

# Liječenje boli

---

**Rukavina, Jelena**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*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:105:238360>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-26**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Jelena Rukavina**

**Liječenje boli**

**Diplomski rad**



**Zagreb, 2024.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za anesteziologiju, intenzivnu medicinu i liječenje boli Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice pod vodstvom Prim. dr. sc. Tomislava Radočaja i predan je na ocjenjivanje u akademskoj godini 2023./2024.

## **POPIS KRATICA:**

5-HT – 5-hidroksitriptaminski receptori  
ALT – alanin-aminotransferaza  
COX – ciklooksigenaza  
CPM – Conditioned pain modulation  
CRF – konvencionalna radiofrekvencija  
DPN – dijabetička polineuropatija  
EHIS – Europski upitnik o zdravlju (The European health interview survey)  
ENS – Europska Federacija Neuroloških Društava (European Federation of Neurological Societies)  
GABA –  $\gamma$ -aminomaslačna kiselina  
GON – veliki zatiljni živac (Greater Occipital Nerve)  
GRS – grafička skala za bol (Graphic Rating Scale)  
HF – visoka frekvencija (high frequency)  
IASP – Internacionalna skupina za studiju boli (International Association for the Study of Pain)  
LF – niska frekvencija (low frequency)  
MCS – stimulacija motornog korteksa  
MPQ – McGill upitnik o boli (McGill Pain Questionnaire)  
NHS – National Health Service  
NIH – National Institutes of Health  
NPRS – numerička skala za bol (Numeric Pain Rating Scale)  
NSAID – nesteroidni protuupalni lijekovi (Non-steroidal anti-inflammatory drugs)  
PAG – periakveduktalna siva tvar (periaqueductal gray)  
PET – polietilen tereftalat  
PHN – postherpetična neuralgija (Postherpetic neuralgia)  
PRF – pulsna radiofrekvencija  
RTC – randomizirana kontrolna studija (randomized controlled trial)  
RVM – rostralna ventromedijalna kralježnična moždina (rostral ventromedial medulla)  
SDS – Zungova skala depresije (Zung Depression Scale)  
SŽS - središnji živčani sustav  
TCA – triciklički antidepresivi  
TENS – transkutana električna nervna stimulacija  
TMS – transkranijalna magnetska stimulacija

VAS – vizualno analogna skala

VRS – verbalna skala za bol (Verbal Rating Scale)

WHO – Svjetska Zdravstvena Organizacija (World Health Organization)

# SADRŽAJ

SAŽETAK

ABSTRACT

SAŽETAK .....	1
ABSTRACT .....	2
1. UVOD: BOL; DEFINICIJA, PATOFIZIOLOGIJA, EPIDEMIOLOGIJA .....	1
KLASIFIKACIJA BOLI .....	1
PATOLOGIJA .....	2
EPIDEMIOLOGIJA .....	3
3. DIJAGNOSTIKA BOLI .....	4
INSTRUMENTI ZA MJERENJE INTENZITETA BOLI .....	6
1. VAS ( <i>Vizualno analogna skala</i> ) .....	6
2. NRS ( <i>Numerical rating scale - numerička ljestvica</i> ) .....	7
3. VRS ( <i>Verbal rating scale- verbalna ljestvica</i> ) .....	8
4. Crteži za procjenu boli .....	9
INSTRUMENTI ZA PROCJENU AFEKTA BOLI .....	9
<i>McGill upitnik o boli</i> .....	10
<i>Pain-O- Meter (mjerač boli)</i> .....	11
FARMAKOLOŠKA TERAPIJA .....	13
<i>Neopioidni lijekovi</i> .....	14
Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID, engl. nonsteroidal anti-inflammatory drug) .....	15
Paracetamol .....	16
Adjuvantni lijekovi .....	16
<i>Opioidni lijekovi</i> .....	17
<i>Topikalni pripravci</i> .....	18
<i>Regionalna anestezija</i> .....	19
NEFARMAKOLOŠKA TERAPIJA .....	21
<i>Neurostimulacija</i> .....	22
Periferna neurostimulacija .....	22
Centralna neurostimulacija .....	23
<i>Pulsna radiofrekvencija</i> .....	24
<i>Kirurške metode</i> .....	25
6. ALTERNATIVNE METODE U LIJEČENJU .....	27
7. ZAKLJUČAK .....	28
9. POPIS LITERATURE .....	30
10. ŽIVOTOPIS .....	46

# SAŽETAK

Naslov: Liječenje boli

Autor: Jelena Rukavina

Bol je jedinstveni i kompleksan doživljaj u ljudskom životu. Percepcija bolnog podražaja ovisna je o mnoštvu čimbenika kao što su genetsko naslijeđe, okolina, emocije, prethodno iskustvo, te individualne karakteristike pojedinca. Nastanak boli može biti povezan s ozljedom tkiva, no ne mora. U dijagnostici intenziteta boli pomaže korištenje različitih skala od kojih je najučinkovitija VAS.

Terapija boli sastoji se od farmakoloških i nefarmakoloških metoda. Upotreba lijekova u liječenju boli temelji se na „WHO analgetskim ljestvama“. Bol manjeg intenziteta liječi se slabim analgeticima koji imaju manje nuspojava. Takvi lijekovi su NSAID, paracetamol i adjuvantni lijekovi. Kod boli većeg intenziteta ili rezistentne boli, propisuju se jači analgetici kao što su opioidni analgetici. Zbog rizika od nastanka ovisnosti i mnoštva nuspojava opioidnih lijekova, liječnici uključuju nefarmakološke metode u terapiju boli. Kod nefarmakološkog pristupa, liječenje se temelji na korištenju struja, magneta, radiofrekventnih valova, te kirurških zahvata u svrhu supresije boli. Osim peroralnih lijekova, farmakološki pripravci se još mogu aplicirati topikalno ili invazivno u obliku regionalnih blokova.

Liječnik pri odabiru optimalne terapije za pacijenta, trebao bi uzeti u obzir sve čimbenike koji utječu na percepciju boli, te uz temeljitu anamnezu osmisliti terapijski plan liječenja. Kako bi odabrao najučinkovitiji plan liječenja, liječnik treba biti educiran o svim dostupnim metodama liječenja koje su danas moguće.

Ključne riječi: bol, farmakološko liječenje boli, nefarmakološko liječenje boli, dijagnostika boli, patofiziologija boli

# ABSTRACT

Title: Pain management

Author: Jelena Rukavina

Pain is a unique and complex experience in human life. The perception of painful stimuli depends on numerous factors such as genetic inheritance, environment, emotions, prior experiences, and individual characteristics. The onset of pain may be associated with tissue injury, but it is not always the case. Various scales, with the Visual Analog Scale (VAS) being the most effective, are used in diagnosing pain intensity.

Pain therapy includes pharmacological and non-pharmacological methods. Pharmacological treatment is guided by the "WHO analgesic ladder". Mild pain is treated with weak analgesics that have fewer side effects, such as NSAIDs, acetaminophen, and adjuvant medications. For more intense or resistant pain, stronger analgesics like opioid analgesics are prescribed. Due to the risk of addiction and numerous side effects associated with opioids, physicians incorporate non-pharmacological methods into pain therapy. Non-pharmacological approaches may involve electrical currents, magnets, radiofrequency waves, and surgical interventions aimed at pain suppression. In addition to oral medications, pharmacological preparations can also be applied topically or invasively through regional blocks.

When choosing the optimal therapy for a patient, physicians should consider all factors influencing pain perception and design a therapeutic treatment plan based on thorough medical history. To select the most effective treatment plan, physicians should be educated about all available treatment methods currently possible.

Keywords: pain, pharmacological pain treatment, non-pharmacological pain treatment, pain diagnosis, pathophysiology of pain



# 1. UVOD: BOL; definicija, patofiziologija, epidemiologija

Bol ljudima predstavlja jedno od čestih neugodnih iskustava. Bol je vrlo kompleksan doživljaj koji je ovisan o emocijama, prethodnom iskustvu, okolini i individualnim karakteristikama pojedinca. Ona može biti povezana s ozljedama tkiva, ali ne nužno. Svakako se radi o bitnom evolucijskom mehanizmu koji u svojoj primarnoj svrsi čovjeku pomaže usmjeriti pažnju na nepovoljna događanja u tijelu ili na njegovoj površini. Internacionalna Skupina za Studiju Boli (engl. *International Association for the Study of Pain*, IASP) definira bol kao neugodan osjetilni i emocionalni doživljaj povezan sa stvarnom ili potencijalnom ozljedom tkiva, ili nalik onome što bi moglo biti povezano s takvom ozljedom (1).

## Klasifikacija boli

Bol prema trajanju dijelimo u 3 velike skupine; prolaznu, akutnu, kroničnu (2).

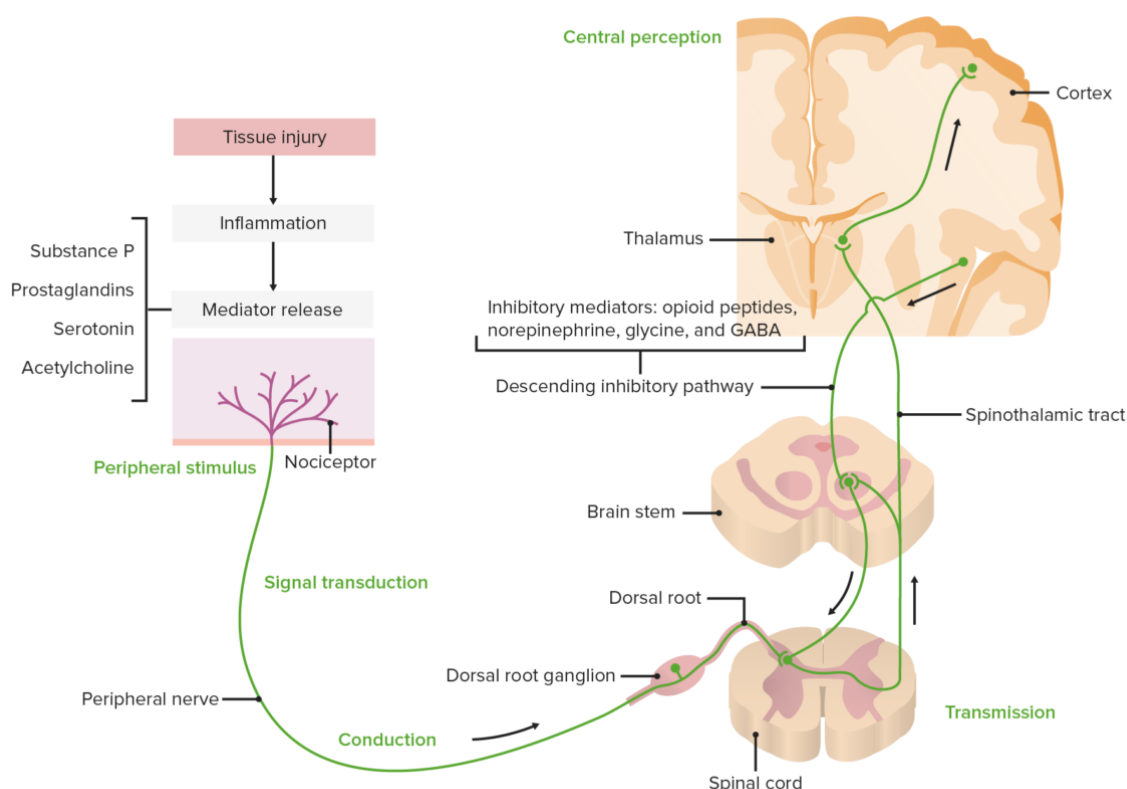
*Prolazna bol* nastaje aktivacijom nociceptora u koži, a bez ozljede tkiva. Karakterizira ju brz nastanak nakon podražaja tkiva i brz prestanak koji upućuje da nema više opasnosti za tijelo. Smatra se da je baš ovaj tip boli evolucijski očuvan da bi čovjeka upozorio na djelovanje okoliša na njegovo tijelo ili pak na preveliko opterećenje koje je postavljeno na tkiva. Ovakav tip boli upravo se zbog svoje kratkoće trajanja ne shvaća ozbiljno i smatra se da nije potrebna liječnička intervencija. U kliničkom okruženju susreće se slučajno ili proceduralno, primjerice prilikom cijeljenja ili postavljanja venskog puta. Iako utjecaj prolazne boli nije značajan, ova vrsta boli predstavljala je temelj eksperimentalnih studija tijekom prvih 75 godina prošloga stoljeća te i dalje ostaje čest konceptualni model.

*Akutna bol* nastaje nakon izvjesne ozljede tkiva i aktivacije lokalnih nociceptora oko mjesta ozljede. Ozljeda tkiva mijenja karakteristike odašiljanja signala nociceptora, autonomnog živčanog sustava zahvaćene regije i njihovih centralnih poveznica. Budući da u tijelu odmah nakon ozljede započinje proces reparacije, medicinska intervencija nije nužna te često bol prestaje znatno prije nego što je proces cijeljenja završen. Ipak, medicinska intervencija je poželjna zbog ubrzavanja procesa cijeljenja te kako bi se prevenirala ili reducirala bol koja nastaje. S obzirom na to da je bol trajnija, pojedinci uglavnom traže medicinsku pomoć, a ovakav tip boli čest je nakon traume, operacije ili bilo koje druge bolesti. Može se pojaviti i u slučajevima maligne bolesti koja prodire u okolna tkiva, kada se radi o ponavljajućim epizodama akutne boli. U pravilu, ako je bol i dalje prisutna nakon nekoliko mjeseci ili godina, takva se bol ne klasificira kao akutna zbog toga što cijeljenje tkiva traje do nekoliko tjedana.

*Kronična bol* karakterizirana je značajno duljim trajanjem od onog koji je očekivan za tip ozljede. Najčešće je u pozadini ozljeda koja je premašila mogućnosti tijela da zacijeli do kraja, bilo zbog gubitka dijela tijela, velike traume i posljedičnog ožiljkavanja ili zbog ozljede dijela živčanog sustava na mjestu traume. Primjeri ovakve boli su kronična križobolja, postherpetična neuralgija i fibromialgija. Neki kronični sindromi boli karakterizirani su intenzivnijom boli u odnosu na veličinu ozljede, dok se kod drugih sindroma bol javlja bez jasno vidljivih znakova ozljede.

Svi pacijenti koji pate od kronične boli tražit će medicinsku pomoć koja će nerijetko biti neučinkovita. Problem liječenja ove vrste boli leži u tome što će se patološki uzrok boli dodatno pojačati stresom, okolinom i emocionalnim stanjima, što će povećati intenzitet i trajanje boli. Drugi problem je što lijekovi koji djeluju na prolaznu bol neće razriješiti patološki uzrok boli, zbog čega će se bol vratiti jednom kada pacijent prekine terapiju. Postoji mogućnost da se utječe na pacijentov doživljaj boli putem kognitivne ili bihevioralne terapije, čime se može smanjiti utjecaj boli na pacijentov život. Zbog plastičnosti mozga, osobito u ranim godinama, postoji opcija da se mozak oblikuje kako bi promijenio način obrade bolnih podražaja, održavajući utjecaj boli na minimalnim razinama (3). Iako se na temelju svega navedenog može pretpostaviti da je glavna razlika između kronične i akutne boli u njihovom trajanju, valja naglasiti da je glavna razlika u tome što se kod kronične boli tijelo ne može vratiti u fiziološku homeostazu, dok kod akutne može.

## Patofiziologija



Slika 1 Lecturio; Diagram koji prikazuje putanju prijenosa boli, prijenosa, modulacije i središnjeg percipiranja. Dostupno na; <https://cdn.lecturio.com/assets/Pathway-of-pain-1200x851.png> [pristupljeno 10. kolovoza 2024.]

Bol ili nocicepcija je proces kojim subpopulacija perifernih živčanih vlakana koja se naziva nociceptorima, čija se tijela nalaze u stražnjim kolumnama kralježnične moždine, zabilježi intenzivan termalni, mehanički ili kemijski stimulans (4).

