola treba započeti s oralnim brzooslobađajućim morfinom čija se doza p. p. može korigirati svaka 4 sata. Nakon titracijskog perioda (3 do 5 dana) prelazi se na sporooslobađajući morfin, uz pojedinačne „spas doze“ brzooslobađajućeg morfina kod proboja bola.

Ukoliko početna doza morfina nije uklonila bol, između redovnih doza može se dati doza za urgentnu pomoć (nakon 2 sata) koja je jednaka redovnoj dozi, te se na taj način redovna doza još uvijek može uzeti u planirano vrijeme. S obzirom na odsustvo plato-efekta morfina, maksimalna doza ovog lijeka ne postoji, osim ako se ne pojave jako izražene nuspojave. Dispneja uzrokovana uznapredovanim karcinomom može se uspješno tretirati morfinom. Tahipneja od preko 30 respiracija/minuti u miru ili 40 pri kretanju, dovodi do straha te se dozama od 5 mg *per os* svakih 4 sata disanje usporava, strah uklanja. Efekt morfina nastaje kao posljedica stimulativnog respiratornog efekta na receptore u plućima u brojnim malim atelektazama koje nastaju kao posljedica karcinoma.

Očekivani sporedni efekti pri tretmanu jakog bola morfinom su povraćanje, pospanost, nestabilnost i konfuzija, suhoća usta, znojenje, opstipacija, što povremeno može otežati upotrebu morfina (tabela 3).

Tabela 3. Neželjeni efekti terapije morfinom

Početni	Povremeni	Stalni	Rijetki
Mučnina i povraćanje	Suhoća usta	Opstipacija	Depresija disanja
Pospanost	Znojenje		
Konfuzija (delirij)	Mioklonus (uz neurotoksičnost)		
Nestabilnost	Retencija urina		

Nadražaj hemoreceptornog centra u produženoj moždini morfinom i usporeno pražnjenje želuca uzrokuju povraćanje koje može spriječiti apsorpciju morfina zbog čega se često rutinski propisuju prokinetički antiemetici (metoclopramid 10 mg svaka 4 sata). Produženu pospanost uzrokovanu uvođenjem morfina u terapiju (ako traje duže od dva do tri dana) treba evaluirati uzimajući u obzir druge bolesti, korištene psihotropne lijekove, starost pacijenta te renalnu

funkciju. Konfuzne misli s halucinacijama, koje mogu biti uzrokovane morfinom, uglavnom su prolaznog karaktera.

Terapija oralnim morfinom redovno zahtijeva borbu protiv opstipacije koja može biti uzrokom prekida terapije, te je potrebno mijenjati režim ishrane, uzimati više tečnosti i vrlo često laksative. Morfin može stimulirati znojne žlijezde i češće kod pacijenata s jetrenim metastazama dovesti do obilnog noćnog znojenja. Morfin se u tretmanu bola u palijativnoj medicini najčešće koristi u obliku pripravaka s brzim oslobađanjem (djelovanjem) za „spas doze“ kod proboja bola ili u početnoj fazi tretmana – opijat naivnih (titracijska faza), te u obliku sporooslobađajućih (dugodjelujućih) preparata za dugotrajan tretman hroničnog karcinomskog bola.

Fentanil

Fentanil je sintetski opioid koji brzo dopijeva do opijatnih OP_3 (μ) receptora u mozgu, produženoj moždini i perifernim tkivima. Jači je od morfina od 80 do 100 puta s efektima tipičnim za sve narkotike: analgezija, respiratorna depresija, inhibicija kašlja, mioza, nauzeja, povraćanje, centralno vagus stimulativno djelovanje s ortostatskom hipotenzijom, bradikardijom i znojenjem (Agarwal, 2007). Ima mnogo slabiji sedativni učinak i blažu opstipaciju u odnosu na morfin. Transdermalni flasteri fentanila koriste se u dozama od 12,5 $\mu\text{g/h}$, 25 $\mu\text{g/h}$, 50 $\mu\text{g/h}$, 75 $\mu\text{g/h}$ i 100 $\mu\text{g/h}$ u trajanju od 3 dana a iznos otpušenog fentanila po satu iz flastera je proporcionalan površini flastera. Pri upotrebi transdermalnih pripravaka pik plazmatske koncentracije postiže se nakon 36–48 sati pri prvoj aplikaciji, te je to prelazno vrijeme u tretmanu bola potrebno premostiti brzodjelujućim morfinom ili u posljednje vrijeme sve češće korištenim oralnim transmukoznim fentanil-citratom. Lokalno povišena temperatura kože (vanjsko zagrijavanje, sunčanje) ili febrilnost pacijenta ubrzavaju ulazak fentanila kroz kožu u cirkulaciju. Razgradnja fentanila je brza i uglavnom se dešava u jetri (oko 90%) preko citokrom P450 enzima, dok se oko 75% izlučuje urinom u obliku metabolita. Transdermalni fentanil ne treba koristiti kod nestabilnog i akutnog bola. Flaster se ne smije rezati, ne treba ga koristiti ako je oštećen. Voditi računa o dozi ako se koristi kod starijih osoba, osoba s manjom mišićnom masom i manje masnog tkiva te oslabljenom funkcijom jetre i bubrega. Ne treba ga koristiti istovremeno s inhibitorima MAO, dok istovremena upotreba drugih opioida, sedativa, hipnotika, općih anestetika, fenotiazina, mišićnih relaksanata, antihistaminka, alkoholnih pića može izazvati učinke respiratorne depresije. Ne treba ga koristiti u toku trudnoće, dojenja te

kod djece mlađe od 2 godine. Treba ga primjenjivati na nenadraženu, neoštećenu, suhu kožu bez dlaka i bez upotrebe krema i losiona, na prednji dio grudnog koša ili nadlaktice.

Rotacija opijata

Rotacija opijata je zamjena jednog opijata drugim, istog ili različitog nivoa, s ciljem povećanja analgetskog efekta zahvaljujući individualnim razlikama u djelovanju opijata (nekompletna unakrsna reakcija), te različitom mehanizmu djelovanja i afinitetu prema opijatnim receptorima.

Individualna varijabilnost u osjetljivosti na opijate dijelom je vezana za dob, spol, tjelesnu težinu, emocionalno stanje ili ranije bolno iskustvo, ali najvećim dijelom za genetski polimorfizam μ - opioidnih receptora. Drugi bitan razlog je u različitim putevima metabolizma opijata tako da se kodein i oksikodon metaboliziraju putem citohrom P450 (CYP) 2D6 enzima, oralni morfin i hidromorfin u jetri kroz uridine-difosfo-glucuronil transferasa sistem (UGT) a fentanil i metadon putem CYP3A4 enzimskog sistema.

Razlozi za rotaciju opijata su.

- neadekvatna analgezija usprkos povećavanju doze;
- nuspojave opijata koje se ne mogu tolerirati;
- potrebe davanja visokih doza zbog progresije bolesti.

Neophodno je poznavanje ekvivalentskih doza opijata te bi početna doza novog analgetika bila 50% doze u odnosu na ekvivalentsku dozu prethodnog, uz stalnu titraciju (tabela 4).

Tabela 4. Ekvivalentske doze transdermalnog fentanila, oralnog i subkutanog morfina

Naziv lijeka	Ekvivalentske doze					
FENTANIL flaster ($\mu\text{g/h}$)	25	50	75	100	125	150
MORFIN oralna ekviv. doza (mg)	25–60	61–115	116–150	151–200	201–225	226–300
MORFIN s/c ekviv. doza (mg)	8–22	23–37	38–52	53–67	68–82	83–100

Izbor alternativnog opioida u velikoj mjeri je empirijski jer je malo kliničkih dokaza koji ukazuju da jedan opioid ima terapijsku superiornost nad drugim. Morfin, na koga pri terapiji

nije bilo adekvatnog analgetskog odgovora usprkos povećanju doze, može se zamijeniti hidromorfinom, metadonom, oksikodonom, fentanilom. Pokazalo se da je rotacijom opioida dobar analgetski efekt postignut kod 80% pacijenata.

Prepreke učinkovitim liječenju karcinomskog bola

U 85–90% slučajeva, karcinomski bol može se kontrolirati korištenjem farmakološke terapije, praćenjem smjernica Svjetske zdravstvene organizacije. No, u bolesnika s karcinomom postiže se tek 50%-tna kontrola bola.

Prepreke koje ometaju adekvatno liječenje bola mogu se svrstati u tri grupe.

1. Problemi koji se odnose na zdravstvene stručnjake vezani su prije svega za neadekvatno znanje kliničara vezano za procjenu jačine i vrste bola, nerazumijevanje prirode bola, strah od bola i strah od upotrebe opijata, strah od pojave nuspojava opijata, odsustvo svijesti da se bol može suzbiti.
2. Problemi vezani za pacijenta i njegovu porodicu odnose se na strah pacijenta da prizna da ga boli jer to znači pogoršavanje njegove bolesti, predrasude, odbijanje uzimanja analgetika zbog straha od ovisnosti ili drugih nuspojava, strah da će se razviti tolerancija na lijekove te da se „budući jači bol“ neće moći suzbiti.
3. Problemi vezani za zdravstveni sistem vezani su za nedostatak zakona, finansija, kadrova, odsustva nacionalne politike o palijativnoj medicini i terapiji karcinomskog bola, pomanjkanja službi palijativne njege, nedostatak lijekova i drugo.

U zdravstvenom sistemu i u planu izobrazbe zdravstvenih stručnjaka manji se prioritet daje liječenju karcinomskog bola. Glavni udžbenici za medicinu i njegovanje bolesnika posvećuju tek nekoliko stranica smjernicama za kontrolu bola i simptoma karcinomske bolesti. Iako je Svjetska zdravstvena organizacija imala ogroman uticaj u mijenjanju politika koje se odnose na uklanjanje karcinomskog bola, danas, još uvijek, u mnogim dijelovima svijeta, čak ni jednostavni analgetici, a naročito morfin, nisu dostupni za karcinomski bol. Postoji mogućnost da je liječenje u mnogim državama preskupo za bolesnike i njihove porodice što milionima ljudi, posebno siromašnim te starijim osobama, sprečava pristup liječenju karcinomskog bola.

Psihološki aspekti karcinomskog bola

Bol je jedan od najčešćih razloga zbog čega se pacijenti javljaju na pregled liječniku prije nego što se dijagnostičkim procedurama postavi dijagnoza tumorske bolesti. Upravo je bol registriran kod 50 do 90% pacijenata kod kojih je tek otkrivena karcinomska bolest ili koji satom bolešću žive tokom terapijskog tretmana. Nesumnjivo da postoji, iz perspektive psihologa, uzajamno uvjetovana veza između karcinomske bolesti i bola. Pojava bola kod bolesnika koji boluju od karcinoma izaziva zabrinutost i strah od progresije bolesti. Obrnuto, kod pacijenata koji su izliječeni od karcinoma (npr. dug vremenski period bez tegoba nakon tretmana karcinomske bolesti) strah može biti podsvjesni uzrok bolnih senzacija. Upravo zbog toga i činjenice da većina liječnika smatra da se „samo lijekovima mogu riješiti svi problemi“, podcijenjen je uticaj psihološkog distresa pa time i umanjen značaj psihoterapije u tretmanu karcinomskog bola.

Anksioznost, depresivnost, ljutnja, poremećaji raspoloženja i drugi psihički poremećaji, prisutni su skoro redovno kroz razne faze postojanja karcinomske bolesti, ali je nesumnjivo dokazano da su, ako kod pacijenta postoji bol koji nije adekvatno tretiran, ove psihičke tegobe znatno jače izražene. To je posebno izraženo kod, uz jači intenzitet bola, hospitaliziranih pacijenata s uznapredovanom karcinomskom bolešću, kod kojih postoji strah od budućnosti, patnje i skore smrti. S druge strane je dokazano da kod pacijenata koji su adekvatno tretirani od specijalista koji se bave terapijom bola postoje znatno veći izgledi da će zbog manjeg intenziteta bola biti manje izraženo negativnom raspoloženje i manji stepen psihičkih tegoba.

Bolesnici i njegovatelji moraju biti svjesni da je očekivano da će postojanje većeg intenziteta bola ili češći proboji bola dovesti do poremećaja raspoloženja, anksioznosti, depresije i straha. Uklanjanjem ovih psihičkih tegoba, medikacijom, vlastitim naporima ili tretmanom od strane psihijatra, može se pomoći da se učinkovito tretira i postojeći bol. Zdravstveni radnici koji tretiraju ove bolesnike (od postavljanja dijagnoze do kraja života pacijenta) moraju prepoznati i pratiti znake psihološkog distresa jer njegovo liječenje može biti važna komponenta u liječenju karcinomskog bola. Pacijenti oboljeli od karcinomske bolesti, koji osjećaju bol, na različite načine pokušavaju rješavati problem bola ili ga svesti na najmanju moguću mjeru. To podrazumijeva primjenu metoda za promjenu načina razmišljanja o bolu, kao što su odvlačenje pažnje fokusiranjem na druge aktivnosti, primjenu meditacije ili molitve. Drugi, pak, primjenjuju bihevioralne metode, kao što su odmaranje, mijenjanje položaja, hodanje tokom aktivnosti ili različitim relaksacijskim metodama. Primjenom ovih metoda „nošenja s

karcinomskim bolom“ od strane pacijenata ne samo da se smanjuje intenzitet bola i omogućava kontrola nad njim nego se smanjuju simptomi psihološkog distresa, smanjuje anksioznost, strah, depresija. Ne postoji univerzalni recept kontrole uzajamnog odnosa distresa i bola. Individualno, svaki pacijent u pojedinim fazama karcinomskog bola i ovisno o intenzitetu bola može primjenjivati ili mijenjati pojedine metode za lakše podnošenje karcinomskog bola. Vjerovanje u vlastite sposobnosti da se mogu nositi s karcinomskim bolom i da ga drže pod kontrolom zaista smanjuje osjećaj intenziteta bola. S druge strane, ako pacijenti s karcinomom na postojanje bola gledaju kao na katastrofičnu činjenicu pred kojom su nemoćni, znatno je veća vjerovatnoća da će osjećaj bola biti veći, uz distres s jače izraženim tegobama s jačim poremećajem obavljanja vlastitih svakodnevnih aktivnosti. Strategija psihološke borbe protiv bola i distresa, individualna za svakog pacijenta, trebala bi biti prepoznata i podsticana od strane zdravstvenih radnika koji se brinu o pacijentu, kao i njegovatelja. Uz angažiranje psihologa, razvoj programa edukacije i psiho-socijalne podrške, nedvosmisleno bi pomogao u tretmanu karcinomskog bola ili sposobnosti pacijenta da s tim bolom žive.

Metode psiho-socijalne podrške za karcinomski bol

Cilj psiho-socijalne podrške pacijentu s karcinomskom bolešću i karcinomskim bolom je riješiti problem koji onemogućava njegove svakodnevne aktivnosti i poboljšati njegovo funkcioniranje. Pacijenti očekuju da metodama liječenja karcinomske bolesti (operacija, hemoterapija, radioterapija), pojedinačno ili kombinirano, budu riješeni i svi njihovi drugi problemi koji prate karcinomsku bolest, prije svega bol i drugi fizički simptomi, ali i psihološki poremećaji.

Metodama psiho-socijalne podrške nastoji se smanjiti negativan uticaj karcinomskog bola na raspoloženje, na vjerovanje u vlastite mogućnosti i samopouzdanje, vjerovanje u lične mogućnosti kontroliranja bola, te smanjiti strah anksioznost i depresivnost. Potrebno je izbjeći situacije da pacijenti o karcinomskom bolu razmišljaju kao o katastrofi koja ih vodi u patnju i bespomoćnost, a time smanjiti uzajamnu povezanost karcinomskog bola i distresa. Psihološko liječenje hroničnog karcinomskog bola najčešće se provodi kognitivno – bihevioralnim metodama pri čemu je neophodno provesti edukaciju o bolu, razgovarati s pacijentima o uticaju bola na fizičko stanje ali i stanje misli i osjećaja. Objasniti pacijentu da svojim reakcijama i svojim vlastitim naporima mogu uticati na kontrolu bola. Potom je zadatak psihoterapeuta da obuču pacijenta da se služi relaksacijom ili drugim metodama opuštanja i usmjeravanja misli na druge opuštajuće teme. Takav oblik samopomoći je vježbanje vezano za zadatke kontrole

bola tokom provođenja aktivnosti kao što su hodanje ili promjena položaja tijela. Pacijenti moraju napraviti vlastiti program aktivnosti koji će po potrebi korigirati ako u njemu uoče greške te taj program redovno primjenjivati u cilju kontrole bola. Kognitivno-bihevioralne terapije mogu se zasnivati na samovođenoj mašti kojom se postiže ugodnije okruženje i skreće pažnja s problema bola uvođenjem novih prizora, zvukova, mirisa ili okusa. Uz terapiju zasnovanu na mašti, kognitivno-bihevioralna terapija temeljena na hipnozi osigurava korištenje sugestije koja pomaže bolesniku da se opusti i kontrolira bol, uz mogućnost poučavanja u samohipnozi koju pacijenti mogu sami koristiti u svakodnevnim situacijama. Ova dva oblika kognitivno-bihevioralne terapije, po nedavnim literarnim pregledima, značajno smanjuju učestalost i intenzitet bola, posebno kod djece koja se podvrgavaju bolnim dijagnostičko-terapijskim procedurama.

Uloga partnera i njegovatelja bolesnika oboljelih od karcinomske bolesti

Partneri i njegovatelji bolesnika oboljelog od karcinomske bolesti koji ima jake i kontinuirane bolove izraženi su stresu i suočeni s uvjetima da su prisiljeni vidjeti kako pati voljena osoba, što je za njih emocionalno jako zahtjevno. Zato je bol problem i za pacijenta i za njegovatelja. Ako pacijent ima neadekvatno tretirani bol, njegovatelj pokazuje veći stepen napetosti, depresije i poremećaja raspoloženja, za razliku od njegovatelja pacijenta čiji je bol adekvatno tretiran i kupiran. Njegovatelji su suočeni s izazovnim i stresnim zadacima, kao što su praćenje bola i drugih simptoma, davanje i kontrola efekta lijekova protiv tegoba, praćenje drugih poremećaja vezanih za nepokretnost ili otežanu pokretljivost pacijenata, pružanje pomoći pri promjeni položaja i sprečavanja pojave dekubitusa, komunikacija sa zdravstvenim stručnjacima itd. Istovremeno, briga vezana za oboljelog podrazumijeva da njegovatelj mora bitno promijeniti svoj dotadašnji način života, prilagođavajući se potrebama pacijenta. Osobe pokazuju različitosti po svojoj sposobnosti u provođenju uloge njegovatelja. Neki uspješno savladavaju zadatke njegovanja i dobro se nose sa tim izazovima. Drugi se, pak, iz raznih razloga (obaveze vezane za djecu i druge članove porodice, obaveze na poslu, lični zdravstveni problem) teže nose s obavezama njegovatelja i pokazuju veći stepen nezadovoljstva, anksioznosti, depresije i napora. Ipak, istraživanja pokazuju da, usprkos brojnim problemima, sve veći broj njegovatelja partnera želi pomoći voljenoj osobi koja pati aktivno se uključiti u proces tretmana smanjenja intenziteta tegoba, posebno bolova.

I kod njegovatelja se često javljaju prepreke koje otežavaju efikasnost angažiranja u pomoći bolesniku. To se, prije svega, odnosi na problem vezan za upotrebu lijekova, posebno jakih

analgetika. Često, njegovatelji imaju negativan stav prema medikamentima, posebno jakim opijatima, praćeno vjerovanjima, stavovima krivom poimanju upotrebe opijata, što ih može navesti da nedovoljno koriste morfijske preparate (subdoziranja analgetika). Strah od ovisnosti je udruženo prisutan kod pacijenta i kod njegovatelja, uz često vjerovanje da uvođenje preparata morfina u terapiju znači „smrtnu presudu“. Njegovatelji često podstiču pacijente da trpe bolove i da uzimaju što manje analgetika zbog straha i da bi izbjegli negativne efekte opijatne terapije, koji se adekvatnim tretmanom mogu kontrolirati. Strah kod pacijenta i njegovatelja sprečava da se otvoreno razgovara o bolu zbog čega pacijenti često ne prijavljuju tačan intenzitet bola ili postojanje učestalih proboja bola. To će svakako remetiti adekvatnu kontrolu bola.

Edukacija pacijenata i njegovatelja od strane zdravstvenih radnika ključna je metoda da bi se, prije svega, bol kod pacijenta, ali i strahovi njegovatelja, sveli na najmanju moguću mjeru, bol dobro kontrolirao, a kod njegovatelja povećao koristan učinak njihove uloge. Posebni edukacijski programi namijenjeni i pacijentima i njegovateljima dovest će do smanjenja psihološkog distresa te omogućiti da se njegovatelji osjećaju sigurnije i bolje. Pokazalo se da programi za podučavanje karcinomskih bolesnika i njegovatelja psihološkim metodama kontroliranja bola, povećavaju pouzdanje njegovatelja u vlastite sposobnosti da mogu pomoći bolesnicima kontrolirati bol i druge simptome karcinoma.

Skraćenice

BPI – (kratki inventar bola; engl. *Brif Pain Inventory*)

BTP – (probijajući bol; engl. *breakthrough pain*)

ESAS – (Edmonton skala procjene simptoma; engl. *ESAS The Edmonton Symptom Assessment Scale*)

GABA – (engl. *Gaba Aminobutyric Acid*)

MAO – (monoamino oksidaza; engl. *Mono Amino Oxidase*)

NRS – (numerička rejting skala; engl. *Numerical Rating Scale*)

NMDA – (N-metil-D-aspartat receptori)

NSAID – (nesteroidni antinflatamorni lijekovi; engl. *Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs*)

PTHrP – (proteinske supstance srodne paratireoidnom hormonu; engl. *Parathyroid Hormone – Related Protein*)

TNF – (tumorski nekroza faktor; engl. *Tumor Necrosis Factor*),

TENS – (transkutana električna nervna stumulacija; engl. *Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation*)

VAS – (vizuelna analogna skala; engl. *Visual Analog Scale*)

WHO – (Svjetska zdravstvena organizacija; engl. *World Health Organization*)

Literatura

1. Abernethy AP, Keefe FJ, McCrory DC, Scipio CD, Matchar DB. Behavioral therapies for the management of cancer pain: a systematic review. In: Flor H, Kalso E, Dostrovsky JO, editors. Proceedings of the 11th World Congress on Pain. Seattle: IASP Press; 2006. p. 789–98.
2. Agarwal S, Polydefkis M, Block B, Haythornthwaite J, Raja SN. Transdermal Fentanyl Reduces Pain and Improves Functional Activity in Neuropathic Pain States. *Pain Medicine*.2007;8(7):554–62.
3. Ballantyne JC, Mao J. Opioid therap. Abernethy AP, Keefe FJ, McCrory DC, Scipio CD, Matchar DB. Behavioral therapies for the management of cancer pain: a systematic review. In: Flor H, Kalso E, Dostrovsky JO, editors. Proceedings of the 11th World Congress on Pain. Seattle: IASP Press; 2006. p. 789-98. y for chronic pain. *N Engl J Med*. 2003;349(20):1943–53.
4. Bauman G, Charette M, Reid R, Sathya J. Radiopharmaceuticals for the palliation of painful bone metastasis – a systemic review. *Radiotherapy & Oncology*. 2005;75(3):258–70.
5. Bailey F, Farley A. Oral opioid drugs. In: Davies A.(ed.)Cancer-related breakthrough pain. Oxford: Oxford University Press.2006:43–55.
6. Bruera E, Willey JS, Ewert-Flannagan PA, Cline MK, Kaur G, Shen L, Zhang T, Palmer JL. Pain intensity assessment by bedside nurses and palliative care consultants: a retrospective study. *Support Care Cancer*.2005;13(4):228–31
7. Clivatti J, Sakata RK, Machado A. Review of the use of Gabapentin in the Control of Postoperative Pain. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. 2009;59(1):87–98.

8. Chang VT, Hwang SS, Feuerman M. Validation of the Edmonton Symptom Assessment Scale. *Cancer*. 2000;88(9):2164–71.
9. Cherny IN. The Management of Cancer Pain. *Cancer Journal for Clinicians*. 2000;50(2):70–116.
10. Coleman R. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev*. 2001;27(3):165–76.
11. Colvin L, Fallon M. Challenges in cancer pain management: bone pain. *Eur J cancer*. 2008; 44(8):1083–90.
12. Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L i sur. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2007;14:952–70.
13. Davies AN. Introduction In: Davies AN (ed) *Cancer – related breakthrough pain*. Oxford: Oxford University Press. 2006: p.1–11.
14. Delaney A, Fleetwood-Walker SM, Colvin LA, Fallon M. Translational medicine: cancer pain mechanisms and management. *Br J Anaesth*. 2008;101(1):87–94
15. Deer TR, Kapural L. New image-guided ultra-minimally invasive lumbar decompression method: the mild procedure. *PainPhysician* 2010;13:35–41.
16. Dudgeon DJ. Managing, dyspnea and cough. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2002;16(3): 557–77.
17. Finel M, Li X, Gardner-Stephen D, Bratton S, Mackenzie PI and Radominska-Pandya A. Human UDP-Glucuronosyltransferase 1A5: Identification, Expression, and Activity. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2005;315(3):1143–9
18. Fortner BV, Okon TA, Portenoy RK. A survey of pain-related hospitalizations, emergency department visits, and physician office visits reported by cancer patients with and without history of breakthrough pain. *Journal of Pain*. 2002;3(1):38–44.
19. Gordon DB, Dahl JL, Miaskowski C, McCarberg B, Todd KH, Paice JA, Lipman AG, Bookbinder M, Sanders SH, Turk DC, Carr DB; American Pain Society Quality of Care Task Force. American Pain Society recommendations for improving the quality of acute and cancer pain management. *Arch Intern Med* 2005; 165:1574–80.
20. Hwang SS, Chang VT, Kasimis B. Cancer breakthrough pain characteristics and responses to treatment at a VA medical center. *Pain*. 2003;101(1-2):55–64.
21. Joranson DE. Are health-care reimbursement policies a barrier to acute and cancer pain management? *J Pain Symptom Manage*. 1994;9(4):244–53.

22. Klazen CA, Lohle PN, de Vries J i sur. Vertebroplasty versus conservative treatment in acute osteoporotic vertebral compression fractures (Vertos II): an open-label randomised trial. *Lancet* 2010;376:1085–92.
23. Keefe FJ, Ahles T, Porter L, Sutton L, McBride C, Pope MS, McKinstry E, FurstenbergC, Dalton J, Baucom DA. The self-efficacy of family caregivers for helping cancer patients manage pain at end-of-life. *Pain* 2003;103:157–62
24. Keefe FJ, Abernethy AP, Campbell LC. Psychological approaches to understanding and treating disease-related pain. *Annu Rev Psychol* 2005;56:601–30.
25. Manttyh PW, Nelson CD, Sevcik MA, Luger NM, Sabino MA. Molecular mechanisms that generate and maintain cancer pain. In: Dostrovsky J.O., Carr D.B., Koltzenburg M., editors. *Proceedings of the 10 th World Congress on Pain*. Seattle: IASP Press, 2003.663–81.
26. Mannix K, Ahmedzai SH, Anderson H, Bennett M, Lloyd- Williams M, Wilcock A. Using bisphosphonates to control the pain of bone metastases: evidence-based guidelines for palliative care. *Palliative Medicine*. 2000;14(6):455–61.
27. Mercadante S and Portenoy RK. Opioid poorly-responsive cancer pain. Part 3. Clinical strategies to improve opioid responsiveness. *J Pain Symptom Manage*. 2001;21(4):338–54.
28. Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A, Cherny, Kaasa S, Nauck F, Ripamonti C, De Conno F. Episodic (Breakthrough) Pain. *Cancer*. 2002;94(3):832–9.
29. Miaskowski C, Zimmer EF, Barrett KM, Dibble SL, Wallhagen M. Differences in patients' and family caregivers' perceptions of the pain experience influence patient and caregiver outcomes. *Pain* 1997;72:217–26.
30. Miaskowski C, Dodd MJ, West C, Paul SM, Tripathy D, Koo P, Schumacher K. Lack of adherence with the analgesic regimen: a significant barrier to effective cancer pain management. *J Clin Oncol*. 2001;19(23):4275–9.
31. Miaskowski C, Dodd M, West C, Schumacher K, Paul SM, Tripathy D, Koo P. Randomized clinical trial of the effectiveness of a self-care intervention to improve cancer pain management. *J Clin Oncol* 2004;22:1713–20.
32. Mystakidou K, Katsouda E, Parpa E, Tsiatas ML, Vlahos L. Oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough pain in cancer patients: An overview of its pharmacological and clinical characteristics. *American Journal of Hospice and Palliative Medicine*. 2005;22(3):228–32

33. Nekolaichuk C, Watanabe S, Beaumont C. The Edmonton Symptom Assessment System: a 15-year retrospective review of validation studies (1991-2006). *Palliative Medicine*. 2008;22 (2):111–22.
34. Payne R. Recognition and diagnosis of breakthrough pain. *Pain Medicine*. 2007;8(1):51–2.
35. Pharo GH and Zhou L. Controlling Cancer Pain With Pharmacotherapy. *Journal of the American Osteopathic Association*. 2007;107(supp7):22–32.
36. Riley J, Ross JR., Rutter D, et al. No pain relief from morphine? Individual variation in sensitivity to morphine and the need to switch to an alternative opioid in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2006;14(1):56–64.
37. Ryan M, Moynihan TJ, Loprinzi CL. As-Needed Morphine: Yes, but at What Dose and at What Interval? *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(16):3849–52.
38. Staats PS i sur. Intrathecal ziconotide in the treatment of refractory pain in patients with cancer or AIDS: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:63–70.
39. Strang P, Qvarner H. Cancer-related pain and its influence on quality of life. *Anticancer Res* 1990;10:109–12.
40. Svendsen K, Andersen S, Arnason S, Arner S, Breivik H, Heiskanen T, Kalso E, Kongsgaard U, Sjorgen P, Strang P. Breakthrough pain in malignant and non-malignant diseases: a review of prevalence, characteristics and mechanisms. *European Journal of Pain*. 2005;9(2):195–206.
41. Twycross R and Wilcock A. *Symptom Management in Advanced Cancer (3e)*. Radcliffe Medical Press, Oxford. 2001.
42. Twycross R. Coping with Undesirable Effects of morphine. In: *Oral Morphine in Advanced Cancer*. Indian edition. Oxford University Press, Oxford. 2005: p.14–8.
43. Veleberg BT, Rustoen T, Bjordal K, Hanestad BR, Paul S, Miaskowski C. Self-reported prevalence, etiology and characteristics of pain in oncology outpatients. *Eur J Pain*. 2008;12 (5):582–90.
44. Wacnik PW, Wilcox GL, Clohisy DR, Ramnaraine ML, Eikmeir LJ, Beitz AJ. Cancer pain and animal models of cancer pain. In: Devor M, Rowbotham MC, Wiesenfeld-Hallin Z. (editors). *Progress in pain research and management*. Seattle: IASP Press. 2000;16:615–37.
45. Watkins LR, Maier SF. Beyond neurons: evidence that immune and glial cells contribute to pathological pain states. *Physiol Rev*. 2002;82(4):981–1011

46. Weiss SC, Emanuel LL, Fairclough DL., et al. Understanding the experience of pain in terminally ill patients. *Lancet*. 2001;357(9265):1311–5).
47. World Health Organization. *Cancer pain relief and palliative care*, 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 1996.
48. World Health Organization. *National cancer control programmes: policies and management guidelines*, 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2002
49. Willis RA. *The spread of tumors in the human body* (3rd. ed.) ed. Butterworths. London. 1973.
50. Wincent A, Liden Y, Arner S. Pain questionnaires in the analysis of long lasting (chronic) pain conditions. *Eur J. Pain*. 2003;7(4):311–21.
51. Zappetella G. An assessment of the safety, efficacy, and acceptability of intranasal fentanyl citrate in the management of cancer-related breakthrough pain: a pilot study. *J Pain Symptom Manage*. 2000;20(4):253–8.
52. Zaza C, Baine N. Cancer pain and psychosocial factors: a critical review of the literature. *J Pain Symptom Manage* 2002;24:526–42.
53. Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD004847.

