

# Osnovni principi liječenja kronične boli lijekovima

---

Majić, Višnja

Master's thesis / Diplomski rad

2014

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:887166>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-12**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Višnja Majić**

**Osnovni principi liječenja kronične  
boli lijekovima**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2014.**

*Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod vodstvom prof.dr.sc. Mladena Perića, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.*

## **Osnovni principi liječenja kronične boli lijekovima**

**Višnja Majić**

### **Sažetak**

Bol se definira kao neugodan emocionalni i osjetni doživljaj povezan sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva ili je opisana u vrijeme takvog oštećenja. Kronična bol je ona koja traje dulje od 3 do 6 mjeseci. Danas zahvaća znatan broj populacije i predstavlja velik zdravstveni problem. Sama patogeneza kronične boli nije do kraja razjašnjena. Smatra se da je posljedica različitih neuroplastičnih procesa, posebice centralne senzitacije, fenomena hiperekscitacije centralnih neurona zbog repetitivnog podražaja od strane aferentnih neurona. Kronična bol se javlja u raznim stanjima te može biti maligne i nemaligne etiologije.

Za liječenje kronične boli danas se u najvećoj mjeri koriste lijekovi. Liječenje se najčešće planira prema trostupanjskoj ljestvici Svjetske zdravstvene organizacije. U prvom stupnju indicirana je primjena neopioidnih analgetika (paracetamol, NSAID, acetilsalicilna kiselina) no ako bol ne popušta, prelazi se na sljedeći stupanj koji uključuje slabe opioide (kodein, tramadol, pentazocin...) u kombinaciji sa ili bez neopioidnih analgetika. Završni, treći stupanj, uključuje primjenu jakih opioida (morfin, fentanil, buprenorfin...) također u mogućoj kombinaciji sa neopioidnim analgeticima. Kroz cijelu shemu terapije mogu se uključivati adjuvantni lijekovi iz skupina antikonvulziva, antidepresiva, lokalnih anestetika i kortikosteroida.

**Ključne riječi:** kronična bol, neuroplastičnost, ljestvica SZO, opiodi

## **Basic principles of drug treatment of chronic pain**

**Višnja Majić**

### **Abstract**

Pain is defined as an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage. Pain that persists longer than 3 to 6 months is considered chronic pain. Chronic pain affects a large amount of the world population and it is an extensive public health problem. Pathogenesis of chronic pain is still not completely clarified. It is considered to be the result of different neuroplastic processes, especially central sensitization, a phenomenon of hyperexcitation of central neurons caused by a repetitive stimulus from afferent neurons. Chronic pain occurs in various conditions, and can be of malignant or non-malignant etiology.

Drugs are largely used for chronic pain treatment. The treatment is usually planned according to the WHO's three step ladder. In the first stage nonopioid analgesics are indicated (paracetamol, NSAID, acetylsalicylic acid) but if the pain persists the therapy proceeds to the second stage involving weak opioids (codeine, tramadol, pentazocine...) in combination with or without non opioid analgesics. The last, third stage, involves usage of strong opioids (morphine, fentanyl, buprenorphine...) in combination with non opioid analgesics. Through the whole therapy scheme adjuvant drugs may be used, such as anticonvulsants, antidepressants, local anesthetics and corticosteroids.

**Keywords:** chronic pain, neuroplasticity, WHO pain ladder, opioids

# Sadržaj

<b>1</b>	<b>Uvod</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Bol</b>	<b>2</b>
2.1	Periferne sastavnice puta boli . . . . .	2
2.1.1	Nociceptori . . . . .	2
2.1.2	Periferna senzitacija . . . . .	4
2.1.3	Periferna živčana vlakna uključena u osjet boli . . . . .	7
<b>3</b>	<b>Spinalni mehanizmi i njihova modulacija</b>	<b>9</b>
3.1	Nadzor nad dorzalnim rogom- uzlazna i silazna regulacija . . . . .	9
3.2	Teorija nadziranog ulaska . . . . .	11
<b>4</b>	<b>Funkcionalna anatomija sustava za bol</b>	<b>12</b>
4.1	Prijenos boli s područja tijela . . . . .	12
4.2	Prijenos boli s područja lica . . . . .	14
<b>5</b>	<b>Kronična bol</b>	<b>16</b>
5.1	Etiologija kronične boli . . . . .	16
5.2	Mehanizam nastanka . . . . .	17
5.3	Dijagnostika kronične boli . . . . .	18
5.4	Liječenje kronične boli . . . . .	21
5.4.1	Prvi stupanj liječenja kronične boli . . . . .	23
5.4.2	Drugi stupanj liječenja kronične boli . . . . .	26
5.4.3	Opijati i opioidi . . . . .	26
5.4.4	Treći stupanj liječenja kronične boli . . . . .	29
5.4.5	Pomoćni lijekovi za liječenje boli- adjuvanti . . . . .	32
<b>6</b>	<b>Zaključak</b>	<b>36</b>
<b>7</b>	<b>Životopis</b>	<b>38</b>
	<b>Literatura</b>	<b>39</b>

# 1. Uvod

Bol je univerzalno ljudsko iskustvo nužno za zaštitu organizma od oštećenja, fiziološki simptom koji upozorava na to da će nastati ili su nastali patofiziološki procesi koji mogu oštetiti organ te u konačnici organizam. Dakle, ima zaštitnu ulogu jer upozorava na nastalo ili moguće oštećenje tkiva.

Bol pomaže da održimo funkciju organa i organizma kao cjeline, ali bol (kronična) također može biti dosadna i uznemirujuća, jer remeti san, otežava kretanje, onemogućuje rad i izaziva patnju. Bol može umanjiti, oslabiti kvalitetu života i zato se moraju otkriti uzroci nastanka boli, putovi prijenosa bolnog podražaja, patofiziološka zbivanja u organizmu i načini liječenja boli. On svakako spada u negativne poticatelje, jer je neugodna, ograničavajuća, no ipak osjet boli kao takav iznimno nam je bitan za normalan život i funkcioniranje. Bol motivira pojedinca da se povuče iz štetnih situacija, da zaštiti oštećeni dio tijela, te sprječava slična iskustva u budućnosti.

Bol je uvijek subjektivna te se danas smatra i kao pet vitalni znak sve u svrhu naglašavanja kolika ja važnost boli kao simptoma. Osim što uzrokuje zdravstvene, psihičke i fizičke poteškoće, bol značajno utječe i na gospodarske prilike pojedinca i društva u cjelini.

Dok se akutna bol s pravom najčešće smatra simptomom bolesti ili ozljede, kronična i učestala bol specifični je zdravstveni problem i zasebna bolest. Kronična bol, ako je prisutna u pojedinca, utječe na fizičke i psihosocijalne funkcije koje znatno narušavaju kvalitetu života.

Cilj ovog preglednog rada je u sažetim crtama prikazati način nastanka, prijenosa i integracije bolnih informacija, s posebnom pažnjom na kroničnu bol te načine kojima znanost i medicinska struka danas raspoložu u smanjenju ili potpunom uklanjanju ovog neugodnog i na opasnost upozoravajućeg osjeta, ograničavajući se na lijekove.

## 2. Bol

Prema definiciji Međunarodnog udruženja za proučavanje boli (engl. *International Association for the Study of Pain – IASP*) ona se definira kao neugodan emocionalni i osjetni doživljaj povezan sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva ili je opisana u vrijeme takvog oštećenja. Ona je prije svega subjektivan simptom povezan s mogućim organskim, ali i psihološkim uzrocima.

Postoji nekoliko kategorizacija boli. Možemo je podijeliti prema trajanju (akutna, kronična), lokalizaciji (površinska (somatska), duboka (visceralna)) te prema uzroku zbog kojeg dolazi do nastanka boli (upalna, neuropatska, bol kod maligne bolesti...). Percepcija i doživljaj boli vrlo je individualan i na njega utječu brojni faktori koji mogu mijenjati njen intenzitet. Bez obzira na uzrok, trajanje ili lokalizaciju, u moduliranju sudjeluju iste anatomske strukture kojima impuls putuje od periferije do središta za integraciju boli u višim živčanim strukturama. U daljnjem tekstu bit će ukratko opisane sve sastavnice puta boli.

### 2.1. Periferne sastavnice puta boli

#### 2.1.1. Nociceptori

Ozljeda tkiva uzrokovana bilo patološkim procesom, upalom ili izazvana kirurškim zahvatom izaziva škodljiv podražaj koji dovodi do staničnog raspada i oslobađanja biokemijskih spojeva. Oni aktiviraju specijalne receptore- nociceptore koji mogu bit osjetljivi na toplinu, hladnoću, mehanički ili kemijski podražaj i najvažniji su element uključen u nastanku osjeta boli. Nociceptori su osjetne živčane stanice koje reagiraju na škodljive podražaje (lat. *noceo, nocere*= škoditi, oštećivati) što oštećuju tkivo (ili nagovještavaju oštećenje tkiva). U većini tkiva nociceptori imaju bitno viši prag za sve obične podražaje i aktiviraju ih uglavnom tek podražaji koji uzrokuju jasno oštećenje tkiva (Judaš i Kostović, 1997). No, jednom kad su aktivirani, ti receptori sve snažnije odgovaraju na sve snažnije podražaje i njihova adaptacija je slaba ili nikakva-



bol može trajati satima ili danima. Ostali kožni receptori na odgovarajuće podražaje reagiraju već pri relativno niskim intenzitetima (imaju niski prag), a kada intenzitet podražaja postane štetan ti se receptori inaktiviraju dok se nociceptori aktiviraju. To je ujedno i dokaz da bol nije posljedica presnažnog podraživanja običnih receptora, nego je posljedica podraživanja specifičnih receptora.

Kao i kod drugih osjetnih receptora tijelo nociceptora smješteno je u dorzalnom korijenu, trigeminalnom ili nodoznom gangliju, te šalje jedan ogranak na periferiju, a drugi u središnji živčani sustav. To su zapravo slobodni živčani završetci (neinkapsulirani) što bi ukratko značilo da nisu povezani ni s jednim konkretnim tipom stanica. Slobodni živčani završetci obilno se granaju na periferiji i završavaju u različitim tkivima bilo da se radi o intraepitelnim, subkutanim, muskuloskeletnim, visceralnim ili vaskularnim strukturama. Mnogi intraepitelni završetci su potpuno slobodni između epitelnih stanica (Hall i Guyton, 2011).

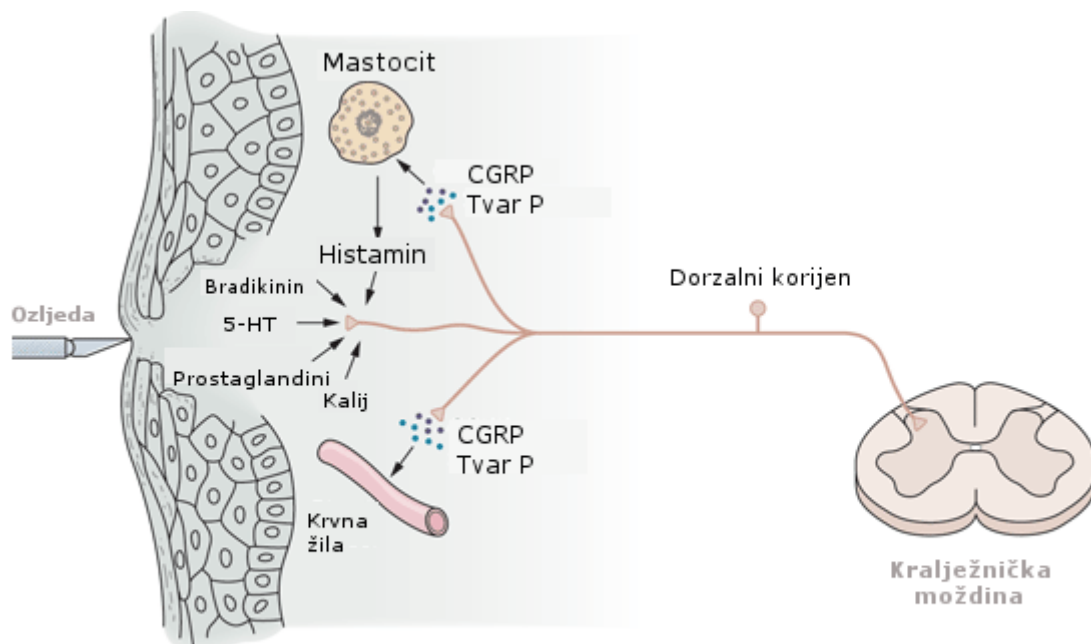
Nociceptori nisu univerzalno osjetljivi. Podijeljeni su nekoliko kategorija nociceptora s obzirom na njihov odgovor na mehaničke, toplinske i/ili kemijske podražaje nastale ozljedom, upalom i/ili tumorom tkiva ([www.neuroscience.uth.tmc.edu](http://www.neuroscience.uth.tmc.edu), 2014).