Živčani signal prenosi se putem A $\delta$  i C vlakna s periferije do Središnjeg Živčanog Sustava (SŽS). A $\alpha$  vlakna su mijelinizirana vlakna srednjeg promjera koja šalju signale za brzu, dobro lokaliziranu bol. Suprotno tome, C vlakna su tanka nemijelinizirana vlakna koja prenose signale za sporu, loše lokaliziranu bol. Vlakna se potom grupiraju u lamine dorzalnih kolumni te prenose signale spinotalamičkim i spinoretikulotalamičkim putovima do talamusa te do moždanog debla (5). Odatle se bolni signali odašilju prema moždanom korteksu.

Nema specifične kortikalne regije koja je zadužena za bolnu percepciju, nego je ona rezultat međudjelovanja somatosenzornog, limbičkog i asocijativnog korteksa (6).

Među pionirima u proučavanju percepcije boli ističe se Melzack-Wallova teorija „vrata“ (engl. Gate theory), koja je prva uvela ideju o mogućnosti modulacije bolnih signala putem središnjeg živčanog sustava (7). „Vrata“ koja se spominju zapravo su substantia gelatinosa, gdje se bolni signal prenosi s nociceptora na sekundarni živac u kralježničnoj moždini.

Teorija predlaže da signali za dodir i vibraciju koji se prenose debelim mijeliniziranim živcima mogu utišati bolne signale, aktivirajući interneurone koji počinju lučiti enkefaline. Enkefalini blokiraju signalizaciju te do mozga dolaze suprimirani bolni signali. Također se spominje utjecaj mozga na modulaciju boli, djelujući na iste interneurone na razini substantia gelatinosa. Zbog toga što se na njezinoj razini kontrolira koji će bolni signali otići do SŽS, a koji neće, substantia gelatinosa nazvana je „vratima“ bolnih signala.

S razvojem znanosti sve se više prepoznaje važna uloga frontalnog režnja mozga u percepciji boli. To je dodatno doprinijelo kompleksnosti senzacije boli koja, osim nociceptivnog podražaja, sada ovisi i o bihevioralnim i psihološkim karakteristikama pojedinca (8).

Otkrićem fenomena „fantomskih udova“ devedesetih godina i njihovim pomnim proučavanjem, zaključeno je da za percepciju boli nije nužna periferna stimulacija nociceptora. Naime, Melzack i Loeser su 1978. godine otkrili da njihovi pacijenti osjećaju bol čak i nakon segmentalne kordektomije te farmakološke blokade simpatičkog živčanog lanca. Zaključili su da, osim boli koja se prenosi A $\delta$  i C vlaknima, postoji i druga vrsta boli koja nastaje gubitkom senzornog inputa i sekundarnim promjenama u živčanom odašiljanju signala, rostralno od zahvaćene senzorne sinapse (9).

## **Epidemiologija**

Razlog zbog kojeg bi se trebala posvetiti veća pažnja ovoj temi jest zastupljenost boli u populaciji. Tako je Svjetska zdravstvena organizacija u svojem istraživanju 1998. utvrdila prevalenciju kronične boli od 22% u primarnoj zdravstvenoj zaštiti u 15 centara Azije, Afrike, Europe i Amerike (10). Nadalje, akutna bol je čest vodeći simptom s kojim se pacijenti javljaju na hitne prijeme diljem svijeta. Najčešća lokalizacija boli koju pacijenti prijavljuju je bol u prsima, abdomenu, glavi i leđima te se ona gotovo uvijek pojavljuje na mjestima upale ili traume (11,12). U prilog širokoj rasprostranjenosti problema govori i potrošnja lijekova za smanjenje boli, primjerice na listi najkorištenijih 50 lijekova u 2022. godini pojavilo se čak 8

lijekova s analgetičkim djelovanjem. Uzimajući navedeno u obzir, može se reći da na liječenje boli otpada skoro 1/5 ukupne potrošnje lijekova u Republici Hrvatskoj (13). U skorijoj budućnosti može se očekivati veća potreba za liječenjem boli. Naime, moderni čovjek većinu svojeg dana provodi sjedilački, kako na poslu tako i kod kuće. Već od ranije je poznata pozitivna korelacija između vremena provedenog u sjedećem položaju, na poslu ili u vožnji i pojave križobolje (14). Pretpostavka je da takav stil života potiče manjak kretanja te uzrokuje komplikacije u obliku pretilosti, dijabetesa i hiperlipidemije, koji na specifičan način djeluju rizično za nastanak križobolje (15). Stoga nije iznenađujuće da je danska studija pokazala kontinuiranu progresiju prevalencije kronične nemaligne boli kod ljudi sa sjedilačkim načinom života u periodu od 2000. do 2017. Kod ljudi s fizički umjerenim do zahtjevnim poslom zabilježen je blagi porast u razdoblju od 2000. do 2010., nakon čega je prevalencija ostala stabilna (16). Prema tome, jasno je da će se svaki budući liječnik gotovo svakodnevno susretati s boli, koju će morati pažljivo procijeniti i odabrati najbolju terapijsku opciju.

### 3. DIJAGNOSTIKA BOLI

Prilikom kliničke prosudbe u kolikoj se boli nalazi pacijent, procjenjuje se više aspekata boli (17):

1. **Ozbiljnost boli;** objektivni pokazatelj koliko je bol ozbiljan problem za pojedinca jest koliko ga ona ograničava u obavljanju svakodnevnih aktivnosti. Tako se pri procjeni opsežnosti problema mogu upotrijebiti različiti upitnici koji ispituju smetnje prilikom izvođenja svakodnevnih aktivnosti (kretanja, oblačenja, vožnje automobila i drugih). Tako su primjerice za križbolju Deyo i sur. preporučili Roland– Morris and the Oswestry upitnik za procjenu njezinog utjecaja na izvođenje aktivnosti tog dana (18). Od ostalih poznatijih skala za križbolju postoje The Bodily Pain Scale koja vrši verbalnu procjenu i Graded Chronic Pain Scale koja numerički procjenjuje opsežnost problema (19,20). Upitnici izrađeni specifično za određeni poremećaj, kao što je primjerice skala za križbolju, pokazali su se superiornijim nad općenitim nespecifičnim upitnicima za procjenu invaliditeta (21). Nadalje, pronađeno je da je interferencija s izvođenjem aktivnosti proporcionalna s intenzitetom boli. Predloženo je da se te dvije dimenzije boli, njezin intenzitet i njezina interferencija s aktivnostima, trebaju gledati jednodimenzionalno zbog toga što su usko povezane. Tako su Smith et al. potvrdili da je the Graded Chronic Pain Scale jednodimenzionalna za križbolju, s unutarnjim koeficijentom pouzdanosti (Cronbach's  $\alpha$ ) od 0.91 (22). Korištenjem navedene skale olakšan je i ubrzan posao kliničke procjene ozbiljnosti boli te njezinih kasnijih ishoda.
2. **Kroničnost;** prilikom procjene je li bol akutno zbivanje ili je ipak kroničnog tijeka u prošlosti su kreirane jednostavne definicije. Tako je Bonica 1953. godine definirao kroničnu bol kao onu koja traje dulje od normalnog vremena oporavka, a kasnije su ju

članovi IASP-a definirali kao bol koja traje dulje od 3 mjeseca (23, 24). Problematika ove definicije leži u činjenici da može postojati bol koja se ponavlja i ponekad traje kraće od 3 mjeseca, a također bi se trebala smatrati kroničnom. Zbog toga su predložene nove klasifikacije, a novi je prijedlog definicije križobolje ona bol koja se pojavljuje polovicu dana kroz period od jedne godine (25). Još novije promjene predložili su Kroff i Miglioretti koji su kroničnu bol definirali kao klinički značajnu bol za koju je izgledno da će biti prisutna jednu ili više godina u budućnosti. Bol za koju vjerojatnost da će biti prisutna u budućnosti iznosi 50-79% definirana je kao „moguća kronična križobolja“, a ako je vjerojatnost veća od 80%, bol je definirana kao „vjerojatno kronična križobolja“. Da bi svrstali pacijenta u njegov postotni raspon koristili su broj dana s križoboljom, broj dana s boli na nekom drugom mjestu te skalu pojave depresivnih simptoma zbog intenziteta boli tijekom 6 mjeseci od nastanka križobolje.

- 3. Doživljaj boli;** posljednje sastavnice boli koje se mogu definirati su intenzitet boli i njezin afekt. Procjena intenziteta boli relativno je jednostavna jer pacijent sam subjektivno procjenjuje u kojoj ga mjeri boli te su pronađeni instrumenti koji dovoljno dobro koreliraju s tom procjenom (26). Suprotno tome, afekt boli je u koječemu mnogo kompleksniji od samog intenziteta. Afektom boli smatra se promjena u emocionalnom statusu koja je uzrokovana utjecajem boli na senzorički sustav. U takvim situacijama zbog straha ili stresa bol utječe na izvršavanje svakodnevnih aktivnosti. Iako se pokazalo da su mjere afekta statistički zasebne u odnosu na intenzitet boli, one nisu neovisne (27). Također, nađeno je da mjerenjem afekta boli drugim metodama ne dolazi do korelacije u rezultatima kao što je to u slučaju intenziteta boli, što bi značilo da se za isti intenzitet boli kod različitih osoba očekuje različit afekt boli (28). Sukladno tome može se povući paralela s prethodnim istraživanjima koja su potvrdila da puno čimbenika određuje čovjekovu reakciju na bol. Tako će bol ovisiti o spolu osobe, odnosno društvenim čimbenicima, o čovjekovoj okolini ili o toleranciji na bol obzirom na prethodno iskustvo (29, 30, 31). Isto tako, na promjene u rezultatima mogu utjecati trivijalne stvari poput promjene orijentacije papira ili promjena u krajnjim vrijednostima skale (32,33). Zanimljivo je da će prijava intenziteta boli ovisiti čak i o dobu dana u kojem je pacijent ispitan. Tako su Folkard i sur. mjereći intenzitete boli svaka 2 sata u rasponu od 10 ujutro do 22 sata pronašli da vrhunac intenziteta obično bude oko 12 i 18 sati u danu (34).

Uzimajući u obzir sve navedeno, procjena boli pojedinca i dalje ostaje kompleksna procedura, ovisna o brojnim čimbenicima na koje treba obratiti pažnju prilikom evaluacije i kasnijeg liječenja. Radi lakše procedure, nova istraživanja daju prednost prilikom ispitivanja o prosječnoj boli tijekom nedavnog kratkog perioda, primjerice tjedan dana, u odnosu na pitanja o trenutnoj boli koja je prisutna za vrijeme ispunjavanja upitnika (35, 36). Naravno, ako je problem u trenutnoj procjeni boli, problem postaje i istinitost procjene boli u prošlosti za koju mnogi tvrde da nije pouzdana (37, 38, 39). Van Kroff i sur. su u svojem istraživanju zaključili da se anamnezom o prosječnom intenzitetu boli i njegovoj interferenciji s drugim

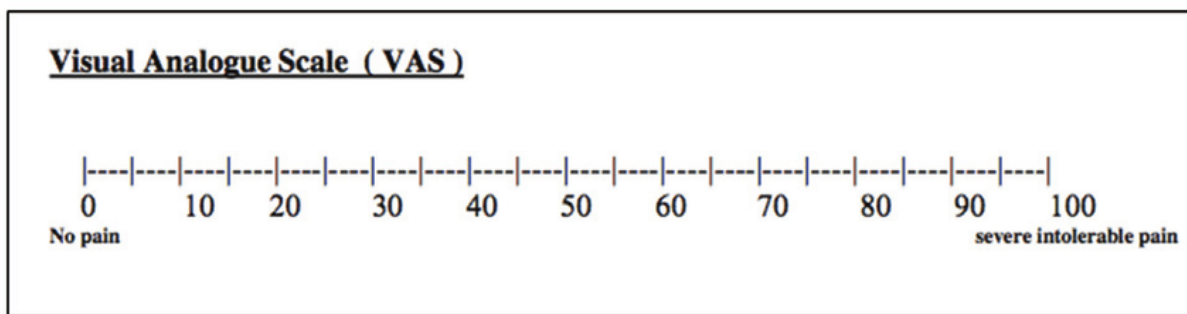
aktivnostima te broju dana provedenih u boli i ograničenih aktivnosti mogu dobiti pouzdani podaci (17). Svakako, postojanje korelacije u promjenama intenziteta boli i promjenama kliničke slike ostaje otvoreno diskusijama i budućim istraživanjima (40). Također, treba uzeti u obzir da svaka promjena rezultata na Vizualno analognoj skali (VAS) ne znači nužno i veća odstupanja u kliničkoj slici (41, 42).

## **Instrumenti za mjerenje intenziteta boli**

### **1. VAS (Vizualno analogna skala)**

Vizualno analogna skala za procjenu boli počela se koristiti 20-ih godina prošlog stoljeća (43). Osmišljena je kao ravna horizontalna linija, duga otprilike 10 centimetara, koja na svojim krajevima ima ekstreme poput „no pain“ i „sever intolerable pain“ (Slika 1). Pacijenta se zamoli da pokaže gdje se u odnosu na kontrirajuće ekstreme nalazi njegova jačina boli. Ako je linija dodatno podijeljena na brojeve ili pridjeve, takva skala se naziva Grafička ljestvica (engl. Graphic Rating Scale, GRS). U istraživanjima je pokazano da prisutnost pridjeva i brojeva može utjecati na ishod rezultata (44). Osobe koje nisu imale prethodnog iskustva s VAS-om davale su prednost brojevima 10 i 15. Oni koji su pak imali iskustva s VAS-om ocijenili su svoju jačinu boli jednako s GRS-om, ignorirajući brojeve. U mnogim studijama potvrđena je osjetljivost tablica na kasniju terapiju te su rezultati korelirali s drugim metodama subjektivne procjene boli (26, 45). Kada se iščitava rezultat VAS-e, treba se promatrati kao proporcija, a ne apsolutni broj. To znači da, kada bi se nakon primjene terapije unutar grupe ljudi promatrao pad rezultata VAS-e sa 60 na 30, to ne bi značilo da se bol smanjila za 30 bodova, nego da se percipirana bol snizila za 50% (46). Prednost VAS-e je i u tome što omogućuje širok raspon odgovora. Budući da se često radi o liniji od 10 centimetara, to daje prostora za 101 odgovor u slučaju da se podijeli milimetarski. Iako VAS i druge tablice s limitiranim brojem odgovora imaju sličnu osjetljivost, kad se razmatraju razlike u osjetljivosti, VAS se pokazala pouzdanijom (47, 48, 33).

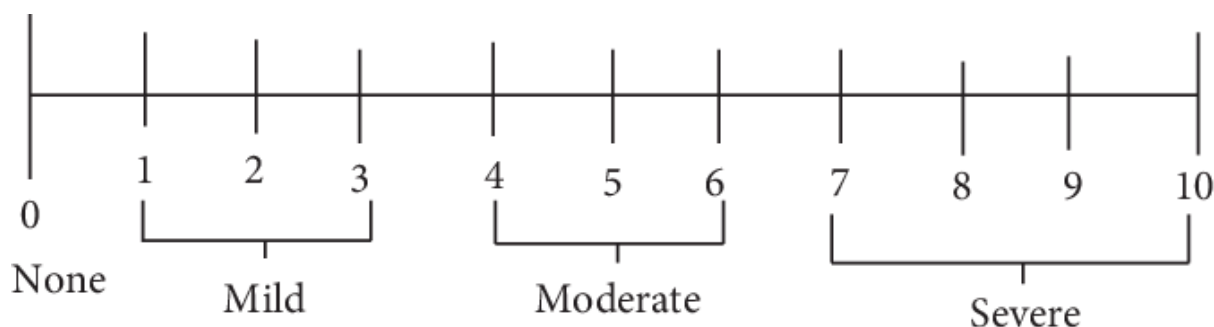
Među glavne nedostatke ove metode ubraja se potreba za motoričkim pokretima prilikom bilježenja odgovora, što ograničava pacijente koji su nepokretni da precizno odgovore. Također, mnogima predstavlja problem razumjeti skalu, posebice osobama s kognitivnim poteškoćama, starijima te ljudima koji se liječe jakim opioidnim analgeticima (45, 49, 50). Zbog svega navedenog autori se uglavnom protive korištenju VAS kao jedinog izvora informacija o intenzitetu boli, osim ako istraživač inzistira na ovoj metodi i može osigurati ispitanike kod kojih nema dokazanih kognitivnih poteškoća. U slučaju da istraživač pažljivo i strpljivo objasni pacijentu način bodovanja na VAS-i, moguće je smanjiti udio nevaljanih rezultata (44).