Koncept multimodalne analgezije u tretmanu bola

Jasmina Smajić, Ena Smajić

Koncept balansirane anestezije uveo je John S. Lundy 1926. godine. On je sugerirao da bi uravnotežena primjena različitih agenasa i tehnika mogla proizvesti različite komponente anestezije, kao što su amnezija, analgezija, motorna paraliza i ukidanje autonomnih refleksa. Uvođenje u anesteziju samo jednim sredstvom može uzrokovati nekoliko komplikacija. S druge strane, korištenje kombinacije više od jednog anestetičkog lijeka i tehnika može poboljšati sigurnost pacijenata, smanjiti nuspojave anestezije i povećati zadovoljstvo pacijenata. Poput balansirane anestezije, razvijene su nove, balansirane strategije analgezije. Monoterapija bola sve se češće zamjenjuje multimodalnim pristupom tretmanu bola. Pojava multimodalnih analgetičkih strategija otvara put za velika poboljšanja u tretmanu bola, kombinirajući povećanu efikasnost s boljom podnošljivošću i učinkom koji štedi opioide. Upotreba analgetika s različitim mehanizmima djelovanja uspješna je strategija za širok spektar bolnih stanja, minimizirajući nuspojave i iskorištavajući prednost aditivnog ili sinergijskog djelovanja pojedinačnih agenasa.

Kehlet i Dahl su 1993. god. opisali multimodalnu analgeziju (MMA). Preporučili su kombinirane analgetičke režime (balansirana analgezija) ili multimodalni pristup za liječenje postoperativnog bola. MMA koristi kombinaciju analgetika iz različitih klasa zajedno s analgetskim tehnikama koje djeluju na različite mehanizme bola. Tehnika nervnog bloka je ključni element MMA. Blokovi perifernih živaca su se ranije koristili u operacijama gornjih i donjih ekstremiteta kao važne anestetičke tehnike. Proširenje broja i vrsta pristupa nervnim blokovima predstavlja veliki izazov za anesteziologe. Moramo znati koja je regionalna anestetička tehnika najbolja, te koje vještine i anatomsko znanje će biti potrebni da bismo je implementirali. Srećom, napredak u tehnologiji i akumulacija anatomskog znanja rješavaju ove probleme. Razvoj ultrazvučno vođenih tehnika i napredak opreme otvorili su novo poglavlje u regionalnoj anesteziji.

Pravilna regionalna blokada pomaže u održavanju i obnavljanju funkcija organa, uključujući funkciju pluća. Lim i sar. opisali su respiratorne i analgetičke efekte interskalenskog bloka (ISB), bloka prednjeg supraskapularnog nerva (SSB) i stražnjeg SSB u artroskopskim operacijama ramena. U njihovoj studiji, ISB grupa pokazala je smanjenje forsiranog vitalnog kapaciteta za 31,2%, dok su prednja i zadnja SSB grupa pokazale značajno niže smanjenje od 3,6% i 6,8%, respektivno. Ekskurzija dijafragme u ISB grupi smanjena je više nego kod prednje

i zadnje SSB grupe. Stoga su zaključili da je prednji SSB bolje sačuvao plućnu funkciju nego ISB.

Paravertebralni blok je efikasna tehnika regionalne anestezije koja pruža značajnu analgeziju u brojnim hirurškim zahvatima. Nadalje, različite vrste torakalnih blokova koriste se u mnogim operacijama. U novije se vrijeme široko koriste blok aduktorskog kanala za totalnu artroplastiku koljena, blok *erector spinae plane* ili Pec II za operaciju dojke, blok *serratus anterior plane* za torakalnu kirurgiju itd. Neuralni blokovi su novorazvijeni i koriste se u kliničkoj praksi. Blok subkorakoidnog tunela, alternativa bloku infraklavikularnog brahijalnog plexusa, nedavno se spominje za operacije ispod lakta. Ovi blokovi su zasnovani na odgovarajućem anatomskom znanju i adekvatnom razvoju tehnike.

Farmakološka metoda tretmana bola je još jedan bitan dio MMA. Obično se koriste kombinacije različitih grupa lijekova s učinkom na različite mehanizme djelovanja, što može rezultirati sinergističkim analgetskim efektom. Lokalni anestetici, opioidi, nesteroidni protuupalni lijekovi, acetaminofen i alfa-2 agonisti su najčešće kombinirane grupe lijekova. Lokalni analgetici su dobra alternativa za ublažavanje bola, pokazujući mnoge potencijalne prednosti, kao što su jednostavnost upotrebe, nizak rizik od sistemskih nuspojava i manje interakcije lijeka i lijeka u usporedbi s oralnim/intravenskim lijekovima

Kompleksnost tretmana bola

Bez obzira na uzrok, bol, i akutni i hronični, često ima više patogenih puteva, što otežava tretman. Posljednjih godina, farmakološki arsenal protiv bola, pored tradicionalnih nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL) i paracetamola, obogaćen je, s jedne strane, molekulima koji djeluju na različite mehanizme bola (kao antikonvulzivi i antidepresivi), a s druge strane – opioidima. Međutim, tretman bola jednim lijekom ostaje prilično izazovan budući da jedan lijek, koji djeluje na jednu komponentu bola, općenito nije uspješan u postizanju klinički značajnog smanjenja bola, dok njegova upotreba u visokim dozama može uzrokovati značajne nuspojave. S druge strane, sve veće propisivanje opioida za nekancerogeni hronični bol, osim što pruža ograničenu kliničku prednost u usporedbi s neopiodnim alternativama, otvorilo je vrata problematičnoj upotrebi opioida i problemima ovisnosti: do 50% pacijenata na dugotrajnoj opioidnoj terapiji razvija fizičku ovisnost ili toleranciju, što dovodi do zloupotrebe opioida kod 5–10% pacijenata i do ovisnosti u 1–2%. Kao posljedica

toga, tretman bola daleko je od optimalnog i pacijenti su izloženi rizicima povezanim sa zloupotrebom pojedinačnih lijekova.

Multimodalna farmakološka analgezija može predstavljati moguće rješenje problema tretmana bola zahvaljujući nizu potencijalnih prednosti:

- smanjenje primijenjenih doza pojedinačnih komponenti;
- smanjenje nuspojava;
- istovremeno djelovanje na različite komponente bola.

Zahvaljujući ovim karakteristikama, multimodalna farmakološka terapija daje kliničarima priliku da naprave daljnji korak naprijed ka potpuno individualiziranoj terapiji bola u njegovim različitim komponentama i kliničkim manifestacijama. Kombinacija lijekova iz različitih klasa, s različitim i komplementarnim mehanizmima djelovanja, može pružiti bolju priliku za efikasnu analgeziju pri smanjenim dozama pojedinačnih agenasa, uz potencijalno smanjenje neželjenih događaja povezanih s dozom.

Bol je složena konstrukcija sa sofisticiranim putevima prijenosa u nervnom sistemu, koji se mogu mijenjati fiziološki ili farmakološki. Modulacija prenošenja bola može se podijeliti u tri pristupa:

- modulacija prijenosa naviše;
- centralno mijenjanje percepcije;
- moduliranje descendntnih inhibicijskih puteva.

Intervencija u sva tri područja s više lijekova učinkovitija je od liječenja jednim lijekom i omogućava smanjenje ukupne doze bilo kojeg lijeka, čime se ograničavaju neželjeni efekti. Različiti lijekovi djeluju na različitim dijelovima transmisije bolnih impulsa pa prema tome i dovode do različite modulacije u prenošenju bola. Lokalni anestetici i NSAIL su lijekovi koji djeluju na perifernom nivou, dok na nivou kičmene moždine djeluju NSAIL, opijati, gabapentin i antagonisti N-methyl-D-aspartat (NMDA) receptora. Opijati imaju i centralno djelovanje zajedno s paracetamolom, dok na descendntne puteve djeluju tramadol, klonidin i antagonist 5-hidroksitriptamin (5-HT₃) receptora.

Princip multimedijalne analgezije je upotreba niza lijekova (analgetika ili adjuvansa) u kombinaciji kako bi se postiglo najbolje ublažavanje bola. Kombinacija analgetika koji djeluju različitim mehanizmima djelovanja omogućava modulaciju višestrukih puteva prijenosa i

omogućava pojedinačnim agensima da djeluju s potencijalno aditivnim ili sinergističkim efektima.

Multimodalna analgezija kao novi koncept u tretmanu bola

Multimodalna analgezija je farmakološka metoda liječenja bola koja kombinira različite grupe lijekova za ublažavanje bola. Multimodalna analgezija je superiorna u odnosu na monoanalgeziju jer je pokazala poboljšano ublažavanje bola, uz najmanje nuspojava. Ovaj koncept su farmakološki proučavali 1960-ih Houde i sar., zatim je klinički predložena (posebno kod postoperativnog bola) 1980-ih, a nekoliko godina kasnije rasprostranjena od strane Kehleta i Dahla, koji su prvi uveli termin „multimodalna“ ili „miješana“ analgezija. Od tada je multimodalna analgezija dosta proučavana, pokazujući širi spektar djelovanja, veću efikasnost, bolju usklađenost pacijenata i poboljšani omjer efikasnosti/sigurnosti u usporedbi s monoterapijom. Kao rezultat toga, Svjetska zdravstvena organizacija (SZO), American Pain Society (APS) i American College of Rheumatology (ACR) preporučuju kombinacije analgetika i obično se koriste u kliničkoj praksi.

Različiti lijekovi s različitim mehanizmom djelovanja mogu se kombinirati radi bolje efikasnosti. Analgetici ublažavaju bol kroz različite mehanizme djelovanja duž višestrukih mjesta nociceptivnog puta (tabela 1).

Tabela 1. Mehanizam djelovanja različitih analgetika

Lijek	Mehanizam djelovanja
Paracetamol	Inhibira sintezu prostaglandina u centralnom nervnom sistemu.
NSAIDs	Inhibicija proizvodnje prostaglandina blokirajući ciklooksigenazu i periferno i centralno.
Opioidi	Imaju više lokacija djelovanja. <ul style="list-style-type: none"> • U mozgu aktiviraju inhibitore descendentnih bolnih puteva. • Na periferiji smanjuju upalu. • U kičmenoj moždini smanjuju presinaptički prliv kalcij i natrija, proizvodnju i oslobađanje ekscitatorinih aminokiselina, kao što je supstanca P, i postsinaptičke ekscitabilnosti.
Antikonvulzanti	Inhibiraju visokofrekventno neuronološko okidanje blokirajući natrijeve kanale i smanjujući hiperekscitaciju neurona.
NMDA-receptor antagonisti (ketamin)	Veže se za NMDA receptor, i tako inhibira aktivaciju glutamata. Glutamat je ekscitatorna aminokiselina koja se nalazi u laminama I, II i III leđnog roga kičmene moždine, gdje aktivira primarne aferentne neurone.
Alfa-2 adrenergični agonisti	Djeluju na silaznim putevima bola supraspinalno, aktivirajući receptore za stimuliranje oslobađanja od acetilholina, i na uzlaznim putevima bola, inhibirajući oslobađanje tvari P iz primarnih aferentnih neurona, čime se smanjuje prijenos bola.
Antidepresivi	Promjena neurotransmitera koji utiču na puteve bola inhibicijom presinaptičkog neurona ponovnog zauzimanja serotonina i norepinefrina na silazni put bola, što rezultira poboljšanom inhibicijom bola.

Podjela analgetika

Analgetici se svrstavaju u tri grupe: neopioidni analgetici (nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAID), paracetamol, metamizol), opioidni analgetici (slabi opioidi – kodein, tramadol; jaki opioidi – morfin, hidromorfin i sl.), te adjuvantni lijekovi (antidepresivi, antiepileptički lijekovi, kortikosteroidi).

Neopioidni analgetici

Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAIL)

Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAIL) imaju analgetska, antiinflamatorna i antipiretička svojstva, koriste se u liječenju raznih poremećaja i često su lijek prvog izbora u tretmanu bola. NSAIL inhibiraju enzim koji ograničava brzinu ciklooksigenaze (COX) u sintezi prostaglandina. Identificirane su dvije izoforme COX, COX-1 i COX-2. Izoforma COX-1 proizvodi citoprotektivne prostaglandine i prisutna je u većini tkiva, uključujući gastrointestinalnu sluznicu, bubrege i trombocite. Alternativno, produkti metabolizma bakterija

i citokini induciraju ekspresiju COX-2 i ova izoforma prvenstveno se nalazi u područjima upale. Terapeutski efekti tradicionalnih NSAID-a povezani su s inhibicijom COX-2, dok su štetni efekti, kao što su gastrointestinalni ulkusi ili nekontrolirano krvarenje, uzrokovani istovremenom inhibicijom izoforme COX-1. S druge strane, štetni kardiovaskularni efekti su povezani sa selektivnim inhibitorima COX-2. Inhibicija COX-2 dovodi do smanjene proizvodnje vazodilatatornih prostaglandina iz endotelnih ćelija, a s druge strane trombocitni tromboksan nije inhibiran zbog nedostatka COX-2 prisutnog na zrelih trombocitima. Smatra se da ovaj mehanizam doprinosi povećanju rizika od razvoja infarkta miokarda, moždanog udara, kongestivnog zatajenja srca, plućne i sistemske hipertenzije i srčane smrti pri upotrebi NSAID-a. Odabir NSAID-a koji je selektivniji na COX-2 može biti sigurnija opcija za one pacijente s visokim rizikom za gastrointestinalne nuspojave. Ako je nesteroidni protuupalni lijek neophodan kod pacijenata s povećanim rizikom za kardiovaskularne događaje, Američko udruženje za srce preporučuje korištenje COX-1 selektivnih NSAID, prvo u najnižoj dozi i u najkraćem trajanju. NSAID su kontraindicirani u slučaju akutnog krvarenja, astme, bubrežne insuficijencije i ulkusa želuca i dvanaestopalačnog crijeva.

Dijele se u nekoliko hemijskih grupa: derivati propionske kiseline (ibuprofen, ketoprofen, naproksen), derivati fenil-sirćetne kiseline (diklofenak), derivati indola (indometacin), oksikami (meloksikam, piroksikam). Većina se dobro resorbira iz gastrointestinalnog trakta, vezuju se za proteine plazme preko 95%. Metaboliziraju se u jetri a većina izlučuje putem bubrega. Opasnost od razvoja nuspojava tako se pojačava u slučaju bubrežne i jetrene insuficijencije.

Paracetamol

Paracetamol je jedan od najčešće korištenih analgetika i antipiretika u svijetu, kako sam tako i u kombinaciji s drugim lijekovima. To je lijek izbora u situaciji kada pacijenti ne mogu koristiti NSAID u slučaju bronhijalne astme, ulkusa želuca i dvanaestopalačnog crijeva, hemofilije, alergije na salicilate. Kao monoterapija ordinira se u tretmanu blagih do umjereno jakih bolnih stanja, a u kombinaciji s opioidnim analgetikom za snažni bol. Prva je linija u tretmanu bola udruženog s osteoartritisom. Njegovo poluvrijeme života je 1–4 sata. Metabolizira se u jetri a izlučuje putem bubrega. Mehanizam njegovog djelovanja je kompleksan i uključuje i centralne (serotoninergički sistem, L-arginin/NO sistem, centralni COX sistem, endokannabinoidni sistem) i periferne (inhibicija ciklookisegenaze) antinocioceptivne mehanizme. Za razliku od NSAID-a, nema periferno antiinflamatorno djelovanje. Inhibira ciklookisegenazu u centralnom nervnom sistemu. Čini se da se paracetamol ne vezuje ni za COX-1 niti za COX-2 enzim, nego

reducira aktivnost COX drugim mehanizmom. Antipiretički učinak paracetamola posljedica je djelovanja na centar za regulaciju temperature u hipotalamusu. On se očituje u perifernoj vazodilataciji s posljedičnim pojačanim protokom krvi kroz kožu i znojenjem, usljed čega se snižava povišena tjelesna temperatura.

Paracetamol se primjenjuje peroralno u obliku tableta, granula i sirupa, parenteralno u obliku ampula za intravensku primjenu te supozitorija za rektalnu primjenu. Preporučena dnevna doza peroralnih preparata i supozitorija ne bi trebala biti veća od 4 grama.

Uzet oralno, paracetamol se iz probavnog sistema apsorbira brzo i gotovo u potpunosti. *Peak* koncentracija u plazmi postiže se za 30 do 60 minuta, a poluvrijeme eliminacije u plazmi je do 4 sata nakon terapijskih doza. Paracetamol se relativno ravnomjerno raspoređuje u većini tjelesnih tekućina. Vezanje za proteine plazme je promjenjivo; 20% do 30% može biti vezano pri koncentracijama prisutnim tokom akutne intoksikacije. 90 do 95% paracetamola se metabolizira u jetri. Paracetamol se konjugira s glukuronskom kiselinom (oko 55%) i sulfatom (oko 30%) u farmakološki neaktivne metabolite. Nakon terapijskih doza 90% do 100% lijeka može se naći u urinu unutar prvog dana.

Metamizol

Metamizol je efikasni neopiodni analgetik, derivat pirazolona, uveden u upotrebu 1922. godine. U ekvipotentnim dozama njegovo djelovanje komparabilno je s djelovanjem opiodnih analgetika, kao što su tramadol, pentazocin i petidin. Osim snažnog analgetskog efekta, on ima značajno antipiretsko i spazmolitičko djelovanje, bez neželjenog antiholinergičkog djelovanja. Njegovo spazmolitičko djelovanje na glatku muskulaturu Odijevog sfinktera, urinarnog trakta i žučnog mjehura komparabilno je s djelovanjem butilskopolamina. Za razliku od nesteroidnih antiinflamatornih lijekova, nema antiinflamatorno djelovanje. S druge strane, poput aspirina značajno utiče na agregaciju trombocita. Metamizol je u osnovi pro-lijek. U tijelu se pretvara u dva aktivna metabolita (4-metilaninoantipirin i 4-aminoantipirin). Dobro se resorbira iz tankog crijeva, ali su u krvi detektabilni samo njegovi metaboliti. Metamizol se koristi kao analgetik u stanjima nakon operativnih zahvata, infarkta miokarda, kraniocerebralnih trauma i invazivnih dijagnostičkih intervencija ali i u tretmanu bola neuromuskularnog porijekla te glavobolje i migrene. Njegovo spazmolitičko djelovanje u kombinaciji s jakim analgetskom aktivnošću izuzetno je korisno je u tretmanu različitih kolika. Koristan je antipiretik kako kod odraslih tako i kod djece. Metabolizira se u jetri a izlučuje putem bubrega. Poluvrijeme života je oko 14 minuta nakon intravenske primjene. Njegovi neželjeni efekti nisu izraženi a

interakcije s drugim lijekovima su minimalne. Samo u slučaju istovremene primjene ciklosporina potrebno je češće praćenje njegovog nivoa u krvi.

Metamizol se primjenjuje peroralno u obliku tableta, te parenteralno u obliku ampula za intravensku i intramuskularnu primjenu.

Opioidni analgetici

Opioidi su stotinama godina prepoznati kao najefikasniji lijek u tretmanu bola. Njihova upotreba u tretmanu akutnog teškog bola i hroničnog bola zlatni je standard u svijetu. Svoje djelovanje ostvaruju putem *mi*, *kapa* i *delta* receptora u kičmenoj moždini i mozgu. Vezivanjem za ove receptore ublažavaju i blokiraju bol.

Hemijski se dijele na prirodne alkaloidne opijuma te polusintetske (buprenorfin) i sintetske derivate (derivate fenil-piperidina, derivate oripavina, derivate benzomorfolina te semisintetske derivate tebaina), a prema farmakodinamskim svojstvima, na snažne agoniste, blage do umjerene agoniste, opioide s miješanim djelovanjem i ostale opioide.

Jaki opiodi

Morfin

Morfin-hlorid koristi se za simptomatsko uklanjanje jakog bola (uključujući bol kod akutnog infarkta miokarda), uklanjanje dispneje kod zatajenja lijevog srca i edema pluća te kao preanestetički analgetik.¹¹ Morfin je čist opioidni agonist, prirodni derivat *Papavera somniferum*, selektivan za μ -receptore. Imitira djelovanje endogenih liganda, kao što su enkefalin, dinorfin i betaendorfin. Vezuje se za specifične receptore locirane na različitim nivoima centralnog nervnog sistema i u nekoliko perifernih organa. Interakcija između morfina i receptora u centralnom nervnom sistemu otklanja bol i ublažava reakciju na bol kod pacijenta. Njegovo djelovanje na psihomotorno ponašanje zavisi od doze i izaziva sedaciju (>10 mg) ili ponekad i ekscitaciju (<10 mg). U većim dozama, osim analgezije, izaziva i pospanost i san. Djeluje psihodisleptički s euforijom ili, češće, disforijom. Ova supstanca izaziva toleranciju, fizičku i psihičku zavisnost. Počev od terapijskih doza, morfin djeluje depresorno na respiratorne centre. On suprimira centar za kašalj, stimulira centar za nagon na povraćanje (u malim dozama, kod pacijenata koji nikada nisu uzimali morfin, izaziva povraćanje, a u većim dozama i kod ponavljane primjene, ima antiemetičko djelovanje). Morfin izaziva miozu centralnog porijekla, što je i znak hronične intoksikacije. Morfin snižava tonus i peristaltičke pokrete longitudinalnih vlakana i povećava tonus kružnih mišićnih vlakana. Izaziva spazam

sfinktera (piloričkog, ileocekalne valvule, analnog sfinktera, Odijevog sfinktera, vezikalnog sfinktera), što za posljedicu ima opstipaciju, povećanje pritiska u bilijarnom traktu, nastanak spazma urinarnog trakta.

Doziranje u tretmanu bola je individualno i ovisi o intenzitetu bola, općem stanju i tjelesnoj težini bolesnika. Uobičajena doza za odrasle je 10–20 mg, a primjenjuje se intramuskularno ili supkutano, 3–4 puta dnevno, ovisno o intenzitetu bola. Supkutana primjena nije pogodna u edematoznih bolesnika. Intramuskularna primjena se preporučuje ako je potrebno ponavljanje doza budući da supkutana primjena može uzrokovati lokalnu iritaciju tkiva, bol i induraciju. Za postizanje bržeg učinka indicirana je intravenska primjena. Uobičajena intravenska doza je 2,5–15 mg razrijeđena s 4–5 ml vode za injekcije, a primjenjuje se polagano tokom 4–5 minuta, 3–4 puta dnevno. Liječenje hroničnog bola započinje se davanjem najniže djelotvorne doze. Pri dugotrajnoj primjeni javlja se tolerancija na analgetički učinak lijeka, pa se doze moraju postupno povećavati.

Morfin je kontraindiciran kod respiratorne depresije, opstruktivne bolesti pluća, akutnih hepatičnih bolesti, akutnog alkoholizma, povreda glave, kome, konvulzivnih poremećaja, povećanog intrakranijalnog pritiska, paralitičkog ileusa, pacijenata s poznatom hipersenzitivnošću na morfin, pacijenata koji koriste inhibitore monoaminoooksidaze, pacijenata s feohromocitomom, kod akutnog pogoršanja astme.

Dolazi u obliku obloženih tableta, tableta s odloženim oslobađanjem, otopine za oralnu primjenu i otopine za injekciju/infuziju.

Oksikodon

Koristi se u tretmanu teškog bola koji se može odgovarajuće liječiti samo opioidnim analgeticima. Oksikodon ima afinitet za opioidne receptore *kappa*, *mi* i *delta* u mozgu, kičmenoj moždini i perifernim organima. To je opioidni agonist na tim receptorima bez antagonističkog učinka. Terapijski učinak uglavnom je analgetski i sedativni. Kontraindiciran je kod teške hronične opstruktivne bolesti pluća, plućnog srca, teške bronhalne astme, teške respiratorne depresije s hipoksijom i/ili hiperkapnijom i paralitički ileus.

Uobičajena početna doza za bolesnike koji do sada nisu uzimali opioide ili bolesnike koji pokazuju teški bol koji se ne može kontrolirati slabijim opioidima je 10 mg oksikodonklorida po dozi, u intervalima od 12 sati. U slučaju da pacijent prelazi s morfina na oksikodon, ekvivalent 2 mg oralnog morfina je 1 mg oksikodona. Povećanje doze oksikodona u svrhu optimalne kontrole bola mora biti postupno, ne manje od povećanja doze svakih 1–2 dana, za

približno jednu trećinu doze više. Oksikodon se koristi u obliku tableta s produženim djelovanjem.

U kombinaciji s naloksonom koristi se za sprečavanje konstipacije izazvane opioidima, blokirajući djelovanje oksikodona na opioidne receptore lokalno u crijevima.

Fentanil

Fentanil je opioidni analgetik koji ulazi u interakcije uglavnom s μ -opioidnim receptorom. Njegovo primarno terapijsko djelovanje su analgezija i sedacija. Koristi se u obliku transdermalnih flastera, bukalnih tableta i spreja za nos. U obliku flastera omogućuje kontinuiranu sistemsku isporuku fentanila tokom 72-satnog razdoblja. Nakon nanošenja flastera, koža apsorbira fentanil te se u gornjim slojevima kože stvara depo koncentrata fentanila. Fentanil, zatim, postaje dostupan sistemskoj cirkulaciji. Brzo se raspođjeljuje u različita tkiva i organe, na što ukazuje velik volumen distribucije. Akumulira se u skeletnim mišićima i u masnom tkivu te se polako otpušta u krv. 75% doze izluči se nakon 72 h u mokraću, a približno 9% u feces. Lijek se prvenstveno izlučuje u obliku metabolita, a manje od 10% doze izlučuje se kao aktivna tvar u nepromijenjenom obliku.

U obliku bukalnih tableta i spreja za nos koristi se kod probijajućeg bola, koji je prolazna egzacerbacija bola koji se javlja uz trajni bol, koji je inače pod kontrolom (pacijent koji je na najmanje 60 mg morfija peroralno na dan, najmanje 25 mikrograma fentanila transdermalno po satu, najmanje 30 mg oksikodona na dan i najmanje 8 mg hidromorfona peroralno na dan ili analgetski jednakoj dozi drugog opioida 7 dana ili duže).

Kontraindiciran je kod teške depresije disanja i kod akutnog ili postoperativnog bola jer nije moguće titirati dozu tokom kratkotrajne primjene i moglo bi doći do ozbiljne ili po život opasne hipoveilacije.

Buprenorfin

Buprenorfin se koristi u tretmanu umjerenog do jakog bola u oboljelih od raka, te jakog bola koja ne reagira na neopijatne analgetike. To je jaki opioid s agonističkom aktivnošću na μ -opioidnim receptorima i antagonističkom aktivnošću na κ -opioidnim receptorima. Vezuje se za proteine plazme 96%, pa terapijski efekt može izostati kod osoba s hipoalbuminemijom. Dvije trećine lijeka eliminiraju se nepromijenjene u fecesu, a jedna trećina se eliminira putem urina. Kontraindiciran je kod bolesnika ovisnih o opijatima i u terapiji odvikavanja od narkotika, u stanjima kada su centar za disanje i funkcija disanja teško oštećeni ili bi mogli biti oštećeni, u

bolesnika koji uzimaju MAO inhibitore ili su ih uzimali prethodne 2 sedmice, kod bolesnika koji boluju od miastenije gravis, kod bolesnika s delirium tremensom, u trudnoći.

Upotrebljava se u obliku transdermalnih flastera.

Slabi opiodi

Takozvani slabi opiodi – kodein, dihidrokodein i tramadol, lijekovi su u tretmanu snažnog bola, ili u slučaju da tretman bola paracetamolom, metamizolom ili NSAID nije dao željene rezultate. Efikasnost tretmana kodeinom ili tramadolom pod snažnim je uticajem njihovog metabolizma u jetri, odnosno aktivnosti citohrom P450 izoenzima CYP2D6, čija je varijacija genski uvjetovana. Smatra se da oko 10% Evropljana ima spor metabolizam lijeka na nivou CYP2D6, pa kod tih pacijenata može izostati terapijski efekt lijeka, a oko 3–5% ima jako brz metabolizam lijeka, što ih čini izloženijim nuspojavama lijeka. Time se mogu objasniti prikazi slučajeva pacijenata koji su i na doze manje od efikasnih imali zadovoljavajući terapijski odgovor ili je ordiniranje uobičajenih doza rezultiralo predoziranjem i težim nuspojavama. Kao i morfin, i slabi opiodi imaju nuspojave ovisne o dozi. Kod pacijenata s brzim metabolizmom lijeka na nivou CYP2D6 može se razviti respiratorna depresija i na standardne doze kodeina i tramadola. Nema dokaza da slabi opiodi pri ekvivalentnoj analgetskoj efikasnosti imaju manji rizik od razvoja ovisnosti u odnosu na niske doze morfina.

Tramadol je sintetski, atipični analgetik s centralnim djelovanjem, koji se vezuje za μ -opiodne receptore ali i inhibira ponovno preuzimanje serotonina i noradrenalina, pa ima i analgetski i antidepressivni učinak. Nakon metaboliziranja na nivou CYP2D6 enzima, stvara se aktivni metabolit tramadola s većim afinitetom za μ -opiodne receptore nego što ga ima sam tramadol.¹³ Udružen je s manjim rizikom od razvoja respiratorne depresije i podesniji je za primjenu nego kodein ili dihidrokodein kod pacijenata s otežanim disanjem, npr. kod tretmana muskulo-skeletnog bola pacijenata s hroničnom opstruktivnom bolesti pluća. Također ima prednost kod pacijenata sklonih konstipaciji ili kod onih koji koriste antiholinergike. U slučaju neuropatskog bola, daje se u drugoj liniji, u kombinaciji s tricikličnim antidepressivom, gabapentinom ili karbamazepinom. Tramadol se primjenjuje peroralno, u obliku kapsula. Uobičajena pojedinačna doza tramadola je 50–100 mg, razmak između doza ne bi smio biti manji od 4 sata a maksimalna dnevna doza ne veća od 400 mg. Treba se davati u što kraćem vremenskom periodu, u najnižoj efikasnoj dozi, s već unaprijed razmotrenom shemom smanjenja doze i isključenja lijeka, ukoliko se očekuje da će tretman trajati duže od sedmicu ili dvije. Doza se reducira za 25–50% svaki dan, do postepenog isključenja. U slučaju porasta

jačine bola, preporučuje se uvođenje paracetamola ili NSAID, dok bol ne postane prihvatljive jačine i bez farmakološkog tretmana.