- A)** Kožni nociceptori mogu se podijeliti u još četiri podvrste bazirane na funkciji nociceptora. Prva vrsta su specifični nociceptori (*high threshold* mehanoreceptori). Ovi nociceptori odgovaraju samo na jako intenzivne mehaničke podražaje kao primjerice štipanje, rezanje ili rastezanje. Drugu vrstu čine toplinski nociceptori koji se aktiviraju na iste podražaje koji su prije navedeni s tim da reagiraju i na toplinske podražaje. Treća vrsta su kemijski nociceptori koji odgovaraju samo na kemijske spojeve, a četvrta vrsta su kožni nociceptori koji su nazvani polimodalnim nociceptorima, koji odgovaraju na podražaje jakog intenziteta (mehanički, toplinski i kemijski). Karakteristična odlika nociceptora je njihova tendencija da budu aktivirani i produljenom stimulacijom te na taj način mogu odgovoriti i na druge vrste podražaja koji primarno nisu izazivali njihovu aktivaciju.
- B)** Zglobni nociceptori nalaze su zglobnim kapsulama i ligamentima i svrstavaju se u skupinu *high threshold* mehanoreceptora, polimodalnih nociceptora i „tihih“ nociceptora.
- C)** Visceralni nociceptori obuhvaćaju skupine „tihih“ nociceptora, te onih koji reagiraju na mehanički pritisak, toplinu i kemijske podražaje. Nociceptori u visceralnim organima su razbacani i međusobno udaljeni i po nekoliko milimetara, a u nekim organima po nekoliko centimetara.

D) U koži i dubokom tkivu nalaze se „tihu“ (*engl. silent*) nociceptori ili „spavajući“ (*engl. sleep*) nociceptori. Oni u normalnim uvjetima ne odgovaraju na mehaničke podražaje, ali se aktiviraju potaknuti upalnim stanjima ili nakon ozljede tkiva. Jedno od mogućih objašnjenja njihove aktivacije je da kontinuirana stimulacija iz oštećenog tkiva snizuje njihov prag podražaja i tako potiče njihov odgovor. Aktivacija „tihih“ nociceptora mogla bi imati veliku ulogu u indukciji hiperalgezije, centralne senzitacije i alodinije.

### 2.1.2. Periferna senzitacija

Opažanje vanjskih signala putem osjetnih perifernih završetaka omogućeno je zbog specifičnih molekularnih sustava baziranih na sustavu ionskih kanala ili ligand - receptor mehanizama. Završeci su u mogućnosti odgovoriti na mnoge podražaje, a neki od njih mogu dosegnuti i samu jezgru stanice i tamo potaknuti prepisivanje gena. Isto tako podražaji neće dosegnuti središnji živčani sustav ukoliko ne zadovolje određene fiziološke pragove, a regulacija postoji i na razini senzornih ganglija. Periferni završeci su zbog toga „čuvari vrata“ (*engl. gatekeepers*) koji selektiraju, limitiraju ili pojačavaju ulazak živčanih signala u SŽS.



**Slika 2.1:** Periferna senzitacija  
(Barrett et al., 2010)

Podražaj-generirajuća funkcija nociceptora mijenja se ovisno o stanju tkiva, odnosno da li ono normalno, upaljeno, invadirano stranim tijelima, cijeli ili je nepravilno oštećeno. Te promjene funkcionalnog i citokemijskog fenotipa su posljedica postojanja membranskih receptora, ionskih kanala i transportera, G- proteina, kaskade sekundarnih glasnika (ciklički nukleotidi, kalcij, fosfatidil inozitol, dušični monoksid (NO), eikosanoidi) i različitih efektoru (kinaze, fosfokinaze) (Loeser i Bonica, 2001).

Oštećenjem tkiva i narušavanjem integriteta membrane unutarstanični se sadržaj oslobađa u međustanični prostor. Nakon početnog oštećenja uslijedi složeni proces upalne reakcije koji u područje ozljede unose dodatne tvari poput prostanglandina, tromboksana, leukotirena, serotonina, histamina, tvari P, bradikinina, vodikovih iona i brojnih drugih (slika 2.1). Na većinu tih tvari A  $\delta$  i C vlakna iznimno osjetljiva i pretpostavlja se da djeluju sinergistički (Jukić M, 2011).

Primarni aferentni neuron (bilo na svojem perifernom završetku, centralnom završetku, duž aksona ili na jezgri) može na različite načine potaknuti transmisiju podražaja prema središnjem živčanom sustavu:

#### **A) Brzo elektrofiziološko prenošenje putem ionskih kanala i akcijskih potencijala**

Membrane mehanoreceptora sadržavaju ionske kanale koji se aktiviraju na mehaničku silu povećavajući protok natrijevih i kalijevih iona. Akcijski potencijali nastaju kada natrij i kalij teku u smjeru svog elektrokemijskog gradijenta te na taj način depolariziraju staničnu membranu. U većini slučajeva trajanje i jakost depolarizacijskog vala ovisi o jakosti primjenjenog podražaja, odnosno što je jači podražaj veća je i depolarizacija te što duže traje podražaj to će dulje terminalni završeci bit depolarizirani. Završeci koji ne mogu podnijeti trajanje depolarizacije isto koliko traje i podražaj nazivaju se brzo adaptirajući. Završeci koji podnose depolarizaciju sa minimalnim smanjenjem amplitude dok traje podražaj nazivaju se sporo adaptirajućima ([www.neuroscience.uth.tmc.edu](http://www.neuroscience.uth.tmc.edu), 2014).

Generirani potencijal pasivno se širi membranom do okidačke zone aksona (dio aferentnog aksona koji sadržava napon osjetljive natrijeve i kalijeve kanale). Ako depolarizacijski val dosegne prag podražaja, akcijski se potencijal generira i na aferentnom vlaknu koji informaciju dalje prenosi prema drugom neuronu puta boli.

#### **B) Sporije citokemijsko prenošenje putem aksonalnog transporta**

Postoji najmanje pet različitih načina aksonalnog transporta, a to su: antero-gradni, retrogradni, transganglionarni, bifazični te transneuronalni transport. Ovi

sustavi prenose razne molekule, različitim brzinama te za različite svrhe. Ovisno o brzini prijenosa razlikujemo brzi anterogradni prijenos (200 – 400mm na dan) koji prenosi molekule stvorene u endoplazmatskom retikulumu i Golgijevom aparatu, potom spori anterogradni prijenos (1 – 5mm na dan) koji prenosi citoskeletni materijal, poput mikrotubula i neurofilamenata, intermedijalni anterogradni te retrogradni transport koji teče brzinama od 70 – 100mm na dan (Loeser i Bonica, 2001).

#### C) Brzom retrogradnom fosforilacijom

Obuhvaća sustav ultrabrze retrogradne signalizacije fosforilacijom tirozin kinaze A (trkA), receptora za NGF (engl. *nerve growth factor*) (Loeser i Bonica, 2001).

#### D) Difuzijom permeabilnih molekula npr. NO

Dušični monoksid je permeabilan plin sa brojnim fiziološkim učincima koji mogu biti unutarstanični (stimulacija cGMP- ovisnih kinaza, ionskih kanala ili fosfodiesteraza) ili izvanstanični (relaksacija vaskularnih glatkih mišića, anterogradna ili retrogradna signalizacija između presinaptičkih i postsinaptičkih jedinica...). NO se stvara djelovanjem enzima NO sintetaze (uz prisutnost kalmodulina) koja katalizira konverziju arginina u citrulin, usput oslobađajući NO. On potom difundira u citosol i aktivira solubilne gvanil ciklaze enzime. Ti enzimi stvaraju cGMP koji potiče daljne promjene na ciljnim stanicama (primjerice, djeluje na aktivnost kinaza, rad ionskih kanala). NO aktivnost je lokalna, kratkotrajna te je stvaranje ograničeno brzinom inaktivacije koja nastupa nakon vezanja za gvanil ciklaze. No također može pojačati hiperalgeziju induciranu prostaglandinom  $E_2$ , adenozinom ili serotoninom aktivacijom cAMP-a (Loeser i Bonica, 2001).

#### E) Otpuštanjem raznih molekula

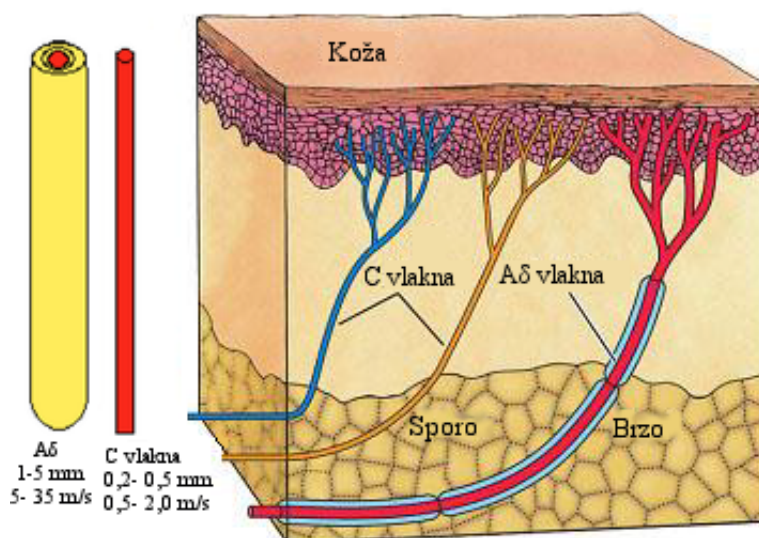
U skupinu spojeva koje smatramo da mogu potaknuti transmisiju u središnji živčani sustav ubrajamo još: globuline i protein kinaze, arahidonsku kiselinu, histamin, tvar P i *calcitonin gene-related peptide (CGRP)*, kalijeve ione, serotonin (5-HT), acetilkolin (ACh), niski pH, ATP, mliječna kiselina.

### 2.1.3. Periferna živčana vlakna uključena u osjet boli

Senzorna vlakna u perifernim živčanim vlaknima su periferni nastavci neurona smještenih u gangliju stražnjeg roga kralježnične moždine ili u trigeminalnom gangliju ako se radi o području lica. To su vlakna koja akcijski potencijal vode od mjesta nastanka do tijela neurona. Ovi neuroni imaju i centralni nastavak, zbog čega su dobili i naziv pseudounipolarni neuroni. Dva su poznata tipa vlakana koja sudjeluju u osjetu boli koja su klasificirana prema promjeru, stupnju mijelinizacije te brzini provođenja (slika 2.2).

#### A $\delta$ vlakna

Ova vlakna su mijelinizirani aksoni promjera 2 – 5mm sa srednjom brzinom provođenja signala (5 – 40m/s). Zbog sloja mijelina brže provode impulse od C- vlakana. Odgovorni su za prijenos osjeta boli koji je točno lokaliziran. Posebno učinkovit podražaj je štipanje i gnječenje kože. Odgovorna su za početni refleksni odgovor na akutnu bol, tzv. prva bol.



Slika 2.2: A  $\delta$  i C vlakna  
(Breedlove et al., 2010)

#### C vlakna

C-vlakna su promjera 0,4 – 1,2mm, nemijelinizirana su i njihova brzina provođenja je mala (0,2 – 2m/s). C vlakna se aktiviraju na podražaje koji su jačeg intenziteta nego ona koja aktiviraju A $\delta$  vlakna. Odgovorna su sporu, dublju i nejasno lokaliziranu

bol. C vlakna se smatraju polimodalnim jer mogu reagirati na razne podražaje ( mehaničke, kemijske i toplinske podražaje, a čak reagiraju i na hipoksiju, hipoglikemiju, hipoosmolarnost ili prisutnost mišićnih metaboličkih proizvoda (Craig, 2003).

Oni se mogu podijeliti još u dvije skupine koje se bitno razlikuju po svojim neurokemijskim svojstvima te u distribuciji centralnih završetaka: stanice siromašne i one bogate neuropeptidima poput kalcitonina, tvari P, CGRP-a (engl. *calcitonin gene related peptide*) i galanina (Jukić M, 2011).

## **3. Spinalni mehanizmi i njihova modulacija**

Impulsi koji prenose primarna aferentna vlakna putuju duž perifernih živaca, prolaze pokraj tijela neurona u spinalnim ganglijima i nastavljaju put duž dorzalnih korijenova i završavaju u dorzalnome rogu kralježničke moždine.

Dorzalni rog je i mjesto centralne senzitacije, jedne od važnijih značajki kronične boli. Dugotrajni bolni podražaji dovode do fizioloških, ali i do strukturnih promjena. Primjerice, u neuronima dorzalnog roga dolazi do pojačane ekspresije gena ranog odgovora poput c-fos i c-jun gena. Genske promjene uzrokuju promjene u količini i tipu enzima i neuropeptida koji se proizvode u neuronima, što dovodi do dugotrajnih promjena u postsinaptičkim stanicama. Jedna je od promjena pojačano stvaranje živčanog čimbenika rasta koji se počinje proizvoditi u količinama dostatnima za poticanje promjena u načinu kako se ostvaruju međusobne veze između neurona u dorzalnome rogu. Ove promjene mogu objasniti nastajanje patološkog širenja impulsa (Jukić M, 2011).

Centralna senzitacija prihvaćena je kao jedan o bitnih krivaca za pretjeranu bolnu osjetljivost nakon ozljede tkiva.