Slika 2 Vizualno analogna skala za procjenu percipirane boli pacijenta Dostupno na: [https://www.researchgate.net/figure/The-visual-analogue-scale-VAS-used-for-evaluating-the-perceived-pain-among-patients\\_fig1\\_330139149](https://www.researchgate.net/figure/The-visual-analogue-scale-VAS-used-for-evaluating-the-perceived-pain-among-patients_fig1_330139149) [pristupljeno 23. Svibnja, 2024.]

## 2. NRS (Numerical rating scale - numerička ljestvica)

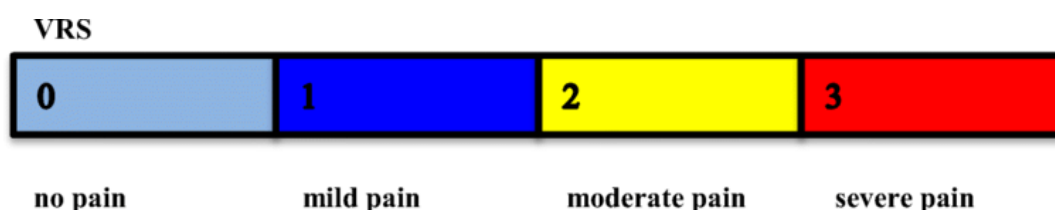
Numeričke ljestvice su, kao što samo ime nalaže, oblik procjene boli koji se služi brojevima (Slika 2). Danas poznajemo tablice s bodovanjem 0-10 (11 bodova), 0-20 (21 bod) te skale 0-100 (101 bod), pri čemu se podrazumijeva da najniža vrijednost predstavlja izostanak boli, a najviša vrijednost da je najveća moguća bol (51). Prednost u odnosu na VAS-u je što pacijent ne mora nužno koristiti papir i olovku, već se razina boli može verbalno utvrditi, zbog čega se dijagnostika može provoditi i telefonski (26, 17). Dodatna prednost ove metode je bolja suradnja sa starijim pacijentima koji imaju manje poteškoća s ispunjavanjem NRS-e nego s tradicionalnom VAS-om (49). Rezultati NRS-e pokazali su visoki stupanj korelacije s drugim metodama za utvrđivanje boli (26, 45). Glavni nedostatak ove metode je što se, za razliku od VAS-e, rezultat NRS-e ne može tumačiti kao proporcija, nego samo kao apsolutni broj (52). Tako se primjerice pad percipirane boli s vrijednosti 9 na vrijednost 6 zabilježen NRS-om ne može promatrati kao smanjenje boli za 33%, kao što je pokazano u slučaju VAS-e. Naravno, ovo ne utječe na pouzdanost, točnost i osjetljivost koju NRS pokazuje prema terapijskim ishodima i svakako je korisna u već navedenim skupinama poput starijih ili nepokretnih pacijenata.



Slika 3 Numerička bodovna ljestvica za bol. Dostupna na: [https://www.researchgate.net/figure/Numeric-rating-scale-NRS\\_fig1\\_344774086](https://www.researchgate.net/figure/Numeric-rating-scale-NRS_fig1_344774086) [pristupljeno 23. Svibnja, 2024.]

### 3. VRS (Verbal rating scale- verbalna ljestvica)

Karakteristika ove metode je korištenje pridjeva za ocjenu razine boli koju pacijent osjeća (51). Kao i kod VAS-e, na suprotnim krajevima ljestvice nalaze se ekstremi „no pain“ i „severe intolerable pain“. Specifičan oblik VRS-e su bihevioralne ljestvice koje na različitim razinama koriste izjavne rečenice koje opisuju neki obrazac ponašanja (53). U kliničkoj praksi najčešće se koriste VRS-e koje sadrže 4- 6 pridjeva, uključujući ekstreme. Tako je primjerice Seymourova ljestvica primjer korištenja 4 pridjeva (54)(Slika 3). Izostanak boli ocijenjen je nulom, blaga bol brojem jedan, umjerena bol brojem dva, a značajna bol brojem tri. Problem ove metode jest da intervali razlike između 2 pridjeva nisu jednake veličine. Razlika između izostanka boli i blage boli može biti minimalna uspoređujući ju s intervalom između umjerene i značajne boli koji je u pravilu puno veći, iako interpretacija rezultata nalaže da je razlika jednaka. Također, kod interpretacije rezultata ne može se sa sigurnošću utvrditi znači li pad s 3 na 2 boda u VRS-i nužno i pad za 10% percipirane boli ili pad za 50%, jer su ovisni o percepciji intervala između korištenih pridjeva. Različiti pacijenti različito će percipirati opisni pridjev koji im se nudi, što će naštetiti kasnijoj analizi rezultata. Prednost VRS-e jest u njezinoj jednostavnosti koja rezultira boljom suradljivošću pacijenata, što označava prednost pred drugim metodama (26, 55). Također, VRS-e su se pokazale valjanima u procjeni intenziteta boli i pozitivno su korelirale s drugim metodama procjene intenziteta boli (26, 45, 56). Usprkos prednostima, ova ljestvica ima nekoliko nedostataka. Svi pacijenti koji se služe ovom ljestvicom moraju biti pismeni i pokazati razinu intelekta koja im omogućuje razumijevanje svakog napisanog pridjeva. Pokazalo se da metoda nije pouzdana kod nepismenih pacijenata (57). Nadalje, ako su ljestvice dugačke s mnoštvom opisnih pridjeva, jasno je da će njihovo ispunjavanje zahtijevati više vremena te da postoji rizik da pacijent nije do kraja pročitao sve navedene pridjeve. Također, pronađeno je da pacijenti nekad imaju osjećaj da nijedan od navedenih pridjeva ne opisuje njihovu bol dovoljno dobro (58). Potencijalno se zbog ovih nedostataka i mogućnosti korištenja drugih metoda za procjenu boli istraživači radije odlučuju za druge opcije.



Slika 4 Verbalna skala; Dostupna na: [https://www.researchgate.net/figure/Verbal-rating-scale-VRS-and-numerical-rating-scale-NRS\\_fig2\\_337817998](https://www.researchgate.net/figure/Verbal-rating-scale-VRS-and-numerical-rating-scale-NRS_fig2_337817998) [pristupljeno 23. Svibnja, 2024.]



## 4. Crteži za procjenu boli

Kod ove metode od pacijenata se traži da na obrisu ljudskog tijela zasjene područje gdje osjećaju bol ili da za svoj tip boli (bila ona žareća ili trgajuća) nacrtaju neki od ponuđenih simbola (59). U svrhu preciznijih rezultata ponuđeno je korištenje različitih nijansi zasjenjivanja koje bi upućivalo na različit intenzitet boli (60). Osim za procjenu intenziteta i lokacije, crteži su se pokazali korisnima i u procjeni psihološkog doprinosa doživljaju boli. Kod pacijenata koji su se žalili na difuznu bol koja zahvaća više dijelova tijela i neoštro je ograničena, pretpostavilo se da psihološka komponenta značajno doprinosi toj boli. Kod pacijenata kod kojih je bol bila lokalizirana i dobro ograničena, primjerice na jedan ud ili mali dio torza, zaključilo se da bol najvjerojatnije ima organski uzrok (61). Hagg i sur. istražili su jesu li crteži dovoljno dobri prediktori ishoda liječenja križobolje kod kirurških i nekirurških pacijenata (60). Ova randomizirana prospektivna studija obuhvaćala je crteže 264 pacijenta i usporedila ih s četiri druge metode za procjenu intenziteta boli. Također ih je usporedila s Oswestry Disability Indeks (ODI), the General Function Score (GFS), te VASom za bol i the Zung Depression Scale (SDS) (62, 63, 64). Nije pronađena nijedna poveznica između crteža i ostalih metoda za procjenu niti je pronađena povezanost s ODI ili GFS. S druge strane, pronađena je značajna poveznica s VAS-om i SDS-om, ali je poveznica nedovoljna da utvrdi vrijednost crteža u predikciji ishoda liječenja križobolje.

## Instrumenti za procjenu afekta boli

Kao što je već ranije spomenuto, afekt boli je karakteristika koja se može analizirati odvojeno od njezina intenziteta. Smatra se da je intenzitet boli jačina koju pacijent osjeća, a za afekt boli se može tvrditi da je to emocionalni podražaj i poremećaj izazvan iskustvom boli (17). Kako se afekt i intenzitet boli često promatraju skupno, tako se i afekt može mjeriti istim metodama kao i intenzitet, VAS-om i VRS-om. U usporedbi VRS-e za bol i one za afekte, razlika je samo u korištenju pridjeva, gdje se kod onih za afekte koriste pridjevi koji opisuju neugodnosti koje bol uzrokuje. Nedostaci VRS-e za afekte su jednaki kao i oni za intenzitet, a vezani su za nepismenost i trošak vremena. Što se tiče procjene afekata boli, VRS-e su pokazale veću osjetljivost za terapiju koja uključuje emocionalnu komponentu boli u odnosu na metode koje mjere intenzitet (65, 66, 67). S druge strane, za pacijente koji boluju od kronične boli, pacijente s postoperativnom boli i laboratorijske volontere pokazalo se analitičkom i korelacijskom studijom da VRS-e dizajnirane za mjerenje afekta boli ne daju uvijek rezultate koji se razlikuju od onih specijaliziranih za intenzitet (68, 55, 29). Nadalje, mjerenje afekta VAS-ama se razlikuje jedino u ekstremima koji se nalaze na suprotnim krajevima. Kod VAS-e za afekte najmanja vrijednost će se opisivati kao „not bad at all“, dok će se na suprotnom kraju nalaziti „the most unpleasant feeling possible for me“ (69). Što se tiče prednosti i nedostataka, vrijede oni isti kao i kod VAS-e za intenzitet boli. U

nekim studijama je pronađeno da su VAS-e za mjerenje afekta dovoljno pouzdane i osjetljive za terapijske ishode liječenja te da imaju kvalitete proporcije (17).

Osim korištenja VRS-e i VAS-e, danas postoji opcija korištenja nešto specijaliziranih metoda za mjerenje afekta boli, od kojih će biti navedene dvije:

### **McGill upitnik o boli**

Ovaj upitnik sastavio je Ronald Melzack 1975. godine. Upitnik se sastoji od tri velike grupe; indeksa ocjene boli, broja riječi kojima se bol opisuje i trenutni intenzitet boli koji se temelji na skalama 1-5 (Slika 4)(70). Kod prvog dijela procjene indeksa boli, pacijent odabire pojmove vezane uz senzorni i afektivni opis boli te svaki pojam zasebno ocjenjuje . Tako se primjerice u McGillovoj Afektivnoj podljestvici nalazi 5 setova riječi koje opisuju afekt boli, kao što su pojmovi „umarajuća bol“, „zastrašujuća bol“ ili „kažnjavajuća bol“.

## MCGILL PAIN QUESTIONNAIRE

RONALD MELZACK

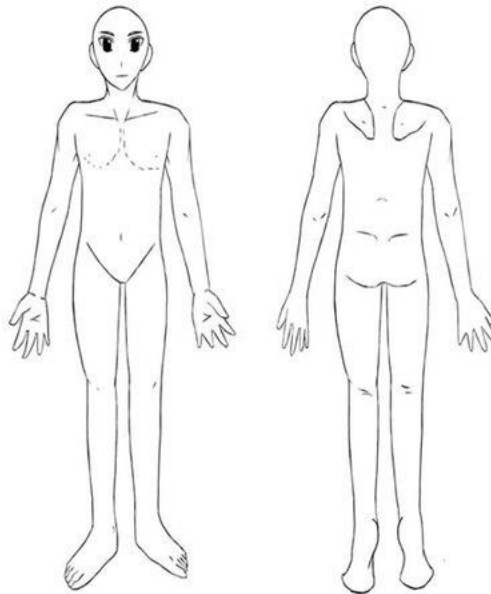
Patient's Name ..... Date ..... Time ..... am/pm

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>11 Tiring Exhausting</p>
<p>2 Jumping Flashing Shooting</p>	<p>12 Sickening Suffocating</p>
<p>3 Pricking Boring Drilling Stabbing Lancinating</p>	<p>13 Fearful Frightful Terrifying</p>
<p>4 Sharp Cutting Lacerating</p>	<p>14 Punishing Gruelling Cruel Vicious Killing</p>
<p>5 Pinching Pressing Gnawing Cramping Crushing</p>	<p>15 Wretched Blinding</p>
<p>6 Tugging Pulling Wrenching</p>	<p>16 Annoying Troublesome Miserable Intense Unbearable</p>
<p>7 Hot Burning Scalding Searing</p>	<p>17 Spreading Radiating Penetrating Piercing</p>
<p>8 Tingling Itchy Smarting Stinging</p>	<p>18 Tight Numb Drawing Squeezing Tearing</p>
<p>9 Dull Sore Hurting Aching Heavy</p>	<p>19 Cool Cold Freezing</p>
<p>10 Tender Taut Rasping Splitting</p>	<p>20 Nagging Nauseating Agonizing Dreadful Torturing</p>
	PPI
	<p>0 No Pain 1 Mild 2 Discomforting 3 Distressing 4 Horrible 5 Excruciation</p>

Brief	Rhythmic	Continuous
Momentary	Periodic	Steady
Transient	Intermittent	Constant



Comments:

© R. MELZACK, 1975

Slika 5 Mjerenje boli u oralnoj i maksilofacijalnoj kirurgiji - Znanstvena slika na ResearchGateu. Dostupno na: [https://www.researchgate.net/figure/Modified-of-McGill-Pain-Questionnaire-The-McGill-Pain-Questionnaire-The-descriptors\\_fig3\\_322361419](https://www.researchgate.net/figure/Modified-of-McGill-Pain-Questionnaire-The-McGill-Pain-Questionnaire-The-descriptors_fig3_322361419) [pristupljeno 10. kolovoza 2024.]

### Pain-O- Meter (mjerač boli)

Ovaj uređaj sastoji se od mehaničke VAS-e i dvije liste koje opisuju pojmove vezane za afekte boli, za koje svaki pojam nosi određeni intenzitet od 1 do 5 (71). Pojmovi na mjeracu uzeti su iz McGillova upitnika o boli (engl. The McGill Pain Questionnaire, MPQ) (70). Pacijent mora odrediti koji od 11 pojmova najbolje opisuje njegovu bol, a svaki pojam ima

različit intenzitet. Nakon odabira pojmova, pripadajući intenziteti zbrajaju se i grade Pain-O-Meter afektivnu ljestvicu. Pokazalo se da je ljestvica dovoljno pouzdana i osjetljiva u raznim okolnostima prilikom primjene analgetske terapije, kao i kod razlikovanja anginozne boli u prsima od drugih bolova (71, 72).