Tabela 2. Osobine najčešće korištenih slabih opioida u poređenju s morfinom

	Kodein i dihidrokodein	Tramadol	Morfin
Metabolizam u jetri	Preko CYP2D6 u morfin	CYP2D6 i CYP3A4	glukuronidacija
Djelovanje na receptore	μ-opiodni receptori	μ-opiodni i monoaminergični receptori	μ-opiodni receptori
Konstipacija	•••	•	••
Mučnina i povraćanje	••	••••	••
Sedacija	•••	••••	•••
Vrtoglavica	••	•••	••
Rizik od ovisnosti	••	•	••
Depresija centra za disanje	••	•	••
Serotoninska toksičnost		••	
Konvulzije	•	••	•
Kontraindikacije		Podaci o prethodnim konvulzijama; pacijenti na inhibitorima MAO	
Maksimalna dnevna doza	240 mg/dan, što je ekvivalent 4 mg morfina	400 mg/dan*, što je ekvivalent 80 mg morfina	Bez praktičnog ograničenja

Adjuvantni analgetici

Adjuvantni analgetici su lijekovi čija primarna indikacija nije liječenje bola, ali u nekim bolnim stanjima imaju analgetsko djelovanje. Tu spadaju inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI), triciklični antidepresivi, antikonvulzivi, anksiolitici, miorelaksansi, kortikosteroidi i neki antiaritmici.

Inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI)

Serotonin je monoaminski neurotransmiter koji igra važnu ulogu u nocicepciji i regulaciji raspoloženja. Posljednjih godina selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI) predloženi su kao alternativni tretman za hronični bol zbog činjenice da se bolje podnose i imaju manje sekundarnih efekata od drugih antidepresiva, kao što su triciklični antidepresivi. Indicirani su u tretmanu artritisa, oštećenja živaca kod dijabetesa (dijabetička neuropatija), postherpetične neuralgije, periferne neuropatije, ozljede kičmene moždine, moždanog udara,

radikulopatije, tenzijske glavobolje, migrene, bola u licu, fibromialgije, bola u multiploj sklerozi. Selektivni inhibitori ponovnog uzimanja serotonina (SSRI) ispoljavaju svoju efikasnost uglavnom kroz inhibiciju ponovnog preuzimanja serotonina. Smatra se da su SSRI manje efikasni od drugih antidepresivnih opcija u liječenju neuropatskog bola, odnosno da nisu superiorniji od drugih tipova antidepresiva koji se koriste u liječenju neuropatskog bola. Iako su nuspojave SSRI općenito blage, postoji rizik od povećanja tjelesne težine uz dugotrajnu primjenu nekih (npr. paroksetina) kao i seksualne disfunkcije i simptoma prestanka liječenja uz nagli prestanak.

Venlafaksin je antidepresiv mješovitog djelovanja koji pretežno inhibira ponovnu pohranu serotonina u malim dozama i ponovnu pohranu noradrenalina u višim dozama. Stoga, za razliku od drugih SSRI, venlafaksin utiče na oba ključna neurotransmitera za koje se pretpostavlja da su uključeni u modulaciju neuropatskog bola. Venlafaksin može povisiti krvni pritisak i mora se postupno isključiti iz terapije.

Duloksetin je jedini antidepresiv odobren od strane američke Uprave za hranu i lijekove (FDA) za liječenje neuropatskog bola. To je lijek dvostrukog djelovanja (tj. inhibira i serotonin i noradrenalin). Doze za liječenje neuropatskog bola, kao i depresije, jesu između 60 mg i 120 mg dnevno. Neurotransmitterski efekti duloksetina mogu biti ovisni o dozi. Duloksetin može uzrokovati mučninu, pospanost, vrtoglavicu i umor.

Oba lijeka imaju poluvrijeme života od 12 sati, metaboliziraju se uglavnom preko CYP2D6 izoenzima, te lijekovi koji utiču na metabolizam ovog enzima mogu značajno mijenjati koncentraciju venlafaksina i duloksetina u krvi.

Triciklični antidepresivi

Triciklički antidepresivi mogu ublažiti neuropatski bol svojom jedinstvenom sposobnošću da inhibiraju presinaptički ponovnu pohranu biogenih amina-serotonina i noradrenalina, ali drugi mehanizmi, kao što su uticaj na N-metil-D-aspartat receptor i blokada jonskih kanala, vjerovatno, također, igraju ulogu u njihovom učinku na ublažavanje bola. Kada je riječ o poređenju efikasnosti, praktično će triciklički antidepresivi ublažiti bol jednog od 2 do 3 pacijenta s perifernim neuropatskim bolom, inhibitori ponovne pohrane serotonina noradrenalina jednog od svakih 4 do 5 pacijenata, te selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina jednog od svakih 7 pacijenata. To su lijekovi koji se najviše proučavaju za liječenje neuropatskog bola i glavni su oslonac u tretmanu. Ovi antidepresivi inhibiraju ponovnu pohranu serotonina i noradrenalina u sinapsi, ali to čine različito, u zavisnosti od hemijske

strukture. Tercijarni amini (npr. amitriptilin, doksepin, imipramin) inhibiraju serotonin u većoj mjeri nego noradrenalin. Nasuprot tome, sekundarni amini (npr. dezipramin, nortriptilin) imaju izraženije djelovanje na noradrenalin. Čini se da je ublažavanje bola neovisno o antidepressivnim efektima ovih lijekova i može se postići u dozama nižim od onih koje se koriste u liječenju depresije. Njihova upotreba je potencijalno komplicirana nizom nuspojava (npr. povećanje tjelesne težine, antiholinergički efekti, ortostatska hipotenzija, kardiovaskularni efekti, smrtnost u slučaju predoziranja).

Antikonvulzivi

Antiepileptički lijekovi (također poznati kao antikonvulzivi) koriste se u liječenju bola od 1960-ih, vrlo brzo nakon što su prvi put korišteni za svoju izvornu indikaciju. U tretmanu neuropatskog bola korisni su brojni antiepileptici, uključujući karbamazepin, pregabalin, fenitoin, gabapentin i valproat. Primjena antiepileptika kod hroničnog bola uglavnom je ograničena na neuropatski bol, a ne na nociceptivni bol. Karbamazepin i fenitoin koriste se u tretmanu bola povezanog s trigeminalnom neuralgijom, a gabapentin i pregabalin općenito za liječenje neuropatskog bola, iako licencirane indikacije variraju u različitim dijelovima svijeta. Antiepileptički lijekovi koji se trenutno koriste za neuropatski bol su: karbamazepin, klonazepam, gabapentin, lakozamid, lamotrigin, levetiracetam, okskarbazepin, fenitoin, pregabalin, topiramet i valproat; status licence razlikuje se od zemlje do zemlje.

Gabapentin i pregabalin. Gabapentinoidi gabapentin i pregabalin djeluju tako što se vežu na alfa-2-delta modulator proteina N-tipa naponski reguliranog kalcijevog kanala. Vežanje na ovaj protein smanjuje dotok kalcija u neuron i smanjuje vjerojatnost depolarizacije. Za razliku od svih drugih antikonvulziva, gabapentin i pregabalin se ne metaboliziraju u jetri i nemaju poznate interakcije lijek – lijek. Oba lijeka izlučuju se bubrezima, što zahtijeva smanjenje doze u slučaju oštećenja bubrega. Njihove glavne nuspojave su usporenost, vrtoglavica i somnolencija; edem i debljanje su rjeđi. Tipična početna doza pregabalina je 50 do 75 mg na dan, koja se povećava na 100 do 150 mg na dan u dvjema podijeljenim dozama nakon nekoliko dana. Daljnja eskalacija na uobičajenu učinkovitu dozu od 150 do 300 mg dva puta dnevno obično se postiže u dva do tri koraka tokom jedne do dvije sedmice. Kod pacijenata sa značajno oštećenom funkcijom bubrega početnu dozu treba smanjiti na 25 mg dnevno, a titracija je sporija. Gabapentin se često započinje ordinirati u dozi od 300 mg na dan (ili 100 mg na dan kod oštećenja bubrega). Doza se udvostručuje i primjenjuje kao dvije podijeljene doze dnevno nakon nekoliko dana. Zatim se postupno povećava svakih nekoliko dana, uz praćenje efekta

analgezije i nuspojava. Ako ne dođe do ublažavanja bola, u nedostatku gornje granice analgetika (povećanje doze ne dovodi do veće analgezije) i štetnih učinaka, eskalacija se može proširiti na 3600 mg dnevno, primijenjeno u dvije do tri podijeljene doze. Ako je moguće, poželjno je smanjiti primjenu ovih lijekova prije prekida.

Drugi antikonvulzivi, kao što su karbamazepin, okskarbazepin, valproat, topiramet ili lakozamid, mogu biti učinkoviti u nekih bolesnika, ali svi su povezani s više nuspojava i nižom stopom učinkovitosti od gabapentinoida. Stoga ih treba uzeti u obzir samo kod pacijenata koji ne podnose ili osjećaju bol koji ne reagira na gabapentinoide i druge pomoćne analgetike, kao što su antidepresivi.² Nema dokaza koji bi pacijenti trebali uzimati koji lijek i kojim redoslijedom lijekove treba koristiti. Iako je karbamazepin poželjan lijek za trigeminalnu neuralgiju, rijetko se koristi u populaciji pacijenata sa zloćudnom bolešću zbog rizika od leukopenije i anemije. Lamotrigin je učinkovit u tretmanu bola po centralnom tipu, trigeminalne neuralgije, bolne polineuropatije virusom humane imunodeficijencije (HIV) i postherpetične neuralgije. Lijek se ne smije primjenjivati u bolesnika mlađih od 15 godina, a potrebna je polagana titracija doze s niske početne doze kako bi se smanjio rizik od preosjetljivosti. S obzirom na ograničene dokaze o učinkovitosti, potrebu za sporom titracijom i rizik od teške kožne preosjetljivosti, ovaj lijek obično se razmatra tek nakon izostanka efekta upotrebe drugih lijekova.

Okskarbazepin je metabolit karbamazepina koji ima slična antikonvulzivna svojstva i sigurniji farmakološki profil. Djeluje analgetično kod neuralgije trigeminusa i drugih vrsta perifernog neuropatskog bola. Slično lamotriginu, nije lijek prvog izbora.

Topiramet, učinkovit lijek za migrenu, može biti od koristi u tretmanu karcinomske i neuropatskog bola.

Nema dokaza o analgetskoj učinkovitost levetiracetama, zonisamida i tiagabina, a u nedostatku dodatnih podataka, ovi lijekovi se obično ne razmatraju, osim ako drugi nisu dostupni.

Kortikosteroidi

Kortikosteroidi se često koriste kao dodatak analgeticima u liječenju bola, uključujući karcinomski bol. Kortikosteroidi smanjuju upalu i stoga su korisni u liječenju bola gdje upala ili edem uzrokuju simptome. Mogu se davati oralno, intravenozno ili putem injekcija u zglobove. Koriste se u tretmanu u nekim oblicima artritisa, uključujući reumatoidni artritis, ankilozantni spondilitis, osteoartritis i mnogim drugim. Liječenje može biti u obliku tableta ili injekcija direktno u zglobove ili meka tkiva. Za bolove povezane s rakom često se daje intravenozno. Kortikosteroidi se često koriste kao dodatak drugim analgeticima.

Kortikosteroidi su sintetske varijante adrenokortikalnih steroida koji se prirodno pojavljuju, koje proizvode nadbubrežne žlijezde. Imaju i protuupalna svojstva (glukokortikoidi) i uticaj na promet minerala (mineralokortikoidi).

Nuspojave nakon dugotrajne primjene kortikosteroida su brojne i uključuju: metaboličke efekte – uključujući dijabetes, hipertrigliceridemiju, osteoporozu, psihičke smetnje, atrofiju kože, supresiju osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda, povećani rizik od infekcija, imunosupresiju, uticaj na vid, usporavanje rasta, miopatiju, gastrointestinalne nuspojave.

Lokalni anestetici

Lokalni anestetici (LA) djeluju prvenstveno tako što reverzibilno blokiraju voltažu Na kanala i time privremeno prekidaju širenje nervnog impulsa. LA također imaju dodatne sistemske učinke koji mogu biti neovisni o djelovanju na voltažu Na kanala, zbog interakcije s kalijevim kanalima, kalcijevim kanalima, N-metil-D-aspartatnim (NMDA) receptorima i receptorima vezanim za G-protein. Utvrđeno je da i amidni i esterski lokalni anestetici imaju antimikrobno djelovanje u koncentracijama koje se koriste u kliničkoj praksi, pri čemu tetrakain, bupivakain i lidokain imaju najizraženiju aktivnost.

LA se, uglavnom, razlikuju po snazi, trajanju djelovanja i sistemskej toksičnosti.

Lidokain je najčešće korišteni kratkotrajni LA u liječenju akutnog bola. Iako je poluživot u plazmi približno 90 minuta, trajanje LA učinka uvelike ovisi o mjestu primjene, primijenjenoj dozi i prisutnosti ili odsutnosti vazokonstriktora. Iako je lidokain hidrofilan, dolazi u visokim koncentracijama i stoga obično dobro difundira u živčane snopove. Primjena lidokaina u kontinuiranom liječenju akutnog bola obično je ograničena na kratkoročno ponovno uspostavljanje blok infuzije LA. Općenito se smatra neprikladnim za dugotrajnu primjenu zbog razvoja anafilaksije ili akutne tolerancije.

Kanabinoidi

Kanabis se stoljećima koristi u medicini, ali je savremeno razumijevanje kliničkih učinaka kanabisa i kanabinoida u liječenju bola još uvijek u razvoju. Kanabinoidni spojevi uključuju fitokanabinoide, endokanabinoide i sintetike. Dva glavna fitokanabinoida su delta-9-tetrahidrokanabinol (THC) i kanabidiol (CBD). Endokanabinoidni sistem sastoji se od endogenih kanabinoida i kanabinoidnih receptora uključujući CB1 receptore koji se nalaze prvenstveno u mozgu i perifernom tkivu i CB2 receptore u imunološkom i hematopoetskom sistemu. Bioraspoloživost i metabolizam kanabisa značajno variraju za inhalacijske u odnosu na oralne/sublingvalne puteve upotrebe. Velika, dobro osmišljena klinička ispitivanja su

ograničena; međutim, dostupne studije pružaju dokaze koji podržavaju upotrebu kanabinoida za neka stanja, poput raka, neuropatskih i hroničnih bolova.

Kanabinoidi imaju vrlo povoljan profil rizika/koristi, pokazujući ograničene dokaze o značajnim štetnim događajima i ovisnosti. S druge strane, pozitivna zakonska rješenja još uvijek ne omogućavaju široki spektar njihove primjene u svim zemljama svijeta jednako.

Multimodalna analgezija za različite vrste bola

Zahvaljujući mogućnosti minimiziranja doza lijekova, čime se optimizira učinkovitost, multimodalna terapija korisna je u različitim medicinskim područjima, od liječenja akutnog bola do posttraumatskog ili posthirurškog liječenja bola, pored kontrole hroničnog bola i njegovih pogoršanja ili smanjenja bola povezanog s post-imobilizacijskom rehabilitacijom.

Muskulo-skeletni bol

S obzirom na mnoštvo mehanizama odgovornih za muskulo-skeletni bol, često se preporučuje kombinacija analgetika s različitim mehanizmima djelovanja za ublažavanje akutnog i hroničnog bola skeletnih mišića, uz moguću prednost farmakokinetičke sinergije i bolje reakcije pacijenata.

Kombinacije za multimodalnu analgeziju muskulo-skeletnog bola:

- kodein 30 mg + paracetamol 500 mg;
- ibuprofen 150 mg + paracetamol 500 mg;
- kodein 30 mg + ibuprofen 400 mg;
- tramadol 37.5 mg + paracetamol 325 mg;
- tramadol 75 mg + dexketoprofen 25 mg;
- oksikodon 5 mg (10 i 20 mg) + paracetamol 325 mg.

Bol usljed osteoartritisa

Bol povezan s reumatološkim stanjima ima jaku perifernu nociceptivnu komponentu, iako noviji podaci također ukazuju na centralnu senzibilizaciju. Idealno liječenje reumatskog bola trebalo bi biti kroz multimodalni pristup, integrirajući nefarmakološke i farmakološke tretmane. U kontekstu reumatoloških bolnih stanja, povezanost deksketoprofena i tramadola može predstavljati pogodnu kombinaciju za akutne egzacerbacije osteoartritičnog bola (OA) zbog svog farmakološkog profila: kombinacija deksketoprofena i tramadola, ciljano na različita mjesta djelovanja, pogodna je za OA bolove koji nastaju iz različitih tjelesnih struktura

(zglobovi, mišići, ligamenti itd.). Brz početak analgetičkog efekta deksketoprofena, s njegovim protuupalnim djelovanjem, povezanim s kontinuiranim djelovanjem tramadola, čini njihovu kombinaciju vrijednim sredstvom za postizanje multimodalne analgezije kod pacijenata s OA.

Bol u leđima

Problemi s leđima su treći razlog traženja medicinske pomoći, a oko 90% ljudi pati od njih u nekom trenutku svog života. Većina epizoda bolova u leđima je kratkotrajna s malo ili bez posljedica, ali ponavljajuće epizode su uobičajene i bol u leđima sve se više shvata kao dugotrajno stanje sa promjenjivim tokom, a ne kao epizode nepovezanih pojava. Složenost liječenja hroničnog bola u leđima naglašava potrebu za ranom intervencijom kod pacijenata s akutnim bolom u leđima kako bi se spriječila progresija u hronični bol u leđima. Pokazalo se da je hronični bol u donjem dijelu leđa sekundarni u odnosu na neuropatske i nociceptivne mehanizme bola zbog čega je multimodalni pristup prikladan. Protokol za liječenje bola i za akutne i za hronične bolove u leđima uključuje NSAIL, opioide, steroide, lokalne lijekove i adjuvanse: izbor lijeka ovisi o brojnim faktorima, uključujući trajanje simptoma, ozbiljnost simptoma, očekivanu korist, prethodni odgovor na lijekove, profil štetnih efekata, prisustvo komorbiditeta, troškove i stepen potkrepljujućih dokaza.

Postoperativni bol

Hirurški bol može biti nociceptivan, neuropatski, mješoviti, psihogeni ili idiopatski, ovisno o hirurškoj proceduri. Vrijednost uravnotežene analgezije u liječenju postoperativnog bola prepoznali su Kehlet i Dahl prije više od dvije decenije. Neopioidni analgetici su osnova multimodalnog tretmana postoperativnog bola: pored svojih efekata koji štede opioide, mnogi od ovih agenasa su veoma efikasni u smanjenju postoperativnog bola i omogućavaju bržu mobilizaciju.

Mnogi trenutni multimodalni protokoli uključuju paracetamol, zasnovan na njegovim efektima koji štede opioide, usprkos riziku od gastrointestinalnih, cerebrovaskularnih i nuspojava na jetri.

NSAIL predstavljaju još jednu klasu lijekova koji su vrlo učinkoviti za perioperativno liječenje bola: usprkos zabrinutosti zbog povećanog rizika od postoperativnog krvarenja s NSAIL-om, meta-analiza je otkrila da ketorolak ne povećava rizik od perioperativnog krvarenja. Ipak, ovaj lijek pokazao je nekoliko drugih nuspojava. Preoperativni COX inhibitori (prvenstveno selektivni inhibitori COX-2) i postoperativni neselektivni i selektivni NSAIL povezani su sa

smanjenom postoperativnom potrošnjom opioida. Kombinacija NSAIL-a s opioidima predstavlja još jedno sredstvo za ograničavanje upotrebe opioida: posebno se pokazalo da je kombinacija deksketoprofen/tramadol superiornija u odnosu na pojedinačne komponente u smislu kontrole umjerenog do jakog akutnog bola nakon abdominalne histerektomije i totalne artroplastike kuka, sa sigurnosnim profilom koji je u potpunosti u skladu s onim koji je ranije bio poznat za pojedinačne lijekove u monoterapiji. Druga klasa analgetika koji se obično koriste u multimodalnim analgetičkim protokolima su gabapentinoidi, koji uključuju gabapentin i pregabalin. Meta-analize su pokazale da gabapentin i pregabalin poboljšavaju tretman postoperativnog bola kada su dio multimodalnog režima, ali su povezani sa sedacijom, posebno kod starijih pacijenata.

Drugi agensi koje treba uzeti u obzir u multimodalnim protokolima uključuju NMDA antagoniste, kao što je ketamin. Ketamin ima jasan efekt poštede opioida u perioperativnom periodu i može smanjiti dugotrajnu konzumaciju opioida kod pacijenata tolerantnih na opioide, kao i uporni postoperativni bol kada se koristi intravenski.

Multimodalna i preventivna analgezija kao dio ERAS (Enhanced Recovery after Surgery) protokola olakšava ranu mobilnost i rani povratak funkcije crijeva i smanjuje postoperativni morbiditet.

Neuropatski bol

Triciklički antidepresivi i gabapentinoidi su predloženi kao lijekovi izbora za neuropatski bol. Ovi lijekovi imaju potpuno različite mehanizme djelovanja:

- gabapentinoidi su alfa-2-delta modulatori kalcijevih kanala;
- triciklički antidepresivi imaju višestruke mehanizme djelovanja, uključujući inhibiciju ponovne pohrane norepinefrina i serotonina, pa su logični kandidati za kombiniranu terapiju.

Zaključak

Posljednjih godina, pristup ljestvici SZO postupno zamijenjen je multimodalnim pristupom, prilagođenim od pacijenta do pacijenta uzimajući u obzir karakteristike bola (na osnovi generatora bola, njegovog uzroka, vrste i intenziteta) i komorbiditeta pacijenta. Ovo omogućava kontrolu ne samo hroničnog bola već i njegovih pogoršanja, kroz povezivanje s

dugotrajnom analgetskom terapijom dodatnih lijekova za akutni bol po potrebi. U tom smislu, multimodalna terapija predstavlja koristan alat za personalizaciju analgetičkog tretmana prema karakteristikama i potrebama pacijenta.

Skraćenice

NSAIL – nesteroidni antiinflamatorni lijekovi

NMDA – N-methyl-D-aspartat

5-HT₃ – 5-hidroksitriptamin

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

APS – American Pain Society

ACR – American College of Rheumatology

COX – ciklooksigenaza

MAO – monoaminooksidaza

SSRI – inhibitor ponovnog preuzimanja serotonina

HIV – humana imundeficijencija

LA – lokalni anestetici

THC – tetrahidrokanabinol

CBD – kanabidiol

ERAS – Enhanced Recovery after Surgery

MMA – multimodalna analgezija

ISB – interskalneski blok

SSB – supraskalneski blok

Literatura

1. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, Furberg C, Roberts H, Taubert KA; American Heart Association. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2007 Mar 27;115(12):1634-42. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.181424. Epub 2007 Feb 26. PMID: 17325246.
2. Antonella Paladini and Giustino Varrassi (September 3rd 2020). Multimodal Pharmacological Analgesia in Pain Management, *Pain Management - Practices, Novel*

Therapies and Bioactives, Viduranga Yashasvi Waisundara, Ines Banjari and Jelena Balkić, IntechOpen, DOI: 10.5772/intechopen.93620. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/73126>

3. Blom S. Trigeminal neuralgia: its treatment with a new anticonvulsant drug (G.32883). *Lancet* 1962;1:839–40.
4. Brater DC, Harris C, Redfern JS, Gertz BJ (January 2001). "Renal effects of COX-2-selective inhibitors". *American Journal of Nephrology*. 21 (1): 1–15.
5. Chau, D. L., Walker, V., Pai, L., & Cho, L. M. (2008). Opiates and elderly: use and side effects. *Clinical interventions in aging*, 3(2), 273–278.
<https://doi.org/10.2147/cia.s1847>
6. Day RO, Graham GG (2004). "The Vascular Effects of COX-2 selective inhibitors". *Australian Prescriber*. 27 (6): 142–145. doi:10.18773/austprescr.2004.119
7. Duehmke RM, Derry S, Wiffen PJ, et al. Tramadol for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;6:CD003726. Doi:10.1002/14651858.CD003726.pub4
8. Fendrich Z. Metamizol--nové účinné analgetikum s dlouhou historií. *Prehled farmakologie a praktického využití [Metamizol--a new effective analgesic with a long history. Overview of its pharmacology and clinical use]*. *Cas Lek Cesk*. 2000 Jul 19;139(14):440-4. Czech. PMID: 11048407.
9. Gerriets V, Anderson J, Nappe TM. Acetaminophen. [Updated 2021 Jul 3]. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021
10. Graham GG, Scott KF. Mechanism of action of paracetamol. *Am J Ther*. 2005 Jan-Feb;12(1):46-55. doi: 10.1097/00045391-200501000-00008. PMID: 15662292.
11. Halawa, Omar I. (2018). *Essentials of Pain Medicine || Role of Cannabinoids in Pain Management*. , (), 509–520.e2. doi:10.1016/B978-0-323-40196-8.00056-5.
12. Hepner S, Claxton R. Anti-epileptic drugs for pain #271. *J Palliat Med* 2013.; 16:799
13. <https://halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/Paracetamol-PharmaS-500-mg-tablete-SPC.pdf>
14. <https://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-00661-18-002.pdf>
15. Józwiak-Bebenista M, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol Pharm*. 2014 Jan-Feb;71(1):11-23. PMID: 24779190.
16. Kneedler WH. Agranulocytosis due to novaldin. *Br Med J*. 1946; 1: 876.
17. Kötter T, da Costa BR, Fässler M et al. Metamizole-associated adverse events: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 2015;10:e0122918.

18. Kral L, Jackson K, Uritsky T. A practical guide to tapering opioids. *Ment Health Clin* 2015;5:102–8.
19. Mallick-Searle, T., & St Marie, B. (2019). Cannabinoids in Pain Treatment: An Overview. *Pain management nursing : official journal of the American Society of Pain Management Nurses*, 20(2), 107–112. <https://doi.org/10.1016/j.pmn.2018.12.006>
20. McMillan, D. M., & Tyndale, R. F. (2015). Nicotine Increases Codeine Analgesia Through the Induction of Brain CYP2D and Central Activation of Codeine to Morphine. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 40(7), 1804–1812. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.32>
21. Mimica Matanović S. Farmakokinetika i farmakodinamika analgetika. *Medicus* [Internet]. 2014 [pristupljeno 07.11.2021.];23(1 Fenomen boli):31-46.
22. Patetsos, E., & Horjales-Araujo, E. (2016). Treating Chronic Pain with SSRIs: What Do We Know?. *Pain research & management*, 2016, 2020915. <https://doi.org/10.1155/2016/2020915>
23. Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kane MS, Kattman BL, Malheiro AJ, editors. *Medical Genetics Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012–. Codeine Therapy and CYP2D6 Genotype. 2012 Sep 20 [updated 2021 Mar 30]. PMID: 28520350.
24. Razavi BM, Fazly Bazzaz BS. A review and new insights to antimicrobial action of local anesthetics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019 Jun;38(6):991-1002. doi: 10.1007/s10096-018-03460-4. Epub 2019 Jan 24. PMID: 30680564.
25. Rodriguez RF, Bravo LE, Castro F, Montoya O, Castillo JM, Castillo MP, Daza P, Restrepo JM, and Rodriguez MF. Incidence of Weak Opioids Adverse Events in the Management of Cancer Pain: A Double-Blind Comparative Trial. *Journal of Palliative Medicine*. Feb 2007.56-60. <http://doi.org/10.1089/jpm.2006.0117>
26. Sansone, R. A., & Sansone, L. A. (2008). Pain, pain, go away: antidepressants and pain management. *Psychiatry (Edgmont (Pa. : Township))*, 5(12), 16–19.
27. Shim HJ. Multimodal analgesia or balanced analgesia: the better choice? *Korean J Anesthesiol* > Volume 73(5); 2020
28. Syhr, K. M.J.; Oertel, B. G.; Geisslinger, G. (2015). Arzneimittelinteraktionen in der Schmerztherapie. *Der Schmerz*, 29(6), 595–603. doi:10.1007/s00482-015-0017-1
29. Ventafridda V, Saita L, Ripamonti C, De Conno F. WHO guidelines for the use of analgesics in cancer pain. *Int J Tissue React*. 1985;7(1):93-6.

30. Wiffen, P. J., Derry, S., Moore, R. A., Aldington, D., Cole, P., Rice, A. S., Lunn, M. P., Hamunen, K., Haanpaa, M., & Kalso, E. A. (2013). Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia - an overview of Cochrane reviews. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2013(11), CD010567.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD010567.pub2>
31. Working Group of the Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine. *Acute pain management: scientific evidence*. 2015. Available from: http://fpm.anzca.edu.au/documents/apmse4_2015_final (Accessed Oct, 2021)

Epiduralna analgezija

Selma Sijerčić, Fatima Iljazagić-Halilović

Historijat

Epiduralna analgezija često se koristi kao dodatak općoj anesteziji (GA) za hirurške zahvate kod pacijenata svih dobnih skupina s umjerenom do teškom komorbidnom bolešću; zatim, kao analgezija u intraoperativnom, postoperativnom, peripartalnom periodu; može biti vrlo efikasna za kontrolu akutnog bola nakon operacije ili traume u prsima, trbuhu, karlici ili donjim udovima. Pruža izvrsno ublažavanje bolova s velikim zadovoljstvom pacijenta u usporedbi s drugim metodama analgezije i može izbjeći nuspojave povezane sa sistemskom terapijom. Pored toga, epiduralne tehnike sve više se koriste za dijagnostičke postupke, terapiju akutnog bola i upravljanje hroničnim bolovima. Epiduralna blokada, također, može smanjiti reakciju na hirurški stres, učestalost perioperativnih tromboembolijskih događaja i, možda, morbiditet i mortalitet povezan s velikom operacijom. Međutim, epiduralna analgezija može prouzrokovati ozbiljne komplikacije, potencijalno opasne po život, i svi oni koji to rade trebaju biti svjesni toga. Sigurno i učinkovito epiduralno upravljanje zahtijeva koordinirani multidisciplinarni pristup. Neurolog J. Leonard Corning predložio je ubrizgavanje anestetičke otopine u epiduralni prostor 1880-ih, ali je svoja istraživanja prvenstveno posvetio blokovima subarahnoidnog živca. Usprkos tome što je smislio termin *spinalna anestezija*, moguće je da je nesvjesno istraživao epiduralni prostor. Francuski ljekari Jean Sicard i Fernand Cathelin zaslužni su za prvu primjenu epiduralne anestezije na prelazu iz 20. stoljeća. Samostalno su uveli blokove kaudalnog živca „single shot“ s kokainom za neurološke, odnosno genitourinarne postupke. Devetnaest godina kasnije, španski hirurg Fidel Pagés Miravé opisao je torakolumbalni pristup „periduralnoj“ anesteziji „single shot“, identificirajući epiduralni prostor suptilnim taktilnim razlikama u ligamentima. U roku od jedne decenije i naizgled bez znanja Pagésovog rada, talijanski hirurg Achille Dogliotti popularizirao je ponovljivu tehniku gubitka otpora (LOR) kako bi identificirao epiduralni prostor. Istovremeno, argentinski hirurg Alberto Gutiérrez opisao je „znak kapi“ za identifikaciju epiduralnog prostora. Brojne inovacije Eugenea Aburela, Roberta Hingsona, Walda Edwardsa i Jamesa Southwortha, između ostalih, pokušale su produžiti epiduralnu tehniku „single shot“. Međutim, kubanski anesteziolog Martinez Curbelo zaslužan je za prilagodbu kontinuirane subarahnoidne tehnike Edwarda Tuohyja za epiduralni prostor 1947. godine. Njegovi naponi olakšani su dobrim

poznavanjem anatomije, iskustvom iz prve ruke promatranjem Tuohyja na klinici Mayo i dostupnošću Igle Tuohy 16 G i malih gradatiranih 3,5-francuskih ureteralnih katetera, koji su se izvili kad su izlazili iz vrha igle. Otada se pojavilo nekoliko modifikacija Tuohyjeve igle, koja je i sama modifikacija Huberove igle. Epiduralni kateter također se od svog nastanka razvio kao modificirani ureteralni kateter. Kateter ojačan žicom predstavlja najnoviji tehnološki napredak u dizajnu epiduralnog katetera. Dodatak obodne zavojnice od nehrđajućeg čelika unutar najlonskog ili poliuretanskog katetera daje veću fleksibilnost u odnosu na standardne najlonske katetere i može smanjiti incidencu venskih kanila, intratekalnog postavljanja, migracije katetera i parestezija.