### **3.1. Nadzor nad dorzalnim rogom- uzlazna i silazna regulacija**

Supraspinalni silazni sustavi kontrole boli mogu pojačati (facilitirati) ili smanjiti (inhibirati) osjet boli. Primjerice inhibitorna aktivnost nam je potrebna iz evolucijskih razloga, kada smo u vitalnoj ugroženosti- omogućuje nam reakciju bijega. Bitno mjesto povezano sa ovim funkcijama je retikularna formacija. Smatra se da postoje spinoretikularne/ retikulospinalne petlje koje prenose bilo inhibitorne bilo facilitirajuće signale u oba smjera. One povezuju kralježničku moždinu sa sljedećim područjima moždanog debla:

1. dorzalno područje tegmentuma ponsa
2. rostralno područje ventralnog dijela medule
3. dorzalno područje produljene moždine
4. kaudalni dio produljene moždine
5. lateralni hipotalamus

Ostala područja za nadzor štetnih podražaja:

1. Kora velikog mozga (vlakna prolaze kroz nukleus gracilis i kuneatus, retikularni formaciju i talamus)
2. Središnja siva tvar mezencefalona, periakveduktalna siva tvar (engl. *periaqueductal grey matter- PAG*)
3. *locus ceruleus*

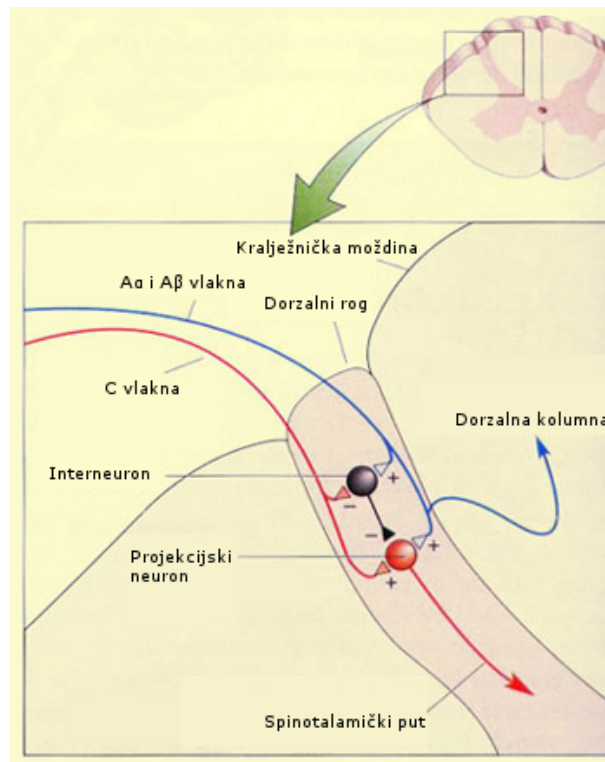
**PAG (periakveduktalna siva tvar)** u mezencefalonu prihvaća impulse iz hipokampusa, amigdala i moždane kore, ali ima i brojne veze s uzlaznim spinothalamičkim traktom. Stimulacija PAG aktivira enkefalin otpuštajuće neurone koji imaju projekcije u *nuclei raphe*. Serotonin otpušten iz *nuclei raphe* odlazi do dorzalnog roga kralježničke moždine gdje ekscitira inhibitorne interneurone lamine II (*substantia gelatinosa*). Jednom aktivirani ti interneuroni otpuštaju ili enkefaline ili endorfine (endogeni opioidni sustav) koji se vežu na  $\mu$  receptore aksona ulazećih C i  $A\delta$  vlakana koji prenose bolne podražaje se periferije. Aktivacija  $\mu$  receptora inhibira oslobađanje tvari P i na taj način inhibira aktivnost drugog neurona u putu boli koji je odgovoran za transmisiju bolnog podražaja prema središnjem živčanom sustavu (www.neuroscience.uth.tmc.edu, 2014).

**Endogeni opioidni sustav** obuhvaća sljedeće peptide: endorfine, enkefaline, dinorfine i endomorfine. Svaka od ovih skupina nastaje od određenog proteinskog prekursora (prepro-opiomelanokortin (POMC) za endorfine, preproenkefalin za enkefaline, preprodinorfin za dinorfine...). Endorfini se izlučuju iz dvadestak različitih mjesta u tijelu, posebice u pituitarnoj žlijezdi te središnjem i perifernom živčanom sustavu. Izlučivanjem suprimiraju bol, ali također na razini limbičkog sustava smanjuju anksioznost i potiču euforiju. Djeluju putem  $\mu_1$  receptora. Vežući se na ostale opioidne receptore većinu svojih analgetičkih učinaka ostvaruju i ostale skupine endogenih opioida. Oni svi moduliraju osjet boli na perifernoj i središnjoj razini (Koneru et al., 2009).



## 3.2. Teorija nadziranog ulaska

Melzack i Wall su 1965. godine postavili su teoriju nadziranog ulaska (engl. *Gate control theory*) (Melzack i Wall, 1967). Impulsi koji dopijevaju u dorzalni rog kralježničke moždine putem  $A\beta$ -vlakna i C- vlakna počinju utjecati jedni na druge. Interakcija na toj razini ovisit će kada i koji bolni podražaj će se prenijeti do moždane kore.  $A\beta$  vlakna zaustavljaju transmisiju bolnog podražaja aktivirajući inhibitorne interneurone koji moduliraju informaciju prenošenu C vlaknima. Bezbolni (osjetni) podražaj suprimira bol ili osjetni podražaj „zatvara“ vrata bolnom podražaju aktivirajući inhibitorne interneurone. Teorija nadziranog ulaska predviđa da će na razini kralježničke moždine osjetni podražaji uzrokovati presinaptičku inhibiciju na sinapsama između nociceptora dorzalnog roga i perifernih živčanih vlakana. Ta presinaptička inhibicija blokirat će prijenos informacije do središnjeg živčanog sustava („zatvorit“ će vrata bolnom impulsu) (slika 3.1).

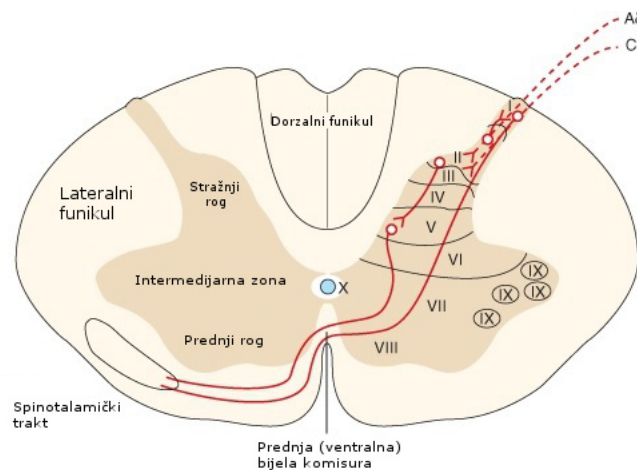


**Slika 3.1:** Teorija nadziranog ulaska  
(Fitzgerald, 2005)

## 4. Funkcionalna anatomija sustava za bol

### 4.1. Prijenos boli s područja tijela

I A $\delta$  i C vlakna se nakon ulaska u kralježničku moždinu granaju na ulaznu i silaznu granu. Te grane ulaze ili silaze kroz nekoliko segmenata kao dio Lissauerovog trakta, a pritom njihove kolaterale ulaze u sivu tvar i sinaptički završavaju na neuronima dorzalnog roga u Rexedovim slojevima I. (*zona spongiosa*), II. (*substantia gelatinosa*) te u V. sloju. Rexedovi slojevi (lamine) označuju deset citoarhitektonskih slojeva (I.- X.) sive tvari u kralježničkoj moždini (Judaš i Kostović, 1997) (slika 4.1)



**Slika 4.1:** Rexedovi slojevi  
(Nadeau, 2004)

Kada impuls stigne do te razine on može izravno ili neizravno djelovati na tri glavne vrste neurona u dorzalnom rogu: 1) projekcijske sekundarne osjetne neurone, 2) ekscitacijske interneurone (što prenose osjetne informacije na projekcijske neurone) i 3) inhibicijske interneurone (što nadziru tijek nocicepcijskih informacija od prvog do drugog neurona osjetnog puta za bol) (Jukić M, 2011).

U I. Rexedovom sloju ima mnogo sekundarnih projekcijskih neurona (drugi neuron osjetnog puta). Na nekima od njih sinaptički završavaju samo nocicepcijska A  $\delta$  i C vlakna te su oni specifični nocicepcijski projekcijski neuroni. Na nekim od njih završavaju i mehanoreceptorna vlakna (A  $\alpha$  i A  $\beta$ ), pa su to neuroni širokog dinamičkog raspona, tj. WDR neuroni (engl. *wide dynamic range neurons*). Ukratko C vlakna završavaju u I. i II. Rexedovom sloju, dok A delta završavaju u I. i V. sloju (Judaš i Kostović, 1997)

Glavni neurotransmiter nocicepcijskih primarnih aferentnih vlakana je glutamat, a od peptida najbitnija je tvar P. Sinaptička egzocitoza glutamata uzrokuje pojavu brzih akcijskih potencijala u membrani postsinaptičkih sekundarnih osjetnih neurona, dok egzocitoza neuropeptida uzrokuje pojavu sporijih akcijskih potencijala (razlog tomu leži u činjenici da do egzocitoze tvari P dolazi vjerojatno tek nakon snažnog podraživanja primarnih nocicepcijskih vlakana) (Judaš i Kostović, 1997).

Nocicepcijske informacije prema mozgu čovjeka putuju kroz četiri uzlazna puta što ih oblikuju aksoni sekundarnih osjetnih neurona smještenih u različitim Rexedovim slojevima:

- 1) ***Tractus spinothalamicus lateralis*** to je glavni put što polazi od sekundarnih projekcijskih neurona u Rexedovim slojevima I. i IV- VIII., križa stranu još u moždini i završava u VPL jezgri talamusa. To je ujedno i filogentski najmlađi sustav za prijenos osjeta boli.
- 2) ***Tractus spinoreticularis*** polazi od neurona VII. i VII. Rexedovoj sloja i također ulazi kroz anterolateralni funikul, ali je bilateralan (ima i ukrižena i istostrana vlakna) i završava u retikularnoj formaciji moždaog debla.
- 3) ***Tractus spinomesencephalicus*** što polazi iz I. i V. Rexedovog sloja i završava u središnjoj sivoj tvari i retikularnoj formaciji mezencefalona te u dubokim slojevima gornjih kolikula
- 4) ***Tractus spinocervicalis*** polazi iz III. i IV. Rexedova sloja te šalje aksone do *nucleus cervicalis lateralis*. Od te jezgre idu novi aksoni što križaju stranu i uzlaze kroz medijalni lemniskus do jezgara mezencefalona i do talamusa.

U talamusu, nocicepcijska vlakna navedenih putova završavaju u dvije skupine jezgara:

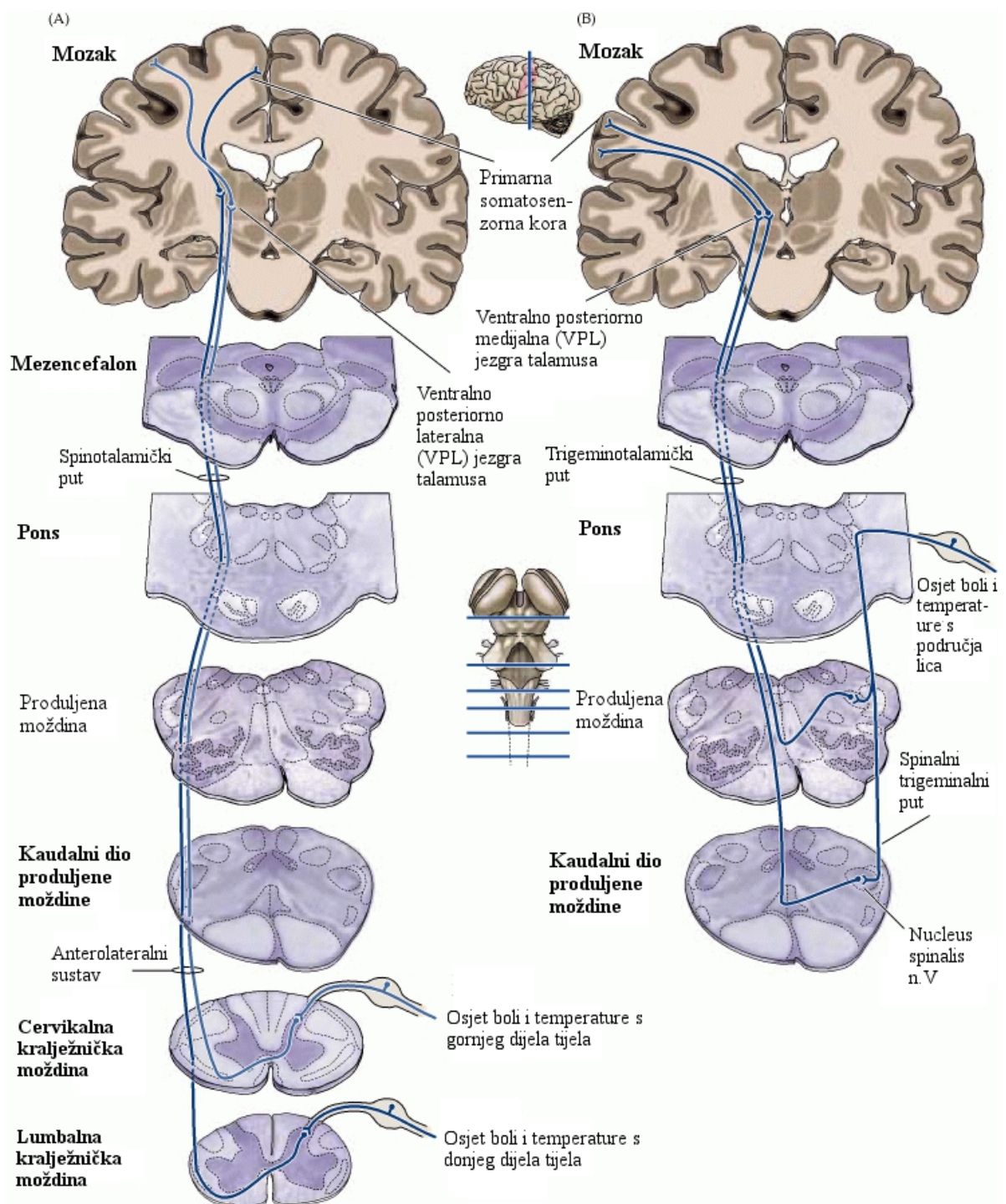
- a) **Medijalnoj skupini jezgara** to su intralaminarne jezgre i *nucleus centralis lateralis*, a primaju nocicepcijske informacije iz VI- VIII. Rexedova sloja.