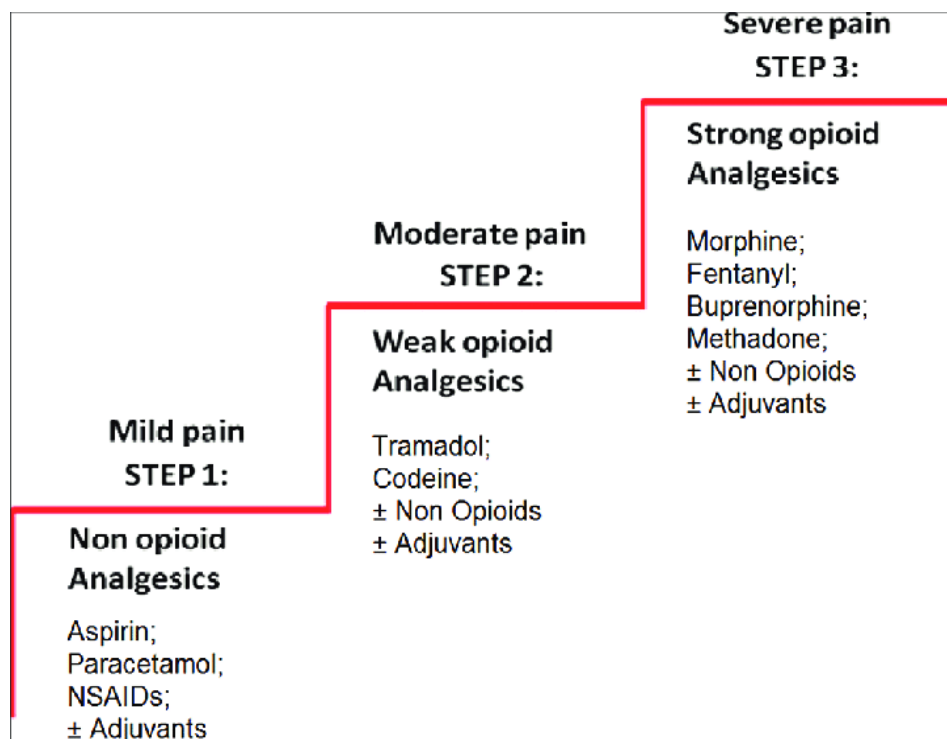
## 5. TERAPIJSKI PRISTUP LIJEČENJU BOLI

Glavni cilj u liječenju boli jest poboljšati kvalitetu i funkciju pacijentova života te smanjiti bol što je više moguće (73). Danas je praksa koristiti se multimodalnim pristupom u liječenju boli, gdje se osim farmakoterapije koriste i nefarmakološke metode kako bi se smanjila akumulacija lijeka u tijelu i posljedično toksično djelovanje.

Kod komunikacije s pacijentom bitno je naglasiti da ne postoji stanje „bez boli“. Stanje „bez boli“ postiže se samo anestezijom, a pojam analgezije podrazumijeva smanjenje kvalitete i intenziteta boli bez potpune ablacije boli (74).

### FARMAKOLOŠKA TERAPIJA

Radi jednostavnijeg odabira lijeka između mnoštva opcija s različitim farmakološkim djelovanjem, Svjetska zdravstvena organizacija (WHO, engl. World Health Organization) predložila je 1986. godine „WHO analgetske ljestve“ (Slika 5), koje su u početku bile namijenjene za onkološku bol. Ovaj terapijski put razvili su međunarodni stručnjaci te je doživio mnoge preinake tijekom godina. Danas se, osim za onkološku bol, koristi za akutnu i kroničnu neonkološku bol raznih etiologija, od degenerativnih promjena do neuropatske boli u sklopu sindroma.



Slika 6 Indijsko Društvo za Proučavanje Boli, Smjernice Specijalne Interesne Skupine za Malignu Bol, o Farmakološkom Liječenju Maligne Boli (Dio 1) - Znanstvena slika na ResearchGateu. Dostupno na: [https://www.researchgate.net/figure/The-World-Health-Organization-three-step-analgesic-ladder\\_fig1\\_342121970](https://www.researchgate.net/figure/The-World-Health-Organization-three-step-analgesic-ladder_fig1_342121970) [pristupljeno 10. kolovoza 2024.]

1. korak na ljestvama (blaga bol): propisivanje neopioidnih lijekova kao što su nesteroidni protupalni lijekovi (engl. nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAID) i paracetamol u kombinaciji s adjuvantnim lijekovima ili bez njih
2. korak na ljestvama (umjerena bol): propisivanje slabih opioidnih lijekova (hidrokodona, tramadola, kodeina) +/- neopioidni lijekovi +/- adjuvantni lijekovi
3. korak na ljestvama (jaka bol ili rezistentna na prethodne lijekove): propisivanje jakih opioida (morfin, metadon, fentanil, hidroksikodon..) +/- neopioidni lijekovi +/- adjuvantni lijekovi

Vrijedi pravilo da se lijekovi uzimaju oralno kad god je moguće, da se primjenjuju s odgovarajućim vremenskim razmakom između doza te da se skupina lijeka određuje po koracima na ljestvama, počevši od prvog.

Glavni faktor učinkovitosti analgetskih ljestvi je prikupljeno znanje o boli, da bi se dijagnostički utvrdila jačina i patofiziologija te na kraju odabrala valjana terapija. S obzirom na to da će mnogi pacijenti završiti na opioidnim lijekovima, bitna je ravnoteža između zadovoljavajuće doze i rizika od nuspojava. Za poboljšanje učinkovitosti i smanjenje nuspojava predložena je rotacija opioida (75). Pojedini autori predložili su preskakanje drugog koraka na ljestvama jer slabi opioidi ne doprinose dovoljno smanjenju umjerene boli, pa predlažu davanje opioida iz trećeg koraka uz smanjenje doze (76).

Prvobitno ograničenje ovog terapijskog pristupa bio je izostanak nefarmakoloških terapijskih opcija koje su danas dostupne i učinkovite u smanjenju boli. Posljedično je dodan četvrti korak analgetskim ljestvama.

4. korak na ljestvama (bol rezistentna na prethodne korake): invazivna i minimalno invazivna terapija +/- jaki opioidi +/- drugi lijekovi

Ovaj korak pokriva mnoštvo intervencijskih zahvata kao što su regionalne blokade živaca, intratekalne injekcije lokalnih anestetika i kirurške adheziolize, ali i neinvazivnih postupaka poput periferne i centralne neurostimulacije transkutanom električnom stimulacijom živca (TENS, engl. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation) ili transkranijalnom magnetskom stimulacijom (TMS, engl. Transcranial Magnetic Stimulation) te pulsne radiofrekvencije. Nove, unaprijeđene ljestve fokusiraju se na poboljšanje kvalitete života te je predložen bidirekcijski pristup liječenju boli. Primjerice, smjer liječenja akutne boli počinje najjačim analgetikom za taj intenzitet boli, nakon čega se kasnije smanjuje jačina lijeka, a za kroničnu bol može se krenuti obrnutim redoslijedom.

Na sljedećim stranicama bit će opisan mehanizam djelovanja svake skupine lijeka s navedenih ljestvi, kao i noviji rezultati njihove djelotvornosti u smanjenju boli.

## Neopioidni lijekovi

## Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID, engl. nonsteroidal anti-inflammatory drug)

Oralni nesteroidni protuupalni lijekovi djeluju na način da inhibiraju COX enzime, onemogućujući transformaciju arahidonske kiseline u prostaglandine ili druge upalne medijatore (77). NSAID-i se dijele u 2 velike skupine, neselektivne COX inhibitore koji inhibiraju COX-1 i COX-2 enzim te selektivne COX-2 inhibitore. Prvoj skupini pripadaju lijekovi poput ibuprofena, naproksena i diklofenaka koji imaju utjecaj na gastrointestinalni sustav i agregaciju trombocita zbog toga što se na tim mjestima nalaze COX-1 enzimi (78). Zato ne čudi da među nuspojave neselektivnih NSAID-a spadaju gastrointestinalni simptomi poput dispepsije, ulcerozna bolest i krvarenje, posebice u starijih ljudi i pri dugotrajnoj upotrebi (79). Nuspojave u GI sustavu smanjuje paralelno uzimanje inhibitora protonske pumpe, no to povećava financijsko opterećenje pacijenta i potencijalne neželjene interakcije s drugim lijekovima (80). Od navedenih lijekova najsigurniji za korištenje je ibuprofen (79). Kako su u upalnim procesima najzastupljeniji COX-2 enzimi, tako je bilo potrebno stvoriti selektivne lijekove koji će djelovati na njih bez negativnog utjecaja na GI sustav i trombocite (78). Primjer takvog lijeka je celekoksib, kojeg uz odsustvo nuspojava prati visoka cijena. S druge strane, postoje relativno selektivni COX-2 inhibitori (meloksikam, nabumeton) koji u niskim dozama inhibiraju COX-2 enzime (meloksikam od 7.5 mg), a pri visokim dozama nemaju toliko selektivan efekt (15 mg meloksikama). Relativni COX-2 inhibitori u niskim dozama imaju jednak protektivni učinak za GI sustav, ali su isplativiji i primjenjuju se jedanput dnevno (78, 79).

Pod oprezom trebaju biti pacijenti koji u anamnezi imaju kardiovaskularne incidente zbog toga što NSAID-i povećavaju rizik za infarkt miokarda, moždani udar i smrt za 30% (81). Prilikom odabira NSAID lijeka za pacijente s kardiovaskularnim tegobama, naproksen je najbolja opcija (82). NSAID-e također treba s oprezom primjenjivati kod kronične renalne bolesti i hipotoničnih pacijenata, jer zbog reduciranog protoka krvi kroz bubrege može uzrokovati akutnu ozljedu bubrega (83).

Budući da učinak NSAID-a ovisi o dozi lijeka, postoji tendencija za konzumacijom većih doza kod bolesti poput reumatoidnog osteoartritisa, no treba imati na umu postojanje plato koncentracije lijeka (81). Kod akutne boli preporučuju se niže doze (1200 mg ibuprofena) jer se s višim dozama povećava rizik za neželjene posljedice.

Aspirin ireverzibilno inhibira COX-1 i COX-2 enzime, ovisno o dozi. Pri nižim dnevnim dozama (75 mg – 81 mg) inhibira COX-1 enzim na trombocitima, uzrokujući antitrombotski efekt. Pri višim dozama (1000 mg) djeluje na oba enzima, rezultirajući protuupalnim i analgetskim ishodom (84). Aspirin bi se trebao propisivati s oprezom kod osoba s astmom jer povećava rizik od nastanka bronhospazama (85).

NSAID-i su superiorni za liječenje boli kod upalnih stanja, primjerice kod akutizacije gihta, renalnih kolika, dismenoreje ili postoperativne boli. Ipak, u usporedbi s paracetamolom nose veći rizik od nuspojava (86). Također, NSAID-i će se koristiti kod akutne križbolje i migrena prije paracetamola. Nadalje, niske do standardne doze mogu se koristiti kao kratkotrajna terapija akutne boli vezane uz frakture i druge akutne mišićno koštane ozljede kod kojih nema rizika od iskrvarenja (87).

## Paracetamol

Paracetamol spada među najpopularnije lijekove za bol koji se dobro podnose. Iako se ne zna točan mehanizam djelovanja, smatra se da je povezan sa serotonergičnim sustavom i drugim bolnim signalnim putevima (88). U usporedbi s NSAID-ima ima jednako dobar analgetski i antipiretski učinak, no ne djeluje protuupalno. Iako spada u sigurniju skupinu lijekova za konzumaciju, potreban je oprez; nenamjerno predoziranje paracetamolom vodeći je uzrok akutnog zatajivanja jetre u Sjedinjenim Američkim Državama (89). Kod mnogih ljudi zabilježen je značajan skok u alanin aminotransferaza (ALT) vrijednostima (tri puta viša vrijednost od gornje granice normalnog) pri konzumaciji maksimalnih dnevnih doza (3000 mg) (90).

Kod pacijenata s povećanim rizikom, kao što su ovisnici o alkoholu, pothranjeni i oni s uznapredovanom bolesti jetre, maksimalna doza morala bi iznositi 2000 mg ili manje. Kod njih se i dalje preporučuje propisivanje paracetamola prije NSAID-a, jer NSAID-i nose veći rizik od komplikacija poput krvarenja sluznica, diuretskog ascitesa ili hepatorenalnog sindroma (91).

Intravenska aplikacija paracetamola ne predstavlja nikakvu prednost u odnosu na oralni unos te bi se trebala razmatrati samo u slučajevima gdje pacijenti nisu u mogućnosti unijeti lijek oralno ili rektalno, najčešće postoperativno (92).

## Adjuvantni lijekovi

Adjuvantni lijekovi su opsežna kategorija lijekova koji se propisuju za različite bolesti i stanja, a zbog svojeg analgetskog učinka mogu se koristiti kao dodatak osnovnoj terapiji za bol.

Ovoj skupini pripadaju triciklički antidepresivi (TCA, engl. Tricyclic antidepressant) kao što su amitriptilin ili nortriptilin, selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI, engl. Serotonin and noradrenalin reuptake inhibitor), kao što su duloksetin ili venlafaksin, antikonvulzivi lijekovi poput gabapentina, topikalni anestetici (flasteri lidokaina), topikalni kapsaicin, kortikosteroidi i bifosfonati (93).

TCA pokazali su uspješne rezultate u terapiji postherpetične neuralgije (PHN), dijabetičke periferne neuralgije (DPN), bolnog sindroma nakon mastektomije i drugih bolnih sindroma perifernog živčanog sustava (94). Obično se konzumiraju jednom dnevno i pokazali su se jeftinom učinkovitom opcijom. Neželjen efekt TCA jest sedacija i antikolinergički simptomi (suha usta, konstipacija, urinarna retencija), te ortostatska hipotenzija (93).

Gabapentin i pregabalin na molekularnoj razini vežu se za  $\alpha 2$  delta podjedinice kalcijevih ionskih kanala te blokadom ulaska kalcija u stanicu onemogućuju otpuštanje glutamata, noradrenalina i supstance P (95).

U mnogim randomiziranim kontrolnim studijama veću učinkovitost u smanjenju boli pokazao je gabapentin u odnosu na placebo skupinu kod poremećaja PHN, DPN, fantomskog uda, Guillain-Barreovog sindroma te akutne i kronične boli nakon ozljede kralježnične moždine (96, 97, 98, 99). Među bitnijim nuspojavama ovisnim o dozi nalaze se somnolencija i



vrtočlavlava koje se mogu prevenirati postupnom titracijom te pojava perifernih edema. Kod starijih pacijenata gabapentin može uzrokovati ili akutizirati kognitivno oštećenje ili poremećaje hoda.

Zaključno, adjuvantni lijekovi pokazali su se toliko korisnom alternativom da je Europska Federacija Neuroloških Društava (FENS, engl. Federation of European Neuroscience Societies) uvrstila TCA, duloksetin i antikonvulzivne lijekove u prvu liniju liječenja bolne dijabetičke neuropatije (100).

## Opiodni lijekovi

Opioidi spadaju među najpotentnije lijekove u terapiji boli djelujući na opioidne receptore u SŽS-u. Ovisno o mehanizmu djelovanja dijele se na potpune agoniste opioidnih receptora (morfin, oksikodon), djelomične agoniste (buprenorfin) te na miješane agoniste/antagoniste (pentazocin). Potpuni agonisti su oni koji se najčešće koriste za suzbijanje boli jer nemaju plato dozu nakon koje im se ne mijenja učinak, za razliku od parcijalnih i miješanih.

Kod miješanih agonista/antagonista kao što je butarfanol postoji plato vrijednost gdje povećanje doze neće poboljšati analgetski učinak. Također, kod buprenorfina postoji plato doza za respiratornu depresiju da se ne bi zloupotrijebio.

Vežanje za  $\mu$ - opioidne receptore u SŽS-u rezultira analgetskim učinkom, a zbog toga što se vežu i za  $\kappa$  i  $\delta$  receptore imaju dodatan fiziološki učinak.

Primarna mjesta djelovanja opioidnih lijekova su mozak, moždano deblo, kralježnična moždina i crijeva, no receptori se također nalaze i na perifernim živcima. Bitna karakteristika opioidnih lijekova jest da ne utječu na čovjekovu svijest, iako pacijenti mogu postati pospani ili euforični (101).