Značaj epiduralne analgezije

Epiduralna analgezija može se postići ubrizgavanjem različitih lijekova (obično lokalnih anestetika i opioida u malim dozama) u epiduralni prostor. Epiduralnu analgeziju moramo razlikovati od epiduralne anestezije, koja podrazumijeva gustu epiduralnu lokalnu anestetičku blokadu i obično je rezervirana za intraoperativnu upotrebu. Konceptualno, pružanje epiduralne analgezije privlačno je sredstvo za smanjenje potrebe za opioidima, a istovremeno pruža izvrsnu analgeziju, čime se pospješuje oporavak nakon operacije. Epiduralne doze opioida su mnogo manje od onih sistemski potrebnih (reda jedne desetine), a epiduralni lokalni anestetici s malim dozama, osim što proizvode analgeziju bez otvorene senzorne/motorne blokade ili štetnih efekata povezanih s opioidima, mogu imati dodatne blagotvorne učinke na pokretljivost crijeva. Važno je odvojiti potencijalne koristi intraoperativnih epidurala od koristi postoperativne epiduralne analgezije. Postoje značajne razlike u načinu na koji se epidurali koriste tokom operacije: ponekad se pruža kompletna epiduralna anestezija, ponekad samo epiduralna analgezija, ponekad se epiduralna uopće ne koristi intraoperativno, a između toga postoji čitav niz praksi. Neke koristi će se vjerovatno odnositi, uglavnom, na upotrebu duboke blokade tokom operacije (npr. manja učestalost tromboembolijskih događaja, manja učestalost zatajenja grafta u slučaju velike vaskularne kirurgije, niži gubitak krvi, smanjenje odgovora na metabolički stres, manja učestalost hroničnog bola). Mnoga rana ispitivanja epiduralne analgezije (tokom 1970-ih i ranih 1980-ih) bila su mala, randomizirana ispitivanja koja su pokušala potvrditi klinički očiglednu superiornu analgeziju postoperativnih epidurala u usporedbi s konvencionalnom analgezijom, a neka su također procjenjivala aspekte postoperativnog oporavka. Ova rana ispitivanja (i meta-analize) većinom su podržala superiornu analgetičku efikasnost epiduralne analgezije u odnosu na konvencionalnu

analgeziju. Procjene postoperativnog oporavka usmjerene su na razlike u manjim morbiditetima, uključujući plućnu funkciju, rad crijeva i pokretljivost.

Ostali izvori informacija trebaju biti dostupni kako bi se pacijentima omogućilo informirano odlučivanje o svom liječenju. Naprimjer, leci s informacijama o pacijentu ili drugi izvori. Tamo gdje je to moguće, treba ih dati pacijentima u odgovarajućem vremenu prije zahvata kako bi imali dovoljno vremena za obradu informacija.

Sažetak rasprave o pristanku treba dokumentirati u bilješkama pacijenta ili na karti anestetika.

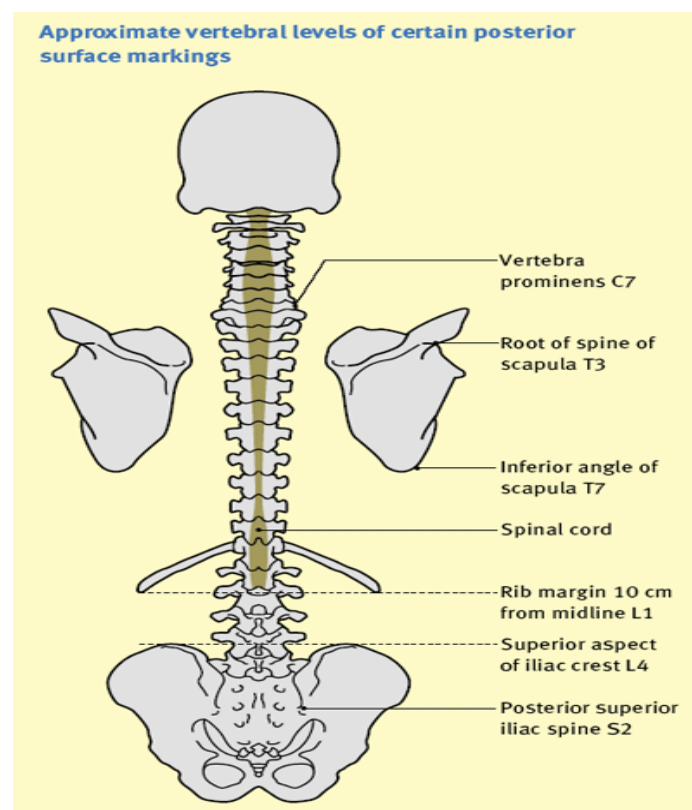
Epiduralna analgezija kod djece

Sve preporuke u ovim smjernicama odnose se i na novorođenčad i djecu, ali metode praćenja i procjene rezultata bolova moraju biti primjerene razvojnoj dobi. Režimi doziranja za djecu trebaju biti prilagođeni dobi i težini s maksimalno jasno definiranom dozom kako bi se smanjio rizik od kumulativne toksičnosti za lokalni anestetik, posebno kod novorođenčadi i novorođenčadi manje od 5 kg. Opioide dodane u lokalni anestetički rastvor također treba izbjegavati u ovoj skupini beba mlađih od 5 kg zbog povećanog rizika od apneje. Preporučena maksimalna brzina epiduralne infuzije treba biti: 1) 0,375 mg/kg/sat bupivakaina, levo-bupivakaina ili ropivakaina za novorođenčad i novorođenčad manje od 5 kg 1) 0,5 mg/kg/sat bupivakaina, levo-bupivakaina ili ropivakaina za novorođenčad ili djecu preko 5 kg. Važno je pažljivo razmotriti brzinu epiduralne infuzije kod nedonoščadi prije službenog neonatalnog perioda, tj. starije od 4 sedmice; njih se najbolje može smatrati novorođenčadima. Kao i kod odraslih, treba koristiti najmanju moguću efikasnu koncentraciju lokalnog anestetika. Treba koristiti jasne protokole za propisivanje, praćenje i rješavanje problema dječijih epiduralnih infuzija. Aparat za infuziju treba programirati i unakrsno provjeravati s velikom pažnjom jer postoji povećani rizik od greške prilikom upravljanja malom dojenčadi i novorođenčadi. Preporučuju se procjene po satu, posebno u prvih 12 sati. Potrebno je redovno preispitivati potrebu za nastavkom infuzije, posebno nakon 48 sati. Stope infekcije rastu duže od 5 dana infuzije, pa treba izbjegavati epiduralne infuzije duže od 5 dana. Motorni blok treba procijeniti i dokumentirati formalno koristeći procjenu primjerenu dobi. Treba postojati jasan akcijski plan ako motorni blok nastavi ili napreduje. Rasprostranjenost lokalnih anestetika kod novorođenčadi je opsežna, a niski kateteri se mogu koristiti za pružanje efikasnog bloka torakolumbalnih dermatoma bez upotrebe neprihvatljivo visokih doza lokalnog anestetika. Anesteziolog s odgovarajućim kompetencijama i obukom treba biti na raspolaganju da po

potrebi prisustvuje kada dijete prima epiduralnu infuziju. Pacijentima i njegovateljima treba pružiti pisani i usmeni savjet upozoravajući ih na znakove i simptome epiduralnog apscesa i šta učiniti ako se pojave nakon otpusta kući. Mnoga djeca se otpuste prije srednjeg vremena pojave ovih znakova i simptoma. Informacije specifične za upotrebu epidurala kod pedijatrijskih pacijenata treba pružiti roditeljima i/ili starateljima na osnovi lokalnih smjernica jer, iako su rijetke, komplikacije mogu biti ozbiljne. Proces pristanka trebao bi slijediti najbolju praksu koju je zacrtao GMC.

Anatomija epiduralnog prostora

Anatomija epiduralnog prostora, odnosno koštanih i mekih struktura kičmenog stuba, kao i anatomija same *medulle spinalis* mora se odlično poznavati kako bi operator u svakom momentu mogao imati mentalnu sliku prostora u kojem se epiduralna igla nalazi u toku izvođenja procedure te kako bi se epiduralni kateter plasirao na odgovarajućoj visini i time se postigla željena analgezija. Nakon što pozicioniramo pacijenta, prvo određujemo visinu na kojoj će se plasirati epiduralni kateter i to na osnovi odgovarajućih topografskih markera.



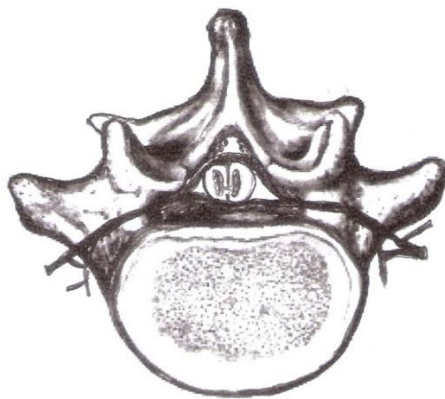
Slika 1. Topografski markeri

(preuzeto od Copyright © 2004 The Medicine Publishing Company Ltd)

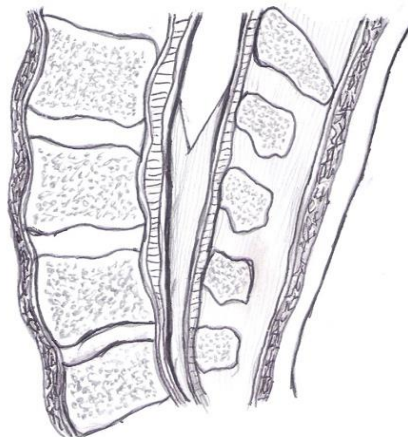
Značajni topografski markeri za određivanje nivoa na kojem se plasira epiduralni kateter su: gornja ilijačna greben na čijoj visini se nalazi L4 kralježak, L1 kralježak nalazi se u visini ruba zadnjeg rebra 10 cm od medijalne linije, donji ugao skapule odgovara Th7 kralješku a korijen grebena skapule Th3 kralješku. *Vertebra prominans* je sedmi cervikalni kralježak i on nam je orijentir kada plasiramo kateter na nivou TH1/C7, te za daljnju orijentaciju kod plasiranja epiduralnog katetera u području cervikalnog epiduralnog prostora.

S obzirom na to da se epiduralni kateter najčešće postavlja u području lumbalne i toraklne kičme, osvrnut ćemo se na anatomiju ovih kralježaka.

Tipični lumbalni kralježak ima trup bubrežastog oblika, vertebralni prostor veći u odnosu na torakalne kralješke. Transverzalni nastavci su relativno dugi nježni a njihovi artikularni nastavci su usmjereni gornji posteromedijalno a donji anterolateralno. Spinozni nastavak je kraći, širi i postavljen horizontalno.

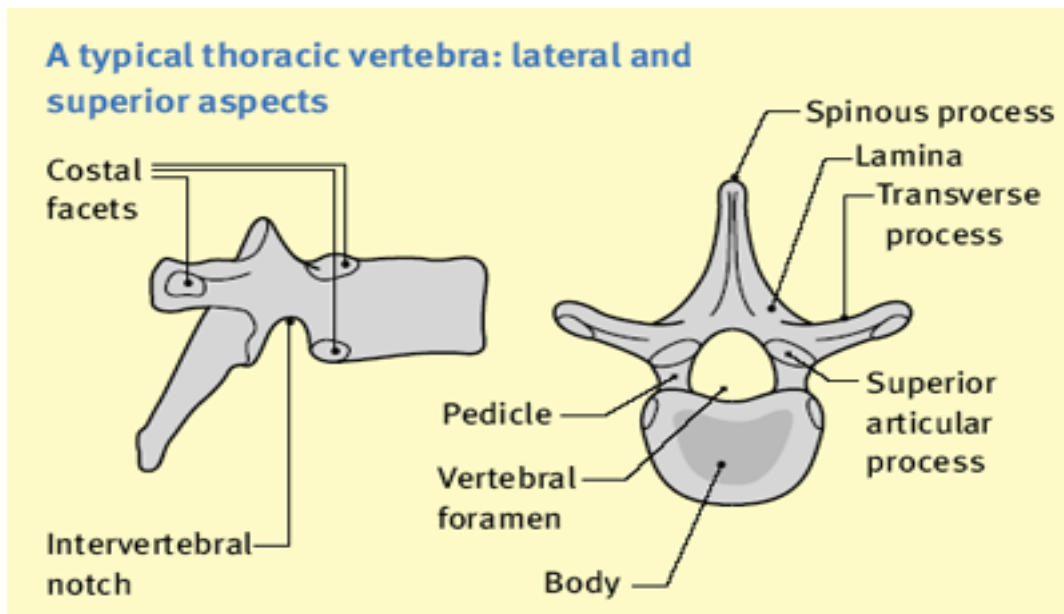


Slika 2. Lumbalni kralježak



Slika 3. Sagitalni presjek lumbalne kičme

Tipični torakalni kralježak ima korpus srolikog oblika, vertebralni foramen je okrugliji i manji u odnosu na cervikalne i lumbalne kralješke. Na jakim lateralnim korijenima postavljeni su isto jaki transverzalni nastavci. Spinozni nastavak je dugačak i proteže se koso prema dolje, vrh gornjeg *procesus spinosus* leži u visini korpusa donjeg kralješka.



Slika 4. Torakalni kralježak

(preuzeto od Copyright © 2004 The Medicine Publishing Company Ltd)

Tijela kralježaka povezana su anteriornim i posteriornim longitudinalnim ligamentom, anteriorni ligament proteže se od *foramen okcipitale* do sakruma i povezuje tijela svih kralježaka, njegova duboka vlakna su povezana s intervertebralnim diskusima, posteriorni ligament se također proteže od okcipitalne kosti do sakruma i povezan je s intervertebralnim diskusima. Dodatnu podršku kralješcima osigurava *ligamentum flavum*, ovaj ligament sadrži dosta žutog elastičnog tkiva i jak je. *Ligamentum flavum* je veoma bitna struktura u procesu plasiranja epiduralnog katetera. Njegova identifikacija je ključna kod tehnike gubitka otpora, koja se zasniva na specifičnom otporu koji pruža *ligamentum flavum* prilikom napredovanja igle prema epiduralnom prostoru. *Ligamentum flavum* povezuje lamine susjednih kralježaka od C2 do gornje granice S1, lateralno se proteže do intervertebralnih lamina, gdje se spaja s kapsulama artikularnih procesusa. Anteriorna je granica vertebralnog kanala i posteriorna epiduralnog prostora. Na svim nivoima kičmenog stuba lijevi i desni *ligamentum flavum* se diskontinuirano spajaju ostavljajući povremeno prostor ispunjen epiduralnim masnim tkivom. Također mogu postojati područja osifikacije *ligamentum flavum*, što opet može biti normalna anatomska varijacija ili pak varijacija povezana s pojavom neuroloških simptoma kod

pacijenta. Debljina ovog ligamenta varira, od 1.5 do 3.0 mm u cervikalnom segmentu, 3.0–5.0 mm u torakalnom, 5.0–6.0 u lumbalnom dijelu kičme te 2.0–6.0 mm u sakralnom dijelu. U izoliranim slučajevima kod porodilja debljina *ligamentum flavuma* može iznositi i do 10 mm, vjerovatno kao posljedica edema. Klinički značaj debljine *ligamentum flavuma* počiva na činjenici da je njegova debljina faktor koji može uticati na nenamjernu punkciju dure i ulazak iglom u intratekalni prostor. Klinički značaj ima i činjenica da na pojedinim mjestima ne dolazi do srastanja lijevog i desnog ligamenta, samim time gubi se osnovni orijentir za ulazak iglom u epiduralni prostor s obzirom na to da u tom slučaju izostaje LOR. Supraspinozni, interspinozni te intertransvrezni ligamenti pomažu da se drže skupa susjedni kralješci. Supraspinozni ligament je jak i povezuje vrhove spinoznih nastavaka od C7 do sakruma, iznad C7 je to *ligamentum nuchae*. Kada se epiduralnom iglom prolazi kroz supraspinozni ligament, nailazi se na mali otpor posebno u lumbalnoj regiji. Otpor u interspinoznom ligamentu je još manji s obzirom na to da je on tanak, skoro membranozan.

Kod paramedijalnog pristupa epiduralnom prostoru ne prolazi se iglom kroz supra i interspinozni ligament, već se prolazi kroz paraspinozne mišiće, zatim kroz *ligamentum flavum*.

Epiduralni prostor proteže se od okcipitalnog foramena pa do sakralnog hiatusa. Epiduralni prostor sadrži duralnu vreću, korijene spinalnih nerava, ekstraduralni venski pleksus, spinalne arterije, limfne sudove i masno tkivo. Masno tkivo je glavna komponenta epiduralnog prostora, definira njegov oblik i uglavnom je locirano lateralno i posteriorno. Epiduralno masno tkivo je metabolički relativno inaktivno. Vene epiduralnog prostora nemaju zaliske i distendiraju se kada se pacijent napreže i kašlje, dreniraju se preko vene azigos u venu kavu inferior te mogu biti distendirane kad postoji opstrukcija vene kave (uznapredovana trudnoća, velika tumorska masa u abdomenu). Nastavljaju se inferiorno u pelvične vene a kranijalno u intrakranijalne vene, te nenamjerno ubrizgavanje lokalnog anestetika u epiduralnu venu može dovesti do njegove brze intrakranijalne distribucije.

Lokalni anestetik (LA) i adjuvanti injiciraju se u epiduralni prostor s ciljem da se anesteziraju korijeni spinalnih nerava. Upravo se korijeni spinalnih nerava smatraju glavnim mjestom djelovanja epiduralne anestezije. Blokada stražnjeg korijena spinalnog nerva sprečava prijenos somatskog i visceralnog osjeta, dok blokada prednjeg korijena sprečava motornu i funkciju autonomnog nervnog sistema u dijelu koji je anesteziran. Simpatički impulsi polaze iz nervnih korijena na nivou T1–L2 te blokada simpatikusa lokalnim anestetikom u ovoj regiji dovodi do simpatektomije koja se veoma često ispoljava padom arterijskog krvnog pritiska i srčane frekvence.

Postupak plasiranja epiduralnog katetera

Priprema materijala

Prije nego što se pristupi postupku plasiranja epiduralnog katetera, potrebno je pripremiti odgovarajući materijal.

Oprema potrebna za plasiranje epiduralnog katetera uključuje:

- standardni neinvazivni monitoring koji preporučuje ASA, neinvazivno mjerenje arterijskog pritiska, pulsnu oksimetriju, elektrokardiogram, eventualno plasiranje arterijske linije ovisno o vrsti operativnog zahvata;
- aparat za anesteziju;
- opremu za reanimaciju, koja u ovom slučaju uključuje, osim standardnih lijekova i instrumentarija, i 20% intralipid te naloxon ukoliko se kao adjuvant koristi opioid;
- lijekove za sedaciju ukoliko je ona potrebna;
- epiduralni set;
- set za dezinfekciju kože, tuffere, betadin, hlorheksidin;
- topikalni lokalni anestetik (lidokain 1 ili 2%) i igle od 25 G;
- Tuhoy ili Housted epiduralnu igla: 17 ili 18 G, dužine 9 cm;
- epiduralnu špricu (staklena ili plastična);
- epiduralni kateter s jednim ili više otvora;
- špricu od 2 ml za aspiraciju epiduralnog katetera;
- testnu dozu, uglavnom 3 ml 2% lidokaina i 1 ml epinefrina razblaženog u omjeru 1:200 000;
- sterilne komprese
- instrument (pean, pinceta);
- traku za osiguravanje katetera;
- injektomat ukoliko planiramo kontinuiranu analgeziju.

Lijekovi koje je potrebno pripremiti za epiduralnu analgeziju:

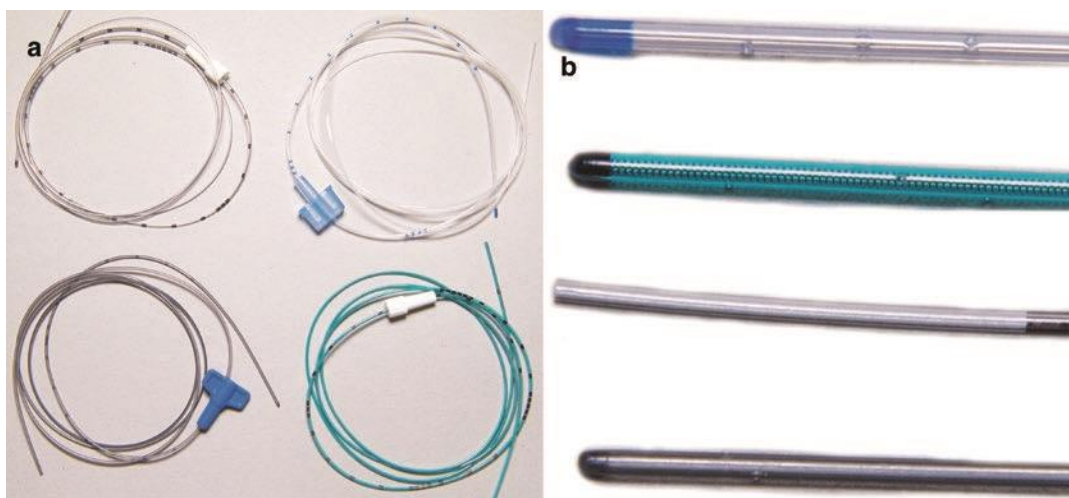
- lokalni anestetici, najčešće: lidokain, levobupivakin, ropivakain;
- adjuvanti;
- opioidi: fentanyl, sufentanil, morfina;
- alfa-adrenergic agonisti: epinephrine, klonidine;
- natrij-bikarbonat.

Pripremu vrše zajedno ljekar i medicinski tehničar, koji mu asistira u tom postupku. Na sterilnu kompresu postavi se set za epiduralnu analgeziju koji sadrži gore navedenu opremu.



Slika 5. Epiduralni set

Epiduralne igle koje se najčešće koriste su Tuohy igle, vrh igle je zaobljen kako bi se maksimalno pojačao taktilni osjećaj operatora a otvor je okrenut nagore kao bi se prilikom plasiranja katetera isti usmjerio nagore.



Slika 6. Epiduralni kateteri

Priprema pacijenta

Prilikom plasiranja epiduralnog katetera, pacijent može zauzimati sjedeći ili ležeći, bočni položaj, što zavisi od općeg stanja pacijenta. Ukoliko pacijent nije u stanju da sjedi, može se postaviti na bok s koljenima privučenim ka grudnom košu i glavom savijenom naprijed s bradom što bliže sternumu. Ukoliko je pacijent u mogućnosti da sjedi u toku postupka, onda se postavlja u sjedeći položaj. Sam položaj zavisi od mjesta plasiranja katetera; ukoliko je riječ o

porodilji, kada se kateter postavlja na nivou L3/L4, pacijentica sjedne tako da su joj leđa paralelna s rubom stola/kreveta, ukoliko je moguće, prekrsti noge u tzv. turski položaj ili sjedne tako da joj potkoljenice vise slobodno niz suprotnu stranu stola. Pacijentici se da veći jastuk koji ona zagrlji objema rukama i automatski se nagnje naprijed i savija lumbalnu kičmu prema vani. Isti položaj zauzimaju i drugi pacijenti kojima se plasira epiduralni kateter u lumbalnom dijelu s tim da se pacijentima kaže da stave ruke u krilo, opuste ramena i spuste bradu na prsa te što je više moguće saviju lumbalnu kičmu prema vani. Kada se epiduralni kateter postavlja u području torakalne kičme, onda se ispred pacijenta, a u visini mamila, postavi pokretni stolić na koji pacijent položi ruke savijene u laktovima i spusti glavu prema naprijed; na ovaj način postiže se najoptimalniji položaj spinoznih nastavaka za plasiranje katetera u medijalnoj liniji. Kod plasiranja cerviko-torakanog katetera pacijent može zauzeti ležeći potrbušni položaj ili sjedeći položaj sa blago flektiranom glavom.



Slika 7. Epiduralni kateter plasiran na nivou C7/T1

Izbor i saglasnost pacijenta

- Odabir pacijenta za epiduralnu analgeziju trebao bi se temeljiti na pažljivoj analizi rizika/koristi za svakog pacijenta.
- Kod pacijenata za koje su rizici veći od koristi, treba tražiti alternativne metode ublaživanja bola.

- Kontinuirana epiduralna analgezija je značajan postupak sa specifičnim i potencijalno ozbiljnim komplikacijama; stoga se moraju uložiti svi napori za dobijanje informirane saglasnosti pacijenta, istovremeno uzimajući u obzir da u nekim skupinama pacijenata takav pristanak možda nije moguć. U takvim slučajevima treba slijediti smjernice lješkarskog vijeća GMC o pristanku za ovu grupu pacijenata.
- Proces dobivanja saglasnosti treba biti u skladu s nacionalnim i lokalnim smjernicama. Trebalo bi razgovarati o rizicima i potencijalnim koristima epiduralne analgezije, uključujući informacije o kasnim komplikacijama koje se mogu javiti nakon otpusta iz bolnice. Količina informacija o riziku o kojima se razgovara s pacijentima ovisit će o pojedinačnom pacijentu i onome što žele i trebaju znati. GMC propisuje da pacijenti moraju biti obaviješteni o potencijalno ozbiljnim neželjenim ishodima, čak i ako je vjerovatnoća vrlo mala. Treba im reći i o manje ozbiljnim štetnim komplikacijama ako se javljaju češće. Takve rizike treba objasniti pojmovima koje pacijent razumije i navedenu učestalost neželjenih događaja na osnovi lokalnih i/ili nacionalnih vodiča. Objašnjenje rizika i koristi od alternativnog liječenja važan je dio postupka davanja saglasnosti.

Tehnika plasiranja epiduralnog katetera

U toku čitavog procesa pripreme materijala, pacijenta i samog plasiranja i osiguravanja epiduralnog katetera operator se mora striktno pridržavati aseptične tehnike.

- Otvara se sterilni set za epidural i navlače sterilne rukavice.
- Operator pripremi materijal za epidural tako da je sva oprema jednostavno dostupna, te šprice jasno označene.
- Zatim se čisti operativno polje (pacijent je već postavljen u odgovarajući položaj) i to hlorheksidinom, zatim jodom; operativno polje zaštiti se sterilnom kompresom.
- Operator se prije uzimanja rukavica, a prilikom pozicioniranja pacijenta, orijentira i označi mjesto plasiranja katetera. Epiduralni prostor se može identificirati i korištenjem ultrazvuka, koristi se konveksna sonda kojom se prvo, počevši od sakralne kičme, jednostavnim lateralnim prikazom spinoznih procesusa broje kralješci do željenog nivoa, koji se označi markerom. Nakon toga, ultrazvučna sonda postavi se horizontalno između spinoznih procesusa već identificiranog prostora te se identificiraju strukture interspinoznog prostora te identificira granica epiduralnog prostora. Udaljenost između kože i granice epiduralnog prostora izmjeri se, a medijalna linija opet označi markerom.

Spajanjem lateralne i medijalne oznake dobijemo mjesto uboda, udaljenost od kože do epiduralnog prostora već smo izmjerili te možemo pristupiti izvođenju procedure. Ultrazvučna identifikacija epiduralnog prostora značajno olakšava i smanjuje mogućnost komplikacija kod plasiranja katetera, no operator se, naposljetku, ipak oslanja na LOR kao najsigurniju metodu za potvrdu da se nalazi u epiduralnom prostoru.

- Slijedi apliciranje lokalnog anestetika, obično na više od jednog nivoa, lokalni anestetik se plasira u kožu iznad mjesta uboda, malo teže u spraspinozni i interspinozni ligament. Ordiniranje lokalnog anestetika ujedno je i šansa za operatora da se orijentira, prije svega da provjeri da li se igla nalazi u medijalnoj liniji, što je kod medijalnog pristupa ključno. Epiduralnom iglom, čija se dužina prije započinjanja procedure provjeri kako bismo nakon identifikacije epiduralnog katetera mogli procijeniti dužinu katetera koji ostaje u epiduralnom prostoru, ulazi se kroz kožu i napreduje prema epiduralnom prostoru. Bitno je da otvor igle bude okrenut gore kod lumbalnog, torakalnog i nekih cervikalnih epidurala, a kod epidurala koji se postavlja na nivou C7/T1, s ciljem postizanja analgezije za operacije na toraksu, otvor na igli okreće se dolje. Nakon prolaska kroz kožu, iglom se prolazi kroz supraspinozni i interspinozni ligament, najčešće se iglom uđe do 3 cm. Da li se igla nalazi u medijalnoj liniji ili ne, možemo provjeriti, prije svega, tako što pustimo iglu i lagano i nježno je dotaknemo pokretom prsta odozgo prema dole. Igla koja je ubodena u ligamente stabilna je i ne pomjera se lijevo i desno te se nakon manipulacije vraća u prvobitni položaj. Također, možemo pitati pacijenta ima li osjećaj da se igla nalazi u sredini, lijevo ili desno, input od strane pacijenta koristan je i u daljem toku izvođenja procedure. Nakon toga, izvadi se mandren iz epiduralne igle i na nju pričvrsti epiduralna šprica. Mada danas postoje mnogi moderni uređaji koji pomažu u identifikaciji epiduralnog prostora, u ovom udžbeniku govorit ćemo o tehnici LOR. Epiduralna šprica može biti plastična ili staklena, u plastičnu špricu se navlači 0.9% NaCl ili sterilna voda, a u staklenu zrak. Nakon što se šprica pričvrsti na iglu, polako se napreduje iglom naprijed s ciljem identifikacije epiduralnog prostora. Operator placem ruke, kojom pridržava špricu, vrši ili kontinuirani ili intermitentni pritisak na klip šprice, a drugom rukom usmjerava iglu. U području interspinoznog ligamenta manja količina fiziološke otopine ili zraka može biti istisnuta iz šprice. Nakon što iglom probijemo *ligamentum flavum*, tekućina, tj. zrak, bez ikakvog otpora bivaju istisnuti u epiduralni prostor. Bitno je da nakon identifikacije epiduralnog prostora na napredujemo dalje iglom kako ne bismo ušli u

intratekalni prostor; ukoliko se to desi, nakon odvajanja šprice doći će do istjecanja cerebrospinalnog likvora u mlazu što se u anglosaksonskoj literaturi naziva „wet tap“, ukoliko se nakon odvajanja šprice pojavi nekoliko kapi tekućine, najvjerovatnije je riječ o fiziološkoj otopini koju smo ranije unijeli.