**b) Lateralnoj skupini jezgrara, VPL** te jezgre primaju nocicepcijske informacije iz I. i V. Rexedovog sloja.

Talamokortikalni aksoni završavaju u primarnoj ( polja 3,1 i 2) i sekundarnoj (polje 43) somatosenzibilnoj kori tjemenog režnja (slika 4.2).

## **4.2. Prijenos boli s područja lica**

Osjet boli iz područja lica prenose pseudounipolarni primarni osjetni neuroni smješteni u polumjesečastom gangliju (*ganglion semilunare Gaseri*) V. moždanog živca (*nervus trigeminus*). Centralni nastavci tih neurona kroz osjetni korijen trigeminusa ulaze u moždano deblo u području ponsa, a potom trigeminalna A $\delta$  i C- vlakna silaze prema kralježničkoj moždini kao *tractus spinalis n. trigemini* i završavaju u kaudalnom dijelu spinalne osjetne jezgre smještene u produženoj moždini. Tamo su smještena tijela sekundarnih osjetnih neurona, čiji aksoni oblikuju *tractus trigeminothalamicus lateralis*. Taj put križa stranu, pridruži se spinothalamičkom putu i završava u VPM jezgri talamusa. U toj jezgri je tijelo trećeg neurona osjetnog puta, čiji talamokortikalni neuron završava u primarnoj somatosenzibilnoj kori tjemenog režnja (Judaš i Kostović, 1997) (slika 4.2). Vlakna koja završavaju u somatosenzibilnoj kori pružaju nam točnu lokalizaciju jake, režuće boli. Nasuprot tome, jedan dio vlakana završava i u *gyrus cinguli* i inzuli koji nam pružaju nepreciznu lokalizaciju slabije boli, temperature i grubog dodira s područja lica.



Slika 4.2: Prijenos bolnog podržaja; a) s područja tijela, b) s područja lica (Purves et al., 2001)

## 5. Kronična bol

Kronična bol je definirana kao bol koja perzistira specifično vrijeme koje je dogovorno određeno (3 do 6 mjeseci, odnosno dulje od vremena koje je potrebno za cijeljenje).

Kronična bol je danas rašireni zdravstveni problem s velikim utjecajem na mentalno zdravlje, profesionalni i obiteljski život bolesnika. Ona može biti posljedica mnogih bolesti, ali njezina patogeneza još nije u potpunosti razjašnjena. Globalna rasprostranjenost kronične boli prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije obuhvaća 22% ukupnog čovječanstva. U uznapredovalim fazama maligne bolesti, bol je prisutna kod 75 – 90% oboljelih, s naglaskom da samo oko 50% njih bude adekvatno liječeno ([www.paineurope.com](http://www.paineurope.com), 2014).

S ciljem predstavljanja izrazito negativnog utjecaja kronične boli na stanovništvo Europe, tijekom 2002./2003. godine napravljena je studija *Bol u Europi (engl. Pain in Europe)* na 46000 ispitanika, koja je pokazala da je kronična bol izrazito proširen problem u Europi (Breivik et al., 2006).

### 5.1. Etiologija kronične boli

Kronična bol može biti maligne i nemaligne etiologije. Bol koja prati različite maligne bolesti, najčešće je jaka i vrlo jaka po svome intenzitetu. Vrlo često progresijom bolesti se i njezin intenzitet pojačava.

Najčešći uzroci kronične nemaligne boli su:

- osteoartritis i reumatoidni artritis
- spinalna bol (lumbalna, cervikalna, torakalna), s radikulopatijom ili bez nje
- kompleksni regionalni bolni sindromi (refleksna simpatička distrofija)
- sindrom fibromijalgije (generalizirana mišićno- skeletna bol)
- spondiloartropatije (npr. ankilozantni spondilitis)
- mišićnofascijalna bol (regionalna mišićna bol)

- bolna periferna neuropatija
- temporomandibularna disfunkcija
- postherpetička neuralgija
- različite glavobolje (migrena, tenzijske glavobolje, *cluster* glavobolje, cervikalne i itd. (Francetić i Vitezić, 2007))

## 5.2. Mehanizam nastanka

Kronična bol prema mehanizmu nastanka može biti nociceptivna i neuropatska.

Neuroplastični procesi su uključeni u mehanizam razvoja kronične boli, ali isto mogu biti potaknuti lijekovima korištenim za liječenje boli (Coderre et al., 1993). Neuroplastične promjene mogu se događati na periferiji, na razini kralježničke moždine i u moždanim centrima nakon ozljede ili upale tkiva, a te promjene upravo dovode do razvoja kroničnih bolnih sindroma. Centralna senzitacija je jedna od neuroplastičnih promjena; to je jedno perzistentno stanje hiperekscitabilnosti centralnih neurona zbog repetitivnog podražaja od strane aferentnih neurona. Najznačajnija posljedica ovih neuroplastičnih promjena u razvoju kronične boli je smanjena mogućnost filtriranja centralnih senzornih neurona u mozgu i kralježničkoj moždini rezultirajući krivom interpretacijom štetnih podražaja, tako da oni mogu biti preuveličani (sekundarna hiperalgezija) ili krivo interpretirani; ne štetni podražaji se percipiraju kao bolni (alodinija) (Maihöfner et al., 2010).

Osim centralne senzitacije, NMDA receptori igraju bitnu ulogu u nastanku kronične boli. N-metil-D-aspartat receptori su glutamatni receptori, što znači da su eksitacijski neuroni, te njihova aktivnost također može bit uzrokom pojačane transmisije bolnih impulsa u središnji živčani sustav. Da bi se ovi receptori kontrolirali na razini kralježničke moždine, u obzir dolazi i njihova blokada tj. primjena antagonista NMDA receptora (Jamero et al., 2001).

Ako se nakon ozljede ili upale tkiva to stanje adekvatno liječi, hipersenzitacija se obično ne događa (naime modulacija neurona je reverzibilna). No, ukoliko upala perzistira, modulacija centralnih neurona nastupa, što uzrokuje pojačanu aktivnost neurona u putu boli, pojavu centralne senzitacije i kronične boli (Woolf i Clifford, 2004).

Stalan i intenzivan podražaj koji dovodi do neuroplastičnih promjena u kralježničkoj moždini i mozgu dovodi do centralne senzitacije i kronične boli snažan je dokaz da ovi procesi stoje u podlozi brojnih kroničnih bolnih stanja (fibromialgije (DeSantana i

Sluka, 2008), migrene (Chen, 2009), bolesti temporomandibularnog zgloba (Younger et al., 2010).

Ozljede tkiva odnosno živca su praćene u fazi cijeljenja procesom reinervacije i širenjem neoštećenih živčanih izdanaka po periferiji, te remodeliranjem živčanih spojeva. U ovoj fazi može doći do loših promjena koje dovode do neuropatske boli (Navarro, 2009). Glavni mehanizam je selektivna smrt GABA neurona u dorzalnom rogu kralježničke moždine, što upravo dovodi do gubitka inhibicije putem GABA (Moore et al., 2002). Periferna ozljeda živca dovodi i do smanjene ekspresije  $\mu$  receptora u dorzalnim rogovima, što je povezano sa potiskivanjem učinka endogenih opioida i analgetika kod neuropatske boli. Osim ovih zbivanja nakon ozljede živca dolazi do porasta spontane aferentne živčane aktivnosti, a ta aktivnost je temelj teorije ektopičnog vodiča (*pacemakera*). Prema ovoj teoriji ektopična aktivnost djeluje na sljedeće načine: spontana okidanja impusla kao posljedica pojačane podražljivosti rezultiraju spontanom boli, pojačana podražljivost na razne stimuluse dovodi do simptoma poput boli nakon pokreta ili palpacije (okidačke toče; engl. *tender and trigger points*), alodinija i hiperalgezija koje nastaju prvo putem centralne senzitacije, održavaju se ektopičnom aktivnošću (Jukić M, 2011).

### 5.3. Dijagnostika kronične boli

Za postavljanje dijagnoze kronične boli potrebna je temeljita procjena pacijenta koja uobičajeno obuhvaća uzimanje općih anamnestičkih podataka te klinički pregled, koji mogu biti dodatno prema potrebi biti nadopunjeni raznim laboratorijskim ili dijagnostičkim slikovnim postupcima, najčešće s namjerom da se potvrdi ili isključi eventualna podležeća patologija (Dansie i Turk, 2013). Često zbog odsutnosti organske patologije, možemo zaključiti da se radi o psihološkom problemu, te u dijagnostiku uključiti i psihološku evaluaciju stanja pacijenta.

Glavna načela prilikom pregleda bolesnika bi bila: uporaba alata primjerenih dobi i kognitivnim sposobnostima bolesnika, dobivanje detaljnih podataka o lokalizaciji i kvaliteti boli, čimbenicima koji pogoršavaju ili olakšavaju bol, uočiti prateće simptome kao umor, depresiju ili deprivaciju sna, evidentirati lijekove koje pacijent uzima s naglaskom na njihovu učinkovitost i eventualne nuspojave, učiniti fizikalni pregled bolesnika, prema potrebi uključiti pretrage za objektivizaciju bolesnikova stanja, uputiti ga na pregled specijalistima drugih struka (neurolog, fizijatar, psiholog) (Jukić M, 2011).



Od općih anamnestičkih podataka vezano za kroničnu bol potrebno je saznati detaljnije od kada bolesnika boli, kako je bol počela, gdje boli, kuda se bol širi, značajke boli (sijevanje, grčenje, pečenje...), je li bol stalna ili s prekidima, kako se često vraća, u koje doba, da li ometa san i opće raspoloženje, koji pokreti olakšavaju ili pojačavaju bol i da li neki lijekovi pomažu u suzbijanju boli.

Iz kliničkog pregleda zaključujemo sljedeće: procjenu bolesnikova izgleda, držanje i ponašanje, procjena mobilnosti, bolnost na dodir ili pokrete, neurološki status i dr. Od kliničkih simptoma koji prate kroničnu bol nalazimo ubrzani puls, povišen krvni tlak, znojenje, nemir, razdražljivost...

Informacije dobivene na ovaj način danas se nadopunjuju rezultatima raznih upitnika tj. jednodimenzionalnih i multidimenzionalnih ljestvica. Prednosti ovih načina prikupljanja podataka su jednostavnost, brzo procjenjuju širok raspon ponašanja, donose podatke o temama o kojima pacijenti nerado govore (Dansie i Turk, 2013).

### Jednodimenzionalne ljestvice

U praksi za brzo i jednostavno ocjenjivanje stupnja boli koristimo jednodimenzionalne ljestvice. Najpoznatije u ovoj skupini su:

**Ljestvica izraza lica** od lica s osmjehom, do lica sa suzama, pogodna za djecu, stare i osobe s kojima je komunikacija ograničena (slika 5.1).



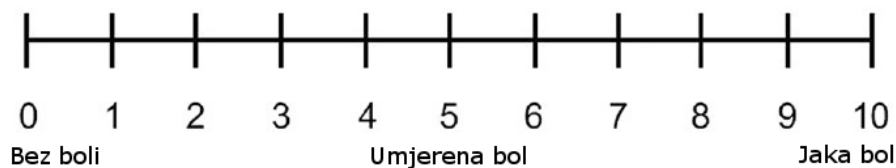
**Slika 5.1:** Ljestvica izraza lica  
(Hockenberry et al., 2012)

**Verbalna ljestvica (VRS- Verbal rating scale)** koja uključuje pet točaka: bez boli, blaga, umjerena, jaka, vrlo jaka. Ovoj ljestvici nedostaje osjetljivost i nemoguće ju je precizno definirati.

**Numerička ljestvica (NRS- Numerical rating scale)** sa skalom od 0 do 5 ili 0 do 10. Nula označava stanje bez boli, a 5 ili 10 najjaču bol (slika 5.2).