Po načinu izrade opioidi se dijele na one prirodnog podrijetla, semisintetičke i sintetičke, no to je važno jedino u slučajevima testiranja urina kod sumnje na zlouporabu. Primjenjuju se na razne načine; oralni pripravci, transmukozno (sublingvalno), transdermalno, supkutano ili rektalno. Pojedini lijekovi se primjenjuju u fiksnim kombinacijama s drugim lijekom da bi im se poboljšala učinkovitost ili smanjio broj potencijalnih nuspojava.

Pri sličnim dozama, gotovo svi opioidi proizvode sličan analgetski efekt. Prema tome, odabir najbolje opcije među njima uglavnom će ovisiti o njihovoj farmakokinetici koja uključuje način primjene, poluvijek života, metabolizam i rizik od nuspojava.

Jednom primijenjeni, opioidi se brzo iz krvi raspoređuju u skeletne mišiće, SŽS, bubrege, pluća i posteljicu. Većina razgradnje odvija se u jetri, a manji dio se razgrađuje u bubrezima, tankom crijevu, plućima i posteljici. Primarna ekskrecija se odvija putem urina u nepromijenjenom obliku ili kao metabolit. Iz ovih razloga važno ih je pažljivo propisivati pacijentima s bubrežnim ili jetrenim bolestima.

Zbog značajne razlike između pojedinaca u efektivnosti i toleranciji na opioide, postoje izazovi u terapijskom propisivanju. Primjerice, koncentracije oksikodona u plazmi koje dovode do terapijskog učinka mogu se razlikovati i do 100 puta između pojedinaca (102).

Tomu doprinose razlike u farmakogenomici, okolišni čimbenici i interakcije s drugim lijekovima (103). Na toleranciju opioidnih lijekova najviše će utjecati karakteristike pacijenta, dok će na terapijsku dozu utjecati dob pacijenta, izlaganje nikotinu, osjetljivost na

bol, osnovna razina anksioznosti, zdravlje jetre i bubrega, plućna funkcija te prisutnost kronične boli.

Osim poželjnog analgetskog utjecaja, zbog prisutnosti opioidnih receptora na drugim organima i djelovanja lijekova na  $\kappa$  i  $\delta$  receptore mogu se razviti mnoge nuspojave. Među najčešće spadaju sedacija, euforija, disforija, mučnina, povraćanje, hipotenzija, gastrointestinalna hipomotilnost, QTc prolongacija, respiratorna depresija i urinarna retencija (104). Propisivanje opioida zahtijeva vještinu pronalaska optimalne doze kojom će se postići željeni terapijski učinak bez da se izazovu negativne nuspojave.

Drugi veliki problem uz nuspojave jest tolerancija na opioidne lijekove. Tolerancijom se smatra prilagodba opioidnih receptora na koncentraciju opioida u krvi koja rezultira potrebom za povećanim dozama da bi se postigao isti efekt analgezije. Ona se može razviti unutar nekoliko dana ili sporo tijekom nekoliko tjedana ili mjeseci (105).

Opioidi nikad nisu prva linija terapije boli, već se propisuju kod neuspjeha prethodnih terapijskih opcija. Prednosti i nedostaci terapije opioidima uvijek se trebaju pažljivo razmotriti prilikom započinjanja liječenja, kao i prilikom odlučivanja o modifikaciji ili nastavku terapije (106). Zbog trenutne krize opioida i straha od zlouporabe opioidnih lijekova, pacijenti su danas izloženi riziku od nedovoljnog liječenja boli ili čak odbijanja terapije, a pokazalo se da su stariji ljudi pod povećanim rizikom (107). Da bi se izbjegli rizici, potrebno je pravodobno izraditi plan liječenja koji uključuje metabolički profil osobe, radiografske procjene, socijalnu anamnezu, anamnezu prošlih terapija i njezinih uspjeha te pacijentove alergije i nuspojave koje su dokumentirane.

Kod kronične boli terapija opioidnim lijekovima uvijek bi trebala započeti najmanjom dozom koja ostvaruje terapijski učinak te trajati najkraće moguće vrijeme. Nakon prva četiri tjedna od početka terapije trebala bi se napraviti ponovna procjena prednosti i rizika te bi se po potrebi trebala povećavati doza svaka 3 mjeseca.

Druga učinkovita metoda kontrole boli jest rotacija opioidnih lijekova, gdje se početni lijek zamijeni nekim drugim opioidnim (po mogućnosti s drugačijim mehanizmom djelovanja). Rotacija opioidnih lijekova omogućuje kontrolu boli kod potrebe za jačom potentnosti omogućujući smanjenje doze lijeka, smanjenje broja nuspojava te primjenu drugačijih formi lijeka (npr. supkutano) (108). Zbog nepotpune križne tolerancije, doze novog opioidnog lijeka trebale bi biti niže otprilike 25% - 50% te bi se potom trebale prilagoditi kako bi došlo do zadovoljavajućeg terapijskog učinka i minimalnog nastanka neželjenih nuspojava poput sedacije (109).

## Topikalni pripravci

Među prvim preporučenim izborima u liječenju lokalizirane periferne neuropatske boli nalazi se 5%-tnim lidokainom obloženi flaster (110). Iako je u mnogim zemljama Europe i Amerike registriran samo za liječenje neuropatske boli nakon infekcije herpes zoster virusom

(postherpetična neuralgija- PHN), njegova efikasnost i sigurnost korištenja potaknule su mnoge studije na ispitivanje njegovog učinka i za druge indikacije (111). Flaster veličine 10 cm x 14 cm u svojem sastavu sadrži 700 mg adhezivnog hidrogela koji sadrži 5%-tni lidokain, a podlogu i zaštitni sloj flastera čini polietilen tereftalat (PET) (112). Uzimajući u obzir veličinu područja kože koja je zahvaćena, preporučuje se primjena do 3 flastera u jednom danu na maksimalnih 12 h, a intervali između korištenja flastera moraju trajati najmanje 12 h. Kod kontinuiranog otpuštanja lidokaina na mjestu aplikacije, do sistemske cirkulacije doći će samo 3+/- 2% lidokaina (113). Lidokain, poznati preparat za lokalnu anesteziju, topički primijenjen ima dvojak učinak. Prvo, na mjestu primjene nastaje neposredna percepcija hlađenja i mehanička zaštita kože (114, 115). Nadalje, lidokain farmakološki djeluje inhibicijski na natrijske ionske kanale, što rezultira stabilnim membranskim potencijalom abnormalno podražljivih A $\delta$  i C vlakana te smanjenjem provođenja bolnih signala (116, 117). Lidokain se također pokazao učinkovitim na koži depriviranoj od nociceptora (118). Dodatno, flasteri ne uzrokuju lokalnu anesteziju područja kojeg su zahvatili (119). Najbolji učinak lidokainskih flastera zabilježen je kod pacijenata s PHN-om. U četverotjednoj studiji iz 2009. uspoređene su terapijske učinke lidokainskih flastera i pregabalina na pacijente s PHN-om ili dijabetičkom polineuropatijom (DPN)(116). Pacijenti su randomizirani prema indikacijama te su zabilježeni podaci analizirani zasebno za svaku indikaciju. Udio pacijenata s pozitivnim odgovorom na terapiju bio je veći u grupi izloženoj lidokainskim flasterima (62%) u odnosu na pregabalinsku grupu gdje je 47% ispitanika imalo pozitivan odgovor. Zabilježen je veći pad u "bolnoj" i "ekstremno bolnoj" alodiniji nakon četiri tjedna u lidokainskoj grupi (s 58% na početku do 25% na kraju), nego u pregabalinskoj grupi (sa 63% na 41%). Također, lidokainski flasteri pokazali su se učinkovitijima u smanjenju najgore moguće boli tijekom vremena, održavajući 24-satnu pokrivenost boli tijekom 12-satnog režima postavljanja i uklanjanja flastera te pokazujući brz nastup učinka (medijan od 2 dana, nasuprot medijanu od 16 dana na pregabalinu) (86). Ustanovljena je i upola manja potreba za korištenjem dodatne analgetske terapije kod pacijenata na lidokainu, nego kod pacijenta na pregabalinu kod kojih nije bilo promjene u potrebi za dodatnom medikacijom. Studija zaključno bilježi adekvatan odgovor na obje monoterapije nakon 8 tjedana korištenja s dodatnim smanjenjem boli, dodatnim padom intenziteta alodinije i boljom sveukupnom kvalitetom života. Time je dokazano da je monoterapija lidokainskim flasterom jednako učinkovita kao i monoterapija pregabalinom u pacijenata s PHN-om.

## **Regionalna anestezija**

Neki autori sugeriraju da bi se, u slučaju da su slabi opioidni lijekovi neučinkoviti, prije uvođenja jakih opioida trebalo započeti s terapijskim blokadama živaca ili niskorizičnim metodama neuroablacije (121). Također, smatra se da se kombinacijom invazivnih metoda i sistemskih lijekova može s vremenom smanjiti doza lijeka i njihov štetni utjecaj na organe. Kada se za liječenje boli koriste invazivne metode, takav tip terapije naziva se intervencijskom terapijom. Ona se može definirati kao medicinska disciplina koja se bavi

dijagnozom i liječenjem boli putem invazivnih intervencijskih metoda, samostalno ili u kombinaciji s drugim modalitetima (122).

### Dijagnostička blokada živaca

Ranije je navedeno da je, bilo kliničkim pregledom ili slikovnim metodama, teško pronaći izvorište kronične boli, pa u tom slučaju od koristi mogu biti periferne blokade živaca (123). Opravdanost tog postupka objašnjava se time da će, ako je neka struktura uzrok boli, njezinim anestezijskim ili anestezijskim njezine živčane mreže doći do prekida signaliziranja boli. U slučaju da struktura ne prenosi bolne signale, bol će i dalje biti prisutna nakon anestezijsanja. Uspjeh ovog tipa dijagnostičiranja pokazao se u živčanim blokadama fasetnih zglobova cervikalne i lumbalne kralježnice (124, 125, 126). Nažalost, o pouzdanosti ove metode danas postoji malo istraživanja te se o vrijednosti može jedino pretpostavljati na temelju dokaza iz 90-ih godina prošlog stoljeća. Nadalje, iako se može ustvrditi uzrok boli, blokadama živaca se i dalje ne može ustvrditi mehanizam nastanka. Nije moguće ustanoviti radi li se u upalnom procesu, mikrofrakturi ili o poderotini zglobne čahure samog fasetnog zgloba. Naravno, od pomoći je što se sa velikom sigurnošću živčanom blokadom može ustvrditi da je anatomski izvor boli fasetni zglob, iako to nije uvijek slučaj. U slučaju da jedan živac pokriva široko područje tijela, ne može se ustvrditi izvor. To se može primijetiti u slučajevima blokada ilioingvinalnog ili iliohipogastričnog živca, pri čemu se ne može odrediti je li bol u preponama uzrokovana neuropatijom tih živaca ili ozljedom okolnog tkiva. Takav tip blokade ne bi se smio zvati dijagnostičkim, već je predložena promjena u obliku pojma „test blokade“ koji upućuje na činjenicu da se samo testira potencijalni utjecaj nekih živaca u prijenosu bolnih signala (127, 123).

### Terapijska blokada živaca

Trenutak u kojem se živčanom blokadom očekuju dugotrajniji rezultati je trenutak u kojem se ta blokada smatra terapijskom, a ne dijagnostičkom (128). Svakako je valjano zapitati se zašto se kod terapijske blokade očekuju dugotrajniji rezultati kad će blokada jednako kratko zaustaviti prijenos bolnih signala kod obje vrste živčanih blokada. No, istraživanja su pokazala da efekti lokalne anestezije mogu trajati dulje od same blokade prijenosa živčanih signala (129). Trenutno je najbolji primjer živčane blokade u terapijske svrhe blokada velikog zatiljnog živca (GON, engl. Greater occipital nerve) u svrhu liječenja glavobolje. Razne studije pokazale su uspjeh u smanjenju intenziteta ili učestalosti napada glavobolje koristeći anestetik samostalno ili u kombinaciji sa kortikosteroidnim lijekom (130, 131). Jedno kohortno istraživanje je pokazalo da je 85% pacijenata s migrenom postiglo pozitivne rezultate nakon primjene blokade velikog zatiljnog živca (GON) i supraorbitalnog živca, s maksimalno deset tretmana naizmjenično svaki drugi dan tijekom 6 mjeseci (132). Korištena je samo injekcija bupivakaina bez dodatka kortikosteroida. Pozitivni rezultati pronađeni su i u randomiziranim kliničkim studijama. Kod studije u kojoj je primijenjena injekcija mješavine lokalnog anestetika, opioida i klonidina pronađena je nadmoć lokalne anestezije u odnosu na placebo grupu nakon 2 tjedna (133). U drugoj studiji uspoređene su primjena injekcije čistog lokalnog anestetika i primjena mješavine lokalnog anestetika i kortikosteroida pacijentima s

kroničnom dnevnom glavoboljom. Glavobolja se svima značajno smanjila bez razlika između dviju grupa, čak četiri tjedna nakon injekcije (134). Jedno od ograničenja ovih studija je nedostatak precizne alokacije pacijenata u grupe zbog toga što GON uzrokuje obamrlost u dijelu glave gdje se primjenjuje. Nedavna RTC studija proučavala je utjecaj transnazalne blokade sfenopalatinog ganglija 0.5%-tnim bupivakaionom pomoću 12 aplikacija tijekom 6 tjedana u slučajevima kronične migrene (135). Pacijenti izloženi bupivakainu prijavili su statistički značajnije smanjenje boli i do 24 sata nakon blokade, kao i sveukupno poboljšanje kliničke slike tijekom vremena. Međutim, iako su pacijenti ponovno došli na procjenu nakon mjesec dana i nakon 6 mjeseci, nije zabilježen nikakav podatak o njihovoj boli. U drugoj literaturi je podržana učinkovitost blokade sfenopalatinog ganglija za cluster glavobolje i migrene za kratke i dugoročne periode (136). Za kraj, ostaje pitanje zašto bi blokada GON-a kojem je primarna funkcija osjetna inervacija zatiljnog dijela glave i koji nije primarni izvor nocicepcije u glavi imala tako dobre rezultate. Također, postavlja se pitanje zašto bi efekti regionalne anestezije trajali dulje nego samo trajanje blokade. Najbolje objašnjenje za taj fenomen jest prisutnost povezanosti cervikalnih i trigeminalnih živčanih signalnih putova koji su izvorište glavobolje (137, 138). Kad se blokiraju senzorni živčani signali koje prenosi GON, to može uzrokovati smanjenje aktivnosti u centralnim neuralnim putevima distalno od GON-a i smanjiti glavobolju na taj način. Ova studija ispitala je utjecaj unilateralne blokade GON-a na nociceptivni refleks treptaja (139). Ispitivanje nociceptivnog refleksa treptaja služi za utvrđivanje postojanja centralne trigeminalne transmisije. Potvrđeno je da je nociceptivni refleks treptaja statistički značajno smanjen samo na strani gdje je GON bio blokiran, što ide u prilog teoriji da periferni cervikalni signali doprinose transmisiji nocicepcije trigeminalnog živca. Dio pacijenta s migrenama proživljava kožnu alodiniju koja je rezultat centralne senzitivacije (140). Pokazalo se da se blokadom GON-a smanjuju i simptomi alodinije živčane opskrbe trigeminalnog i cervikalnih živaca (141). Ovo znači da se blokadom cervikalnih signalnih putova može utišati hipersenzitivnost i cervikalnih i trigeminalnih nociceptivnih putova. Postoji potencijal za primjenu istog načela na ostale dijelove tijela, no u ovom trenutku nema dovoljno istraživanja. Također, ne smije se isključiti utjecaj placeba na bolje dugoročne rezultate jer su pacijenti koji su dobili blokadu bili svjesni da su u izloženoj skupini koja dobiva lijek. Za kraj, postoji mogućnost i da je prvotno smanjenje boli pozitivno utjecalo na psihološko stanje i potaknulo pacijente na pozitivne promjene u životnim aktivnostima koje su rezultirale dugoročnim smanjenjem boli.