- Kada se igla nalazi u odgovarajućem položaju, započinjemo s ubacivanjem epiduralnog katetera. Kateter se ubacuje tako da je zakrivljeni dio katetera okrenut prema gore, prilikom plasiranja katetera, ne smije biti otpora, a ukoliko se otpor ipak pojavi ili ako pacijent ima osjećaj trnjenja na jednoj strani tijela ili bol, kateter se odmah uklanja i procedura se ponavlja od početka. Na epiduralnim kateterima postoje dužinske oznake, 5 cm katetera ostaje plasirano u epiduralnom prostoru, na tih 5 cm moramo dodati i dužinu katetera koja se nalazi u prostoru od kože do epiduralnog prostora. Tu dužinu lako ćemo odrediti kad utvrdimo dužinu epiduralne igle koja je izvan kože. Pažljivo izvlačimo epiduralnu iglu uz sasvim malo napredovanje katetera unutra; nakon što je igla uklonjena, provjeravamo koja je dužina katetera u tkivu i podešavamo je na odgovarajuću dužinu.
- Položaj katetera provjeravamo s još trima postupcima: gravitacijskim testom, koji se izvodi tako da vanjski dio katetera spustimo prema dolje i pratimo da li na otvor katetera curi likvor; drugi test izvodi se nakon što smo na kateter postavili konektor na koji možemo pričvrstiti špricu tako što uzimamo špricu od 2 ml, navrnemo špricu na konektor i aspiriramo; ukoliko dobijemo vakuum, kateter je ispravno plasiran, ukoliko dobijemo likvor, odmah odstranjujemo kateter jer se isti nalazi u spinalnom prostoru, te ukoliko se aspiracijom dobije krv, kateter se nalazi u nekoj od epiduralnih vena što, opet, zahtijeva mobilizaciju katetera. Zadnja proba sastoji se u ubrizgavanju lokalnog anestetika i adrenalina u odgovarajućim omjerima kroz epiduralni kateter, prije nego što apliciramo otopinu, registriramo srčanu frekvencu te istu promatramo nakon aplikacije, ukoliko nema promjena frekvence i znakova spinalne anestezije, smatra se da je kateter ispravno lociran.
- Kateter se fiksira tako da je mjesto insercije pokriveno prozirnom folijom kako bi se mogle uočiti bilo promjene u smislu inflamacije.

Indikacije za epiduralnu analgeziju

Epiduralna analgezija može se koristiti u kombinaciji s općom anestezijom ili samostalno i tada je to epiduralna anestezija. Epiduralna anestezija posebno je korisna kod opsežnih operativnih zahvata, njome se osigurava dobro obezboljavanje u toku operacije, a i postoperativno. Epiduralna analgezija često se koristi u ginekologiji i porodiljstvu, abdominalnoj, torakalnoj, kardiovaskularnoj hirurgiji te ortopediji i urologiji. Indikacije za epiduralni analgeziju u Jedinici intenzivne terapije su: trauma sa ili bez frakture rebara, torakalni, abdominalni, ortopedski i operativni zahvati u vaskularnoj hirurgiji kao i nehirurška stanja, poput angine pektoris i akutnog pankreatitisa.

Benefiti epiduralne analgezije

Ateuniranje stresnog odgovora

Stresni odgovor na operativni zahvat posljedica je aktivacije nervnih, metaboličkih i endokrinih procesa te aktivacije koagulacijskih i inflamatornih mehanizama. Ovo kao posledicu može imati miokardnu ishemiju i infarkt, tromboembolijske incidente, oštećenje plućne funkcije, ileus, opću slabost, postoperativnu infekciju i izmijenjen mentalni status. Pojava postoperativnog bola dokazano je povezana s neadekvatno kupiranim intraoperativnim inflamatornim i stresnim odgovorom. Benefit epiduralne analgezije intraoperativno i postoperativno proizlazi iz adekvatne atenuacije stresnog odgovora na traumu, drugim riječima, epiduralnom analgezijom osigurava se adekvatna analgezija i smanjuje se stresni i inflamatorni odgovor na traumu. Anestezija visokim dozama opioida također može osigurati adekvatnu atenuaciju stresnog odgovora s tim da je njen nedostatak produžena respiratorna depresija, odgođena ekstubacija pacijenta te mogućnost produžene mehaničke ventilacije. Stresni odgovor nije ograničen samo na operativni zahvat, već se nastavlja i postoperativno te je analgezija neophodna i u tom periodu; pokazalo se da je epiduralna analgezija superiornija u odnosu na davanje opioida s obzirom na to da je za kupiranje bola često potrebna visoka doza opioida koji uzrokuju, s druge strane, respiratornu depresiju te su ordinarijasi skloni smanjiti dozu, koja, pak, ne kupira stresni odgovor. Nastavak kupiranja bola opioidima u postoperativnom periodu može uzrokovati zavisnost.

Plućna funkcija

Epiduralna analgezija smanjuje incidencu nastanka postoperativnih atelekteaza i pneumonija te poboljšava postoperativnu oksigenaciju. Benefiti epiduralne analgezije, kad je u pitanju plućna funkcija, rezultat su niza faktora.

- Efektivna kontrola bola omogućava pacijentu da diše duboko, kašlje te saraduje u toku fizikalne terapije.
- Blokiranje refleksa koji inhibiraju dijafragmu nakon abdominalnih i torakalnih operacija omogućava potpunu ekskurziju grudnog koša pri disanju.
- Izbjegnute su visoke doze opioida koji uzrokuju respiratornu depresiju.
- Redukcija stresnog odgovora smanjuje nivo postoperativne imunosupresije.

Kardiovaskularni sistem

Epiduralna analgezija smanjuje incidencu postoperativnog infarkta miokarda. Miokardna oksigenacija poboljšava se nizom faktora: redukcijom simpatičke aktivnosti, poboljšanom funkcijom pluća i reduciranom hiperkoagulabilnošću.

Tromboembolijske komplikacije

Epiduralna analgezija smanjuje hiperkoagulabilni odgovor na operaciju i poboljšava fibrinolitičku funkciju, opet, atenuacijom stresnog odgovora. Kod pacijenata koji su imali epiduralni kateter, studije su pokazale smanjenu incidencu duboke venske tromboze.

Gastrointestinalna funkcija

Bol, pojačana simpatička aktivnost te sistemski opiodi su sve faktori koji doprinose pojavi i održavanju ileusa. Takav pacijent pati od mučnine, povraća, ne može da jede i pije i često ostaje hospitaliziran duže nego očekivano. Katabolički učinci stresnog odgovora u sprezi s neuhranjenošću, koja je česta kod pacijenata s malignom bolešću, dovode do brzog gubitka mišićne mase i postoperativne slabosti. Pojačani katabolizam postoperativno doprinosi i imunosupresiji te usporenom zarastanju rana i pojavi infekcija. Epiduralna analgezija smanjuje postoperativnu upotrebu opioida, a time i pojavu i neželjenih efekata vezanih za opioide, blokira nociceptivne reflekse simpatičkog sistema i omogućava prevagu parasimpatikusa te samim tim pojačava se motilitet crijeva i prevenira nastanak ileusa. Kod pacijenta koji ima epiduralni kateter moguće je ranije započeti s enteralnom prehranom, što smanjuje

katabolizam. Kombinacija epiduralne analgezije i rane enteralne prehrane reducira negativni nitrogenski balans, gubitak mišićne mase i doprinosi očuvanju ukupnih proteina u organizmu. Također pospješuje cijeljenje rane.

Intraoperativni gubitak krvi

Intraoperativna epiduralna analgezija smanjuje gubitak krvi te potrebu za transfuzijama krvnih derivata. Intraoperativne transfuzije krvi smatraju se jednim od faktora koji doprinosi pojavi recidiva maligne bolesti.

Kontraindikacije za epiduralnu anesteziju

Apsolutne kontraindikacije su:

- nedostatak suglasnosti od strane pacijenta/pacijent odbija proceduru;
- koagulopatije;
- infekcija mjesta insercije katetera;
- povišeni intrakranijalni pritisak;
- hipovolemija.

Relativne kontraindikacije:

- antikoagulantna terapija;
- stenoza aortnog ili mitralnog zaliska;
- postojeći neurološki deficiti ili bolesti.

Komplikacije epiduralne analgezije

Moguće su brojne komplikacije epiduralne analgezije, od kojih neke mogu imati i za posljedicu teška neurološka oštećenja, pa čak i letalni ishod, stoga se ne može dovoljno naglasiti značaj adekvatnog odabira pacijenata, strogo praćenje propisanih procedura te teorijsko znanje i manualna vještina anesteziologa koji izvodi proceduru. Intratekalno injiciranje ili predoziranje lokalnog anestetika može rezultirati totalnom spinalnom anestezijom. Ovo stanje karakterizira ekstremna hipotenzija, bradikardija te respiratorni i srčani arrest; oprema za reanimaciju mora uvijek biti spremna uključujući 20% intralipid. Ostale moguće komplikacije su:

- intravaskularna injekcija;
- alergija na lokalni anestetik;
- subduralna injekcija;
- sistemski toksični učinak lokalnog anestetika;
- totalna spinalna anestezija;
- post-punkcijska glavobolja;
- infekcija (na mjestu uboda, infekcija unutar centralnog sistema, pa čak i sepsa);
- epiduralni apsces;
- epiduralni hematoma;
- arahnoiditis;
- meningitis;
- nekompletan blok;
- dekubitus;
- bolovi u leđima;
- sindrom prednje spinalne arterije;
- odvajanje vrha katetera ili razdvajanje upletanih niti epiduralnog katetera unutar epiduralnog prostora;
- ozljeda medulle spinalis ili ozljeda korijena spinalnog nerva;
- sindrom *cauda equina*;
- srčani zastoj.

Neželjeni efekti

Uobičajeni neželjeni efekti epiduralne analgezije obuhvataju prolaznu groznicu kod opstetričkih pacijentica, mučninu i povraćanje, pruritus, drhtavicu i urinarnu retenciju. Lipolitički opioidi fentanil i sufentanil imaju manji rizik za pojavu mučnine i povraćanja u odnosu na morfij. Prevencija i tretman obuhvataju ordiniranje ondansetrona i drugih antiemetika intravenski, oksigenoterapiju, korekcija hipovolemije i hipotenzijete intravenski deksametazon značajno doprinose smanjenju incidence mučnine i povraćanja. Ukoliko ove mjere nisu učinkovite, ordinira se propofol u dozama od 20 mg. Pruritus se, uglavnom, javlja kod administracije morfina u epiduralni prostor ili intratekatalno, prevencija se sastoji u ograničenju doze te ordiniranju naloksone. Hipotenzija je uobičajena za epiduralnu blokadu, faktori rizika za pojavu hipotenzije su: visoki torakalni i cervikalni blokovi, hipovolemija i obezitet. Hipovolemija je često praćena mučninom i povraćanjem, promjenama u mentalnom

statusu, otežanim disanjem te aritmijama. Hipotenzija je posebno česta i kad imamo kombinaciju opće anestezije i epiduralne analgezije. Tretira se nadoknadom odgovarajućom tekućinom, tj. transfuzijama krvi ako je to indicirano, kontinuiranom infuzijom noradrenalina ili fenilefrina.

Epiduralna analgezija kod hroničnog bola

Bol kod pacijenata u terminalnom stadiju karcinomske bolesti može biti otporan na sistemske analgetike. Epiduralna analgezija se efikasno koristi kod takvih pacijenata za kontrolu bolova. Međutim, ova metoda ne pruža olakšanje bola svim pacijentima. Efikasnost i komplikacije kontinuirane epiduralne analgezije procjenjivane su kako bi se povećala efikasnost kod pacijenata u terminalnom stadiju karcinomske bolesti. Svjetska zdravstvena organizacija, američko udruženje anesteziologa (ASA), nacionalna mreža za zaštitu od karcinoma predstavili su algoritme za kontrolu bola kod karcinomske bolesti koji se često korigiraju i dopunjavaju. Ove smjernice potvrđene su u kliničkoj praksi, a pokazalo se da pružaju efikasnu analgeziju kod 70–90% pacijenata.

- A. Definicija bola od karcinoma. Za ove smjernice karcinomski bol definira se kao bol koji se može pripisati karcinomu ili njegovoj terapiji. Radna grupa nije dala prednost literaturi zasnovanoj na bilo kojem određenom sistemu definicije ili klasifikacije bolova od karcinoma.
- B. Svrha smjernica za liječenje bolova od karcinoma. Svrha ovih smjernica je: (1) optimizirati kontrolu bola; (2) umanjiti nuspojave, negativne ishode i troškove; (3) poboljšati funkcionalne sposobnosti i fizičku i psihološku dobrobit; i (4) poboljšati kvalitetu života pacijenata s karcinomom.
- C. Fokus. Ove se smjernice fokusiraju na bazu znanja, vještine i opseg intervencija koji su bitni elementi efikasnog upravljanja bolom i problemima povezanim s bolom kod pacijenata s karcinomom. Smjernice prepoznaju da se liječenje bola od karcinoma javlja u širem kontekstu suportivne njege, koja također uključuje i druge probleme u vezi s kvalitetom života (npr. funkcionalni status, psiho-socijalna dobrobit).

Smjernice prepoznaju da sveobuhvatno upravljanje bolom od strane anesteziologa možda neće biti moguće u svim kliničkim uvjetima. Međutim, aspekti ovih smjernica mogu biti korisni kada se ne može ponuditi sveobuhvatno upravljanje bolom.

Radna grupa prepoznaje da terapije korištene za modificiranje osnovnog uzroka bola mogu poboljšati analgeziju i ishod. Uobičajeni pristupi uključuju radioterapiju, operaciju i

hemoterapiju. Odluka o primjeni primarne terapije trebala bi se temeljiti na sveobuhvatnoj procjeni rizika i koristi i izvan je opsega ovih smjernica.

D. Primjena. Smjernice su namijenjene anesteziolozima i osobama koje pružaju njegu pod direktnim nadzorom anesteziologa. Smjernice se primjenjuju na pacijente svih dobnih skupina i sa svim vrstama karcinoma. Međutim, vrlo je teško kontrolirati bol povezan s karcinomom otporan na medicinsko liječenje. Za ove su pacijente kontinuirana epiduralna analgezija (EA), intratekalna analgezija (ITA) i intracerebroventrikularna analgezija (ICVA) vrlo učinkovite. Stoga se EA ili ITA smatraju četvrtom ljestvicom liječenja. ITA i ICVA imaju brojne prednosti. Međutim, potrebni su agresivniji operativni zahvati i vrlo su skupi. A rizik od infekcije kičme, konfuznog i sedativnog stanja također je visok. Smitt i saradnici su u svojoj studiji izvijestili da je kontinuirana EA učinkovita kod 50–90% pacijenata s karcinomskim bolom. Ballantyne i Carwood uradili su meta-analizu 31 studije i zaključili da se EA pokazala izvrsnom za ublažavanje bolova kod 72% pacijenata s terminalnim bolovima povezanim s rakom. Burton i suradnici objavili su studiju u kojoj je došlo do značajnog smanjenja udjela pacijenata s jakim bolovima sa 86% na 17% nakon neuroaksijalne analgezije.

Skraćenice

ASA – Američko udruženje anesteziologa (engl. *American Society of Anesthesiologists*)

GMC – Dobro ljeckarsko vijeće (engl. *good medical council*)

EA – epiduralna analgezija (engl. *epidural analgesia*)

LOR – gubitak otpora (engl. *loss-of-resistance*)

ICVA – intracerebroventrikularna analgezija (engl. *intracerebroventricular analgesia*)

ITA – intratekalna analgezija (engl. *intrathecal analgesia*)

GA – opća anestezija (engl. *general anesthesia*)

SS – jednokratna analgetska doza (engl. *single shot*)

Literatura

1. Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland. Good practice in postoperative and procedural pain management, 2nd edition. Vol. 22 Suppl 1, Paediatric anaesthesia. Blackwell Publishing Ltd; 2012. pp. 1–79.
2. Ballantyne JC, Carwood CM. Comparative efficacy of epidural, subarachnoid, and intracerebroventricular opioids in patients with pain due to cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD005178.
3. Benedetti C, Brock C, Cleeland C, Coyle N, Dubé JE, Ferrell B, et al. NCCN Practice Guidelines for Cancer Pain. *Oncology (Williston Park)* 2000;14:135–50.
4. Burton AW, Rajagopal A, Shah HN, Mendoza T, Cleeland C, Hassenbusch SJ 3rd, et al. Epidural and intrathecal analgesia is effective in treating refractory cancer pain. *Pain Med* 2004;5:239–47.
5. Buddeberg BS, Bandschapp O, Girard T. Post-dural puncture headache. *Minerva Anesthesiol.* 2019 May;85(5):543–553.
6. Ballantyne JC, Carr DB, deFerranti S, Suarez T, Lau J, Chalmers TC, et al. The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomised controlled trials. *Anesth Analg* 1998; 86: 598–612.
7. Cook TM, Counsell D, Wildsmith JAW, Royal College of Anaesthetists. Major complications of central neuraxial block: report on the Third National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists (NAP3). *Br J Anaesth.* 2009 Feb;102(2):179–90.
8. Epidural Anesthesia Adrian N. Avila-Hernandez; Paramvir Singh. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542219/>
9. Frölich MA, Caton D: Pioneers in epidural needle design. *Anesth Analg* 2001;93:215–220.
10. General Medical Council. Consent: patients and doctors making decisions together. 2008. Available from: <https://www.gmc-uk.org/ethical-guidance/ethical-guidance-for-doctors/consent>
11. General Medical Council. Ethical guidance: 0–18 years: guidance for all doctors. <https://www.gmc-uk.org/ethical-guidance/ethical-guidance-for-doctors/0-18-years>
12. Gerheuser F, Roth A. [Epidural anesthesia]. *Anaesthesist.* 2007 May;56(5):499–523; quiz 524–6.

13. Holte K, Kehlet H. Epidural anaesthesia and analgesia - effects on surgical stress responses and implications for postoperative nutrition. *Clin Nutr* 2002; 21: 199–206.
14. Llewellyn N, Moriarty A. The National Pediatric Epidural Audit. *Pediatric Anesthesia*. 2007 Jun;17(6):520–33.
15. Meuser T, Pietruck C, Radbruch L, Stute P, Lehmann KA, Grond S. Symptoms during cancer pain treatment following WHO-guidelines: a longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology. *Pain* 2001;93:247–57.
16. Royal College of Anaesthetists, British Pain Society, Royal College of Nursing, European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy, Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland, Association of Anaesthetists, Great Britain and Ireland. Best Practice in the Management of Epidural Analgesia in the Hospital Setting. 2010 Nov pp. 1–14. Available from: <https://fpm.ac.uk/media/321>
17. Rosero EB, Joshi GP. Nationwide incidence of serious complications of epidural analgesia in the United States. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2016 Jul;60(6):810–20.
18. Schug SA, Palmer GM, Scott DA, Halliwell R, Trinca J. Acute pain management: scientific evidence, fourth edition, 2015. *The Medical Journal of Australia*. 2016;204(8):315–7.
19. Susan M Nimmo BSc (Hons) MB ChB (Hons) MRCP FRCA. Benefit and outcome after epidural analgesia *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain* | Volume 4 Number 2 2004; 44–47.
20. Tamburrelli FC, Meluzio MC, Masci G, Perna A, Burrofato A, Proietti L. Etiopathogenesis of Traumatic Spinal Epidural Hematoma. *Neurospine*. 2018 Mar;15(1):101–107.

Interventne procedure u tretmanu bola

Mirsad Hodžić

Uvod

Interventno liječenje bola predstavlja granu medicine posvećenu dijagnozi i liječenju poremećaja povezanih s bolom. Ciljevi interventnog liječenja bola su ublažavanje, smanjenje ili kontrola bolova, kao i poboljšanje ukupnog kvaliteta života pacijenta kroz minimalno invazivne tehnike posebno dizajnirane za dijagnozu i liječenje bolnih stanja. Interventno liječenje bola također nastoji pomoći pacijentima da se vrate svakodnevnim aktivnostima brzo i bez značajnog oslanjanja na lijekove. Gotovo četiri puta više pacijenata pati od hroničnog bola nego od dijabetesa i pet puta više nego od koronarnih oboljenja.

Interventna kontrola bola odnosi se na razne perkutane ili manje hirurške zahvate usmjerene na određene anatomske strukture identificirane kao moguće izvore. Potencijalni kandidati za ovaj oblik terapije su pacijenti koji su liječeni konzervativno bez značajnijeg rezultata. Interventni postupci mogu biti korisna alternativa za pacijente koji su bez uspjeha iscrpili druge metode liječenja i mogu biti rješenje za oboljele od hroničnih bolova.

Prije nego što se postavi indikacija za interventnu proceduru tretmana bola, pacijentu se mora maksimizirati medicinska terapija. Ona, obično, zahtijeva povećanje doze narkotičkih oralnih analgetika sve dok se bol ne ublaži ili nuspojave (obično somnolencija ili halucinacije) postanu intolerantne.

U tabeli 1 prikazani su neki od postupaka koji se mogu primijeniti kod određenih indikacija. Općenito, neablativni postupci u tretmanu bola prvi se primjenjuju i ako ne daju određene rezultate, prelazi se na ablativne procedure.

Tabela 1. Postupci u tretmanu bola

Unilateralni bol	Bilateralni ili središnji bol		
Glava, lice, vrat, gornji ekstremiteti	Bol u nivou ili ispod dermatoma C5	Ispod dijafragme	Iznad dijafragme
Duboka stimulacija mozga	Kordotomija	Spinalni intratekalni narkotici	Intraventrikularni narkotici
Stereotaktička mezencefalotomija		Komisuralna mijelotomija	

Vrste interventnih procedura u tretmanu bola

Postoji više vrsta interventnih procedura u tretmanu bola koje se primjenjuju u ovisnosti o indikaciji.

Električna stimulacija može se primijeniti kao duboka stimulacija mozga (ciljevi su talamus i periakveduktalna ili periventrikularna siva masa) i kao stimulacija leđne moždine.

Direktna primjena različitih lijekova, kao što su lokalni anestetici i opioidi (bez motoričkih, senzornih ili simpatičkih oštećenja) u centralni nervni sistem (CNS) i različitim putevima (kralježnica, epiduralni ili intratekalni, intraventrikularni).

Intrakranijalni ablativni postupci mogu biti različiti.

- Cingulotomija teoretski smanjuje neugodan učinak bola bez uklanjanja bola. Mora se obaviti bilateralno. Ukoliko je bol nepodnošljiv, procedura se obično ponavlja nakon 3 mjeseca, a 10–30% pacijenata razvija „afektivnu zaravnjenost“.
- Medijalna talamotomija danas se više ne koristi.
- Stereotaktička mezencefalotomija indicirana je kod unilateralnog bola glave, vrata, lica i/ili gornjih ekstremiteta. Koristi se magnetna rezonanca (MR) za stvaranje lezije od 5 mm lateralno od Silvičnog akvedukta u nivou donjih kolikula. Za razliku od spiralne kordotomije, lezija nije u blizini nijednog motornog puta. Glavna komplikacija su diplopije zbog interferiranja s vertikalnim pokretima oka, a koje su često prolaznog karaktera.

Spinalne ablativne hirurške procedure uključuju različite postupke.

- otvorena kordotomija
- perkutana kordotomija
- komisuralna mijelotomija (za obostrani bol);
- tačkasta mijelotomija središnje linije (engl. *punctate midline myelotomy*) – za ublažavanje visceralnog karcinomskog bola;
- lezija ulazne zone dorzalnog korijena (engl. *dorsal root entry zone – DREZ*);
- dorzalna rizotomija (nije korisna za velika područja zahvaćenosti);
- ganglionektomija dorzalnog korijena (ekstraspiralna procedura);
- sakralna kordotomija (za pacijente s bolovima u karlici koji imaju kolostomu i ileostomu); ligatura se postavlja oko duralne vrećice ispod nervnog korijena S1.

Procedure na perifernim nervima

- nervni blok
 - neurolički: injekcija neurodestruktivnih sredstava (npr. fenol ili apsolutni alkohol) na ciljnom nervu ili njegovoj blizini;
 - ne-neurolički: upotreba lokalnih anestetika, ponekad u kombinaciji s kortikosteroidima;
- neurektomija: (npr. interkostalna neurektomija zbog bola usljed maligne infiltracije zida grudnog koša); izvodi se otvoreno ili perkutano s radiofrekventnom lezijom;
- pulsna radiofrekventna neurotomija (PRFN) je minimalno invazivni postupak koji onemogućava kralježnične živce da prenose signale bola u mozak;
- rizotomija je postupak u kojem se signali bola „isključuju“ upotrebom zagrijanih elektroda koje se nanose na određene živce koji prenose signale bola u mozak;
- stimulacija perifernih nerava.

Kordotomija

Kordotomija predstavlja prekid lateralnih vlakana spinotalamičkog puta u leđnoj moždini. Ona je procedura izbora unilateralnog karcinomskog bola ispod nivoa dermatoma C5 (oko bradavica; povremeno se mogu tretirati bolovi u visini donje vilice) u terminalno bolesnog pacijenta. Bolji rezultati su kod iradirajućeg bola, a slabiji kod centralnog bola, disestezije, kauzalgije (deafferencirajući bol) i visceralnog bola u središnjoj liniji. Može se provesti kao otvoreni postupak, ali se lakše izvodi perkutano u međuprostoru C1–2 (što zahvat ograničava na cervikalnu regiju). Ako postoji bilo kakav kontralateralni bol, on će biti povećan nakon postupka i često dovodi do slabog rezultata kordotomije. U slučaju postojanja disfunkcije mokraćnog mjehura, nakon kordotomije obično dolazi do pogoršanja. Bilateralne cervikalne kordotomije nose rizik od gubitka automatizma disanja (jedan od oblika apneje u snu). Stoga, ako se rade bilateralne kordotomije, drugu treba izvesti nakon normalne respiratorne funkcije i provjere reakcije na CO₂ ili se druga faza može uraditi kao otvorena procedura u torakalnoj regiji.

Preoperativna priprema podrazumijeva spirometrijsko mjerenje minutnog volumena (MV) prije i nakon udisanja smjese od 5% CO₂ i 95% O₂ tokom 5 minuta. Ako se MV smanji, ovi pacijenti imaju povećani rizik od apneje u snu (obično prolazne), a ako se MV poveća ili ostane isti, nema povećanog rizika. U bolesnika s karcinomom pluća kontralateralno u odnosu na planiranu stranu kordotomije važno je provjeriti funkcionalnost kontralateralne dijafragme pomoću fluoroskopije. U protivnom, ako se ipsilateralna dijafragma izgubi zbog kordotomije, pacijent može biti hipopneičan.

Perkutana kordotomija. Indicirana je za jednostrani bol ispod nivoa C4/C5 u terminalno bolesnog pacijenta. Radiofrekventna struja koristi se za leziju bočnog spinotalamičkog puta. Prije procedure, treba dati uobičajene lijekove protiv bolova. Pacijent mora biti budan i kooperativan jer svako kretanje igle u leđnoj moždini može oštetiti moždinu. Procedura se izvodi pod kontrolom rendgena/fluoroskopski ili kompjuterizirane tomografije (CT). Prilikom fluoroskopije, glava se postavlja u držač za glavu na visini prilagođenoj kako bi se mastoidni proces zadržao u istoj vodoravnoj ravni kao i akromioklavikularni zglobovi. Na bočnoj strani, kontralateralno od bola, lokalni anestetik bez epinefrina infiltrira se kaudalno 1 cm od vrha mastoida. Igla za lumbalnu punkciju uvodi se vodoravno, usmjeravajući se na pola puta između stražnjeg ruba tijela C2 i prednjeg dijela spinalnog nastavka C2. Potrebno je ostati rostralno od lamine C2 kako bi se izbjegao živac čija nehotična punkcija može biti bolna.

Igla penetrira duru u trenutku kada je vrh igle približno ujednačen sa središnjom linijom odontoidnog nastavka na antero-posteriornom fluoroskopu. Nekoliko mililitara (ml) cerebrospinalnog fluida se aspirira i promućka zajedno s nekoliko mililitara kontrastnog sredstva, nakon čega se nekoliko mililitara smjese ubrizgava u subarahnoidalni prostor pod vodstvom lateralnog fluoroskopa. Endoskopska tehnika pomoću igle može lokalizirati leđnu moždinu ispred dentatnih ligamenata. Neke će kontrastne boje ostati na prednjoj strani moždine, neke na dentatnom ligamentu, a većina u stražnjem prostoru. Boja će se samo na trenutak zadržati na dentatnom ligamentu, pa će biti spremna za trenutno pomicanje igle tek malo ispred toga, dok će nadgledati impedancu vrha koja će porasti sa 300–500 Ω (oma) u likvoru na 1200–1500 Ω kako se probija kroz leđnu moždinu. Stimulacija na 100 Hz treba proizvesti kontralateralne parestezije na pragu od ≤ 1 volta. Nijedan motorički odgovor ne bi se trebao izazivati sa 100 Hz u spinotalamičkom traktu i ako se dogodi kontrakcija mišića, lezija se ne smije izvoditi. Radiofrekventna lezija provodi se 30 sekundi dok pacijent održava kontrakciju ipsilateralne šake i napon se postupno povećava s nule. Svako trzanje ruke pokazatelj je smanjenja napona. Druga se lezija izvodi u istoj regiji i obično je manje bolna. Ako se postupak izvodi na zadovoljavajući način, obično se javlja ipsilateralni Hornerov sindrom.

Značajno ublažavanje bola u trenutku otpusta iz bolnice može se postići u 94% slučajeva. Nivo analgezije vremenom se smanjuje. Nakon jedne godine 60% pacijenata će biti bez bola, a nakon dvije godine, samo 40%.

Otvorena cervikalna kordotomija (Schwartzova tehnika). Relativno je brza metoda za otvorenu vratnu kordotomiju. Teoretski se može raditi lokalno za pacijente koji ne podnose opću anesteziju. Nakon kožnog središnjeg reza između okcipitalne kosti i C3, uklanjanja donje polovine lamina C1 i C2, kroz incidiranu i otvorenu duru uvede se mikronož u moždinu kroz avaskularan prostor ispred dentatnog ligamenta. Prednjelateralni kvadrant moždine se presiječe uz sljedeće predostrožnosti:

1. ne ići straga u odnosu na dentatni ligament (da se izbjegne kortikospinalni trakt);
2. ne prelaziti središnju liniju leđne moždine;
3. ne povrijediti prednju spinalnu arteriju;
4. za pacijente s ekstremnim bolom u donjim ekstremitetima, početi tačno na dentatnom ligamentu (da se izbjegnu lumbalna i sakralna vlakna).

Mijelotomija

Onkološki visceralni bol teško je kontrolirati usprkos iscrpnim farmakološkim intervencijama. U takvim slučajevima, u obzir dolaze neuroablativni postupci u bolesnika koji prvenstveno pate od neizlječivog onkološkog visceralnog bola u trbuhu ili zdjelici. Mijelotomija je jedna od neuroablativnih procedura palijativne intervencije. U svojim počecima predlagana je mogućnost prekida spinalnolamičnih puteva obostrano na odgovarajućim segmentima presijecanjem leđne moždine kroz središnju liniju. Od tada se predlažu različiti oblici mijelotomije, koja se tokom evolucije postupaka koristila kao otvorena mijelotomija kroz središnju liniju, stereotaktička perkutana mijelotomija, perkutana navođena uz pomoć CT-a i ograničena tačkasta mijelotomija središnje linije.