**Vizualna analogna skala (VAS)** sastoji se od 10cm dugačke crte na kojoj bolesnik označi mjesto koje prema njemu odgovara njegovom intenzitetu boli. Na drugoj

### Numerička ljestvica

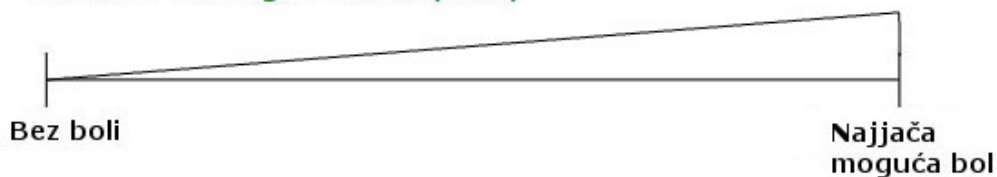


**Slika 5.2:** Numerička ljestvica

(Vallath et al., 2013)

se strani očita VAS broj. Pritom 0 označava da nema boli, a 10 najjaču bol. Ako je VAS zbroj 0 - 3, jačina boli ne zahtijeva analgetsku terapiju. Teškoće u primjeni su najizraženije kod pacijenata koji teško komuniciraju te u bolesnika starije životne dobi najčešće zbog nerazumijevanja zadatka (slika 5.3).

### Vizualno analogna skala (VAS)



**Slika 5.3:** Vizualna analogna skala, preuzeto sa <http://www.vicburns.org.au/management-of-a-patient-with-a-minor-burn-injury/pain-management/pain-assessment.html>

### Multidimenzionalne ljestvice

Osim određivanja samog intenziteta boli, druge odrednice boli također se moraju uzeti u obzir kao npr. karakteristike boli i mjesta na tijelu koja bole. U sveobuhvatnu evaluaciju bilo bi dobro uključiti podatke o utjecaju boli na kvalitetu života. U tu svrhu danas se koriste razne multidimenzionalne ljestvice. Najčešće korištene multidimenzionalne ljestvice razvrstane po kategorijama su:

**Kvaliteta boli i lokalizacija** Mc Gillov upitnik (*McGill Pain Questionnaire (MPQ)*, (slika 5.4), skraćena verzija Mc Gillova upitnika (*SF-MPQ-2*), Neuropatska skala boli (NPS), Regionalna skala boli (RPS)

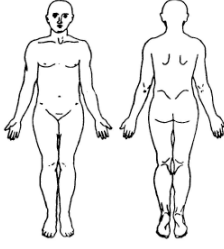
**Utjecaj boli na životne funkcije- općenito** *Pain Disability Index (PDI)*, *Brief Pain Inventory (BPI)*

**Utjecaj boli na životne funkcije- bolest specifično** *Western Ontario MacMaster Osteoarthritis Index (WOMAC), Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ), Roland-Morris Disability Questionnaire (RDQ)* (Dansie i Turk, 2013)

**McGill Pain Questionnaire**

Patient's Name \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_ Time \_\_\_\_\_ am/pm

PRI: S \_\_\_\_\_ A \_\_\_\_\_ E \_\_\_\_\_ M \_\_\_\_\_ PRI(T) \_\_\_\_\_ PPI \_\_\_\_\_  
(1-10) (11-15) (16) (17-20) (1-20)

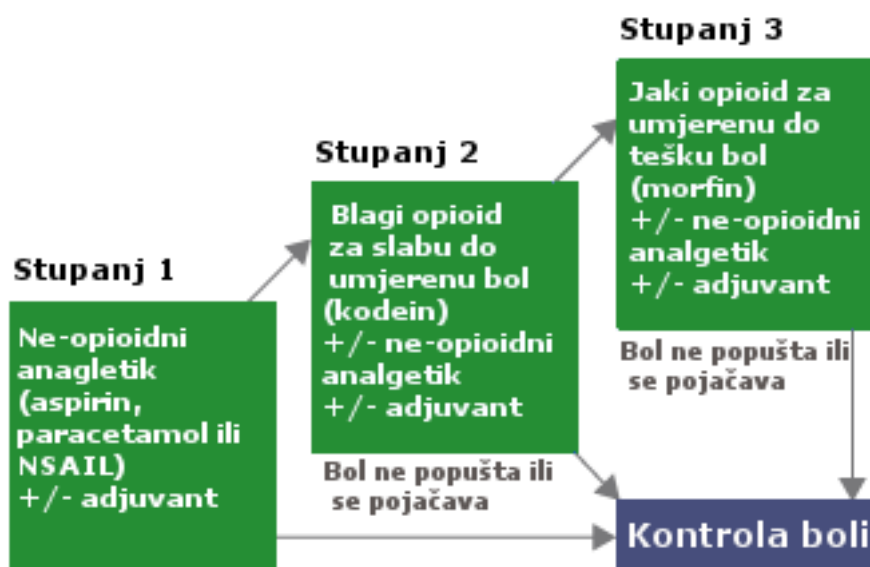
<p>1 FLICKERING QUIVERING PULSING THROBBING BEATING POUNding</p> <p>2 JUMPING FLASHING SHOOTING</p> <p>3 PRICKING BORING DRILLING STABBING LANCINATING</p> <p>4 SHARP CUTTING LACERATING</p> <p>5 PINCHING PRESSING GNAWING CRAMPING CRUSHING</p> <p>6 TUGGING PULLING WRENCHING</p> <p>7 HOT BURNING SCALDING SEARING</p> <p>8 TINGLING ITCHY SMARTING STINGING</p> <p>9 DULL SORE HURTING ACHING HEAVY</p> <p>10 TENDER TAUT RASping SPLITTING</p>	<p>11 TIRING EXHAUSTING</p> <p>12 SICKENING SUFFOCATING</p> <p>13 FEARFUL FRIGHTFUL TERRIFYING</p> <p>14 PUNISHING GRUELLING CRUEL VICIOUS KILLING</p> <p>15 WRETCHED BLINDING</p> <p>16 ANNOYING TROUBLESOME MISERABLE INTENSE UNBEARABLE</p> <p>17 SPREADING RADIATING PENETRATING PIERCING</p> <p>18 TIGHT NUMB DRAWING SQUEEZING TEARING</p> <p>19 COOL COLD FREEZING</p> <p>20 NAGGING NAUSEATING AGONIZING DREADFUL TORTURING</p> <p style="text-align: center;">PPI</p> <p>0 NO PAIN 1 MILD 2 DISCOMFORTING 3 DISTRESSING 4 HORRIBLE 5 EXCRUCIATING</p>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>BRIEF</td> <td>RHYTHMIC</td> <td>CONTINUOUS</td> </tr> <tr> <td>MOMENTARY</td> <td>PERIODIC</td> <td>STEADY</td> </tr> <tr> <td>TRANSIENT</td> <td>INTERMITTENT</td> <td>CONSTANT</td> </tr> </table> <div style="text-align: center;">  <p style="margin-top: 10px;">E = EXTERNAL I = INTERNAL</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>COMMENTS:</p> </div>	BRIEF	RHYTHMIC	CONTINUOUS	MOMENTARY	PERIODIC	STEADY	TRANSIENT	INTERMITTENT	CONSTANT
BRIEF	RHYTHMIC	CONTINUOUS									
MOMENTARY	PERIODIC	STEADY									
TRANSIENT	INTERMITTENT	CONSTANT									

**Slika 5.4:** Mc Gillov upitnik, preuzeto sa <http://pain.about.com/od/testingdiagnosis/ig/pain-scales/McGill-Pain-Scale.htm>

## 5.4. Liječenje kronične boli

Liječenje kronične boli planira se na temelju pravilne procjene boli. Bol mora biti ocijenjena iz multidimenzionalne perspektive. Uz određivanje vrste boli moraju biti u procjeni boli određeni fizički, psihički i psihosocijalni faktori, ponašanje bolesnika i utjecaj boli na normalne životne funkcije. Analgetike je preporučljivo davati prema principu Svjetske zdravstvene organizacije u tri stupnja (slika 5.5):

1. Neopioidni analgetik +/- adjuvantna terapija
2. Slabi opioid +/- neopioidni analgetik +/- adjuvantna terapija
3. Snažni opioid +/- neopioidni analgetik +/- adjuvantna terapija



**Slika 5.5:** Trostepanjska ljestvica za liječenje boli prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, preuzeto sa <http://www.paineurope.com/tools/who-analgesic-ladder>

Pritom se svakako lijekovi prvog stupnja mogu kombinirati sa opijatnim analgeticima drugog i trećeg stupnja jer se takvim kombinacijama povećava analgetski učinak (mehanizmi djelovanja su na različitim mjestima), međutim kombinacija neopioidnih analgetika međusobno ili opijatnih analgetika međusobno nije opravdana jer se ne pojačava analgezija i postoji veća mogućnost nuspojava. Kod opijatnih analgetika je zabranjeno kombiniranje čistih agonista s agonistima- antagonistima (morfin- pentazocin), jer im se učinci poništavaju.

Za odrađivanje minimalne djelotvorne doze lijeka koristimo se metodom titracije. To podrazumijeva uvođenje najmanje doze opijatnog analgetika s kojim se postiže terapijski učinak i pojačavanje doze dok se ne postigne zadovoljavajuća analgezija.

Lijekove ne smijemo davati prema potrebi već u pravilnim vremenskim razmacima, a put unosa mora bit što lakši, primjerice peroralno. Druge načine unošenja lijeka uvodimo samo kad peroralna terapija nije moguća (Karadža V, 2004).

### **5.4.1. Prvi stupanj liječenja kronične boli**

Prvi lijekovi za liječenje kronične boli su neopioidni analgetici. Pripadaju u skupinu najkorištenijih lijekova diljem svijeta. Pripisuje im se protuupalni, analgetski i antipiretski učinak. U ovu skupinu ubrajamo derivate anilina (paracetamol), derivate salicilne kiseline (acetilsalicilna kiselina), derivate pirazolona (metamizol i propifenazol), te nesteroidni protuupalni lijekovi- NSAIL (ibuprofen, ketoprofen, diklofenak, indometacin, piroksikam, celekoksib).

#### **Paracetamol**

Paracetamol (acetaminofen) jedan je od najčešće korištenih neopioidnih analgetika-antipiretika. Ima relativno slabu protuupalnu aktivnost. Neki podaci upućuju kako je paracetamol selektivni inhibitor COX-3 (Chandrasekharan et al., 2002). Paracetamol je aktivni metabolit fenacetina, a derivat je anilina. Analgetski učinak postiže inhibicijom ciklooksigenaze (COX) i posljedično inhibicijom stvaranja prostanglandina i tromboksana. Postoje dvije inačice enzima COX-1 i COX-2, s time da se je COX-1 konstitutivni enzim, što znači da je stalno eksprimiran u tkivima, dok COX-2 nastaje u upalnim stanicama nakon njihove pobude (Rang et al., 2003). Na taj način COX-2 je odgovoran za stvaranje prostanglandina kao medijatora upale (Vane i Botting, 2001). Nema učinka na agregaciju trombocita. Također djeluje centralno, inhibira moždanu ciklooksigenazu i stvaranje dušikova oksida (NO).

Metabolizira se preko jetre i to procesima konjugacije u glukuronide i sulfate, te izlučuje putem bubrega. Uporaba je sigurna u normalnim okolnostima i preporučenim dozama.

Paracetamol se rabi za liječenje slabe do srednje teške kronične boli. Preporučuje se 500 – 1000mg svakih 6 sati, ali se može dati i svaka 4 sata za liječenje u jedinicama za palijativnu skrb. Maksimalna dnevna doza je 4000mg. Uzima se peroralno, ali se može koristiti i rektalni put. Kada se rabi rektalnim putem, doza se povećava za 30 do 40%. Analgezija nastupa nakon 30 do 60 minuta (Jukić M, 2011).

#### **Acetilsalicilna kiselina**

Acetilsalicilnu kiselinu sintetizirano je 1897. godine kemičar dr. Felix Hoffman. Djeluje analgetički, snižuje povišenu temperaturu, pokazuje antireumatski i protuupalni učinak i blokira koagulaciju krvi. Aspirin je polusintetski derivat salicilne kiseline. U tijelu hidrolizira na salicilate i acetate. Mehanizam djelovanja nije do kraja razjašnjen, ali je prihvaćeno da ireverzibilno inhibira ciklooksigenazu (Rang et al., 2003).

Izaziva lokalne i sistemske toksične nuspojave. Vrlo ozbiljna nuspojava je krvarenje u gastrointestinalnom traktu. Drugi gastrointestinalni simptomi su dispepsija, mučnina i rjeđe povraćanje. Kontraindiciran je kad je bolesnik osjetljiv na druge protuupalne lijekove. Ne prepisuje se djeci zbog mogućeg nastanka Reyeova sindroma (Rang et al., 2003).

Acetilsalicilna kiselina se uzima kod slabijih i srednje jakih bolova (glavobolje, koštane i mišićne boli). Može se dati na usta ili putem rektuma. Uobičajen način uzimanja je peroralni, uz hranu. Preko sluznice želuca i gornjeg probavnog sustava se resorbira u cirkulaciju gdje vršnu koncentraciju postiže za 15 minuta do 2 sata. Poluvijek u plazmi je 15 do 20 minuta. Analgetički učinak acetilsalicilne kiseline traje od 4 do 6 sati. Doza lijeka u medikaciji per os je 325 – 650mg svaka 3 sata, a 4000mg dnevno je najveća dozvoljena doza (Jukić M, 2011).

### **Nesteroidni protuupalni analgetici (NSAIL)**

Nesteroidni protuupalni lijekovi su heterogena skupina koja ima sljedeće značajke: slabe su kiseline, imaju visoki postotak vezanja na proteine plazme, djeluju protuupalno, antireumatski, antipiretički i analgetički.