## NEFARMAKOLOŠKA TERAPIJA

U kategoriju nefarmakoloških oblika terapije boli spadaju sve metode koje se ne na koji način ne služe farmakološkim pripravcima. Među terapijske opcije spadaju metode koje ciljaju na fizičku aktivnost (vježbanje, modifikacija aktivnosti), prehranu (vitamini i razni dodaci prehrani), preparate za vanjsku upotrebu (ulja, masaže, toplina/hladnoća) i metode opuštanja/distrakcije (disanje, meditacija, glazba) (142). Ovdje će biti opisane nefarmakološke metode kojima medicinska struka doprinosi smanjenju boli, od kojih će u fokusu biti periferna i centralna neurostimulacija, pulsna radiofrekvencija i kirurške metode.

## Neurostimulacija

Neurostimulacijske metode liječenja mogu se primjenjivati na periferiji koristeći se transkutanom stimulacijom strujom (TENS) ili centralno služeći se transkranijском magnetskom stimulacijom.

### Periferna neurostimulacija

Transkutana električna stimulacija živaca pristupačna je metoda koja se koristi u liječenju akutne i kronične boli (143). Princip rada temelji se na tome da se elektrode malog uređaja na baterije postave oko bolnog područja, a potom se na to područje odašilje izmjenična struja. Parametri frekvencije i pulsog intenziteta struje su pod kontrolom liječnika. Mehanizam kojim TENS smanjuje bol jest aktivacija aferentnih živaca velikog promjera (144). Signali koji su poslani tim aferentnim živcima stimuliraju povratne silazne inhibitorne puteve koji smanjuju hiperalgeziju. U slučaju da se centralni živčani putevi iz periaqueduktalne sive tvari (PAG, engl. The Periaqueductal Gray), rostralne ventromedijalne medule (RVM, engl. The rostral ventromedial medulla) i kralježnične moždine inhibiraju, onemogućen je terapijski učinak TENS-a (145, 146). Dodatno je pronađeno da TENS djeluje na unaprjeđenje funkcije kod pacijenata s fibromialgijom koji primarno imaju problema s hiperalgezijom i smanjenom inhibicijom boli (147). U istraživanju su pokazali da je moguće smanjiti centralnu ekscitabilnost i oporaviti uvjetovanu modulaciju boli (CMP, engl. Conditioned Pain Modulation).

Na molekularnoj razini visokofrekventna struja (HF, engl. High Frequency) povećava količinu  $\beta$ -endorfina u krvotoku i likvoru te povećava koncentraciju metionin- enkefalina u likvoru (148, 149). Zbog toga se redukcija hiperalgezije može inhibirati blokiranjem opioidnih receptora u RVM ili kralježničnoj moždini te blokadom sinaptičke transmisije ventrolateralne PAG (150, 146). Također, na učinkovitost TENS-a može se utjecati i blokadom muskarinskih M1 i M3 receptora te GABA-a receptora koji se nalaze u kralježničnoj moždini (151, 152). No, na učinak HF TENS-a u smanjenju hiperalgezije neće utjecati blokiranje serotoninskih ni noradrenalinskih receptora u kralježničnoj moždini (153). Zaključno, najveći učinak HF TENS-a jest na centralnu modulaciju boli preko muskarinskih i opioidnih A receptora gama-aminomaslačne kiseline (GABA<sub>A</sub>, engl. gamma-aminobutyric acid).

Kod korištenja niskofrekventne struje (LF), glavni utjecaj na smanjenje boli inhibiran je blokadom  $\mu$  opioidnih receptora u kralježničnoj moždini i RVM te blokadom sinaptičke transmisije u ventrolateralnoj PAG. (146, 150). Također, na redukciju hiperalgezije LF TENS-om negativno će utjecati blokada GABA-a receptora, serotoninskih 5-HT<sub>2a</sub> i 5-HT<sub>3</sub> te muskarinskih M1 i M3 receptora u središnjem živčanom sustavu (151, 152, 153). LF TENS se vezuje i uz povećanje koncentracije serotonina zabilježenog u kralježničnoj moždini (154). Konačno, zabilježeno je da LF TENS nije učinkovit u smanjenju boli kod ljudi koji su tolerantni na opioide ni kod životinja, dok HF TENS djeluje očekivano (155, 156). Može se zaključiti da LF TENS za svoje glavno djelovanje koristi klasične silazne inhibitorne puteve uključujući PAG i RVM te aktivaciju GABA, serotoninskih i muskarinskih receptora.

Kod ljudi s fibromialgijom i osteoartritisom zabilježen je porast praga boli i tlaka na mjestu djelovanja elektrode, ali i na udaljenijim mjestima, što bi upućivalo na smanjenje centralne podražljivosti (147, 157). Također, HF TENS djeluje na smanjenje otpuštanja neurotransmitera glutamata i supstance P u stražnjim rogovima kraljeznične moždine, što je zabilježeno kod životinja s upalom, a smanjuje i centralnu živčanu senzitivaciju (158, 159, 160). Kada se blokiraju  $\delta$  opioidni receptori, bilježi se pad koncentracije glutamata. Zbog toga je jedan od načina na koji TENS centralno djeluje smanjenje ekscitacije s posljedičnom senzitivacijom živaca u kraljezničnoj moždini. Periferno, blokadom opioidnih receptora prevenira se smanjenje boli LF TENS-om, dok je HF TENS i dalje djelotvoran. TENS djeluje na smanjenje podražljivosti perifernih nociceptora i na blokadu aferentnih bolnih puteva (161, 162). Utjecaj TENS-a na postoperativnu akutnu bol kod nekih slučajeva bio je pozitivan, dok su kod nekih drugih slučajeva rezultati bili nerazjašnjeni (165, 166). Bjordal i sur. u svojoj su analizi studije podijelili na one studije s odgovarajućim TENS parametrima (frekvencijom 1-8 Hz za niskofrekventne ili 25-150 Hz za visokofrekventne, dostatni intenzitet koji je maksimalno tolerabilan ili  $>15$  mA) i na one koji nisu pratili kriterije. Pronašli su pad od 36% u analgetskoj dozi kod onih koji su se pridržavali parametara, dok su oni koji se parametara nisu pridržavali imali smanjenje od samo 4%. Suprotno tome, Cochraneov pregledni članak nije uzimao doze u obzir (166). Nadalje, pronađen je pad u intenzitetu boli koja je vezana uz kretanje (hodanje, disanje..), dok nije pronađen utjecaj TENS-a na smanjenje boli u mirovanju (167). Kod mnogih istraživanja nedostajao je podatak o doziranju TENS-a te su također nedostajali podaci o ostalim parametrima koji su bitni u terapiji. Deyo i sur. autori su dobro dizajnirane studije koja je uspoređivala učinak TENS-a s tjelovježbom i placebo grupe s TENS-om bez tjelovježbe na kroničnu križobolju (168). Provedena je randomizacija i zasljepljivanje te je dobro opisan princip isključivanja pacijenata. U istraživanju nije uočen značajan utjecaj TENS terapije na smanjenje križobolje u usporedbi s placebo, te se zaključuje da TENS ne pridonosi poboljšanju rezultata jednako kao tjelovježba.

## Centralna neurostimulacija

Metoda transkranijске magnetske stimulacije (TMS) je neinvazivna i relativno sigurna procedura koja počiva na principu živčane ekscitacije putem elektromagnetskih struja koje proizvodi zavojnica, a čiji pulsevi struje neometano prolaze kroz lubanju (173). Ova se metoda primarno koristi u dijagnostičke svrhe, a magnetsko polje kojim se stimulira motorni korteks koristi se da bi se ocijenila funkciju kortikospinalnih živčanih puteva (174). Od prije je poznato da se djelovanjem direktne struje kod motorne kortikalne stimulacije (MCS) postiže analgetsko djelovanje. TMS proizvodi značajne struje u motornoj kori, pa se pretpostavilo da se apliciranjem TMS-a jednom ili repetitivno može oponašati MCS i na taj način također postići analgetski učinak. Među pionirima su se 1995. našli Migita i sur. koji su aplicirali TMS na 2 pacijenta s centralnom neuropatskom boli nakon moždanog udara (175). U svojem istraživanju koristili su kružnu zavojnicu i niske frekvencije stimulacije (0.2 Hz). Zaključili su da je TMS korisno pomagalo u procjeni električnog stimulacijskog potencijala motornog korteksa jer su pronašli da se samo kod pacijenata koji su pozitivno odgovorili na

magnetsku stimulaciju metoda MCS-a naknadno pokazala učinkovitom u smanjenju boli. Nakon toga su mnoge studije promatrale učinke smanjenja boli nakon jednog korištenja TMS-a ili ponavljajućih tretmana TMS-om te su došli do raznovrsnih rezultata. Dok su neki pokazali izvrsne rezultate (176, 177), Rollnik i sur. 2002. godine nisu uspjeli doći do ponovljivih rezultata između izložene skupine i placeba (178). U većini studija TMS se aplicirao kod pacijenata s bolnim sindromima vezanim uz gornji ekstremitet ili uz facijalnu bol, kao što su ozljede brahijalnog pleksusa ili trigeminalna neuralgija (179, 180, 181). Ovome doprinosi činjenica da je motorni korteks gornjeg ekstremiteta i lica bliže lubanji nego što je to motorni korteks nogu, što rezultira jačim intenzitetom električnog polja induciranog magnetnom stimulacijom na površini lubanje (182). Također, polja koja predstavljaju gornji ud i lice na motornom korteksu šira su nego polja za donji ud, pa je lakši i precizniji pristup magnetske stimulacije na željena područja. Zbog toga nažalost nema puno istraživanja s utjecajem TMS-a na neuropatsku bol donjih udova. Defrin i sur. u svojoj su studiji aplicirali TMS na područje verteksa ciljajući područje motornog korteksa donjih udova kod paraplegičnih pacijenata s kroničnom neuropatskom boli u nogama (173). Pozitivan utjecaj na smanjenje boli zabilježen je i kod izložene i kod neizložene grupe pacijenata, bez značajne razlike. Korištena je magnetska zavojnica u obliku osmice, koja se pouzdano primjenjuje u fokalnoj stimulaciji prilikom mapiranja korteksa, no nije učinkovita kod duboke stimulacije (183). Uzimajući to u obzir, negativni rezultati istraživanja posljedica su zavojnice s kojom se možda nije postigao dovoljni električni potencijal za prag podražaja na razini motornog korteksa donjih udova te se također nije mogao utvrditi motorni odgovor nogu na podražaj jer su pacijenti bili paraplegični (184). Odnedavno su Garcia-Larrea i sur. predložili hipotezu da se stimulacijom motornog korteksa aktiviraju živčani putevi do regija mozga zaslužnih za bol kao što su jezgre talamusa, prednji cingularni režanj, i gornji dio moždanog debla. Također, pretpostavljaju da zbog toga nije potrebno somatotopično poklapanje dijelova motorne kore s dijelom tijela u kojem se bol pojavljuje da bi se postigao analgetski učinak (185). Na kraju, ljekoviti učinak TMS-a jako ovisi o parametrima stimulacije kao što su frekvencija, trajanje podražaja i vrijeme relaksacije između više podražaja, a to su parametri koji su većinom nejednako primijenjeni u većini studija koje su opisale učinak TMS-a te rezultirale metodološkim razlikama. Primjerice, male razlike u frekvenciji koje su korištene u prethodnim studijama reda veličine 0.2- 20 Hz, imaju različite efekte na moždanu koru (186, 187). Frekvencije od 1 Hz ili manje inhibiraju korteks, dok one frekvencije više od 20 Hz potiču snižavanje praga podražaja motornog korteksa. Na dvojake rezultate istraživanja utjecala su i različita vremena evaluacije statusa boli nakon istraživanja, varirajući od nekoliko minuta nakon aplikacije (175) do nekoliko dana nakon primjene TMS-a (188). Zaključno, korisnost ove metode u liječenju boli potrebno je dodatno istražiti uzimajući u obzir prethodno navedene nedostatke već provedenih studija, dajući prednost dvostruko slijepim studijama s placebo skupinama radi pouzdanijih rezultata.

## **Pulsna radiofrekvencija**

Pulsna radiofrekvencija (PRF) je metoda kojom se na mjesto spinalnog ganglija putem iglenog katetera dostavljaju struja jačine 0.2-0.5 V i naleti topline bez uzrokovanja štete, dok



se temperatura održava na ili ispod 42°C (189, 190). Konvencionalnom radiofrekventnom (CRF) termokoagulacijom ciljane tkiva ili živci izlažu se kontinuiranoj električnoj stimulaciji, a njezin učinak je ablacija struktura oko vrha CRF igle uslijed porasta temperature (191). Suprotno tome, PRF ispušta kratkotrajne električne podražaje praćene periodima odmora, što ne producira dovoljno topline da bi se uzrokovale strukturne promjene poput ablacije (192). Točan mehanizam djelovanja na bolne signale još nije jasan. Erdine i sur. su pronašli mikrolezije na senzornim nociceptivnim aksonima nakon izlaganja PRF-u putem električnog mikroskopa (193). Lezije su bile veće na manjim živcima koji su primarno zaslužni za bolne signale kao što su C vlakna i A $\delta$  vlakna, nego na većim vlaknima poput A $\beta$  koja nisu vezana uz osjet boli. Hagiwara i sur. su pak pokazali utjecaj aktivacije noradreneričkih i serotonergičkih inhibitornih silaznih puteva i na taj način smanjenje ekscitacije C vlakana (194). Prije 10 godina, Cho i sur. pronašli su povezanost PRF-a sa smanjenjem mikroglijalne aktivnosti u spinalnom gangliju. Budući da su mikroglijalne stanice zaslužne za upalne procese i ispuštanje proupalnih citokina i kemokina koji se vežu uz bolne podražaje, pretpostavlja se da bi se supresijom mikroglije također moglo utjecati na prevenciju neuropatske boli (195). Ovoj teoriji doprinosi i istraživanje koje je pronašlo smanjenje količine proupalnih citokina kao što su TNF-alfa i IL6 nakon što je apliciran PRF (196).

## **Kirurške metode**

Kirurško liječenje boli primjenjuje se kod lumbosakralne radikularne boli ili kronične križobolje tehnikom lize epiduralnih adhezija. Metodu su prije 30 godina opisali Racz i Holubec, te se ona pokazala minimalno invazivnom i jednostavnom za izvođenje u usporedbi s drugim metodama (197, 198, 199). Opravdanost korištenja ove metode jest u činjenici da adhezije u spinalnom kanalu pritišću živčane korijene te tako pridonose patogenezi boli, a također sprječavaju i prodiranje lijekova do ciljanih tkiva nakon injektiranja (200). Kronična lumbalna radikularna bol je klinički sindrom kojeg karakteriziraju neurološki deficit osjeta i refleksa ili motorni deficit tog područja s pojavom boli u leđima i nogama, a mora trajati više od 12 tjedana (201). Lumbalna radikularna bol koja je uzrokovana protruzijom kralježničkog diska spontano će se riješiti sama od sebe u 23-48% slučajeva, no značajan broj od 30% će imati simptome i do godinu dana nakon ozljede. Njih 20% bit će privremeno nesposobni za rad, a 5-15% pacijenata će biti kandidati za operaciju. (202, 203). U tehnici adheziolize u epiduralni prostor se injektira lokalni anestetik s kortikosteroidom, uz dodatak hipertonične fiziološke otopine (10% NaCl) i hijaluronidaze da bi se rasteretilo stenozirano područje. Od ranije je poznata učinkovitost epiduralne injekcije na smanjenje boli zato što okidač za lumbalnu bol mogu biti protuupalne kemijske tvari (200, 204). Učinkovitost u smanjenju boli i invalidnosti postignuta je kod 36%- 43% pacijenata jednu godinu nakon apliciranja kortikosteroida (205, 206). Prvi korak u proceduri adheziolize je izvođenje epidurograma da bi se prepoznali defekti punjenja koji predstavljaju ožiljke, potom se na mjestu postavlja kateter s anterolateralne strane, aplicira se hijaluronidaza da bi se započela adhezioliza, kao i fiziološka otopina koja hidraulički razdvaja adhezije i ispere protuupalne citokine. Nakon

toga se apliciraju protuupalni lijekovi, analgetici i hipertonična fiziološka otopina koji smanjuju upalu, bol i oteklinu. Da je ova metoda dovoljno sigurna i učinkovita, potvrdile su mnoge studije (207, 208, 209). Najnovija randomizirana prospektivna dvostruko slijepa kohorta iz 2013. također je zaključila da bi ova minimalno invazivna terapija adheziolizom trebala biti prvi izbor liječenja kronične lumbalne boli (210).