Komisuralna mijelotomija uključuje prekid dekusantnih vlakana spinalnolamičnog trakta koji prelaze leđnu moždinu u prednjoj komisuri. Postupak se izvodi eksponiranjem leđne moždine na mnogim nivoima gdje je predviđena denervacija. Nakon toga, slijedi uvođenje sonde duž vlaknastog septuma u dorzalnoj središnjoj liniji između stražnjih kolumni. Vlakna središnje linije pažljivo se presijecaju. Posebna pažnja se posvećuje osiguranju da se ne bi oštetile prednja spinalna arterija i epiduralne vene smještene ventralno. Komplikacije postupka uključuju smanjenje propriocepcije, dizestezijske pareze, hiperestezijske, radikularni bol i nekoordiniranost hoda.

U literaturi postoji nekoliko slučajeva o postmortalnim studijama koje su otkrile da komisuralne lezije nisu bile toliko duboke kako je planirano s oštećenjem spinalnolamičnog trakta i, stoga, vjerojatno da nisu uticale na dekusirajuća vlakna usprkos ublažavanju bola. Osim toga, visceralni osjećaj bola mogao bi putovati stražnjom kolumnom, na što mogu uticati lezije u ovom području. Postoje dokazi koji upućuju na još jedan mogući put u dorzalnoj kolumni koji posreduje u visceralnom bolu. Prikupljeni su dokazi od pacijenata koji su imali veće umanjenje bola nakon lezija dorzalne kolumne nego nakon dijeljenja komisuralnih vlakana. Iako tačan mehanizam njegove učinkovitosti nije poznat, postoje dokazi koji sugeriraju odvojeni put prijenosa visceralnog bola (nociceptivni put dorzalne kolumne) u osjetilni put stražnje kolumne.

Tačkasta mijelotomija središnje linije (engl. *punctate midline myelotomy*) manje je opsežan postupak s manje očekivanih komplikacija. Uključuje manju izloženost i smanjenu dubinu disekcije kroz otvoreni ili stereotaktički postupak. Male radiofrekventne lezije načine se uvođenjem malih elektroda kroz središnju liniju leđne moždine. Postupak uključuje prekid

visceralnog puta srednjeg reda stražnje kolumne. Komplikacije uključuju parestezije, kao i poteškoće kontrole crijeva i mokraćnog mjehura.

Administracija narkotika u centralni nervni sistem (CNS)

Intraspinalni narkotici

Spinalni narkotici mogu se davati epiduralno ili intratekalno radi ublažavanja bola. Zadovoljavajuća kontrola bola obično se može postići kod bolova ispod vrata, iako kod bolova iznad dijafragme/pupka neki preporučuju intraventrikularni morfij. Može se davati jednokratno, npr. injekcija u epiduralni prostor nakon lumbalne laminektomije ili se može davati kratkotrajno kontinuirano, putem vanjskog epiduralnog ili intratekalnog katetera. Također se može davati intermedijerno (<60 dana) uz upotrebu potkožnog rezervoara ili dugotrajno s ugrađenom medikamentoznom infuzijskom pumpom. Prednosti u odnosu na sistemske narkotike uključuju manje sedacije i/ili konfuznosti i manje gastrointestinalnih poremećaja (konstipacija). Učinkovitost je obično ograničena na jednu godinu i stoga nije indicirana za hronični benigni bol. Vremenom su potrebne povećane doze zbog razvoja tolerancije i/ili progresije bolesti uz istovremeni razvoj uobičajenih narkotičkih nuspojava.

Primijenjeni lijekovi za intratekalnu ili epiduralnu upotrebu ne smiju sadržavati konzervanse. Može se desiti unakrsna tolerancija na sistemske narkotike, a spinalni su učinkovitiji kod bolesnika koji nisu bili na kontinuiranim visokim dozama intravenskih opijata.

Nuspojave uključuju pruritus (često difuzan i može se najintenzivnije osjetiti u nosu), respiratornu depresiju (respiratorna depresija sa spinalnim narkoticima obično je vrlo postupna i često se lako otkriva praćenjem brzine disanja i poduzimanjem radnji ako se stopa smanjuje) i retencija mokraće.

Prije ugradnje sistema za trajno davanje potrebno je izvršiti test injekciju kako bi se potvrdilo ublažavanje bola i tolerancija na lijekove. Primjenjuje se perkutano umetnutim epiduralnim ili intratekalnim kateterom spojenim na vanjsku pumpu. Doze potrebne za intratekalne katetere obično su 5–10 puta niže od onih za epiduralne katetere.

Pumpe za davanje lijekova

Iako se zadovoljavajuća kontrola bola može postići bilo epiduralnim bilo intratekalnim opioidima (morfij se lako koristi kroz duru i preko likvora dolazi do receptora za bol), epiduralni kateteri često razvijaju probleme s ožiljcima i prije mogu postati manje učinkoviti

nego intratekalni kateteri. Pumpe se trebaju ugrađivati samo ako pacijenti imaju uspješnu kontrolu bola testnim ubrizgavanjem spinalnog epiduralnog (5–10 mg) ili intratekalnog (0,5–2 mg) morfija. Ako je očekivano trajanje života >3 mjeseca, preporučuje se ugradnja pumpe, a ako se očekuje kraća životna dob, može se koristiti vanjska pumpa.

Karcinomski bol značajno se poboljšava u 90% slučajeva, dok je uspješnost tretmana neuropatskog bola (npr. postherpetička neuralgija ili bolna dijabetička senzorna neuropatija) 25–50%.

Intraventrikularni narkotici

Mogu se koristiti kod karcinomskog bola (posebno glave i vrata) koja ne reagira na druge metode u pacijenata s očekivanim životnim vijekom <6 mjeseci. Intraventrikularni kateter povezan je s ventrikularnim pristupnim uređajem i na taj način se 0,5–1 mg intratekalnog morfija ubrizgava i obično rezultira sa 24 sata analgezije.

Komplikacije su moguće u vidu vrtoglavice, mučnine i povraćanja. Rizik od respiratorne depresije minimiziran je pravilnim doziranjem. Moguće su, također, bakterijska kolonizacija rezervoara, ispadanje katetera, opstrukcija katetera i postoperativni meningitis.

Bol se uspješno kontrolira u 70% slučajeva u periodu od 2 mjeseca, ali nakon toga, djelotvornost se smanjuje kao rezultat tolerancije na opioide.

Stimulacija leđne moždine

Izvorno je razvijena kao stimulacija dorzalne kolumne i od tada je utvrđeno da se ublažavanje bola javlja i kod ventralne stimulacije bez parestezija izazvanih stimulacijom dorzalne kolumne. Ublažavanje bola kod ljudi traje i nakon vremena stimulacije. Tačan mehanizam djelovanja nije određen, ali vjerojatno uključuje kombinaciju neurohumorala (tj. endorfina), antidromsku stimulaciju spinalnih „vrata“ bola (engl. *spinal pain gate*) i stimulaciju supraspinalnog centra. Pokazalo se da se razina GABA i serotonina povećava stimulacijom leđne moždine.

Indikacije tretmana uključuju:

- sindrom bola kod postlaminektomije (najčešća indikacija, posebno ako je bol izraženiji u donjim ekstremitetima od bola u leđima), kompleksni regionalni bolni sindrom (ranije „refleksna simpatička distrofija“), posttorakotomijski bol (interkostalna neuralgija), multipla skleroza, dijabetička neuropatija i, ponekad, postherpetička neuralgija;

- refrakтерна angina pectoris;
- bolna ishemija ekstremiteta zbog neoperabilne bolesti perifernih krvnih žila;
- funkcionalna stanja: spastična hemipareza, distonija, disfunkcija mokraćnog mjehura;
- općenito se ne koristi za karcinomski bol ili za pacijente s ograničenim očekivanim životnim vijekom.

Da bi stimulacija leđne moždine bila učinkovita, potrebno je da pacijent osjeti stimulaciju u područjima bola. Za postavljanje elektroda u epiduralni prostor, koriste se dvije tehnike:

- pločaste elektrode postavljene hemilaminektomijom i
- žičane elektrode postavljene perkutano iglom.

Nakon postavljanja elektroda, ispitivanje s vanjskim generatorom tokom nekoliko dana determinira da li je stimulacija leđne moždine učinkovita. Elektrode se uklanjaju ukoliko se ne dogodi jasno poboljšanje, a u tom slučaju se generator impulsa postavlja subkutano.

Komplikacije se mogu javiti kod pločastih elektroda u vidu infekcije koja regredira nakon uklanjanja elektroda i ordiniranja intravenskih antibiotika. Rjeđe komplikacije su migracija elektroda (obično u prvih nekoliko sedmica), likvoreja, radikularna bol, povremene smetnje u radu srčanih stimulatora i slabost.

Uspješnost u kontroli bola je 50–74%. Slabiji odgovor na stimulaciju leđne moždine uključuje bol koja je posljedica ozljede leđne moždine, lezija proksimalno od ganglija (npr. avulzija korijena), neuspješno liječeni lumbalni bolni sindrom (engl. *failed back syndrome*) s većim bolovima u nogama i više prethodnih operacija, psihološki faktori, kao što su parnice, naknada radnika, obiteljski/bračni problemi ili ponašanje zbog zloupotrebe droge.

Tretman specifičnih sindroma

Neuspješno liječeni lumbalni bolni sindrom. Dodatni tretman stimulacijom leđne moždine poboljšava kontrolu bola u pacijenata s neuspješno liječenim lumbalnim bolnim sindromom. Studije su pokazale da je nakon 24 mjeseca stimulacija učinkovita kao i ponovna operacija u liječenju radikularnog bola. Kvalitet života povezan sa zdravljem bolji je u pacijenata tretiranih stimulacijom uz konvencionalnu terapiju u usporedbi s tretiranim samo konvencionalnom terapijom. Dugoročnim praćenjem nakon 24 mjeseca, primarni ishod s ublažavanjem bolova u nogama postiže se u preko 50% slučajeva. Pacijenti s trajnom ili ponavljajućim radikularnim

bolom nakon lumbosakralne operacije, koji su tretirani stimulacijom leđne moždine, nakon 3 godine trebaju manje opioidnih analgetika s manjom vjerojatnošću da će se podvrgnuti reoperaciji. U sindromu neuspjele operacije leđa (engl. *failed back surgery syndrome*) stimulacija leđne moždine bolja je za radikularni bol nego za bolove u križima.

Kompleksni regionalni bolni sindrom. Kompleksni regionalni bolni sindrom je hronično bolno stanje koje se manifestira kontinuiranim onesposobljavajućim intenzivnim ili žarećim bolom. Tip I nema raniju ozljedu živca, dok je tip II posljedica ozljede živca. Tačan mehanizam koji dovodi do intenzivnog neproporcionalnog bola nije poznat, a mogućnosti liječenja su ograničene. Stimulacija leđne moždine može biti učinkovita za liječenje kompleksnog regionalnog bolnog sindroma tokom prvih nekoliko godina, no nije zapažena značajna korist tokom petogodišnjeg praćenja.

Periferne vaskularne bolesti. Stimulacija leđne moždine pomaže kod bolova zbog neoperabilne ishemije ekstremiteta. Može poboljšati zacjeljivanje kožnog ulkusa i dekubitalne rane.

Angina pectoris. Stimulacija leđne moždine djelotvorna je kao i srčano premoštavanje u kontroli refrakterne angine i zaštiti od infarkta miokarda. Smanjuje anginozni bol i poboljšava sposobnost vježbanja, što može biti povezano sa smanjenjem potrošnje kisika u miokardu ili promjenom protoka krvi u miokardu, a ne samo maskiranjem simptoma

Dijabetička neuropatija. Nema dovoljno dostupnih dobrih kliničkih podataka o djelovanju stimulacije leđne moždine na dijabetičku neuropatiju. Nekoliko studija s malim brojem pacijenata sugerira da može pružiti značajno ublažavanje bola kod većine pacijenata s dijabetičkom neuropatijom koja nije reagirala na konzervativno liječenje.

Duboka moždana stimulacija

Deafrencirajući bolni sindromi (*anesthesia dolorosa*, bolovi zbog ozljede leđne moždine ili sindromi talamičkog bola) mogu imati koristi od stimulacije senzornog talamusa u ventralnoj posteromedijalnoj (VPM) ili ventralnoj posterolateralnoj (VPL) regiji mozga. Duboka moždana stimulacija (engl. *deep brain stimulation* – DBS) za hronični neuropatski bol dovodi do smanjenja intenziteta bola za 40–50% u oko 25–60% bolesnika.

Nociceptivni sindromi bola vjerojatnije će imati koristi od stimulacije periventrikularne sive tvari ili periakveduktalne sive tvari, iako se stimulacija rijetko koristi jer često stvara neugodne

nuspojave. Klaster glavobolje mogu reagirati na hipotalamičku stimulaciju, ali potrebna su veća ispitivanja s dužim praćenjem.

Lezije ulazne zone dorzalnog korijena (DREZ lezije)

DREZ (engl. *dorsal root entry zone*) lezije najučinkovitije su u tretmanu sljedećih stanja.

- deaferencirajućeg bola kao posljedice avulzije živčanog korijena – najčešće se događa u motociklističkim udesima;
- ozljede leđne moždine s bolovima oko najniže pošteđenog dermatoma s kaudalnim širenjem; bol je ograničen na nekoliko dermatoma;
- postherpetička neuralgija – obično dobar inicijalni odgovor, ali je uobičajen rani recidiv nakon par mjeseci, a samo 25% dugotrajno ublažava bol;
- fantomski bol nakon postamputacije (zahtijeva dodatno ispitivanje);
- općenito se ne koristi za karcinomski bol.

Lezija *dorsal root entry zone* (DREZ) ili zone ulaska dorzalnog korijena tehnika je koja selektivno uništava neurone smještene u posterolateralnoj leđnoj moždini na mjestu ulaza senzitivnih vlakana. Cilj lezije je prekinuti mehanizam neuropatskog bola ablacijom drugog reda neurona koji razvijaju hipersenzitivnost nakon deaferencirajuće ozljede. Postoje razne metode kojim se ledira DREZ. Jedna od metoda je mikrohkirurška DREZotomija, koja predstavlja mehaničku disrupciju oštricom hirurškog noža praćenu bipolarnom koagulacijom radi ekstenzije lezije. Druga metoda koristi specijaliziranu Nasholdovu elektrodu za izvođenje niza radiofrekventnih lezija. DREZ je indiciran za bolesnike s traumatskim lezijama/avulzijama brahijalnog i lumbosakralnog pleksusa, fantomskim bolom (postamputacija), ozljedama leđne moždine u krajnjoj zoni, karcinomskim bolom, spasticitetom i postherpetičkim bolom. Neke studije pokazale su bolje rezultate s ozljedama avulzije brahijalnog pleksusa i bola u leđnoj moždini u krajnjoj zoni, a slabije ishode s postherpetičkom neuralgijom.

DREZotomija radiofrekventnom ablacijom radi se u općoj anesteziji. Standardnom laminektomijom prikaže se donja cervikalna i gornja torakalna kralježnica. Nakon otvaranja duralne ovojnice, prepoznaje se posterolateralni sulkus s tipičnom vizuelizacijom netaknutih senzitivnih korjenova. Potvrda ozlijeđenog područja postiže se mjerenjem impedance uz pomoć Nasholdove elektrode. Somatosenzorni evocirani potencijali (SSEP) i motorički evocirani potencijali (MEP) mogu pomoći u identifikaciji susjednih puteva kada postoji

značajno poremećena anatomija. Lezije se prave uz pomoć radiofrekventnog generatora postavljenog na 75 °C tokom 15–20 sekundi rezultirajući leziju 1×2 mm. Dodatne lezije prave se sa razmakom 1–1,5 mm po dužini ozlijeđene leđne moždine. Tipična DREZ operacija zahtijeva 40 do 60 lezija. Lezije se stvaraju ipsilateralno do oštećenih živčanih korjenova radiofrekventnom strujom ili selektivnim rezovima koji se protežu od posljednjeg potpuno normalnog korijena na rostralnom kraju do prvog normalnog korijena kaudalno. Igla ili nož za lediranje su pod uglom od 30 do 45° medijalno i uvode se na dubinu od 2 do 3 mm. DREZ lezije mogu se kombinirati s kordektomijom na nivou ozlijeđene anatomske moždine kod paraplegičara.

Postoperativni tretman podrazumijeva odmor u krevetu 3 dana jer smanjuje rizik od likvoreje. Primjenjuju se analgetici prikladni za laminetktomiju više nivoa.

Komplikacije se mogu javiti u vidu ipsilateralne slabosti povezane s kortikospinalnim traktom ili gubitak propriocepcije zbog zahvaćenosti dorzalnih kolumne; javlja se u 10% bolesnika, a trajna ostaje u 5% slučajeva.

Kod bolova povezanih s avulzijom brahijalnog pleksusa može se očekivati dugoročno značajno poboljšanje u 80–90% slučajeva. Paraplegičari s bolom ograničenim na područje ozljede imaju 80% poboljšanja, u usporedbi s 30% kod onih sa bolovima koji zahvataju cijelo tijelo ispod lezije.

Druge vrste interventnog tretmana bola

Epiduralne steroidne injekcije (ESI). Koriste se za ublažavanje bola uzrokovanog iritacijom nerva koja je rezultat spinalne stenoze, hernije ili prskanja diskusa. Također se uobičajeno daju za smanjenje bola uzrokovanog hipertrofičnim fasetnim zglobovima. Injekcije epiduralnih steroida indicirane su u tretmanu iritabilnih korjenova leđnog živca koji uzrokuju bol u vratu, ramenima, rukama, gornjem i donjem dijelu leđa, stražnjici ili nogama. Mnoga stanja mogu uzrokovati ovu vrstu bola poput hernije diska, degenerativne bolesti diska i artritisa. Radiološko (rendgen ili CT) navođenje omogućava ubrizgavanje manjih doza depo kortikosteroida direktno u izvor bola. Prilikom procedure, može se koristiti lokalna anestezija ili sedacija. Epiduralne injekcije steroida najčešće su izvedeni medicinski postupci protiv radikularnog bola vođeni radiološkom slikom. Postoje tri pristupa epiduralnom prostoru: interlaminarna, transforaminalna i kaudalna tehnika. U indiciranim slučajevima ESI daje dobre rezultate u usporedbi s placebo injekcijama i konzervativnim liječenjem tokom približno šest

sedmica. Slično drugim tretmanima, pacijenti s većim opterećenjem bolesti, na terapiji opioidima i s istovremenom psiho-socijalnom disfunkcijom, slabije reagiraju na epiduralne steroidne injekcije. ESI može smanjiti potrebu za hirurškim liječenjem u kratkom roku. Tehnički faktori koji mogu poboljšati rezultate liječenja epiduralnih steroidnih injekcija uključuju upotrebu transforaminalnih umjesto interlaminarnih injekcija i upotrebu depo-steroida. Međutim, primjena transforaminalnih depo-steroida može biti povezana s rijetkim, ali katastrofalnim posljedicama, uključujući infarkt leđne moždine, posebno kada se koristi na vratnoj kralježnici.

Injekcije zglobova. Injekcije zglobova koriste se kao dijagnostičke i terapijske procedure uključujući fasetni sindrom, artritis i sakroilitis. Injekcije fasetnih zglobova koriste se da bi se utvrdilo da li su fasetni zglobovi izvor bola. Blokade koje ciljaju živce koji inerviraju lumbalne fasetne zglobove (npr. blokade medijalnih grana) i sakroilijačne zglobove (npr. unutrašnje i izvanzglobne blokade) pomažu u razlikovanju pacijenata s aksijalnim bolom u križima koji mogu biti kandidati za perkutane postupke radiofrekventne denervacije.

Injekcije fasetnih zglobova. Fasetni zglobovi značajan su izvor bola kralježnice u cervikalnom i lumbalnom dijelu. Ti se zglobovi mogu pouzdano anestetizirati fluoroskopskim injekcijama u zglobove uz istovremenu primjenu depo-kortikosteroida. Medijalni blokovi grana/injekcije fasetnih zglobova su injekcije koje se apliciraju pomoću radiološkog navođenja u cilju dijagnosticiranja i tretmana bola koji dolazi iz malih zglobova kralježnice (fasetnih zglobova). Bolest ovih zglobova, uključujući artritis, može uzrokovati bol u glavi, vratu, gornjim i donjim dijelovima leđa i stražnjici.

Injekcije sakroilijačnog zgloba. Indicirane su kod bočnih bolova u križima ili u gornjem dijelu gluteusa. Sakroilijačni zglob je poznat izvor bolova u križima i stražnjici, ali može uključivati i bol u donjim ekstremitetima. Dijagnostičke blokade pomoću lokalnog anestetika mogu potvrditi ovu strukturu kao izvor bolova u križima i nogama. Kortikosteroidi se često istovremeno dodaju u injekciju.

Radiofrekventna neurotomija. Perkutana radiofrekventna (RF) neurotomija indicirana je kod bolova u vratu i leđima povezanih s fasetama. Ovaj se postupak također koristi za tretman bola u sakroilijačnom zglobu. Pacijenti s postavljenom indikacijom za ovaj postupak pokazuju potpuno ili gotovo potpuno ublažavanje bola nakon fluoroskopski vođenih lokalnih anestetičkih blokova malog volumena medijalnih ili bočnih žila grane koji inerviraju ciljane zglobove. Radiofrekventna neurotomija izvodi se postavljanjem izolirane elektrode s iglom s

otvorenim vrhom uz i paralelno s medijalnim ili bočnim živcima grane koji opskrbljuju ciljne zglobove. Radiofrekventna struja primijenjena na elektrodu zagrijava susjedna tkiva i koagulira opskrbu živca u zglobu.

Injekcije miofacijalne okidačke tačke. Injekcije tačke okidanja (engl. *trigger point injections*) daju se za ublažavanje bolnog područja mišića, kao što je miofacijalni bol. Miofacijalni bol je lokaliziran mišićni bol koji karakterizira prisutnost okidačkih tačaka koje su iritabilne napete trake skeletnih mišića. Pacijenti obično navode dugotrajni lokalni ili regionalni bol s posljedičnim smanjenjem obima pokreta u zahvaćenim mišićima. Pri fizikalnom pregledu, palpacija okidačke tačke obično će izazvati oštar lokaliziran bol koji može propagirati u susjednu anatomsku regiju. Primjena lokalnih injekcija anestetika, steroida, botulinskog toksina i miofacijalnih injekcija može dovesti do prestanka i smanjenja intenziteta miofacijalnog bola.

Kifoplastika. Kifoplastika (balonska kifoplastika) indicirana je u slučajevima bola uzrokovanog prijelomima kralježnice (poput kompresivnog prijeloma kralježnice). Pod kontrolom radiološke slike aplicira se balon provučen kroz rez na stražnjoj strani do mjesta prijeloma. Postepenim napuhavanjem balona oštećena kost se repositionira na svoje mjesto. Na kraju se na mjesto prijeloma umetne cement kako bi kost zadržala ispravan položaj. Ovaj postupak izvodi se u operacionoj sali koristeći lokalnu anesteziju i sedaciju.

Ostali interventni postupci u tretmanu bola

Blokada okcipitalnog živca indicirana je u tretmanu glavobolje, uključujući migrenu. Lokalni anestetik s malom dozom kortikosteroida ili bez nje ubrizgava se u potiljačni dio glave (poglavine) blizu okcipitalnog živca.

Injekcije botoksa mogu se koristiti u tretmanu dnevnih migrena i tortikolisa.

Lumbalna simpatektomija indicirana je kod bola uzrokovanog perifernom vaskularnom bolešću ili kompleksnim regionalnim bolnim sindromima.

Blokada ganglion stelatuma indicirana je u slučaju herpes zostera i simpatičke refleksne distrofije/kauzalgije lica i ruku.

Skraćenice

CNS – centralni nervni sistem

SSEP – somatosenzorni evocirani potencijali

MEP – motorički evocirani potencijali

ESI – epiduralne steroidne injekcije

DREZ – engl. *dorsal root entry zone* – ulazne zone dorzalnog korijena

RF – radiofrekventna

DBS – engl. *deep brain stimulation* – duboka moždana stimulacija

Literatura

1. Augustinsson LE, Carlsson CA, Holm J et al. Epidural electrical stimulation in severe limb ischemia. Pain relief, increased blood flow, and a possible limb-saving effect. *Ann Surg.* 1985;202:104–110.
2. Awad AJ, Forbes JA, Jermakowicz W et al. Experience with 25 years of dorsal root entry zone lesioning at a single institution. *Surg Neurol Int* 2013;4:64.
3. Awan NR, Lozano A, Hamani C. Deep brain stimulation: current and future perspectives. *Neurosurg Focus.* 2009; 27. DOI: 10.3171/2009.4.FOCUS0982.
4. Bain E, Hugel H, Sharma M. Percutaneous cervical cordotomy for the management of pain from cancer: a prospective review of 45 cases. *J Palliat Med* 2013;16(8):901–907.
5. Brazenor GA. Long Term Intrathecal Administration of Morphine: A Comparison of Bolus Injection via Reservoir with Continuous Infusion by Implantable Pump. *Neurosurgery.* 1987; 21:484–491.
6. Burchiel KJ, Favre J. Current Techniques for Pain Control. *Contemp Neurosurg.* 1997; 19:1–6.
7. Cramond T, Stuart G. Intraventricular Morphine for Intractable Pain of Advanced Cancer. *J Pain Sympt Manage.* 1993; 8:465–473.
8. Coey RJ. Deep brain stimulation for chronic pain: results of two multicenter trials and a structured review. *Pain Med.* 2001; 2:183–192.
9. Daousi C, Benbow SJ, MacFarlane IA. Electrical spinal cord stimulation in the long-term treatment of chronic painful diabetic neuropathy. *Diabet Med.* 2005; 22:393–398.
10. Deng G. Integrative Medicine Therapies for Pain Management in Cancer Patients.

- Cancer J. 2019 Sep/Oct;25(5):343-348. doi: 10.1097/PPO.0000000000000399. PMID: 31567462; PMCID: PMC6777858.
11. de Vos CC, Rajan V, Steenbergen W et al. Effect and safety of spinal cord stimulation for treatment of chronic pain caused by diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications*. 2009; 23:40–45.
 12. Di Pede F, Lanza GA, Zuin G et al. Investigators of the Prospective Italian Registry of SCSforAnginaPectoris. Immediate and long-term clinical outcome after spinal cord stimulation for refractory stable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 2003; 91:951–955.
 13. Ekre O, Eliasson T, Norrsell H et al. Long-term effects of spinal cord stimulation and coronary artery bypass grafting on quality of life and survival in the ESBY study. *Eur Heart J*. 2002; 23:1938–1945.
 14. Friedman AH, Bullitt E. Dorsal root entry zone lesions in the treatment of pain following brachial plexus avulsion, spinal cord injury and herpes zoster. *Appl Neurophysiol* 1988;51(2-5):164–169.
 15. Friedman AH, Nashold BS. Dorsal Root Entry Zone Lesions for the Treatment of Brachial Plexus Avulsion Injuries: A Follow-up Study. *Neurosurgery*. 1988; 22:369–373.
 16. Fukazawa K, Hosokawa T. Spinal cord stimulation. *Masui* 2009;58(11):1393–1400.
 17. Gatchel RJ, McGeary DD, McGeary CA, Lippe B. Interdisciplinary chronic pain management: past, present, and future. *Am Psychol*. 2014 Feb-Mar;69(2):119-30. doi: 10.1037/a0035514. PMID: 24547798.
 18. Greenberg MS. Pain procedures. In: Greenberg MS (ed). *Handbook of neurosurgery*, 8th. Edn., Thieme, 2016.
 19. Hautvast RW, Blanksma PK, DeJongste MJ et al. Effect of spinal cord stimulation on myocardial blood flow assessed by positron emission tomography in patients with refractory angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1996; 77:462–467.
 20. Hirshberg RM, Al-Chaer ED, Lawand NB et al. Is there a pathway in the posterior funiculus that signals visceral pain? *Pain* 1996;67(2-3):291–305.
 21. Hitchcock E. Stereotactic myelotomy. *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 1974; 67, 771–772.
 22. Hussain A, Erdek M. Interventional pain management for failed back surgery syndrome. *Pain Pract*. 2014 Jan;14(1):64-78. doi: 10.1111/papr.12035. Epub 2013 Feb 3. PMID: 23374545.
 23. Huygen F, Kallewaard JW, van Tulder M et al. "Evidence-Based Interventional Pain

- Medicine According to Clinical Diagnoses": Update 2018. *Pain Pract.* 2019 Jul;19(6):664-675. doi: 10.1111/papr.12786. Epub 2019 May 2. PMID: 30957944; PMCID: PMC6850128.
24. Jeanmonod D, Magnin M, Morel A et al. Surgical control of the human thalamocortical dysrhythmia. Central lateral thalamotomy in neurogenic pain. *Thalamus Relat Syst* 2001;1:71–79.
 25. Jeanmonod D, Werner B, Morel A, et al. Transcranial magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound: noninvasive central lateral thalamotomy for chronic neuropathic pain. *Neurosurg Focus* 2012;32(1):E1.
 26. Kanpolat Y, Akyar S, Çağlar S et al. CT-guided percutaneous selective cordotomy. *Acta Neurochir (Wien)* 1993;123(1-2):92–96.
 27. Kemler MA, Barendse GA, van Kleef M et al. Spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med.* 2000; 343:618–624.
 28. Kemler MA, De Vet HC, Barendse GA, Van Den Wildenberg FA, Van Kleef M. The effect of spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy: two years' follow-up of the randomized controlled trial. *Ann Neurol.* 2004; 55:13–18.
 29. Kemler MA, de Vet HC, Barendse GA et al. Effect of spinal cord stimulation for chronic complex regional pain syndrome Type I: five-year final follow-up of patients in a randomized controlled trial. *J Neurosurg.* 2008; 108:292–298.
 30. Klessinger S, Legat M, Schneider M. Evidenzbasierte interventionelle Schmerztherapie: Fortschritte der letzten 10 Jahre (Evidence-based interventional pain medicine: Progress over the past 10 years). *Schmerz.* 2020 Apr;34(2):123–126. German. doi: 10.1007/s00482-019-00440-1. PMID: 31907617.
 31. Krieger AJ, Rosomo HL. Sleep-Induced Apnea. Part 1: A Respiratory and Autonomic Dysfunction Syndrome Following Bilateral Percutaneous Cervical Cordotomy. *J Neurosurg.* 1974; 39:168–180.
 32. Kumar K, Hunter G, Demeria D. Spinal cord stimulation in treatment of chronic benign pain: challenges in treatment planning and present status, a 22-year experience. *Neurosurgery.* 2006; 58:481–96; discussion 481–96.
 33. Kumar K, Nath R, Wyant GM. Treatment of Chronic Pain by Epidural Spinal Cord Stimulation. *J Neuro- surg.* 1991; 75:402–407.
 34. Kumar K, North R, Taylor R et al. Spinal Cord Stimulation vs. Conventional Medical Management: A Prospective, Randomized, Controlled, Multicenter Study of Patients with Failed Back Surgery Syndrome (PROCESS Study). *Neuromodulation*

2005;8(4):213–218.