Po kemijskoj strukturi NSAIL-e dijelimo na:

***Derivate octene kiseline i srodne spojeve*** - diklofenak, sulindak, alkofenak, indometacin, acemetacin, tometin, lonazolak i drugi

***Oksikame*** - piroksikam, meloksikam, tenoksikam, lornoksikam i droksikam

***Fenamate*** - mefenaminska, tolfenaminska, flufenaminska i meklofenaminska kiselina

***Derivate propionske kiseline*** - ibuprofen, ketoprofen, naproksen, fenoprofenon, flurbiprofen, tiaprofenska kiselina, alminoprofen i drugi

***Koksibe*** - rofekoksib, celekoksib, valdekoksib i parekoksib

NSAIL djeluju putem reverzibilne (za razliku od acetilsalicilne kiseline) inhibicije enzima ciklooksigenaze (COX) u ciklusu arahidonske kiseline. Ovi lijekovi utječu na prijenos boli na dva načina: djeluju protuupalno periferno tako da smanjuju lučenje medijatora upale ili na razini kralježničke moždine djeluju na živčano tkivo. Većina NSAIL-a blokira COX-1 i COX-2, što znači da takvi lijekovi blokiraju sintezu svih prostaglandina i normalne fiziološke funkcije. Samo jedna skupina NSAIL-a blokira samo COX-2, a to su koksibi, zbog toga njih zovemo selektivni COX-2 inhibitori (Jukić M, 2011).

Svi NSAIL se dobro apsorbiraju u gornjem dijelu probavnog trakta i to pasivnom difuzijom. Većina lijekova postiže vršne koncentracije 2 sata nakon uzimanja. Lijekovi iz ove skupine također imaju visok afinitet za serumske albumine, obično oko 90%.

NSAIL su odgovorni za brojne široko rasprostranjene nuspojave i to uglavnom u probavnom sustavu (dispepsija, proljev, mučnina, povraćanje, a u nekim slučajevima krvarenje iz probavnog sustava i ulkus), ali i u jetri, bubregu (u osjetljivih bolesnika mogu izazvati akutno zatajenje bubrega, koje nastaje kao nuspojava inhibicije biosinteze  $PGE_2$  i prostaglandina  $I_2$ , koji su uključeni u održavanje protoka krvi u bubrezima), slezeni te koštanoj srži (Rang et al., 2003).

Najčešće se NSAIL-i uzimaju peroralno ili rektalnim putem (doza mora bit veća 30%- 40%). Diklofenak, ketoprofen i ketolorak se mogu dati i parenteralnim putem. Diklofenak, ibuprofen, ketoprofen, piroksikam se mogu primijeniti i u obliku naljepka (transdermalni put) (Jukić M, 2011).

### **Diklofenak**

Diklofenak je derivat octene kiseline i može doći u obliku natrijeve i kalijeve soli. Kalijev diklofenak je topljiviji od natrijeva diklofenaka pa se učinak lijeka sa kalijem brže ostvaruje. Spada su skupinu najkorištenijih NSAIL-a i njegova je potrošnja iznimno velika. Kao i ostali lijekovi ove skupine može izazvati razne nuspojave. Kontraindiciran je u trećem tromjesečju trudnoće. Ne smije ga se uzimati dulje od 2 mjeseca. Dolazi u obliku dražeja, tableta i čepića. Doza lijeka za analgeziju je 50 – 100mg, a maksimalna dnevna doza je 150 – 200mg.

### **Indometacin**

Indometacin je također derivat octene kiseline. Podnošljivost i sigurnost indometacina manja je nego u većine drugim NSAIL-a. Primjenjuju je se u obliku kapsula i čepića. Doza lijeka za analgeziju je 25 – 75mg, a maksimalna dnevna doza 200mg.

### **Piroksikam**

Piroksikam spada su skupinu oksikama. Ima izraženo protuupalno djelovanje kao i indometacin, dok je po analgopiretičkom učinku sličan acetilsalicilnoj kiselini. Uzima se samo jednom na dan (10 – 30mg), a dolazi u obliku kapsula, injekcija i čepića.

### **Derivati propionske kiseline- ibuprofen, ketoprofen, naproksen**

**Ibuprofen** vrlo često upotrebljavan lijek diljem svijeta. Dolazi u obliku tableta, sirupa i dražeja, a upotrebljava se u uobičajenim dozama od 600 – 1200mg podijeljeno u tri ili četiri doze tijekom dana. Može da davati i djeci, a preporučena je doza 20mg/kg/dan. **Ketoprofen** se dozira za analgeziju 25 – 75mg, a maksimalna dnevna doza je 300mg. **Naproksen** se dozira za analgeziju 200–400mg, a maksimalna dnevna doza je 1200mg.

### **Koksibi**

Koksibi su nesteroidni lijekovi novije generacije. Oni su inhibitori samo COX-2 enzima, a na taj način imaju manje izraženih nuspojava povezanih sa inhibicijom COX-1 enzima.

### **Metamizol**

Metamizol je najpoznatiji derivat pirazolona. Ima dobar analgetski učinak s manje gastrointestinalnih nuspojava, a u višim dozama relaksira glatku muskulaturu. Najteža nuspojava je agranulocitoza. Potpuno se resorbira i zbog kratkog djelovanja mora se uzimati svaka 4 sata. Može se primijeniti intravenski, supkutano i rektalno (Egle, 2003).

## **5.4.2. Drugi stupanj liječenja kronične boli**

Kod boli koja se pojačava i koja ne odgovara na liječenje neopioidnim analgeticima, treba prijeći na drugi stupanj liječenja kronične boli. To obuhvaća slabe opioide u kombinaciji s neopioidnim analgeticima. Budući da se u ovim stupnju prvi put uvode opiodi potrebno je razmotriti primjenu antiemetika i laksativa zbog prevencije neželjenih nuspojava.

## **5.4.3. Opijati i opiodi**

Opijati su tvari dobivene iz opijuma, *Papaver somniferum*, koje se vežu na opioidne receptore. U opijatne analgetike ubraja se prije svega morfij, ali i većina derivata. Opiodi su sintetski dobiveni spojevi koji imaju isti mehanizam djelovanja (Rang et al., 2003). Tvari koje se klasificiraju kao opiodi ostvaruju svoje učinke vezući se na jedan ili više tipova opijatnih receptora. Martin i suradnici otkrili su najprije  $\mu$  i  $\kappa$  receptore



(Martin et al., 1976), dok su Kostelitz i suradnici otkrili  $\delta$  receptore (Waterfield et al., 1977). Svi su receptori spregnuti sa G- proteinima. Osim ova tri glavna receptora otkriveni su još i podrazredi opioidnih receptora, primjerice  $\mu_1$  i  $\mu_2$ , zatim  $\delta_1$  i  $\delta_2$ , te  $\kappa_{1-4}$  (Yaksh, 1997).

### Mehanizam djelovanja

Opioidni analgetici izazivaju analgeziju vežući se na specifične G- protein receptore i na taj način inhibiraju djelatnost adenilat ciklaze, što dovodi do unutarstaničnog smanjena razine cAMP-a. Receptori se nalaze u mozgu i kralježničkoj moždini u dijelovima koji su uključeni u prienos i modulaciju boli (tabl. 5.1). Osim što smanjuju koncentraciju cAMP-a djeluju i na ionske kanale. Primjerice, sve tri vrste receptora mogu aktivirati kalijeve kanale, dok  $\kappa$  djeluju i na kalcijeve kanale (Grudt i Williams, 1993). Osim toga djeluju i presinaptički i postsinaptički. Presinaptički inhibiraju oslobađanje neurotransmitora (acetilkolin, noradrenalin, serotonin, tvar P..), dok postsinaptički inhibiraju neurone otvarajući kalijeve kanale i tako hiperpolariziraju stanicu. Djelujući na NMDA (N-metil-D-aspartat) receptore također mogu biti uključeni u antinocicepcijski put (Jamero et al., 2001).

**Tablica 5.1:** Opioidni receptori lokalizacija i odgovor na aktivaciju (Koneru et al., 2009)

Receptor	SŽS lokalizacija	Odgovor na aktivaciju
$\mu$	mozak (lamina III i IV moždne kore, talamus), PAG, <i>substantia gelatinosa</i>	$\mu_1$ - supraspinalna analgezija, fizička ovisnost, $\mu_2$ - respiratorna depresija, mioza, euforija, smanjen motilitet crijeva
$\kappa$	mozak (hipotalamus, PAG, klastrum), <i>substantia gelatinosa</i>	spinalna analgezija, sedacija, mioza, inhibicija izlučivanja ADH
$\delta$	mozak (amigdala, olfaktorni bulbus, duboka kora)	analgezija, euforija, fizička ovisnost

### Farmakokinetika i farmakodinamika opioida

Većina se opioida dobro apsorbira kada ih se da supkutano, intramuskularni ili peroralno. Zbog učinka prvog prolaska, oralne doze opioida moraju biti veće nego one

za parenteralnu terapiju da bi postigli isti učinak. Imaju različit afinitet za serumske albumine, brzo napuštaju krvni odjeljak te se talože u dobro prokrvljenim organima (mozak, pluća, jetra, bubrezi i slezena) (Jukić M, 2011).

Opioidi se metaboliziraju poglavito u jetri uglavnom konjugacijom s glukuronidima i potom izlučuju bubregom (kod insuficijencije bubrega potrebno je smanjiti dozu). Konjugacija se pretežito zbiva na 3-OH i 6-OH skupinama. Morfij-6- $\beta$ -glukoronid koji na taj način nastaje, aktivni je metabolit, čak dva puta jači od morfina. Jedan dio konjugata podliježe enterohepatičnom kruženju kada bilijarnom sekrecijom dospiju u crijeva. Jetreni oksidativni mehanizam (CYP 3A4) primarni je i put razgradnje fenilpiperidin opioida (fentanil, alfentanil, sulfentanil). Kodein, oksikodon i hidrokodon se također metaboliziraju u jetri (CYP 2D6) (Rang et al., 2003).

Od mogućih neželjenih učinaka najbitniji su: sedacija sve do somnolencije, depresija disanja, povišen tonus glatkih mišića, mučnina, povraćanje, znojenje, hipotenzija, halucinacije, crvenilo lica, svrbež, te fizička ovisnost.

Od lijekova se u drugom stupnju liječenja kronične boli najčešće primjenjuju: kodein, dihidrokodein, tramadol, pentazocin, nubain.

### **Kodein i hidrokodein**

Kodein (3- metoksimorfin) peroralno se bolje apsorbira od morfija, al mu je analgetski učinak samo 20% od potencijala morfija. Koristi se kao peroralni analgetik za blaže boli. Ima snažan antitusički učinak. Dihidrokodein je farmakološki sličan kodeinu i nema bitnih prednosti niti nedostataka.

### **Tramadol**

Tramadol je noviji sintetički opioidni analgetik koji ima slabu opioidnu aktivnost. Slab je agonist  $\mu$ - opioidnih receptora, inhibira ponovnu pohranu norepinefrina i serotonina (McCarberg, 2007). Ima 10- 20 % aktivnosti morfija. Analgezija se postiže kombinacijom indirektno postsinaptičke aktivacije  $\alpha$ -2- adrenoreceptora i opioidnom aktivnošću. Rabi se za liječenje srednje jake do jake kronične boli: osteoartroza zglobova i kralježaka, izvanzglobni reumatizam, bolovi kod drugih reumatskih bolesti, kronični regionalni bolni sindrom, područni bolni sindromi mišića i fascije, reumatski bolni sindromi. Za analgeziju se primjenjuju sljedeće doze: 50 – 100mg svakih 4- 6 sati. Maksimalna dnevna doza je 400mg, nekad do 600mg. Ako se primjenjuje intramuskularno ili intravenski 50 – 100mg, 4 do 6 puta na dan (Jukić M, 2011). Učinkovita kombinacija je i tramadol sa paracetamolom za liječenje slabe do srednje jake boli i to

325mg paracetamola + 37,5mg tramadola (Rang et al., 2003).

### **Pentazocin**

Pentazocin je derivat benzomoršana. Veže se na  $\kappa$  i  $\delta$  receptore i stimulira ih, dok vezanjem na  $\mu$  receptore njih blokira (djeluje antagonistički). Zbog ovog djelovanja ga svrstavamo u skupinu agonista- antagonist. Rabi se za liječenje srednje teške i teške boli svih vrsta. Peroralno se uzima 50 – 100mg svaka 3- 4 sata (nakon jela). Maksimalna je doza 600mg na dan. Intramuskularno 30 – 60mg, a intraveniski 30mg svaka 3 do 4 sata (Jukić M, 2011).

### **5.4.4. Treći stupanj liječenja kronične boli**

Ukoliko se bol ne kontrolira slabim opioidima u trećem stupnju prelazimo na jake opioide. To su u prvom redu morfin, hidromorfin, metadon, fentanil, sulfentanil, alfentanil, buprenorfin.