## 6. ALTERNATIVNE METODE U LIJEČENJU

### Akupunktura

Ovo je medicinska metoda čiji početak datira iz Kini prije 2500 godina (211). U zapadni svijet dolazi tijekom 17. stoljeća preko američkih Jezuita. No, popularnost u zajednici dobiva tek 70-ih godina prošlog stoljeća, kada je novinar New York Timesa opisao svoje pozitivno iskustvo s akupunkturuom. Otada je pokazala značajan klinički uspjeh kod ublažavanja boli u koljenu, križobolje, migrene, kemoterapijski induciranih povraćanja i drugih. Tako je 2007. godine EHIS prihvatio korištenje akupunkture u terapiji i promociji zdravlja, a tada je čak 14 milijuna Amerikanaca koristilo akupunkturu u sklopu svoje brige o zdravlju (212).

Postavljena je hipoteza da pozitivan učinak akupunkture proizlazi iz blizine akupunkturnih točaka živčanim završecima, a potencijalno stimulacija tih točaka potiče živce na oslobađanje endogenih endorfina koji suprimiraju bol. Djelovanje endogenih opioda ne uzrokuje nikakve nuspojave niti stvara ovisnost kao u slučaju prethodno opisanih lijekova (215). NIH preporučuje korištenje akupunkture kao alternativu u slučaju da je konvencionalna terapija nedovoljno učinkovita ili kao dodatnu terapiju pacijentima koji pate od nuspojava lijekova. U 1997. godini NHS je proglasio učinkovitost akupunkture za postoperativnu bol, mučninu i povraćanje kao posljedicu kemoterapije te zubobolju.

### Akupunktura za migrene

Akupunktura se pokazala korisnom u liječenju napada migrene. Migrena kao specijalan tip glavobolje opterećuje 10- 12% populacije, od kojih su pretežito zahvaćene žene (17.9%) (216). Spinalna trigeminalna jezgra (lat. *Nucleus Spinalis Trigemini*) prima osjetne bolne signale iz žila lubanje i dure mater te je baš ta jezgra zajedno s dorzalnim rogovima kralježnične moždine mjesto korištenja akupunkturnih igli (217). U Cochrane studiji iz 2009. godine koja je uključivala 22 istraživanja s 4419 sudionika procjenjivali su učinkovitost ove metode. U 6 istraživanja, nakon 3-4 mjeseca akupunkturnih terapija sudionici su prijavljivali manje glavobolja i imali su bolje rezultate od dokazane terapije za profilaksu migrena. Prava usporedba izloženih i neizloženih grupa napravila se u 14 istraživanja. Zaključeno je su obje grupe prijavile manji broj glavobolja, no nije postajala statistički značajna prednost akupunkture u usporedbi sa grupom koja je primila lažno liječenje. U 4 istraživanja koja su uspoređivala akupunkturu i dokazanu profilaksu za migrenu rezultati su pokazali manje nuspojave i minimalno bolje rezultate akupunkture (218).

## 7. ZAKLJUČAK

Bol je jedinstveno ljudsko iskustvo ovisno o patofiziološkom mehanizmu njezina nastanka, emocionalnom stanju pacijenta, kulturološkim obilježjima, okolini i prethodnom iskustvu. S razvojem znanosti objašnjena je kompleksnost doživljaja boli, pa se ona može pojaviti čak i kad nema nociceptorima posredovanog signaliziranja, a ljudski mozak može umanjiti percepciju boli vlastitim silaznim putevima.

Kako bi se uspješno objektivizirao nalaz boli kod pacijenta koriste se razne skalama koje mogu biti ravna crta od 10 cm kod VAS-e, crta podijeljena na brojeve kao što je NRS-a ili verbalna skala s opisnim pridjevima. Najvažniji korak u uspješnom liječenju je upravo ustanoviti intenzitet i lokaciju boli kako bi se odredio mehanizam nastanka i kako se na njega može utjecati.

Nakon što je ustanovljena patofiziologija boli kod pacijenta, veća je vjerojatnost da će se već u početku inicirati učinkovita terapija. U terapijskom odabiru pomažu WHO-ove „analgetske ljestve“ koje sugeriraju početak terapije blage boli NSAID lijekovima ili paracetamolom. U slučaju da oni ne djeluju adekvatno ili je intenzitet boli izraženiji, uvodi se terapija slabim opioidnim analgeticima kao što je hidrokodon. Na vrhu „ljestvi“ je uvođenje jakih opioidnih lijekova kao što je morfij. Na svim razinama se uz osnovnu skupinu lijekova mogu propisivati i adjuvantni lijekovi, specifični za tip boli na koji se djeluje.

Iako se liječenje boli temelji na korištenju farmakoloških pripravaka, u novije vrijeme sve više se istražuju metode kojima se može djelovati bez lijekova. Budući da analgetici nose značajne rizike, uključujući nuspojave, interakcije s drugim lijekovima i razvoj tolerancije, liječnici bi trebali biti upoznati sa svim nefarmakološkim opcijama koje mogu poboljšati dobrobit pacijenta. Zbog toga je uveden četvrti korak na „analgetskim ljestvama“ koji uključuje metode neurostimulacije, kirurške metode i pulsnu radiofrekvenciju.

Nadalje, osim fiziološkog doprinosa boli, mora se uzeti u obzir i pacijentov psihički i emocionalni status. Zbog toga, osim farmakološkog i nefarmakološkog liječenja, treba razmotriti i opcije kao što su akupunktura i psihoterapija.

## 8. ZAHVALE

Zahvaljujem se svojem mentoru dr. sc. Tomislavu Radočaju što je uložio svoje vrijeme za uzastopno čitanje i prepravljavanje mojeg diplomskog rada. Također na svim vještinama anesteziologije koje mi je pokazao tijekom nastave.

Zahvaljujem se svojim roditeljima, Željku i Željki, za mentalnu i financijsku podršku tijekom 6 godina studiranja. Da nije bilo vaše neizmjerne potpore, vjerojatno ne bih završila ovaj studij u roku.

Zahvaljujem se svim doktorima, medicinskim sestrama i tehničarima koji su izdvojili komadić svojeg vremena kako bi mi pokazali vještine medicinskog umijeća. Posebno bih izdvojila medicinske tehničare Antu i Luku koji su me naučili vještinama hitne medicine tijekom glazbenog festivala.

Zahvaljujem se prof. dr. sc. Mirzi Žišku i cijelom STUDMEF timu na toploj dobrodošlici na fakultet i nebrojenim druženjima koja smo imali.

Zahvaljujem se svojoj grupi C3 na lijepim uspomnama koje smo skupa stvarali tijekom studija. Zahvalna sam za svaki utješni razgovor, skupno učenje do kasno u noć, te sve proslave prolaska ispita koje su nas motivirale da guramo dalje.

Na posljetku, zahvalna sam svim starijim kolegama koji su tijekom godina žrtvovali svoje slobodno vrijeme kako bi nam detaljnije pojasnili gradivo koje, mi mlađi kolege, nismo razumjeli.

## 9. POPIS LITERATURE

1. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020 Sep;161(9):1976–82.
2. Loeser JD, Melzack R. Pain: an overview. *The Lancet*. 1999 May;353(9164):1607–9.
3. Melzack R. Pain and stress: a new perspective, in *Psychosocial factors in pain*. 1999;
4. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. *Cell*. 2009 Oct;139(2):267–84.
5. Ossipov MH. The Perception and Endogenous Modulation of Pain. *Scientifica*. 2012;2012:1–25.
6. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede R, Zubieta J. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain*. 2005 Aug;9(4):463–463.
7. Wall PD. A gate control system modulates sensory input from the skin before it evokes pain perception and response. 1965;150.
8. Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B, Bushnell MC. Pain Affect Encoded in Human Anterior Cingulate But Not Somatosensory Cortex. *Science*. 1997 Aug 15;277(5328):968–71.
9. Melzack R, Loeser JD. Phantom body pain in paraplegics: Evidence for a central “pattern generating mechanism” for pain: *Pain*. 1977 Oct;4(Supp C):195–210.
10. Gureje O, Korff MV, Simon GE, Gater R. Persistent Pain and Well-being. 280(2).
11. Niska R, Bhuiya F, Xu J. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2007 Emergency Department Summary: (587172010-001) [Internet]. 2010 [cited 2024 May 8]. Available from: <https://doi.apa.org/doi/10.1037/e587172010-001>
12. Hines A, Frazee T, Stocks C. Emergency Department Visits in Rural and Non-Rural Community Hospitals, 2008.
13. *Tablica\_16-Ukupna\_potrosnja\_lijekova\_u\_2022\_godini.pdf*. Dostupno na: [https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/ostale\\_stranice/Tablica\\_16-Ukupna\\_potrosnja\\_lijekova\\_u\\_2022\\_godini.pdf](https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/ostale_stranice/Tablica_16-Ukupna_potrosnja_lijekova_u_2022_godini.pdf), pristupljeno: 8.5.2024.
14. Baradaran Mahdavi S, Riahi R, Vahdatpour B, Kelishadi R. Association between sedentary behavior and low back pain; A systematic review and meta-analysis. *Health Promot Perspect*. 2021 Dec 19;11(4):393–410.
15. Ha JY. Evaluation of Metabolic Syndrome in Patients with Chronic Low Back Pain: Using the Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey Data. *Chonnam Med J*. 2011;47(3):160.

16. Ekholm O, Diasso PDK, Davidsen M, Kurita GP, Sjøgren P. Increasing prevalence of chronic non-cancer pain in Denmark from 2000 to 2017: A population-based survey. *Eur J Pain*. 2022 Mar;26(3):624–33.
17. Von Korff M, Jensen MP, Karoly P. Assessing Global Pain Severity by Self-Report in Clinical and Health Services Research: *Spine*. 2000 Dec;25(24):3140–51.
18. Deyo RA, Battie M, Beurskens AJHM, Bombardier C, Croft P, Koes B, et al. Outcome Measures for Low Back Pain Research: A Proposal for Standardized Use. *Spine*. 1998 Sep;23(18):2003–13.
19. Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B, Institute NEMCHH. SF-36 Health Survey: Manual and Interpretation Guide [Internet]. Health Institute, New England Medical Center; 1993. Available from: <https://books.google.hr/books?id=WJsgAAAAMAAJ>
20. Von Korff M, Ormel J, Keefe FJ, Dworkin SF. Grading the severity of chronic pain. *Pain*. 1992 Aug;50(2):133–49.
21. Patrick DL, Deyo RA. Generic and Disease-Specific Measures in Assessing Health Status and Quality of Life: *Med Care*. 1989 Mar;27(Supplement):S217–32.
22. Smith BH, Penny KI, Purves AM, Munro C, Wilson B, Grimshaw J, et al. The Chronic Pain Grade questionnaire: validation and reliability in postal research: *Pain*. 1997 Jun;71(2):141–7.
23. Bonica JJ. The Management of Pain: The Future. In: Stanley TH, Ashburn MA, Fine PG, editors. *Anesthesiology and Pain Management* [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 1991. p. 73–92. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-94-011-3318-0\\_7](https://doi.org/10.1007/978-94-011-3318-0_7)
24. &Na; Introduction: *Pain*. 1986;24:S3–8.
25. Von Korff M, Saunders K. The Course of Back Pain in Primary Care: *Spine*. 1996 Dec;21(24):2833–7.
26. Jensen MP, Karoly P, Braver S. The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods: *Pain*. 1986 Oct;27(1):117–26.
27. Fernandez, E., & Turk, D. C. (1992). Sensory and affective components of pain: Separation and synthesis. *Psychological Bulletin*, 112(2), 205-217. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.112.2.205>
28. Morley, Stephen\*; Pallin, Victoria. Scaling the affective domain of pain: a study of the dimensionality of verbal descriptors. *Pain* 62(1):p 39-49, July 1995. | DOI: 10.1016/0304-3959(94)00226-5
29. Levine FM, Lee De Simone L. The effects of experimenter gender on pain report in male and female subjects. *Pain*. 1991 Jan;44(1):69–72.
30. Dworkin SF, Chen ACN. Pain in Clinical and Laboratory Contexts. *J Dent Res*. 1982 Jun;61(6):772–4.

31. Dar R, Ariely D, Frenk H. The effect of past-injury on pain threshold and tolerance. *Pain*. 1995 Feb;60(2):189–93.
32. Ogon M, Krismer M, Söllner W, Kantner-Rumplmair W, Lampe A. Chronic low back pain measurement with visual analogue scales in different settings. *Pain*. 1996 Mar;64(3):425–8.
33. Sriwatanakul K, Kelvie W, Lasagna L, Calimlim JF, Weis OF, Mehta G. Studies with different types of visual analog scales for measurement of pain. *Clin Pharmacol Ther*. 1983 Aug;34(2):234–9.
34. Folkard S, Glynn CJ, Lloyd JW. Diurnal variation and individual differences in the perception of intractable pain. *J Psychosom Res*. 1976 Jan;20(4):289–301.
35. Bolton JE. Accuracy of recall of usual pain intensity in back pain patients. *Pain*. 1999 Dec 1;83(3):533–9.
36. Bolton JE, Wilkinson RC. Responsiveness of pain scales: a comparison of three pain intensity measures in chiropractic patients. *J Manipulative Physiol Ther*. 1998 Jan;21(1):1–7.
37. Dawson EG, Kanim LEA, Sra P, Dorey FJ, Goldstein TB, Delamarter RB, et al. Low Back Pain Recollection Versus Concurrent Accounts: Outcomes Analysis. *Spine*. 2002 May;27(9):984–93.
38. Linton SJ. Memory for Chronic Pain Intensity: Correlates of Accuracy. *Percept Mot Skills*. 1991 Jun;72(3\_suppl):1091–5.
39. Linton SJ, Melin L. The accuracy of remembering chronic pain: *Pain*. 1982 Jul;13(3):281–5.
40. Beaton DE. Understanding the Relevance of Measured Change Through Studies of Responsiveness: *Spine*. 2000 Dec;25(24):3192–9.
41. Kelly A. Does the Clinically Significant Difference in Visual Analog Scale Pain Scores Vary with Gender, Age, or Cause of Pain? *Acad Emerg Med*. 1998 Nov;5(11):1086–90.
42. Bird SB, Dickson EW. Clinically significant changes in pain along the visual analog scale. *Ann Emerg Med*. 2001 Dec;38(6):639–43.
43. Freyd M. The Graphic Rating Scale. *J Educ Psychol*. 1923 Feb;14(2):83–102.
44. Scott J, Huskisson EC. Graphic representation of pain. *Pain*. 1976 Jun;2(2):175–84.
45. Kremer E, Atkinson HJ, Ignelzi RJ. Measurement of pain: Patient preference does not confound pain measurement: *Pain*. 1981 Apr;10(2):241–8.
46. Price DD, McGrath PA, Rafii A, Buckingham B. The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain: *Pain*. 1983 Sep;17(1):45–56.