1. Kumar K, Taylor RS, Jacques L 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; 63:762–70; discussion 770.
35. Kumar K, Taylor RS, Jacques L, et al. Spinal cord stimulation versus conventional medical management for neuropathic pain: a multicentre randomised controlled trial in patients with failed back surgery syndrome. *Pain* 2007;132(1-2):179–188.
36. Lee AW, Pilitsis JG. Spinal cord stimulation: indications and outcomes. *Neurosurg Focus* 2006;21(6):E3.
37. Lobato RD, Madrid JL, Fatela LV et al. Intraventricular Morphine for Intractable Cancer Pain: Rationale, Methods, Clinical Results. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl*. 1987; 85:68–74.
38. Manca A, Kumar K, Taylor RS et al. Quality of life, resource consumption and costs of spinal cord stimulation versus conventional medical management in neuropathic pain patients with failed back surgery syndrome (PROCESS trial). *Eur J Pain*. 2008; 12:1047–1058.
39. Manchikanti L, Abdi S, Atluri S et al. An update of comprehensive evidence-based guidelines for interventional techniques in chronic spinal pain. Part II: guidance and recommendations. *Pain Physician*. 2013 Apr;16(2 Suppl):S49-283. PMID: 23615883.
40. Manchikanti L, Boswell MV, Datta S et al; ASIPP. Comprehensive review of therapeutic interventions in managing chronic spinal pain. *Pain Physician* 2009;12(4):E123–E198.
41. Manchikanti L, Boswell MV, Hirsch JA. Innovations in interventional pain management of chronic spinal pain. *Expert Rev Neurother*. 2016 Sep;16(9):1033-42. doi: 10.1080/14737175.2016.1194204. Epub 2016 Jun 7. PMID: 27224937.
42. Manchikanti L, Sanapati MR, Pampati V et al. Update on Reversal and Decline of Growth of Utilization of Interventional Techniques In Managing Chronic Pain in the Medicare Population from 2000 to 2018. *Pain Physician*. 2019 Nov;22(6):521-536. PMID: 31775397.
43. Manchikanti L, Kaye AD, Soin A et al. Comprehensive Evidence-Based Guidelines for Facet Joint Interventions in the Management of Chronic Spinal Pain: American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) Guidelines Facet Joint Interventions 2020 Guidelines. *Pain Physician*. 2020 May;23(3S):S1-S127. PMID: 32503359.

44. Mannheimer C, Eliasson T, Andersson B et al. Effects of spinal cord stimulation in angina pectoris induced by pacing and possible mechanisms of action. *BMJ*. 1993; 307:477–480.
45. Marshall KA. Managing Cancer Pain: Basic Principles and Invasive Treatment. *Mayo Clin Proc*. 1996; 71:472–477.
46. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965;150(3699):971–979.
47. Meyerson BA, Linderöth B. Mode of action of spinal cord stimulation in neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2006;31(4, Suppl):S6–S12.
48. Nashold BS. Current Status of the DREZ Operation: 1984. *Neurosurgery*. 1984; 15:942–944.
49. Nashold BS Jr, Ost Dahl RH. Dorsal root entry zone lesions for pain relief. *J Neurosurg* 1979;51(1):59–69.
50. Nauta HJ, Soukup VM, Fabian RH et al. Punctate midline myelotomy for the relief of visceral cancer pain. *J Neurosurg Spine*. 2000; 92:125–130.
51. North RB, Kidd DH, Farrokhi F, Piantadosi SA. Spinal cord stimulation versus repeated lumbosacral spine surgery for chronic pain: a randomized, controlled trial. *Neurosurgery*. 2005; 56:98–106; discussion 106–7.
52. North RB, Kidd DH, Zahurak M et al. Spinal Cord^[SEP] Stimulation for Chronic, Intractable Pain: Experience Over Two Decades. *Neurosurgery*. 1993;32:384–395.
53. Penn RD, Paice JA. Chronic Intrathecal Morphine for Intractable Pain. *J Neurosurg*. 1987; 67:182–186.
54. Pilitsis JG, Parmar V, Jeyamohan SB. Expanding your pain practice. *Contemporary Neurosurgery* 2012;34:1–6.
55. Reddy GD, Okhuysen-Cawley R, Harsh V, Viswanathan A. Percutaneous CT-guided cordotomy for the treatment of pediatric cancer pain. *J Neurosurg Pediatr* 2013;12(1):93–96.
56. Rippe ES, Kresel JJ. Preparation of Morphine Sulfate Solutions for Intraspinal Administration. *Am J Hosp Pharm*. 1986; 43:1420–1421.
57. Samii M, Bear-Henney S, Lüdemann W, Tatagiba M, Blömer U. Treatment of refractory pain after brachial plexus avulsion with dorsal root entry zone lesions. *Neurosurgery* 2001;48(6):1269–1275, discussion 1275–1277.
58. Schwartz HG. High Cervical Cordotomy. *J Neurosurg*. 1967; 26:452–455.
59. Shetter AG, Hadley MN, Wilkinson E. Administration of Intraspinal Morphine Sulfate

- for the Treatment of Intractable Cancer Pain. *Neurosurgery*. 1986; 18:740–747.
60. Shie C, Nashold BS. Stereotactic Mesencephalotomy. *Neurosurg Clin North Amer*. 1990; 1:825–839.
61. Silverman JE, Gulati A. An overview of interventional strategies for the management of oncologic pain. *Pain Manag*. 2018 Sep;8(5):389-403. doi: 10.2217/pmt-2018-0022. PMID: 30320541.
62. Sindhi V, Erdek M. Interventional treatments for metastatic bone cancer pain. *Pain Manag*. 2019 May;9(3):307-315. doi: 10.2217/pmt-2018-0073. Epub 2019 May 29. PMID: 31140913.
63. Sindou M, Mertens P, Wael M. Microsurgical DREZotomy for pain due to spinal cord and/or cauda equina injuries: long-term results in a series of 44 patients. *Pain* 2001;92(1-2):159–171.
64. Sugar O. In Search of Ondine's Curse. *JAMA*. 1978; 240:236–237.
65. Tesfaye S, Watt J, Benbow SJ et al. Electrical spinal-cord stimulation for painful diabetic peripheral neuropathy. *Lancet*. 1996; 348:1698–1701.
66. Thomas DGT, Jones SJ. Dorsal Root Entry Zone Lesions (Nashold's Procedure) in Brachial Plexus Avulsion. *Neurosurgery*. 1986; 15:966–968.
67. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008;70(18):1630–1635.
68. Ubbink DT, Vermeulen H. Spinal cord stimulation for non-reconstructable chronic critical leg ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005. DOI:10.1002/14651858.CD004001.pub2.
69. Viswanathan A, Burton AW, Rekito A, McCutcheon IE. Commissural myelotomy in the treatment of intractable visceral pain: technique and outcomes. *Stereotact Funct Neurosurg* 2010;88(6):374–382.
70. Zhao Z, Larkin TM, Cohen SP. Reflections on Innovative Interventional Pain-Relieving Procedures: Lessons Learned from Previous Mistakes. *Pain Med*. 2020 Apr 1;21(4):655-658. doi: 10.1093/pm/pnz380. PMID: 32053202; PMCID: PMC7139208.
71. Wang J, Chen Z. Neuromodulation for Pain Management. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1101:207-223. doi: 10.1007/978-981-13-2050-7_8. PMID: 31729677.
72. Wilkinson HA, Davidson KM, Davidson RI. Bilateral anterior cingulotomy for chronic noncancer pain. *Neurosurgery* 1999;45(5):1129–1134, discussion 1134–1136.
73. Willis WD. Nociceptive pathways: anatomy and physiology of nociceptive ascending pathways. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1985;308(1136):253–270.

74. Young RF, Kroening R, Fulton W, Feldman RA, Chambi I. Electrical Stimulation of the Brain in Treatment of Chronic Pain: Experience Over 5 Years. *J Neurosurg.* 1985; 62:389–396.

Tretman bola u rehabilitaciji

Amela Čičkušić, Adnan Čičkušić

Uvod

Razmišljajući o problematici s kojom se susrećemo u svakodnevnoj ambulantnoj i kliničkoj praksi, nepobitna je činjenica da je prvi i najčešći simptom koji dovodi pacijenta ljekaru bol ali i sve konsekvence koje posljedično donosi sa sobom. Još je Hipokrat zabilježio da je ublažiti bol božansko djelo. Za Aristotela, bol je emocija suprotna veselju. Za znatno mlađeg Spinozu je žalost omeđena na mali dio tijela. J. Milton navodi da je bol najgora muka, strašnija od svakog zla. A. Schweizer je ustvrdio da je bol gori od smrti, dok je G. Orwell napisao da ništa na svijetu nije gadno kao bol i pred bolom nema junaka. Bol je neugodno osjetilno ili emocionalno iskustvo nakon (ili u očekivanju) bolnog podražaja, koje pokreće odbrambenu motoričku aktivnost. Životinje ga pamte te uče izbjegavati, a može značajno mijenjati specifične obrasce ponašanja. Prema Guytonu i Hallu, bol je zaštitni mehanizam, nužan za preživljavanje i opstanak, koji aktivira refleksne reakcije kojima se uklanja bolni podražaj. Dakle, koliko je duga historija čovječanstva vjerovatno je toliko prisutan i ovaj problem. Postoje brojne definicije bola. Prema definiciji Međunarodnog udruženja za proučavanje bola – International Association for Study of Pain (IASP), koju je prihvatila i Svjetska zdravstvena organizacija (SZO), bol je neugodno osjetilno i emocionalno iskustvo udruženo s akutnim ili mogućim oštećenjem tkiva ili iskustvo opisano u kontekstu takve ozljede. Bol je, prije svega, subjektivan osjećaj, determiniran individualnim pragom za osjećaj bola, emocionalnim, kognitivnim, psiho-socijalnim i društvenim faktorima. Akutni bol, poznat i kao korisni ili nociceptivni, nastaje kao odgovor na upalu ili ozlijeđeno područje i okolno tkivo učini preosjetljivim na sve vrste podražaja, te time pridonosi oporavku. O važnosti akutnog bola govori i činjenica da je dugo vremena bio ubrajana kao peti vitalni znak, zajedno s pulsom, krvnim pritiskom, temperaturom i disanjem.

Za razliku od akutnog, hronični bol ima mnogo sinonima, kao što su: nekorisni, trajni, centralni ili neuropatski bol. On može postojati nezavisno od stanja koje je uzrokovalo bol ili se nastavlja nakon što je prošlo očekivano vrijeme oporavka od bolnog podražaja, a rezultat je trajnog patološkog poremećaja. Uobičajeno, traje duže od mjesec dana. Nema nikakvu pozitivnu ulogu, već je povezan s biološkim promjenama i oštećenjima koja mogu uticati na genotip

ćelija u sistemu za provođenje bola i uzrokovati atrofiju moždane kore. Ova vrsta bola ima velik uticaj na pacijentovo duševno stanje, fizičku funkciju te socijalni i ekonomski status jer onesposobljava pacijenta. Smanjenje fizičke aktivnosti kod pacijenata s hroničnim bolom vodi ka gubitku kondicije i smanjenju mišićne i koštane mase, što ima za posljedicu pogoršanje bola, povećanje rizika od povreda, kao i promjene u psihičkom stanju te pojavu depresije i anksioznosti. Najčešća stanja s hroničnim bolom kod punoljetnih osoba mlađe i srednje životne dobi su bol u donjem dijelu leđa, bol u vratu i glavobolje. Degenerativne promjene zglobova i diskusa su najčešći razlozi hroničnog bola kod starije populacije, zatim karcinomi, vaskularne bolesti i neuropatije. Faktori rizika za razvoj bola su: artritis, depresija, pušenje, gojaznost, ženski spol, dob iznad 65 godina, povrede i hirurške intervencije.

Po pravilu, kada pacijent biva upućen fizijatru, trebao bi biti dijagnostički obrađen, uz već determiniran analgetski farmakoterapijski protokol. Ali, tu i često nastaju problemi, nedoumice, ili neslaganje u terapijskom pristupu. Pacijent već ima ordiniranu medikamentoznu terapiju od strane pripadajućih specijalista. Nerijetko, uz izostanak željenog terapijskog efekta.

Medicinska rehabilitacija obuhvata vrlo široku paletu oboljenja i stanja, zadirući gotovo u sve oblasti medicine. Naravno, to je determinira po svom zadatku i ciljevima, ali je neophodno naglasiti da u većini njih prvo mjesto zauzima analgezija zbog vodećeg simptoma, a to je bol. Počeci rehabilitacije bola sežu u vrijeme II svjetskog rata i korejskog rata, kada su Howard Rusk i drugi ljekari koji su liječili ozlijeđene vojnike prvi put primijetili da su rāna mobilizacija i vježbanje rezultiralo boljom tjelesnom funkcijom i smanjenjem bola.

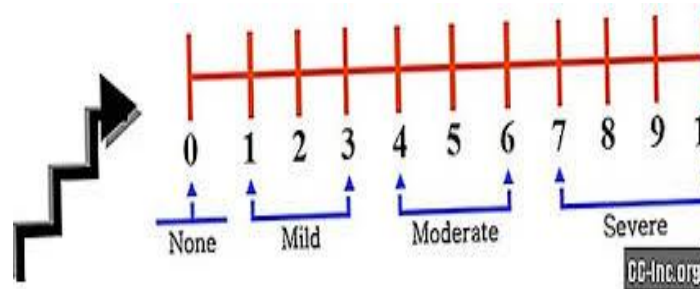
Pravi pionir u rehabilitaciji bola, međutim, bio je John J. Bonica, čiji je razvoj multidisciplinarnih centara za bol krajem 1960-ih i sedamdesetih unio revoluciju u liječenje bola. On je kreirao intenzivan bihevioralni program uz tim kvalificiranog osoblja s ciljevima obnavljanja funkcije, ublažavanja bola gdje god je to moguće i poboljšanje vještina upravljanja bolom. Cilj rehabilitacije bola je pokazati pacijentu kako može funkcionirati na najbolji mogući način tokom svog svakodnevnog života i kako može učestvovati u društvenoj zajednici.

Tim za liječenje bola je multidisciplinaran. Čine ga: ljekar (fizijatar, anesteziolog, neurolog ili drugi obučeni stručnjaci za bol), psiholog i psihijatar, medicinska sestra, fizioterapeut, okupacijski terapeut, specijalist za profesionalnu rehabilitaciju, socijalni radnik i koordinator preporuka.

Fizikalni pregled bolesnika s bolom obuhvata: neurološki pregled (procjena mentalnog stanja, senzorni pregled, procjena promjene osjeta), modaliteti (dodir, oština, vibracije, temperatura, propriocepcija), ispitivanje mišićne snage (manuelno testiranje mišića, pregled mišićno-tetivnih refleksa, ispitivanje ravnoteže/koordinacije, pregled kranijalnih nerava), kineziološki pregled (inspekcija, procjena držanja tijela: simetrija, zakrivljenost kičme, nošenje tereta, korekcija stava, provjera prisustva deformacija, edema, eritema, obim pokreta/fleksibilnosti zglobova i kičme, obim pokreta ekstremiteta, segmentni pokreti, palpacija) i funkcionalno ispitivanje.

Procjena intenziteta bola

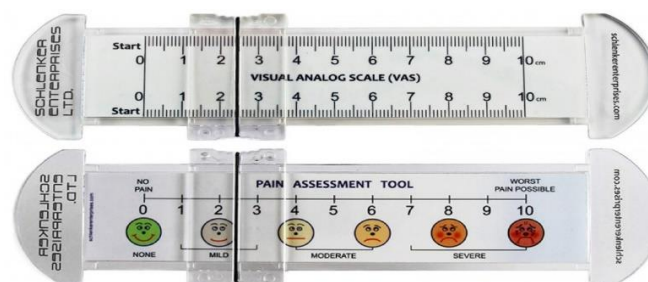
Skala za procjenu bola ima mnogo, a ovdje je predstavljena numerička jer djeluje najpraktičnije i najbolje oslikava individualni karakter bola (slika 1).



Slika 1. Skala za procjenu bola

Bol se, dakle, mjeri prema tome koliko ometa svakodnevne životne aktivnosti ali i sposobnost osobe da se koncentrira i razmišlja.

Vizuelno-analogni skala (VAS)



Slika 2. Vizuelno-analogni skala bola (VAS)

Od bolesnika se traži da na 10 centimetara dugoj crti označi mjesto koje odgovara jačini njegovog bola. Pritom, 0 označava da nema bola, a 10 najjači bol. Ako je VAS zbir 0–3, jačina bola ne zahtijeva analgetsku terapiju. Jedna od varijanti je da vizuelna skala bola sadržava slike ekspresije bola na licu. Koristi se pretežno za djecu, a sadržava slike lica s ekspresijom jačine

bola (*Faces Pain Scale*). Upotrebljava se u slučajevima kada bolesnik ne može riječima objasniti bolni osjećaj (slika 2).

Primjena fizikalne terapije u liječenju bolnih stanja u rehabilitaciji

Nakon smjernica farmakološkog liječenja, vrijedno je potcrtati značaj primjene fizikalne terapije i njezino mjesto u tretmanu bola. Primjena fizikalnih agenasa nalazi svoje mjesto u liječenju raznih oboljenja od početka ljudskog vijeka. Naši pacijenti su osobe svih dobnih skupina s različitim medicinskim problemima ili povredama koje nerijetko ograničavaju njihovu sposobnost kretanja i obavljanja aktivnosti dnevnog života.

Svrha fizikalne terapije je smanjivanje bola i poboljšavanje ukupnog kvaliteta života primjenom raznih oblika energije. To mogu biti pokret, toplota, elektricitet, svjetlost, mehanička energija, magnetna, energija vode...

Za razliku od mnogih lijekova i invazivnih postupaka, primjena fizikalnih agenasa ima vrlo mali rizik od nuspojava. Fizikalni agensi djeluju, uglavnom, na kožu, a preko kože i na druge tkivne strukture i organe. Agensi svoje djelovanje ostvaruju na brojne receptore nadražajno ili inhibitorno, zavisno od vrste i intenziteta agensa, kao i od stanja organizma. Djelotvornost fizikalnih modaliteta zasnovana na dokazima nije u svim oblastima dovoljno ispitana. Ali, treba imati na umu da reći da nema dovoljno dokaza nije isto kao i reći da liječenje ne djeluje.

Fizikalna terapija predstavlja dio fizikalne medicine koji se bavi primjenom fizičkih agenasa u svrhu terapije, metafilakse (sprečavanje pogoršanja i recidiva oboljenja) i medicinske rehabilitacije.

Osnovni ciljevi su poboljšanje funkcije pojedinih aparata i sistema ljudskog organizma kroz uspostavljanje autoregulacije i kompenzacije.

Primarni zadaci su: smanjenje i otklanjanje bola, poboljšanje lokalne cirkulacije, smanjenje edema kroz resorpciju i sprečavanje ekstravazata, antiinflamatorno djelovanje kod akutnih zapaljenja, lokalno povećanje metabolizma, poboljšanje trofike, procesa reparacije i regeneracije tkiva, povećanje elastičnosti mekih tkiva, uspostavljanje funkcije oduzetih nerava, sprečavanje stvaranja gustog vezivnog tkiva i ožiljaka, sprečavanje i otklanjanje skraćanja mišićna i kontraktura, motorna reedukacija pojedinih dijelova lokomotornog aparata poslije oduzetosti ili dužeg inaktiviteta, poboljšanje koordinacije pokreta i uspostavljanje automatizacije i stereotipa pokreta.

U zavisnosti od toga koji fizički agens koristimo u liječenju, razlikujemo sljedeće oblasti:

- *kinezioterapija* koristi kinetičku energiju nastalu kontrakcijom skeletnih mišića pri terapijskim vježbama;
- *elektroterapija* koristi električnu energiju u vidu galvanske, niskofrekventne, srednjefrekventne i visokofrekventne struje;
- *termoterapija* koristi toplotnu energiju u okviru procedura tople i hladne diferentne zone i to fototerapija (infracrveni zraci), visokofrekventna struja, hidroterapija, krioterapija (led) i sl.;
- *fototerapija* koristi vještački dobijenu svjetlosnu energiju (infracrveni i ultraljubičasti zraci);
- *sonoterapija* koristi zvučnu energiju s frekvencijom iznad 16 kHz;
- *hidroterapija* koristi fizičko djelovanje vode (termičko i mehaničko);
- *helioterapija* koristi sunčevu svjetlost kao terapijski faktor;
- *magnetoterapija* koristi energiju elektromagnetnog polja;
- *laseroterapija* LASER (Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation) što u prijevodu znači *pojačanje svjetlosti pomoću stimulirane emisije zračenja*; laser je odašiljač svjetlosnih elektromagnetnih zračenja kojim provodimo biostimulaciju na tkivo.

Kinezioterapija

Kinezioterapija je terapijska metoda kod koje se pokret koristi kao sredstvo liječenja. To je oblast fizikalne terapije koja se bavi primjenom terapijskih vježbi radi očuvanja, uspostavljanja, razvijanja i zamjene funkcija lokomotornog aparata. Njeno djelovanje nije moguće zamijeniti nekom drugom terapijskom mjerom jer njenu osnovu čini pokret. Njome se postižu najbolji rezultati u obnavljanju funkcijskog kapaciteta lokomotornog sistema. Terapeutske vježbe predstavljaju svrsishodne sistematizirane pokrete koji treba da doprinesu očuvanju, uspostavljanju ili zamjeni oštećene pokretljivosti pojedinih dijelova lokomotornog aparata. Na taj način, njihova primjena djeluje preventivno, terapijski i rehabilitacijski.

Glavni ciljevi primjene terapijskih vježbi su održavanje i povećanje obima pokreta u zglobu, snage mišića, koordinacije pokreta, brzine pokreta, lokalne i opće izdržljivosti. „La motion cest

la vie“ aksiom koji znači da *kretanje znači život* od osnovnog je biološkog značaja. Ima potvrdu kada iz bilo kojeg razloga, a najčešće zbog oštećenja pojedinih elemenata neuro-mišićno-skeletnog aparata i pojave bola nastupi inaktivitet. Često su takva stanja praćena bolom kao osnovnim simptomom. To je nefiziološko stanje. Posljedično se stvara začarani krug s obzirom na to da pacijent usljed prisustva bola šteti aficirani segment i izbjegava bolne pokrete. U početku, usljed podražaja nociceptivnih receptora, dolazi do pojačanog spazma mišića i refleksne hipertoničnosti. Usljed mirovanja, remeti se normalna ishrana mišićnih ćelija. Dolazi do smanjenja protoplazmatske mase, prije svega mišićnih proteina aktina i miozina, što uvjetuje smanjenje mišićne snage i izdržljivosti u vršenju rada. Usljed smanjenja obima pokreta, dolazi do gubitka elastičnosti mekih tkiva, naročito skraćivanja mišićnih vlakana koje, ako duže traje, prelazi u kontrakturu.

Brojne su indikacije za terapijske vježbe. Obuhvataju oboljenja, povrede i urođene anomalije u gotovo svim kliničkim disciplinama, iz oblasti traumatologije, ortopedije, neurohirurgije, vaskularne, plastične i opće hirurgije, grudne i kardiohirurgije, neurologije, reumatologije, pulmologije, kardiologije, oftalmologije, pedijatrije.

Napretkom neurofizioloških spoznaja došlo je do razvoja i uvođenja specijaliziranih metoda kinezioterapije. Važno je spomenuti metodu proprioceptivne neuromišićne facilitacije (PNF) ili Kabathovu metodu. Njenu osnovu čini intenzivno draženje proprioceptora koji uvjetuju povećanu aktivnost senzomotornog sistema, a time osiguravaju i olakšavaju odgovor u smislu voljnih pokreta. Bobath metoda koristi refleksno kočenje položaja glave i ekstremiteta za smanjenje spastičnosti i uspostavljanje voljne motorne kontrole. Brunnstrom metoda se temelji na smanjenju spastične sinergije u ruci i ekstenzorne u nozi u pacijenata s hemiplegijom i doprinosi uspostavljanju voljne motorne kontrole. Biofeedback metoda putem vizuelnih i akustičnih signala dobijenih pri mišićnoj kontrakciji informira pacijenta u kolikoj mjeri je prisutna voljna motorna kontrola.

S obzirom na to da je lumbalna simptomatologija česta u praksi i na tom planu je razvijeno više tipova vježbi na osnovi kinezioloških postavki. U praksi se često koriste Reganova metoda, Brunkowa metoda i McKenzie metoda. Svrha je postići mobilizaciju donjih ekstremiteta, stabilizirati kičmeni stub i karlični prsten, te spriječiti recidiv bolesti. U nedavnoj studiji analizirana je rehabilitacija bola u leđima u akutnim i hroničnim stanjima. Utvrđeno je da primjena fizikalne terapije i kinezioterapije uz medicinski nadzor mogu smanjiti bol, poboljšati funkciju i vratiti dobru ravnotežu s vježbama pilatesa i hidroterapijom. Uloge alternativnih postupaka (kao što su joga i T'ai Chi) manje su jasne, a blagodati aerobnih vježbi kod hroničnog

lumbalnog bolnog sindroma su nedvosmislene. Ostali rehabilitacijski postupci mogu uključivati ortotiku, termoterapiju (primjena toplote i hladnoće), kineziološku traku, kognitivno-bihevioralnu terapiju i edukaciju pacijenta. Važno je analizirati i psiho-socijalne faktore koji pridonose lumbalnom bolnom sindromu (poput nezadovoljstva poslom, anksioznosti, katastrofizacije, depresije itd.).

Hidroterapija

Hidroterapija je liječenje vodom i/ili u vodi, dio je mehanoterapije i koristi se fizikalnim svojstvima vode u terapijske svrhe. Ovaj je oblik terapije star koliko i historija ljudskog roda. Hidrokineziterapija predstavlja primjenu pokreta u vodi u svrhu liječenja. Hidrokineziterapija ima najveću vrijednost u funkcionalnom osposobljavanju bolesnika s ograničenim pokretima u zglobovima, posebno u kombinaciji s vježbama na suhom. Hidroterapeutske procedure mogu se podijeliti na hidrotermalne i hidrokinetičke, zavisno od djelovanja termičke ili mehaničke energije. Ako se koristi mineralna voda u svrhu liječenja, onda je to balneoterapija. Toplota dovodi do vazodilatacije, do opuštanja mišićnog spazma i ukočenosti, a vlažnost medija omekšava tkiva. Topli i vlažni medij ima ugodan, relaksirajući osjećaj za bolesnika, a pokreti u vodi su olakšani. To svakako ima pozitivan psihološki efekt. Pokreti se izvode u uvjetima eliminirane sile gravitacije, a rasterećenje se postiže zahvaljujući sili potiska. Rasterećenje se može postići i dodatkom plovaka. U vlažnom, toplom mediju vodene sredine olakšava se i istežanje skraćenih mišića. Također zbog mogućnosti doziranja opterećenja pokretom kroz vodu može se postići i jačanje određenih mišićnih grupa.

Prednosti primjene hidroterapije ogledaju se prvenstveno u analgetskom efektu. Potom, voda po Arhimedovom zakonu, smanjuje težinu tijela, a time i djelovanje gravitacije, pri čemu mišići, čija je snaga nedovoljna za izvođenje pokreta na suhom, mogu lako da izvode vježbe u vodi (slika 1). Temperatura vode smanjuje spazam mišića i popravljajući cirkulaciju. Kod slabosti mišića veća efikasnost u izvođenju pokreta ima pozitivno psihološko djelovanje. Trening u vodi smanjuje silu pritiska u zglobovima, a tjelesna težina je 50–90% (ovisno o dubini vode) manja nego na suhom. Time se smanjuje količina stresa koji se javlja prilikom treninga na suhom, kao i opterećenja u zglobovima (naročito u zglobu koljena, kuka te u skočnom zglobu). Voda predstavlja okruženje s malim rizikom od ozljeđivanja. Brojne su indikacije za primjenu hidroterapije. To su vertebrogeni bolni sindromi, reumatološka oboljenja, uz napomenu za oprez u fazi aktivnosti bolesti, stanja nakon operativnih zahvata na lokomotornom aparatu – povreda, prijeloma, operativnih zahvata na kičmenom stubu i zglobovima.



Slika 3. Hidroterapija

Termoterapijske procedure

Termoterapija predstavlja skup procedura koje svoje djelovanje zasnivaju na termičkom faktoru. Bavi se terapijskom primjenom toplote u vidu zagrijavanja tijela dovođenjem toplote, ili hlađenja tijela oduzimanjem toplote. To nazivamo procedurama tople i hladne diferentne zone. Brojni su načini primjene ovih procedura. U svrhu analgezije i spazmolitičkog efekta, od procedura tople diferentne zone najčešća je primjena parafina, a od procedura hladne diferentne zone, tj. hlađenja tijela, to je primjena krioterapije.

Parafin se odlikuje velikim toplotnim kapacitetom, niskom toplotnom provodljivošću, a koža ga izvanredno podnosi apliciranog i s temperaturom od 60 stepeni. Uvjet je da u sebi ne sadrži ni kap vode, zbog nastanka opekotine. Veoma značajna primjena toplotnih procedura je kod reumatskih oboljenja (pod uvjetom da nisu u akutnom stadiju zapaljenja), stanja poslije povreda, hroničnih nespecifičnih oboljenja, uz najvažniji efekt – analgetsko djelovanje. Blaga toplota ublažava bolove u organizmu ukoliko nisu prouzrokovani zapaljenjem, ishemijom ili

ekspanzivnim procesom. Pri primjeni toplote relativno visokih temperatura lokalno, dolazi do hiperstimulacijske analgezije koja se može objasniti „gate control“ teorijom. Prema njoj, pri postojanju senzacije bola, nociceptivni impulsi se relativno sporo provode preko tankih, nemijeliziranih C-vlakana do zadnjih rogova kičmene moždine. Ako se istovremeno vrši draženje termoreceptora ili mehanoreceptora, impulsi se iz njih znatno brže prostiru preko A-delta vlakana, koja su debela i mijelinizirana. Dospjevši do zadnjih rogova, ovi impulsi „zatvaraju vrata“ za impulse bola, inhibirajući odgovarajuće interneurone koji osiguravaju supraspinalnu propagaciju i percepciju bola. Na ovaj način, izostaje osjećaj bola.

Pored parafinoterapije, u banjskim lječilištima najčešće je u upotrebi i peloidoterapija, koja podrazumijeva upotrebu ljekovitog blata organskog i neorganskog porijekla, čime se dodatno koristi i element hemijskog djelovanja na mjestu aplikacije. Također, postoji i parafangoterapija, koja podrazumijeva primjenu mješavine parafina i fanga (peloida vulkanskog porijekla).

Krioterapija predstavlja i dio hidroterapije jer koristi vodu u njenim dvama agregatnim stanjima (led i voda). Hladnoća predstavlja jak nadražaj za tkiva. Ledom se može vršiti masaža tkiva kružnim pokretima na odgovarajućem dijelu kože u trajanju od nekoliko minuta. Ubrzo nakon inicijalne vazokonstrikcije, nastupa dilatacija krvnih sudova uz prijatan osjećaj toplote kože. Oprez je potreban kod osoba s oštećenim senzibilitetom, težim oštećenjem cirkulacije i kod postojanja alergije na hladnoću. Krioterapija djeluje analgetski. Aplikacijom leda dolazi do smanjenja nadražljivosti i provodljivosti nervnih struktura. Analgezija se naročito može zapaziti kod posttraumatskih stanja gdje postoji reaktivno zapaljenje i edem. Smanjenje edema dovodi do smanjenja pritiska i nadražaja na periferne nervne završetke.