### **Morfin**

Morfin je referentna supstanca za sve opioide što se tiče jačine i profila djelovanja (tabl. 5.2). Ima široku uporabu. Izolirao ga je 1806. godine Serturmer iz opijuma. Čisti je agonist s analgetičkim, sedativnim i antitusičkim djelovanjem. Veže se ponajviše na  $\mu$  receptore i snažno ih aktivira. Dobro se reapsorbira u gastrointestinalnom sustavu, uglavnom u gornjim dijelovima. Jedna trećina morfina se veže za proteine plazme. Razgrađuje se u jetri stvarajući dva metabolita morfin-3- glukuronid koji je inaktivan i morfin-5- glukuronid koji je dva puta jači od samog morfina. Analgetički učinak traje 4 do 6 sati. Terapijske doze za morfin su: peroralno 10 – 30mg svaka 4 sata; subkutano ili intramuskularno 10mg (5 – 20mg) svaka 4 sata; intraveniski 2,5 – 15mg; infuzija 0,1 – 1mg/mL 5%-tne glukoze; rektalno 10 – 20mg svaka 4 sata (Jukić M, 2011).

### **Hidromorfon**

Hidromorfon je vrlo jaki opioidni analgetik (za liječenje boli pri zloćudnoj bolesti). Učinkovit je, titracija mu je jednostavna, podnošljivost dobra, rizik od interakcija malen. Metaboliziranjem ne stvara morfin-6- glukuronid. Uobičajene doze su 2 – 6mg oralno i 1,5mg parenteralno svaka 3 do 4 sata.

**Tablica 5.2:** Opioidi po jačini djelovanja (u usporedbi s morfinom)

Opioid	Jakost
sufentanil	1000
remifentanil	200
fentanil	80 – 100
alfentanil	40 – 50
buprenorfin	10 – 40
hidromorfon	5 – 10
oksikodon	2
metadon	1, 5
morfin	1
petidin	0, 1

### **Metadon**

Metadon je opioidni agonist koji spada u grupu difenilheptana. Sintetiziran je 1983. kao alternativa morfinu. Primarno se veže  $\mu$ - receptore, ali je NMDA antagonist (što može imati ulogu u regulaciji centralne senzitivacije) (Singh et al., 2013). Ima bifazični put eliminacije s dugom  $\beta$  eliminacijskom fazom od 30 do 60 sati. Zbog toga valja voditi računa o njegovom nakupljanju.  $\alpha$  eliminacijska faza je kraća obično 6 do 8 sati. Ovaj bifazični primjer pomaže objasniti zašto metadon treba davati svakih 4 do 8 sati za analgeziju, ali samo jednom na dan za održavanje opioidne terapije. Inducira jetrene enzime nakon dugotrajne uporabe, te tako uzrokuje nastanak tolerancije (Jukić M, 2011). Dnevna doza se mora titrirati. Brza titracija nije moguća pa je metadon namijenjen bolesnicima sa stabilnom boli. Za liječenje boli peroralno, prva doza je obično 5mg svakih 8- 12 sati, a za analgeziju se obično peroralno daje 20mg svakih 6-8 sati, a parenteralno 10mg svakih 6- 8 sati. Nakon oralne doze analgetički učinak nastupa za 30 do 60 minuta. Nakon parenteralnog davanja analgezija nastupa za 10 do 20 minuta, s vrškom učinka nakon 1 do 2 sata (Jukić M, 2011).

### **Finilpiperidini- fentanil, sulfentanil, alfentanil, remifentanil**

Fentanil je opioidni agonist s vrlo izraženim učincima. Mora se pažljivo dozirati. Vrlo je jak analgetik: 0,05 – 0,1mg fentanila odgovara analgetskom učinku 10mg morfina. Izaziva izrazitu depresiju disanja. Fentanil je 50 do 100 puta jači od morfina. Veže se na  $\mu$  receptore, a učinak mu je kratkotrajan, oko 30 minuta. U terapiji kronične boli

fentanil se rabi u obliku transdermalnih flastera (TTS). Naljepak sadržava fentanil i lijepi se na bolesnikovu kožu. Otpuštanje lijeka traje 72 sata. Na dan pacijent primi 2,5 – 10mg fentanila ili više.

Alfentanil ima samo 1/3 do 1/4 djelovanja fentanila i traje kraće, čisti je agonist i rabi se u anesteziji. Sufentanil ima 3 do 10 puta jači učinak od morfina. Za analgosedaciju se dozira: početni bolus 10μg, preko perfuzora 35 – 100μg po satu (Jukić M, 2011).

### **Buprenorfin**

Buprenorfin je semisintetski derivat tebaina, s parcijalnom aktivnošću za  $\mu$  receptore i vrlo malom aktivnošću na  $\kappa$  i  $\delta$  receptore. Također pokazuje parcijalni agonistički učinak na *opioid receptor like receptor* (ORL-1). Primjenjuje se u terapiji maligne, neuropatske i jake kronične boli. Jak je analgetik, 0,4mg je ekvivalent dozi od 10mg morfina intramuskularno. Pojedinačna doza: sublingvalno 0,2 – 0,4mg svakih 6-8 sati; intramuskularno i intravenski 0,15 – 0,3mg svakih 6 – 8 sati. Maksimalna dnevna doza sublingvalno je 1,6mg, a parenteralno 1,2mg. Terapiju se može započeti i naljepkom najmanje jakosti, a terapijska se doza postupno titrira do zadovoljavajućeg učinka (Jukić M, 2011).

### **Antidot**

Pravi opioidni antagonisti su: nalokson, naltrekson i nalmefen. **Nalokson** je čisti opioidni antagonist koji može okupirati sve opioidne receptore. Najveći afinitet ima za  $\mu$  receptore. Djelovanje mi je 1 do 4 sata. Nalokson se primjenjuje intravenski, intramuskularno ili supkutano jer dan peroralno se brzo metabolizira i inaktivira. Nakon intravenske injekcije učinak započinje za 1 do 2 minute. Kad se daje intramuskularno ili supkutano djelovanje započinje za 2 do 5 minuta. Najčešće se koristi za poništenje respiracijske depresije koja je uzrokovana opioidima. Doza za antagoniziranje učinaka opioida je 0,8 – 2mg najviše do 10mg (Karadža V, 2004). **Naltrekson** i **nalmefen** imaju duži poluživot. Naltrekson se daje i peroralno, doza od 100mg može blokirati učinak opioida. Nalmefen se daje isključivo intravenski.

### **Liječenje neželjenih učinaka**

Najčešći neželjeni učinci su mučnina, povraćanje i opstipacija. Za liječenje mučnine i povraćanja najčešće se koriste lijekovi sa centralnim mehanizmom djelovanja (tabl. 5.3), dok za liječenje opstipacije laksativi (tabl. 5.4).

**Tablica 5.3:** Liječenje neželjenih učinaka- mučnina i povraćanje, (Jukić M, 2011)

Lijek	Doza mg
Senna	15mg/dan (max 8tbl/dan)
Bisacodyl	20 – 50mg/dan
Docusate	100 – 800mg/dan
Laktuloza	15 – 60mL/dan

**Tablica 5.4:** Liječenje neželjenih učinaka- opstipacija, (Jukić M, 2011)

Lijek	Doza mg
Haloperidol	0.5 – 5mg/4 – 8h
Metoklopramid	5 – 20mg/6 – 8h
Ondasteron	8 – 32mg/dan

#### 5.4.5. Pomoćni lijekovi za liječenje boli- adjuvanti

Pomoćni lijekovi za liječenje boli su:

- antikonvulzivi ( gabapentin, pregabalin, karbamazepin, okskarbazepin, lamotrigin, topiramid, valproat, fentoin)
- triciklički i drugi antidepresivi (amitriptilin, klopipramin, desipramin, nortriptilin, venlafaksin)
- lokalni anestetici ( lidokain, bupivakain)
- kortikosteroidi ( prednison, metilprednison, prednisolon)
- antispazmodici ( baklofen, ciklobenzaprin, metokarbamol, metaksalon)
- klonidin
- topički lijekovi (lidokain, kapsaicin)

Oni se dodaju analgetiku za liječenje kroničnih bolnih stanja. Njihov učinak uslijedi nakon više dana ili tjedana, za razliku od analgetika koji djeluju brzo.

#### Antikonvulzivi

Indikacije za uporabu antikonvulziva pri liječenju kronične boli su neuralgije (trigeminalna, glosfaringealna i postherpetička), neuralgije uzrokovane tumorom, centralni bolni sindromi (nakon moždanog udara), bol nakon simpatektomije, bolne dijabetičke neuropatije, fantomska bol (nakon amputacije uda), periferne neuropatije uzrokovane: alkoholizmom, amiloidozom, šećernom bolesti, HIV/AIDS-om, porfirijom, sarkoidozom, toksičnim agensima, glavobolje (migrenske), bol u multiploj sklerozi, poslijetra-

umatske neuralgije.

Najbolje uočeno djelovanje antikonvulziva je u terapiji postherpetične i trigeminalne neuralgije i bolne dijabetičke neuralgije (Ryder i Stannard, 2005).

Djelovanje antikonvulziva je različito, ali svi imaju analgetski i antikonvulzivni učinak.

Potrebno ih je uzimati 4 do 6 tjedana da bi se mogla procjenjivati analgetska učinkovitost lijeka. Terapiju antikonvulzivima treba titrirati, te započeti s malim dozama. Najčešće korišteni lijekovi iz ove skupine su karbamazepin, gabapentin i pregabalin.

**Gabapentin** je dizajniran kao analog GABA-e s dovoljnom liposolubilnošću da može proći krvno- moždanu barijeru. No, ne djeluje na GABA receptore, već se smatra kako inhibira kalcijске kanale i to njihovu  $\alpha$ -2- $\delta$  jedinicu i na taj način prekida događaje na razini NMDA receptora odgovornih za centralnu senzitaciju (Backonja, 2002). Liječenje treba započeti s 300mg prije spavanja (2 dana), a ako bolesnik tolerira, lijek dozu valja povećati za 300mg svakih 3 do 5 dana. Ako ga i dalje tolerira doza se može povećati do 1800mg ili do 3600mg na dan (Jukić M, 2011).

**Pregabalin** modulira hiperekscitirane neurone putem vezanja na presinaptičke neurone i to na  $\alpha$ -2- $\delta$ - podjedinicu naponom reguliranih kalcijevih kanala, te na taj način modulira ulazak kalcijevih iona u presinaptičke završetke i smanjuje oslobađanje ekscitirajućih neurotransmitera, slično kao i gabapentin, ali nemaju ista farmakokinetička svojstva (Rang et al., 2003). Primjenu lijeka započeti s niskom dozom 2 puta po 75mg; zatim, po potrebi, povećati dozu na 2 puta po 150mg eventualno povećati na 2 puta po 300mg (Jukić M, 2011).

**Karbamazepin** Karbamazepin je derivat tricikličkih antidepresiva. Mehanizam djelovanja je blokada protoka natrijevih iona. Na taj način znatno smanjuje razinu ekscitirajućih neurotransmitera (Rang et al., 2003). Okskarbamezepin je noviji analog sa manje nuspojava. Za liječenje trigeminalne neuralgije i drugih bolnih sindroma početna je doza 200 – 400mg na dan, a zatim se povećava na 600 – 800mg na dan, a potom se postupno smanji na dozu održavanja. U bolesnika s bolnom dijabetičkom neuropatijom prosječna doza iznosi 200 – 800mg na dan (Jukić M, 2011).

### **Triciklički i drugi antidepresivi**

Poveznica između depresije i boli može bit psihološka i biološka. Biološka baza je temeljena na disregulaciji neurotransmitera serotonina, noradrenalina i dopamina. Pošto ovi lijekovi povećavaju koncentraciju ovih tvari u sinapsi, blokirajući njihovu ponovnu pohranu, igraju veliku ulogu u moduliranju boli, primjerice u silaznim putevima. Kro-

ničnu bol prate blaži ili teži simptomi depresije. Ova skupina lijekova u nižim dozama nego što se upotrebljava za liječenje depresije se može upotrijebiti za liječenje kroničnih bolnih sindroma, posebice neuropatske boli. Najčešće su rabljeni triciklički antidepresivi, inhibitori ponovne pohrane noradrenalina i serotonina te inhibitori monoaminoooksidaze. Česte su nuspojave (Chan et al., 2009).

**Triciklički antidepresivi (TCA)** su neselektivni inhibitori ponovne pohrane monoamina i najčešće korišteni lijekovi od antidepresiva.

**Reverzni inhibitori monoaminoooksidaze (RIMA)** glavni predstavnik je moklobenid, ali njegova je uloga u liječenju kronične boli limitirana.

**Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina** imaju manje nuspojave nego TCA ili MAOI (inhibitori monoaminoooksidaze). Fluoksetin, paroksetin, sertralin, citalopram i escitalopram se u pravilu doziraju jednom na dan, dok fluvoksamin zahtijeva višekratno doziranje. Nakon 2 do 3 tjedna se tek može procijeniti učinkovitost lijeka (Jukić M, 2011)

Od svih antidepresiva TCA su najbolje proučeni do sada i pružaju bolju kontrolu boli od SIPPS (selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina) koji mogu biti valjana alternativa najviše zbog manje nuspojave i interakcija s drugim lijekovima (Chan et al., 2009). U tablici su prikazane terapijske doze za pojedine lijekove (tabl. 5.5).