Najčešće indikacije za primjenu su zatvorene povrede mekih tkiva i kostiju, akutna zapaljenja, hematomi, gama spastičnost kod oštećenja centralnog motornog neurona. Najčešće služi kao uvodna procedura za kineziterapiju.

Terapija ultrazvukom

Terapija ultrazvukom sastoji se od primjene ultrazvučne energije u svrhu liječenja. Najprikladnijom se pokazala frekvencija od 800 do 1000 kHz. Spada u grupu fizikalnih agenasa koji djeluju u dubini i mogu povećati temperaturu tijela 3–5 cm u dubinu bez zagrijavanja kože i potkožnog tkiva. Biofizikalni učinci koji proizlaze iz interakcije ultrazvuka

s tkivom su termalni (nastaju zbog sposobnosti ultrazvuka da povećava temperaturu tkiva) i netermalni (pripisuju se mehanizmima različitih od onih koji povisuju temperaturu tkiva).

Nakon primjene ultrazvuka, prag bola obično se povećava. Iako mehanizam smanjenja bola nije jasan, stvaranje topline ultrazvukom može djelovati kao suprotan podražaj. Manifestiran je toplinskom aktivacijom debelih vlakana ili promjene odgovora na podraživanje receptora bola – slobodnih nervnih završetaka. Prema Jajiću, analizirano je više studija koje su prezentirale terapijski učinak ultrazvuka u kombinaciji s drugim fizikalnim procedurama u različitim bolnim sindromima. U bolesnika s bolnim ramenom, snažniji analgetski efekt bio je u onih koji su primali ultrazvuk, nego onih koji su samo provodili kinezioterapiju. Studija u kojoj je ultrazvuk apliciran pacijentima s bolnim neuromom rezultirala je smanjenjem bola i poboljšanjem funkcije. Također, nekoliko studija govori o primjeni ultrazvuka u pacijenata s lumbalnim bolnim sindromom različite etiologije. Iako je u ovim stanjima vrlo često korišten, u literaturi ima malo dokaza koji potvrđuju ili opovrgavaju učinak ultrazvuka u liječenju tog kliničkog stanja. U jednoj studiji analiziran je terapijski efekt ultrazvuka ali i toplih obloga i masaže. Opaženo je da je površinsko zagrijavanje dalo bolje rezultate nego ultrazvuk. U drugoj studiji su analizirani pacijenti s hernijom invertebralnog diska nivoa od L4 do S2 uz tri različita postupka. U prvoj grupi primjenjivani su analgetici i odmor u krevetu, drugoj odmor u krevetu i placebo ultrazvuk, trećoj ultrazvuk i odmor u krevetu. Grupa liječena ultrazvukom imala je najbolje rezultate s najvećim poboljšanjem inklinacije i reklinacije trupa, Lasegueova testa i analgetskim efektom.

U praksi je korisna primjena ultrazvuka prije kinezioterapije jer se analgetičkim i relaksirajućim efektom ultrazvuka omogućuje veća i bezbolnija pokretljivost (slika 5). Toplotne procedure i dijadinamske struje često se kombiniraju s primjenom ultrazvuka. Budući da sve procedure djeluju analgetski i na relaksaciju mišića, postoji mogućnost da se ukupni učinak poveća. Metoda unošenja lijekova kroz kožu ultrazvukom naziva se *ultrasonoforeza*. Zasniva se na djelovanju ultrazvuka tako da se povećava propusnost kože i ćelijskih membrana, što omogućuje unošenje u kožu različitih lijekova. Za razliku od jonoforeze, nije potrebno poznavanje jonskog stanja lijeka. Ovdje se koristi visokofrekventna ultrazvučna energija koja potiskuje molekule lijeka kroz kožu i neinvazivna je metoda. Najčešće se koriste hidrokortizon, salicilati, lidokain i nesteroidni antiinflamatorni lijekovi. Na taj način postiže se dodatni analgetski i antiinflamatorni učinak.



Slika 5. Terapijska primjena ultrazvuka

Terapija laserom

Laser predstavlja skraćenicu početnih slova engleskog naziva (*light amplification by stimulated emission of radiation*). Rad lasera vezan je za svojstvo svjetlosti i elektromagnetskog zračenja. Predstavlja primjenu usmjerene monohromatske, koherentne svjetlosne energije u svrhu liječenja. Laseri koji se koriste u medicini dijele se na one koji imaju visoku snagu, zovu se *hot laseri* i koriste u hirurgiji. Laser male snage ili hladni (*cold*), ili mekani (*soft*) se upotrebljava u fizikalnoj medicini i rehabilitaciji kao terapijsko sredstvo. Spadaju u tzv. biostimulativne lasere. Laser u manjim dozama (90 mW) djeluje na smanjenje bola. Drugi učinak je stvaranje toplote u tkivima, kao npr. neuropatskom tkivu, u tkivu koje zahvataju izvanzglobni reumatizam, kod degenerativne bolesti, u zacjeljivanju rana mekih tkiva. Novija istraživanja upućuju na to da laser stimulira sintezu kolagena, utiče na sintezu DNA, poboljšava oštećenu funkciju nervnog tkiva, utiče na ćelijska zbivanja, stimulira imunološki sistem i smanjuje upalu.

Iako su terapijski učinci lasera nepobitni, zbog čega je u Evropi i Aziji u širokoj upotrebi, u Americi se još ne upotrebljava, osim u nekim područjima. *Food and Drug Administration* (FDA) ne dopušta upotrebu laserskog liječenja u Americi. I dalje se rade istraživanja na mehanizmu djelovanja lasera, ali svi se slažu da je mehanizam djelovanja fotohemijske prirode

i ne spada u termoterapiju. Akutni i hronični bol je važna indikacija za primjenu lasera i to neposredno stimulacijom preko mjesta disfunkcije ili na zglob. Laseroterapijom se zarastanje rana postiže brže, koristan je kod traume mekog tkiva, upalnih i degenerativnih reumatskih bolesti. Zatim je indicirana primjena kod liječenja lumbalnog bolnog sindroma, glavobolje, upalnih i bolnih stanja vanzglobnog reumatizma. Važna je primjena lasera u regeneraciji nervnog tkiva nakon bolesti i traume. Terapijski utiče kod liječenja infekcije *herpes simplex* virusom i bakterijskih infekcija. Potreban je oprez pri rukovanju da laserske zrake ne bi dospjele u područje oka zbog oštećenja rožnjače i mrežnjače. U tu svrhu neophodno je nošenje zaštitnih naočara za ljekara i pacijenta.

Magnetoterapija

Podrazumijeva terapijsku primjenu statičkog ili pulsirajućeg magnetskog polja u svrhu liječenja. Fiziološko djelovanje pulsirajućeg elektromagnetnog polja na organizam ispoljava se kroz primarne i sekundarne efekte. Primarno, ono svojim oscilacijama omogućava gibanje ćelijske membrane. To uvjetuje jaču izmjenu hranljivih materija i pozitivnu promjenu parcijalnog pritiska kisika. Posljedično dolazi do ubrzanja regeneracije bolesnog tkiva. Stvara se električni potencijal u mišićnom, nervnom i vezivnom tkivu. Hiperpolarizirajuće djelovanje magnetoterapije važan je faktor u kontroli bola jer povećava prag za njegov osjet. Dolazi do poboljšanja metabolizma, reaktivacije iscrpljenih ćelija s poboljšanjem dovoda kisika. Ispoljava se pozitivan učinak na autonomni nervni sistem. Poboljšava se cirkulacija zbog dilatacije prekapilarnih sfinktera. Poboljšava se iskorištenost kisika iz eritrocita. Poboljšana je reparacija koštanog tkiva, neposredno djelovanje na ćelije hrskavice zgloba, stimulacija fibroblasta i ubrzavanje cijeljenja rana. S obzirom na navedene učinke, indikacije su brojne. Prije svega, za postizanje analgetskog efekta i liječenje bolesti praćenih bolom. Korisna je u rehabilitaciji nakon traume, cerebralnog infarkta, u prevenciji oboljenja (osteoporoza), poboljšanju oksigenacije tkiva i cirkulacije, stimulacije metabolizma i imunološkog odgovora, ubrzanju regeneracije, stabilizaciji psihe. U oko do 20% pacijenata s bolnim stanjima, bol se pogoršava u prvim danima primjene. To je tzv. fenomen inicijalne egzacerbacije. Nakon nastavka liječenja, bol se postepeno smanjuje i nestaje. Fenomen početnog pogoršanja upućuje na dobru prognozu liječenja.

Elektroterapija

Elektroterapija se bavi primjenom raznih vrsta električne struje u svrhu liječenja. Ona predstavlja i dio elektromedicine, koja se bavi proučavanjem i primjenom, dijagnostičkom i terapijskom električne energije u medicini.

Prema frekvenciji električne struje koju koristi, govorimo o:

- terapijskoj primjeni jednosmjerne galvanske struje;
- primjeni niskofrekventnih struja (dijadinamske i eksponencijalne struje);
- primjeni srednjefrekventnih struja (interferentne struje);
- terapijskoj primjeni visokofrekventnih struja (kratkotalasna dijatermija, ultrakratkotalasna dijatermija, mikrotalasna dijatermija).

Djelovanje svake od navedenih struja, u zavisnosti od njezinih specifičnosti, ispoljava se na ljudski organizam kroz primarno fizičko i sekundarno fiziološko djelovanje.

Terapijska primjena jednosmjerne – galvanske struje. Jednosmjerna struja predstavlja oblik električne energije koja u određenom vremenskom intervalu ne mijenja tok. Ako se pri tome ne mijenja ni intenzitet ni napon, tada govorimo o konstantnoj jednosmjernoj struji, tj. o galvanskoj struji. Pored primarnog djelovanja na organizam, koji je jonski, sekundarno ili fiziološko djelovanje ispoljava se u modulaciji bola, promjeni tonusa vazomotora, mišićnog tonusa, trofike i metabolizma. Analgetski učinak nastaje iz dva razloga. Prvo, zbog porasta ili normalizacije pH vrijednosti nekog medija što smanjuje podražljivost nociceptora i tako nestaje bol. Drugo, galvanska struja djeluje direktno na simpatičke nerve koji su odgovorni za odvođenje bola. Analgetski učinak nastaje podjednako ispod katode i anode. U specijalne oblike primjene galvanske struje spada elektroforeza lijekova. Ona podrazumijeva transkutano unošenje lijekova pomoću galvanske struje. Prodiranje medikamenta u kožu nije duboko i to je, u suštini, lokalni, intradermalni oblik aplikacije lijeka. Medikamenti bivaju deponirani u koži, što omogućuje postepenu apsorpciju a time i produženo djelovanje. U slučaju bola, kao vodećeg simptoma, mogu se davati lidokain, salicilati, nesteroidni antiinflamatorni lijekovi. U mnogim primjerima nastaje smanjenje bola i drugih upalnih simptoma, povećava se obim pokreta, smanjuje spazam i povećava mišićni tonus. Često se takvi rezultati ne postižu odmah.

Terapijska primjena niskofrekventnih struja. Potrebno je spomenuti značaj primjene niskofrekventnih struja, odnosno procedura elektrostimulacije u borbi protiv bola – elektroanalgezija. Najčešće se koriste niskofrekventne struje – dijadinamičke struje i njihova

kombinacija s ultrazvukom, transkutana električna stimulacija nerva (TENS) i elektroakupunktura

Neurofiziološka osnova elektroanalgezije

Bazira se na postojanju dvaju sistema inhibicije bola:

1. spinalni – u predjelu zadnjih rogova kičmene moždine (*substantia gelatinosa*) – presinaptički sistem inhibicije bola, koji preko inhibitornih neurona kontrolira proliv aferentnih nociceptivnih impulsa;
2. supraspinalni centralni inhibitorni sistem u određenim arealima sive moždane supstance.

Djelovanje spinalnog sistema inhibicije bola temelji se na „gate control“ teoriji, tzv. „teoriji kontrole ulaza“ po Melzacku i Wallu. U zadnjim korijenima kičmene moždine u *supstaciji gelatinozi* postoje inhibitorni neuroni koji mogu da presinaptički spriječe prenošenje bolnih impulsa na transmisione neurone (T-neurone) koji predstavljaju drugi neuron puta za bol. Preko njih bol se prenosi supraspinalno, te se na taj način osigurava percepcija bola.

Uvjet za inhibiciju bola na spinalnom nivou je ekscitacija inhibitornih neurona impulsima koji sa periferije dopijevaju debelim mijeliniziranim, brzoprovodećim nervnim vlaknima tipa A-beta, koja potječu iz mehanoreceptora. Bolni (nociceptivni) impulsi iz slobodnih nervnih završetaka provode se preko tankih, slabomijeliniziranih, sporoprovodećih nervnih vlakana tipa A-delta i nemijeliniziranih vlakana tipa C. S obzirom na to da se nociceptivni impulsi sporo provode, kada dopiju do zadnjih rogova, nailaze na „zatvoren ulaz“. Do toga je došlo djelovanjem inhibitornih neurona *supstancije gelatinoze*, a pod djelovanjem impulsa koji su dospjeli u zadnje robove preko brzih vlakana tipa A-beta.

Ovo „rivalstvo“ različitih nervnih vlakana u sprovođenju impulsa osigurava inhibiciju supraspinalne propagacije bola.

Supraspinalni centralni sistem za inhibiciju bola predstavljen je peptidima (opioidima) koje stvara organizam. To su endorfini i enkefalini. Oni se vezuju za opijatne receptore i sprečavaju percepciju bola. Ovim receptorima je bogata periakveduktalna i periventrikularna siva moždana masa.

Do stimulacije centralnog inhibitornog sistema za bol može doći draženjem mozga preko implantiranih elektroda ali i direktnom primjenom elektrostimulacije na periferiji

(elektrostimulaciona analgezija). U oba slučaja, stvaraju se peptidi – beta-endorfini, koji preko silaznih puteva zatvaraju „ulaz“ u zadnjim rogovima kičmene moždine.

Transkutana električna nervna stimulacija (TENS) je široko primjenjivana neinvazivna metoda elektrostimulacije, pomoću koje se efikasno može suprimirati bol u akutnim i hroničnim bolnim sindromima. Elektrode se postavljaju na bolna mjesta ili zahvaćeni segment i povezuju za stimulator.

Klinička primjena TENS-a je najčešća u akutnim bolnim stanjima kod postoperativnog bola, bola nakon hirurških zahvata na lokomotornom aparatu, bola ginekološkog porijekla i orofacijalnog bola. Koristi se kod hroničnog bola, prije svega, kod križbolje, artritisa, kod podsticanja osteogeneze kod nesraslih prijeloma, bola neurogenog porijekla. Također, nalazi svoju primjenu kod cirkulatornih poremećaja, pektoralne angine i glavobolje. Istraživanja ističu da djelotvorna analgezija kod hroničnih bolova može biti ograničena razvojem tolerancije na TENS ako se svakodnevno upotrebljava u istoj frekvenciji, intenzitetu i trajanju impulsa. Za učinkovitost je bitan odabir mjesta elektroda, dnevno trajanje tretmana i dužina upotrebe. Novi dokazi sugeriraju da TENS može biti koristan za ljude s fibromialgijom i povredom kičmene moždine. Sistemski članci sugeriraju da je TENS, kada se primjenjuje odgovarajućim intenzitetom, učinkovit za postoperativni bol, osteoartritis, bolnu dijabetičku neuropatiju i neka akutna stanja bola. Elektroakupunktura podrazumijeva elektrostimulaciju preko metalnih igala zabodene u akupunkturne tačke tijela. Ova metoda koristi se u svrhu akupunkturne analgezije (anestezije) i akupunkturne terapije. Ovdje se radi o hiperstimulacijskoj analgeziji čiji je mehanizam nastanka vrlo sličan onom pri upotrebi TENS-a.

Terapijska primjena dijadinamskih struja. Od niskofrekventnih impulsnih struja vrijedno je spomenuti dijadinamske struje, koje se nazivaju još i moduliranim, galvanosinusnim i Bernardovim strujama. Najvažniji terapijski učinci njihovom primjenom su analgetski efekt, smanjenje otoka i upale, povećanje mišićne kontrakcije i lokalne cirkulacije, te ubrzavanje zarastanja tkiva. Smanjenje bola nastaje aktivacijom mehanizma bola i podraživanjem supresora bola, supresijom encefalinergičkog bola, uklanjanjem histamina koja podražava nervne završetke. Dijadinamske struje dovode se na mjesto primjene elektrodama. Za liječenje lokaliziranog bola smještaju se ili na bolno područje ili se jedna elektroda smješta na bolno područje, a druga distalno. Kod bolnih zglobova elektrode se postavljaju poprečno. Postoji primjena po bolnim tačkama koje su lokalizirane na tipičnim mjestima. Najprije se djeluje na

mjesto najjačeg bola, bolnu tačku prvog reda, zatim drugog, trećeg, to je tzv. lov na bolne tačke. Primjenjuje se kod entezopatije, entezitisa, epikondilitisa, neuralgije.

Sljedeći način primjene je na bolnim tačkama duž zahvaćenog nerva. Elektrode se postavljaju duž zahvaćenog nerva. Naprimjer, kod lumbosakralne neuralgije, elektrode se postavljaju na Valleixove bolne tačke.

Interferentne struje. Spadaju u srednjefrekventne struje s vrlo sličnim fiziološkim djelovanjem kao kod niskofrekventnih struja, prije svega dijadinamskih. Prednost interferentnih struja je što izazivaju jaču hiperemiju u dubini. Imaju izražen analgetski efekt, povećavaju nadržljivost motornih nerava i mišića. Izazivaju hiperemiju kože i dubljih tkiva, djeluju spazmolitički. Smanjenje bola nastaje djelovanjem na mehanizam njegova ulaska kroz „glavna vrata“ podraživanjem silaznog supresijskog sistema za bol neposredno, blokiranjem aktivnosti nociceptora i uklanjanjem iz oštećenog područja supstance koja podražuje nervne završetke. Pri akutnim stanjima, ne primjenjuju se interferentne struje, osim iznimno. Glavne indikacije su bolesti praćene bolom i hronična stanja. To su, uglavnom, sve reumatske bolesti, posebno izvanzglobni reumatizam i degenerativne bolesti zglobova i kičme. Primarno, vertebrogeni i vertebrogeni bolni sindromi. Prednost u odnosu na ostale procedure je što metalni predmeti u tijelu nisu kontraindikacija jer, za razliku od galvanske struje, stalno mijenjaju smjer. Osim toga, ne stvaraju elektrolizu i ne postoji opasnost od oštećenja tkiva.

Terapijska primjena visokofrekventne struje (VF). Terapijska primjena visokofrekventne struje obuhvata primjenu električnog i magnetskog polja naizmjenične struje visoke frekvencije (kratkotalasna dijatermija) kao i primjenu elektromagnetskih talasa (mikrotalasna dijatermija). VF struja predstavlja specifičan oblik termoterapije u okviru kojeg se koristi toplota koja nastaje pretvaranjem (konverzijom) elektromagnetne energije koju su tkiva apsorbirala. Toplota stvorena na ovaj način u organizmu naziva se endogenom toplotom, za razliku od egzogene toplote, kojom se djeluje spolja na kožu.

Sekundarno fiziološko djelovanje uvjetovano je primarnim fizičkim djelovanjem, odnosno termičkim efektom endogene toplote, koja nastaje lokalno usljed apsorpcije VF energije. Fiziološka djelovanja izražena su na nervni sistem kroz analgetičko i sedativno djelovanje, kao i povećanjem brzine provodljivosti perifernih nerava, potom, na cirkulaciju, mišiće i vezivno tkivo, metabolizam i enzimsku aktivnost, imuni sistem. Treba izbjegavati jako zagrijavanje kod akutnih upalnih procesa jer postoji mogućnost nekroze tkiva zbog upalne reakcije već

postojećeg akutnog upalnog procesa. Indikacije za primjenu su široke i obuhvataju brojna oboljenja i povrede kod kojih je indicirana primjena toplote.

Manuelna medicina u tretmanu bola

Predstavlja medicinsku disciplinu koja direktnim kontaktom (najmanje jedne ruke) na zglob rješava poremećaje pokretljivosti te posljedičnog bolnog sindroma (onoga koji je izazvala neadekvatna pokretljivost zgloba uz izostanak izrazitih patoloških promjena strukture). Manuelna medicina je još jedan uspješan način liječenja sindroma bola. Koriste se mobilizacijski ili manipulacijski postupci.

Manipulacijom se postižu dva efekta.

1. Ponovno se uspostavlja mobilnost i „igra zgloba“ (pasivna elastičnost).
2. Pozitivan učinak na refleksne pojave koje je izazvao funkcionalni blok (nedostatak pasivne elastičnosti). Nestaju patološke promjene zgloba (grč mišića, otok, tvrdoća kože) ili refleksno po pripadajućem dermatomu (mišićne bolne tačke, periostalni bol, radikularno širenje) ili visceralni bol u odgovarajućem organu.

Najčešći razlozi za nastanak funkcijske blokade kičmenog stuba su:

- savremen način života koji dovodi do čestih jednostrano forsiranih pokreta, koji uzrokuju mišićnu neravnotežu i smanjenje ukupnog kretanja i statičko preopterećenje;
- trauma: može biti posljedica nagle kratkotrajne egzogene sile ili mikrotraume; dolazi do poremećaja zglobne funkcije;
- promjene refleksne prirode (u segmentu); visceralne bolesti koje stvaraju nociceptivne stimuluse, koji uzrokuju refleksni spazam u mišiću (refleksna mišićna odbrana) posebno u dubokim strukturama m. erektor spine; refleks fiksira motorni vertebrogeni segment i ako dovoljno dugo traje nastaje funkcijska blokada.

Karakteristika ovih blokada je njihova pojava pri akutizaciji unutarnjih bolesti. Danas se više zna o uticaju unutarnjih organa na kičmu nego obratno.

Indikacije za manipulaciju su svi slučajevi gdje postoje smetnje mobilnosti zglobova, a ne postoji neka od kontraindikacija. Kontraindikacije su sistemske i relativne. Neke od važnih sistemskih su tumori s metastazama, nesrasle frakture, teška osteoporoza, voluminozne hernije diska. U relativnim kontraindikacijama to je akutni bol (bolesnik ne može zauzeti relaksirani položaj), akutne upale zgloba, neiskustvo osobe koja manipulira.

Masaža

Označava sistem mehaničkog djelovanja trenja (*friction*), glađenja (*effleurage*), lupkanja (*tapotment*), gnječenja (*petrissage*), vibracija (*vibration*), protezanja i sl. na različite dijelove tijela u svrhu liječenja. Naziva se i masoterapijom (grč. *masein* – *gnječenje*, *therapeia* – *liječenje*), odnosno liječenje masažom. Kroz historiju pa do danas masaža je oblik liječenja pri kojem dodir i toplina ljudske ruke pomažu u smanjenju bola. Razvojem fiziologije danas se zna da se na taj način izazivaju refleksni fenomeni. Oni djeluju s površine tijela u unutrašnjost i time reduciraju bol koji je uzrokovala bolest unutarnjih organa ili lokomotornog aparata. Danas su u upotrebi brojne tehnike, a najčešće u upotrebi su:

- klasična masaža, čine je osnovni zahvati glađenje, gnječenje, trljanje i vibracija;
- limfna drenaža – djeluje na tkivne edeme istiskujući nakupljenu, nedreniranu limfu iz kože i potkožnog tkiva;
- miofascijalna masaža predstavlja jedinstvo masaže vezivnog tkiva i trakcije radi posturalnih korekcija;
- masaža vezivnog tkiva djeluje na hronične bolesti unutrašnjih organa;
- tuina masaža djeluje preko akupunkturnih tačaka i energijskih meridijana (tradicionalna kineska medicina); Shiatzu masaža je japanska varijanta Tuina masaže

Pod djelovanjem masaže poboljšava se venska i limfna drenaža i ubrzava resorpcija eksudata.

Djelujući na nervne završetke, dolazi se do smanjenja bola i preko ushodnih senzitivnih puteva djeluje na CNS, umirujuće, odnosno, sedativno.

Poboljšava se kožno disanje, kao i rad lojnih žlijezda. Potkožno masno tkivo kod dubokog efekta postaje elastičnije i poboljšava se njegova kontraktilnost. Poboljšava se diureza, smanjuje opći zamor.

Trakcija

Naziva se još i ekstenzijom ili distrakcijom. Predstavlja pasivnu kineziterapijsku metodu koja se sastoji u istezanju određenih dijelova tijela primjenom mehaničke sile. Stvara osjećaj olakšanja pritiska u zglobovima i pokušava odvojiti pršljenove i rastegnuti okolna meka tkiva. Literatura potvrđuje da trakcija isteže kičmu, mišiće, ligamente, povećava intervertebralni prostor, zglobne površine intervertebralnih zglobova i intervertebralne otvore. Te promjene dovode do relaksacije paravertebralnih mišića, do smanjenja izbočenja herniranog diska i

smanjenja pritiska na korijen spinalnog nerva u području intervertebralnog otvora. To rezultira analgetskim efektom. Rezultati primjene prvenstveno se ogledaju u analgetskom efektu. Primjenjuje se kod diskoradikularnog konflikta, zglobnog bola, degenerativne bolesti zgloba u subakutnoj fazi, diskogenog bola, kompresivnih fraktura u hroničnom stadiju, spazma paravertebralne muskulature.

Akupunktura u tretmanu bola

Akupunktura se koristi finim, tankim iglama, koje se ubadaju kroz kožu na različite tačke na tijelu u svrhu liječenja svih bolesti. Stimulacija iglama pomaže fiziološku regulaciju mehanizama tijela i dovodi do ozdravljenja. Ubraja se u tradicionalni oblik liječenja koji se počeo primjenjivati u Kini prije više od 2500 godina. Akupunktura primijenjena za postizanje analgezije dobro je istražena u medicini. Dokazane su dvije vrste analgetskog učinka. Jedan je ovisan o endorfinu koji se stvara ručnim ubodom igle ili električnom stimulacijom niske frekvence i visokog intenziteta. Djelovanje nastupa postupno, vrh učinka je oko 30 min nakon aplikacije igle i traje nekoliko sati. Liječenje većim intenzitetom daje bolji rezultat. Kumulativni učinci nastaju nakon nekoliko aplikacija i praćeni su sistemskom reakcijom. Druga vrsta akupunkturne analgezije zavisna je o monoaminu koji se stvara električnom stimulacijom visoke frekvencije i relativno visokim intenzitetom. Pri tome, analgezija nastaje brzo lokalno i opće. Poznata je i stimulacija mozga akupunkturom koja podražava nervna vlakna (tip II i tip III) u mišićima koji prenose osjetne impulse u kičmenu moždinu i aktiviraju tri nivoa: kičmenu moždinu, srednji mozak i hipotalamično-hipofizni sistem za postizanje analgetskog učinka.

Analgetski učinak primjenom akupunkture u miofascijalnom bolu također je potvrđen. Sindrom miofascijalnog bola neuropatskog je porijekla. Praćen je senzomotornom ili autonomnom manifestacijom. Manifestiran je tegobama kao što su hipersenzitivnost, vazomotorne promjene, hiperhidrozom i sl. Liječenje se sastoji u tome da se u neuropatskoj disfunkciji oslobodi spazam mišića, naročito duboke paraspinalne muskulature i desenzibilizacije zahvaćenih nerava koji su zahvaćeni stimulacijom refleksa.

Skraćenice

VAS – vizuelno-analogni skala

TENS – transkutana električna nervna stimulacija

Literatura

1. Babić Naglić Đ. Treatment of Musculoskeletal Pain Klinički pristup liječenju boli / A Clinical Approach to the Treatment of Pain Medicus 2014;23 (2):111–116
2. Comeford MJ, Mottram SL, Movement and stability dysfunction – contemporary developments. Manual Therapy. Vol. 6, Issue 1, 2001: 15–26.
3. Jajić I., Jajić Z. Fiziologija bola. U: Fizikalna i rehabilitacijska medicina: osnove i liječenje. 106–119. Medicinska naklada, Zagreb, 2008.
4. Jajić I., Jajić Z. Načini liječenja. U: Fizikalna i rehabilitacijska medicina: osnove i liječenje. Medicinska naklada, Zagreb, 129–336. 2008.
5. Jevtić M. Fizikalna medicina. U: Fizikalna medicina i rehabilitacija 35–104. Univerzitet u Kragujevcu. Medicinski fakultet, 1999.
6. Jukić M., Husedžinović I., Kvolik S., Majerić Kogler V., Perić M., Žunić J. Klinička anestezija. Zagreb: Medicinska naklada; 2013. 1034–5.
7. Li C L, Bombardier. Physical Therapy Management of Low Back Pain: An Exploratory Survey of Therapist Approaches Physical Therapy, Vol. 81, Issue 4. 1018–1028, <https://doi.org/10.1093/ptj/81.4.1018>. Published: 01 April 2001
8. Lotze M, Moseley G. L. Theoretical Considerations for Chronic Pain Rehabilitation. Physical Therapy.2015; 1316–1320.
9. Majerić Kogler V., Frković V., Kvolik S., Perković M., Kopic D., Pavičić Perković S., Elezović N., Butković D., Fingler M., Lončarić Katušin M. Smjernice za liječenje akutne boli. BOL, Glasilo Hrvatskoga društva za liječenje boli, Vol. III, broj 6. 1–68, 2013.
10. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a nerve theory. Science 1965; 150: 981
11. Nedvidek B. Fizikalna medicina. U: Osnovi fizikalne medicine i medicinske rehabilitacije 4–84. Univerzitet u Novom Sadu. Medicinski fakultet, 1986.
12. Pergollizi V. J, LeQuang J, Rehabilitation for Low Back Pain: A Narrative Review for Managing Pain and Improving Function in Acute and Chronic Conditions. Pain Ther.2020 9:83–96

13. Persoli-Gudelj M. <https://www.vasezdravlje.com> › bolesti-i-stanja › Klasifikacija i kvantifikacija boli, 2010.
14. Persoli-Gudelj M., Lončarić-Katušin M., Mišković P. Bol i smjernice za suzbijanje boli pri kroničnoj rani. *Acta Med Croatica.* 70. 2016; 53–7.
15. Rudin J N., MD. Chronic pain rehabilitation: Principles and practice. *Wisconsin Medical Journal* 2001; (100): 36–43.
16. Schnurrer-Luke-Vrbanić T. Evaluation of pain and local pharmacological pain treatment in rheumatology. *Reumatizam* 2016; 63 (Suppl 1):31–38.
17. Smolec O., Uglešić P., Pećin M., Toholj B., Radišić B., Dobranić M., Ilijevska K., Milošević Ž., Manojlović A., Lipar M. Neurofiziologija boli u kirurških pacijenata. *Veterinarska stanica* 52 (2), 209–221, 2021.
18. Steven S. Focused Review of Interdisciplinary Pain Rehabilitation
19. Programs for Chronic Pain Management. *Curr Pain Headache Rep.* 2012. 16:147–152
DOI 10.1007/s11916-012-0252-4
20. Škrbić R, Stojaković N, Pilipović-Broćeta N, Lakić B. Terapija bola. *Farmakoterapijski vodič u porodičnoj medicini. Udruženje kliničkih farmakologa Republike Srpske* str.12-13, 42–43. 2019.
21. Vanderstraeten G.G, Willem M, Kaymak B. Physical modalities in musculoskeletal disorders: evidence-based. *Fiz. rehabil. med.* 2008; 22 (1-2): 11–24