**Tablica 5.5:** Antidepresivi- pomoćni analgetici, doze; SNRI- Dualni inhibitori pohrane 5-HT i NA; TCA- triciklički antidepresiv

Lijek	Doza mg	Max doza mg
<b>TCA</b>		
amitriptilin	10 – 25	75
nortriptilin	10 – 25	75
desipramin	10 – 150	150
<b>SNRI</b>		
venlafaksin	37,5 – 75	75
duloksetin	60	60



## **Lokalni anestetici**

**Lidokain** stabilizira membranu živca blokiranjem natrijevih kanala, suprimira neurone dorzalnog roga prema C- vlaknima, učinkovit pri ozljedama perifernih živaca. Rabi se najčešće za liječenje neuropatske boli: postherpetične, fantomske boli ili dijabetičke neuropatije. Nije adekvatan lijek za dugu upotrebu i ne može se davati peroralno već se daje se intravenski  $1 - 2mg$  na kg tjelesne mase tijekom 15 i više minuta. 5 % lidokain se koristi i kao naljepak koji ima dobre rezultate u liječenju postherpetične boli (Meier et al., 2003).

## **Kortikosteroidi**

Kortikosteroidi reduciraju živčanu podražljivost, periferno djeluju protuupalno. Svoj protuupalni učinak postižu inhibicijom sinteze posrednika upale, prostanglandina i leukotriena, koji djeluju kao algogeni. Daju se sami ili u kombinaciji s analgeticima poglavito u reumatskim bolestima i karcinomima. Za terapiju maligne boli daje se prednison  $100mg$  na dan, metilprednisolon  $100mg$  na dan, prednisolon  $7, 5mg$  na dan, tjedan dana, a zatim treba smanjiti dozu (Jukić M, 2011).

## **Antispazmodici**

**Baklofen** i **ciklobenzaprin** rutinski se rabe pri liječenju kronične boli. Baklofen je selektivni agonist GABA-B receptora koji posredstvom ovih receptora modulira sekreciju endogenih neurotransmitora izazivajući analgeziju i mišićnu relaksaciju. Baklofen se upotrebljava za liječenje spazma pri multiploj sklerozi i lezijama kraljezničke moždine. Obično se počinje s  $5mg$  peroralno, nakon 3 dana povećava se doza za  $5mg$  i tako do najveće doze od  $80mg$  na dan. Može se davati i intratekalno preko pumpe. Ciklobenzaprin je indiciran pri liječenju mišićno-koštanog spazma. Doza od  $10mg$  može se povećati na  $20 - 40mg$  na dan (Jukić M, 2011).

## **Klonidin**

Klonidin je agonist  $\alpha$ -2 adrenergičkih receptora. Smatra se da analgetski učinak postižu sniženjem simpatičke aktivnosti. Kompatibilni su sa opioidnim analgeticima i lokalnim anestheticima. Rezultat te interakcije je pozitivan sinergistički učinak (duže i jače djelovanje analgezije) (Fingler M, 2006). Klonidin (naljepak Catapres TTS) služi za redukciju mehaničke i hladne hiperalgezije. Naljepak se drži 7 dana, a postoje naljepci različite jakosti (Jukić M, 2011).

## 6. Zaključak

Kronična je bol je zadnjih desetljeća bila zasigurno subjekt brojnih rasprava kliničkih istraživanja, ali se kod jednog velikog broja bolesnika nije raspoloživom terapijom još postiglo zadovoljavajuće smanjenje simptoma, ponajprije zbog nedovoljno istraženog načina nastanka takve vrste boli. Danas je napredak znanosti je omogućio bolje razumijevanje patofizioloških mehanizama uključenih u razvoj kronične boli. Te spoznaje su odmah za sobom povukle moguće nove terapijske postupke, odnosno mnoge lijekove koje možemo primijeniti u terapiji. Budući da kronična bol predstavlja velik javnozdravstveni problem, prilikom njezina rješavanja potreban je multidimenzionalan i posebno multidisciplinarni pristup. Tradicionalan medicinski pristup može bit zadovoljavajuć jedino još na početku procjene bolesnikova stanja i trebao bi bit praćen procjenom potencijalnih socijalnih, emocionalnih, okolišnih ili individualnih faktora koji mogu oblikovat iskustvo kronične boli. Danas ne postoji jedinstveni test za dijagnozu kronične boli pa je potrebno sagledati bolesnika sa svih mogućih aspekata, a ne samo tražiti organsku patologiju te na temelju toga postaviti dijagnozu i odredit terapiju, koja je baš za ovu vrstu boli posebno individualna.

# ZAHVALE

Zahvaljujem se mentoru prof.dr.sc. Mladenu Periću na pomoći i savjetima tijekom pisanja ovog rada.

Zahvaljujem se bratu na izradi i tehničkoj obradi ovog diplomskog rada.

Puno se zahvaljujem i gospođi tajnici na strpljivosti i susretljivosti.

# Višnja Majić

## Životopis

### Osnovni podaci

Mjesto rođenja **Zagreb, Hrvatska.**

Datum rođenja **22.9.1990.**

### Obrazovanje

2008 - 2014 **Doktor medicine**, *Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu*, Zagreb, Hrvatska.  
(očekivano)

2004 - 2008 **Gimnazija**, *Gimnazija Lucijana Vranjanina*, Zagreb, Hrvatska.  
Prirodoslovno- matematički smjer

1996 - 2004 **Osnovna škola**, *Osnovna škola Rudeš*, Zagreb, Hrvatska.

### Radno iskustvo

2010 **Edukacijski vodič**, *Bodies Revealed Exhibit Show*, Zagreb.  
Prezentacija izložaka

### Razmjene

2013 **Studentska razmjena**, *Rusko zemaljsko medicinsko sveučilište Pirogov*, Moskva, Rusija.  
Ginekologija, kirurgija, anesteziologija i reanimatologija

### Nagrade i studentske aktivnosti

2011 **Dekanova nagrada.**

2009 - 2011 **Demonstrator**, *Zavod za anatomiju, Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu*, Zagreb, Hrvatska.

2011 - trenutno **Studentska sekcija za anesteziologiju i reanimatologiju- član**, *Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu*, Zagreb, Hrvatska.

### Strani jezici

Engleski **napredno u govoru i pismu**

Njemački **napredno u govoru i pismu**

*certifikat C1 razine (Goethe Institut, Zagreb)*

# LITERATURA

Misha-Miroslav Backonja. Use of anticonvulsants for treatment of neuropathic pain. *Neurology*, 59(5 suppl 2):S14–S17, 2002.

Kim E Barrett et al. Ganong's review of medical physiology, 2010.

S Marc Breedlove, Neil Verne Watson, i Mark R Rosenzweig. *Biological psychology: An introduction to behavioral, cognitive, and clinical neuroscience*. Sinauer Associates Inc, 2010.

Harald Breivik, Beverly Collett, Vittorio Ventafridda, Rob Cohen, i Derek Gallacher. Survey of chronic pain in europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *European journal of pain*, 10(4):287–287, 2006.

Herng Nieng Chan, Johnson Fam, i Beng-Yeong Ng. Use of antidepressants in the treatment of chronic pain. *Annals Academy of Medicine Singapore*, 38(11):974, 2009.

NV Chandrasekharan, Hu Dai, K Lamar Turepu Roos, Nathan K Evanson, Joshua Tomsik, Terry S Elton, i Daniel L Simmons. Cox-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(21):13926–13931, 2002.

Yaniv Chen. Advances in the pathophysiology of tension-type headache: from stress to central sensitization. *Current pain and headache reports*, 13(6):484–494, 2009.

Terence J Coderre, Joel Katz, Anthony L Vaccarino, i Ronald Melzack. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain*, 52(3):259–285, 1993.

AD Craig. Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Current opinion in neurobiology*, 13(4):500–505, 2003.

- EJ Dansie i DC Turk. Assessment of patients with chronic pain. *British journal of anaesthesia*, 111(1):19–25, 2013.
- Josimari M DeSantana i Kathleen A Sluka. Central mechanisms in the maintenance of chronic widespread noninflammatory muscle pain. *Current pain and headache reports*, 12(5):338–343, 2008.
- Ulrich Tiber Egle. *Handbuch chronischer Schmerz: Grundlagen, Pathogenese, Klinik und Therapie aus bio-psycho-sozialer Sicht; mit 106 Tabellen*. Schattauer Verlag, 2003.
- Braš M Fingler M. *Neuropatska bol- patofiziologija, dijagnostika i liječenje*. Grafika d.o.o., 2006.
- Maria Fitzgerald. The development of nociceptive circuits. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(7):507–520, 2005.
- I Francetić i D Vitezić. *Osnove kliničke farmakologije*. Medicinska naklada, 2007.
- Timothy J Grudt i John T Williams. Kappa-opioid receptors also increase potassium conductance. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90(23):11429–11432, 1993.
- John Edward Hall i Arthur C Guyton. *Textbook of medical physiology*. Saunders, 2011.
- Marilyn J Hockenberry, David Wilson, i Donna L Wong. *Wong's Essentials of Pediatric Nursing9: Wong's Essentials of Pediatric Nursing*. Elsevier Health Sciences, 2012.
- D Jamero, A Borghol, N Vo, i F Hawawini. The emerging role of nmda antagonists in pain management. *US Pharm*, 36(5), 2001.
- M Judaš i I Kostović. *Temelji neuroznanosti*, svezak Prvo izdanje. Zagreb, Hrvatska, 1997.
- Fingler M Jukić M, Majerić Kogler V. *Bol-uzroci i liječenje*. Medicinska naklada, Zagreb, 2011.
- Perić M Popović L Šakić K Karadža V, Majerić Kogler V. *Klinička anesteziologija i reanimatologija*. Katedra za anesteziologiju i reanimatologiju, 2004.
- Anupama Koneru, Sreemantula Satyanarayana, i Shaik Rizwan. Endogenous opioids: their physiological role and receptors. *Global J Pharmacol*, 3(3):149–153, 2009.

- John David Loeser i John J Bonica. *Bonica's management of pain*. Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
- C Maihöfner, FT Nickel, i F Seifert. Neuropathic pain and neuroplasticity in functional imaging studies. *Schmerz (Berlin, Germany)*, 24(2):137–145, 2010.
- WR Martin, CG Eades, JAl Thompson, RE Huppler, i PE Gilbert. The effects of morphine-and nalorphine-like drugs in the nondependent and morphine-dependent chronic spinal dog. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 197(3):517–532, 1976.
- Bill McCarberg. Tramadol extended-release in the management of chronic pain. *Therapeutics and clinical risk management*, 3(3):401, 2007.
- Torsten Meier, Gunnar Wasner, Markus Faust, Thierry Kuntzer, François Ochsner, Michael Hueppe, Julien Bogousslavsky, i Ralf Baron. Efficacy of lidocaine patch 5% in the treatment of focal peripheral neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain*, 106(1):151–158, 2003.
- Ronald Melzack i Patrick D Wall. Pain mechanisms: a new theory. *Survey of Anesthesiology*, 11(2):89–90, 1967.
- Kimberly A Moore, Tatsuro Kohno, Laurie A Karchewski, Joachim Scholz, Hiroshi Baba, i Clifford J Woolf. Partial peripheral nerve injury promotes a selective loss of gabaergic inhibition in the superficial dorsal horn of the spinal cord. *The Journal of neuroscience*, 22(15):6724–6731, 2002.
- Stephen E Nadeau. *Medical neuroscience*. WB Saunders Co, 2004.
- Xavier Navarro. Neural plasticity after nerve injury and regeneration. *International review of neurobiology*, 87:483–505, 2009.
- Dale Purves, George J Augustine, David Fitzpatrick, Lawrence C Katz, Anthony-Samuel LaMantia, James O McNamara, S Mark Williams, et al. Central pain pathways: The spinothalamic tract. 2001.
- HP Rang, M Maureen Dale, JM Ritter, i PK Moore. Pharmacology churchill livingstone. *New York*, 2003.
- Sally-Ann Ryder i Catherine F Stannard. Treatment of chronic pain: antidepressant, antiepileptic and antiarrhythmic drugs. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*, 5(1):18–21, 2005.

- Nailshni Singh, Scott M Fishman, i Kyle Tokarz. Methadone for chronic pain. U *Comprehensive Treatment of Chronic Pain by Medical, Interventional, and Integrative Approaches*, stranice 145–150. Springer, 2013.
- Nandini Vallath, Naveen Salins, i Manoj Kumar. Unpleasant subjective emotional experiencing of pain. *Indian journal of palliative care*, 19(1):12, 2013.
- John R Vane i Regina M Botting. *Therapeutic roles of selective COX-2 inhibitors*. William Harvey, 2001.
- Angela A Waterfield, Roger WJ Smokcum, John Hughes, Hans W Kosterlitz, i Graeme Henderson. In vitro pharmacology of the opioid peptides, enkephalins and endorphins. *European journal of pharmacology*, 43(2):107–116, 1977.
- CJ Woolf i J Clifford. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Annals of internal medicine*, 140(6):441–451, 2004.
- www.neuroscience.uth.tmc.edu. Chapter 6: Pain principles, 2014. URL <http://neuroscience.uth.tmc.edu/s2/chapter06.html>. Accessed: 2014-04-10.
- www.paineurope.com, 2014. URL <http://www.paineurope.com>. Accessed: 2014-04-19.
- TL Yaksh. Pharmacology and mechanisms of opioid analgesic activity. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 41(1):94–111, 1997.
- Jarred W Younger, Yoshi F Shen, Greg Goddard, i Sean C Mackey. Chronic myofascial temporomandibular pain is associated with neural abnormalities in the trigeminal and limbic systems. *Pain*, 149(2):222–228, 2010.