47. Jensen MP, Turner JA, Romano JM, Fisher LD. Comparative reliability and validity of chronic pain intensity measures: *Pain*. 1999 Nov;83(2):157–62.
48. Max MB, Schafer SC, Culnane M, Dubner R, Gracely RH. Association of pain relief with drug side effects in postherpetic neuralgia: A single-dose study of clonidine, codeine, ibuprofen, and placebo. *Clin Pharmacol Ther*. 1988 Apr;43(4):363–71.
49. Paice JA, Cohen FL. Validity of a verbally administered numeric rating scale to measure cancer pain intensity: *CANCER Nurs*. 1997 Apr;20(2):88–93.
50. Ong KS, Seymour RA. Pain measurement in humans. *The Surgeon*. 2004 Feb;2(1):15–27.
51. Glossary. *Spine* [Internet]. 2000;25(24). Available from: <https://journals.lww.com/spinejournal/fulltext/2000/12150/glossary.16.aspx>
52. Price DD, Bush FM, Long S, Harkins SW. A comparison of pain measurement characteristics of mechanical visual analogue and simple numerical rating scales. *Pain*. 1994 Feb;56(2):217–26.
53. Budzynski TH, Stoyva JM, Adler CS, Mullaney DJ. EMG Biofeedback and Tension Headache: A Controlled Outcome Study: *Psychosom Med*. 1973 Nov;35(6):484–96.
54. Seymour RA. The use of pain scales in assessing the efficacy of analgesics in post-operative dental pain. *Eur J Clin Pharmacol*. 1982;23(5):441–4.
55. Jensen MP, Karoly P, O’Riordan EF, Bland F, Burns RS. The Subjective Experience of Acute Pain An Assessment of the Utility of 10 Indices: *Clin J Pain*. 1989 Jun;5(2):153–60.
56. Ohnhaus EE, Adler R. Methodological problems in the measurement of pain: A comparison between the verbal rating scale and the visual analogue scale: *Pain*. 1975 Dec;1(4):379–84.
57. 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 Aug;17(8):1022–4.
58. Joyce CRB, Zutshi DW, Hrubes V, Mason RM. Comparison of fixed interval and visual analogue scales for rating chronic pain. *Eur J Clin Pharmacol*. 1975;8(6):415–20.
59. Margolis RB, Tait RC, Krause SJ. A rating system for use with patient pain drawings: *Pain*. 1986 Jan;24(1):57–65.
60. Hägg O, Fritzell P, Hedlund R, Möller H, Ekselius L, Nordwall A. Pain-drawing does not predict the outcome of fusion surgery for chronic low-back pain: a report from the Swedish Lumbar Spine Study. *Eur Spine J*. 2003 Feb;12(1):2–11.
61. Pawl RP. *Chronic pain primer*. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1979. 206 p.
62. Fairbank JC, Couper J, Davies JB, O’Brien JP. The Oswestry low back pain disability questionnaire. *Physiotherapy*. 1980 Aug;66(8):271–3.

63. Hägg O, Fritzell P, Romberg K, Nordwall A. The General Function Score: a useful tool for measurement of physical disability. Validity and reliability. *Eur Spine J*. 2001 Jun;10(3):203–10.
64. Zung WW. A SELF-RATING DEPRESSION SCALE. *Arch Gen Psychiatry*. 1965 Jan;12:63–70.
65. Fernandez E, Turk DC. Demand characteristics underlying differential ratings of sensory versus affective components of pain. *J Behav Med*. 1994 Aug;17(4):375–90.
66. Gracely RH, Dubner R, McGrath PA. Narcotic Analgesia: Fentanyl Reduces the Intensity But Not the Unpleasantness of Painful Tooth Pulp Sensations. *Science*. 1979 Mar 23;203(4386):1261–3.
67. Heft MW, Gracely RH, Dubner R. Clinical Science Nitrous Oxide Analgesia: A Psychophysical Evaluation Using Verbal Descriptor Scaling. *J Dent Res*. 1984 Feb;63(2):129–32.
68. Jensen MP, Karoly P, Harris P. Assessing the affective component of chronic pain: Development of the pain discomfort scale. *J Psychosom Res*. 1991;35(2–3):149–54.
69. Price DD, Harkins SW, Baker C. Sensory-affective relationships among different types of clinical and experimental pain: *Pain*. 1987 Mar;28(3):297–307.
70. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: Major properties and scoring methods: *Pain*. 1975 Sep;1(3):277–99.
71. Gaston-Johansson F. Measurement of pain: The psychometric properties of the Pain-O-Meter, a simple, inexpensive pain assessment tool that could change health care practices. *J Pain Symptom Manage*. 1996 Sep;12(3):172–81.
72. Gaston-Johansson F, Hofgren C, Watson P, Herlitz J. Myocardial infarction pain: systematic description and analysis. *Intensive Care Nurs*. 1991 Mar;7(1):3–10.
73. Yoon S, Horgas, A. L., Yoon, S. L., & Grall, M. (2012). Pain management in older adults. In M. Boltz, E. Capezuti, T. Fulmer, & D. Zwicker (Eds.), *Evidence-Based Geriatric Nursing Protocols for Best Practice* (4th ed., pp. 246-267). New York: Springer. In 2012. p. 246–67.
74. Nafziger AN, Barkin RL. Opioid Therapy in Acute and Chronic Pain. *J Clin Pharmacol*. 2018 Sep;58(9):1111–22.
75. Araujo AM, Gómez M, Pascual J, Castañeda M, Pezonaga L, Borque JL. [Treatment of pain in the oncology patient]. *An Sist Sanit Navar*. 2004;27 Suppl 3:63–75.
76. Vadalouca, Md, PhD, Fipp A, Moka, Md E, Argyra, Md, PhD E, Sikioti, Md P, Siafaka, Md, PhD I. Opioid rotation in patients with cancer: A review of the current literature. *J Opioid Manag*. 2018 Jan 30;4(4):213–50.
77. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, Maguire T, Roy YM, Tyrrell L. Non-prescription (OTC) oral analgesics for acute pain - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group*, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015

Nov 4 [cited 2024 May 15]; Available from:  
<https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010794.pub2>

78. Yang M, Wang HT, Zhao M, Meng WB, Ou JQ, He JH, et al. Network Meta-Analysis Comparing Relatively Selective COX-2 Inhibitors Versus Coxibs for the Prevention of NSAID-Induced Gastrointestinal Injury. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Oct;94(40):e1592.
79. Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project, Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, Varas-Lorenzo C, Fourrier-Reglat A, et al. Individual NSAIDs and Upper Gastrointestinal Complications: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies (the SOS Project). *Drug Saf*. 2012 Dec;35(12):1127–46.
80. Chan FKL, Hung LCT, Suen BY, Wu JCY, Lee KC, Leung VKS, et al. Celecoxib versus Diclofenac and Omeprazole in Reducing the Risk of Recurrent Ulcer Bleeding in Patients with Arthritis. *N Engl J Med*. 2002 Dec 26;347(26):2104–10.
81. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular Risk with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Systematic Review of Population-Based Controlled Observational Studies. Strom BL, editor. *PLoS Med*. 2011 Sep 27;8(9):e1001098.
82. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ*. 2011 Jan 11;342(jan11 1):c7086–c7086.
83. Huerta C, Castellsague J, Varas-Lorenzo C, García Rodríguez LA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ARF in the general population. *Am J Kidney Dis*. 2005 Mar;45(3):531–9.
84. Weitz JI. Antiplatelet, Anticoagulant, and Fibrinolytic Drugs. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e* [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2018 [cited 2024 May 15]. Available from: [accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1156514859](https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1156514859)
85. Nabavi M, Esmaeilzadeh H, Arshi S, Bemanian MH, Fallahpour M, Bahrami A, et al. Aspirin Hypersensitivity in Patients with Chronic Rhinosinusitis and Nasal Polyposis: Frequency and Contributing Factors. *Am J Rhinol Allergy*. 2014 May;28(3):239–43.
86. Moore RA, Derry S, Wiffen PJ, Straube S, Aldington DJ. Overview review: Comparative efficacy of oral ibuprofen and paracetamol (acetaminophen) across acute and chronic pain conditions. *Eur J Pain*. 2015 Oct;19(9):1213–23.
87. Wheatley BM, Nappo KE, Christensen DL, Holman AM, Brooks DI, Potter BK. Effect of NSAIDs on Bone Healing Rates: A Meta-analysis. *J Am Acad Orthop Surg*. 2019 Apr 1;27(7):e330–6.
88. Smith HS. Potential analgesic mechanisms of acetaminophen. *Pain Physician*. 2009;12(1):269–80.
89. Larson AM, Polson J, Fontana RJ, Davern TJ, Lalani E, Hynan LS, et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: Results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology*. 2005 Dec;42(6):1364–72.

90. Heard KJ, Green JL, Dart RC. Serum Alanine Aminotransferase Elevation During 10 Days of Acetaminophen Use in Nondrinkers. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2010 Aug;30(8):818–22.
91. Benson GD, Koff RS, Tolman KG. The Therapeutic Use of Acetaminophen in Patients with Liver Disease. *Am J Ther.* 2005 Mar;12(2):133–41.
92. Shi S bo, Wang X bo, Song J min, Guo S fang, Chen Z xin, Wang Y. Efficacy of intravenous acetaminophen in multimodal management for pain relief following total knee arthroplasty: a meta-analysis. *J Orthop Surg.* 2018 Dec;13(1):250.
93. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations. *Pain.* 2007 Dec;132(3):237–51.
94. Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, Jensen TS. Antidepressants in the Treatment of Neuropathic Pain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2005 Jun;96(6):399–409.
95. Taylor CP. The Biology and Pharmacology of Calcium Channel  $\alpha_2$ - $\delta$  Proteins Pfizer Satellite Symposium to the 2003 Society for Neuroscience Meeting Sheraton New Orleans Hotel New Orleans, LA November 10, 2003. *CNS Drug Rev.* 2004 Jun;10(2):183–8.
96. Gorson KC, Schott C, Herman R, Ropper AH, Rand WM. Gabapentin in the treatment of painful diabetic neuropathy: a placebo controlled, double blind, crossover trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999 Feb 1;66(2):251–2.
97. Levendoğlu F, Ögün CÖ, Özerbil Ö, Ögün TC, Uğurlu H. Gabapentin Is a First Line Drug for the Treatment of Neuropathic Pain in Spinal Cord Injury: *Spine.* 2004 Apr;29(7):743–51.
98. Pandey CK, Bose N, Garg G, Singh N, Baronia A, Agarwal A, et al. Gabapentin for the Treatment of Pain in Guillain-Barré Syndrome: A Double-Blinded, Placebo-Controlled, Crossover Study. *Anesth Analg.* 2002 Dec;95(6):1719–23.
99. Rice ASC, Maton S. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Pain.* 2001 Nov;94(2):215–24.
100. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol.* 2010 Sep;17(9):1113.
101. Moallem SA, Balali-Mood K, Balali-Mood M. Opioids and Opiates. In: Mozayani A, Raymon LP, editors. *Handbook of Drug Interactions: A Clinical and Forensic Guide* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2004. p. 123–48. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-1-59259-654-6\\_3](https://doi.org/10.1007/978-1-59259-654-6_3)
102. Cajanus K, Neuvonen M, Koskela O, Kaunisto MA, Neuvonen PJ, Niemi M, et al. Analgesic Plasma Concentrations of Oxycodone After Surgery for Breast Cancer—Which Factors Matter? *Clin Pharmacol Ther.* 2018 Apr;103(4):653–62.
103. Nafziger AN, Bertino JS. Utility and Application of Urine Drug Testing in Chronic Pain Management With Opioids. *Clin J Pain.* 2009 Jan;25(1):73–9.

104. Lam LH, Pirrello RD, Ma JD. A Case-Based Approach to Integrating Opioid Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Concepts in Cancer Pain Management. *J Clin Pharmacol*. 2016 Jul;56(7):785–93.
105. Williams JT, Christie MJ, Manzoni O. Cellular and Synaptic Adaptations Mediating Opioid Dependence. *Physiol Rev*. 2001 Jan 1;81(1):299–343.
106. Herzig SJ, Mosher HJ, Calcaterra SL, Jena AB, Nuckols TK. Improving the Safety of Opioid Use for Acute Noncancer Pain in Hospitalized Adults: A Consensus Statement From the Society of Hospital Medicine. *J Hosp Med*. 2018 Apr;13(4):263–71.
107. Pergolizzi J, Böger RH, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G, et al. Opioids and the Management of Chronic Severe Pain in the Elderly: Consensus Statement of an International Expert Panel with Focus on the Six Clinically Most Often Used World Health Organization step III Opioids (Buprenorphine, Fentanyl, Hydromorphone, Methadone, Morphine, Oxycodone). *Pain Pract*. 2008 Jul;8(4):287–313.
108. Anderson R, Saiers JH, Abram S, Schlicht C. Accuracy in Equianalgesic Dosing. *J Pain Symptom Manage*. 2001 May;21(5):397–406.
109. Fine PG, Portenoy RK. Establishing “Best Practices” for Opioid Rotation: Conclusions of an Expert Panel. *J Pain Symptom Manage*. 2009 Sep;38(3):418–25.
110. Dworkin RH, O’Connor AB, Audette J, Baron R, Gourlay GK, Haanpää ML, et al. Recommendations for the Pharmacological Management of Neuropathic Pain: An Overview and Literature Update. *Mayo Clin Proc*. 2010 Mar;85(3):S3–14.
111. Mick G, Correa-Illanes G. Topical pain management with the 5% lidocaine medicated plaster – a review. *Curr Med Res Opin*. 2012 Jun 1;28(6):937–51.
112. VERSATIS-Product-Information.pdf.
113. Campbell BJ, Rowbotham M, Davies PS, Jacob P, Benowitz NL. Systemic Absorption of Topical Lidocaine in Normal Volunteers, Patients with Post-Herpetic Neuralgia, and Patients with Acute Herpes Zoster. *J Pharm Sci*. 2002 May;91(5):1343–50.
114. Davies PS, Galer BS. Review of Lidocaine Patch 5% Studies in the Treatment of Postherpetic Neuralgia: *Drugs*. 2004;64(9):937–47.
115. Rowbotham MC, Davies PS, Verkempinck C, Galer BS. Lidocaine patch: double-blind controlled study of a new treatment method for post-herpetic neuralgia. *Pain*. 1996 Apr;65(1):39–44.
116. Baron R, Mayoral V, Leijon G, Binder A, Steigerwald I, Serpell M. 5% lidocaine medicated plaster versus pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: an open-label, non-inferiority two-stage RCT study. *Curr Med Res Opin*. 2009 Jul 1;25(7):1663–76.
117. Gammaitoni AR, Alvarez NA, Galer BS. Pharmacokinetics and safety of continuously applied lidocaine patches 5%. *Am J Health Syst Pharm*. 2002 Nov 15;59(22):2215–20.

118. Wasner G, Kleinert A, Binder A, Schattschneider J, Baron R. Postherpetic neuralgia: Topical lidocaine is ineffective in nociceptor-deprived skin. *J Neurol.* 2005 Jun;252(6):677–86.
119. Gustorff B, Hauer D, Thaler J, Seis A, Draxler J. Antihyperalgesic efficacy of 5% lidocaine medicated plaster in capsaicin and sunburn pain models – two randomized, double-blinded, placebo-controlled crossover trials in healthy volunteers. *Expert Opin Pharmacother.* 2011 Dec;12(18):2781–90.
120. Rehm S, Binder A, Baron R. Post-herpetic neuralgia: 5% lidocaine medicated plaster, pregabalin, or a combination of both? A randomized, open, clinical effectiveness study. *Curr Med Res Opin.* 2010 Jul 1;26(7):1607–19.
121. Ozyalçın NS. [Minimal invasive treatment modalities for geriatric pain management]. *Agri Agri Algoloji Derneginin Yayin Organidir J Turk Soc Algol.* 2004 Apr;16(2):26–36.
122. Guidance on the management of pain in older people. *Age Ageing.* 2013 Mar 1;42(suppl\_1):i1–57.
123. Curatolo M, Bogduk N. Diagnostic blocks for chronic pain. *Scand J Pain.* 2010 Oct 1;1(4):186–92.
124. Kaplan M, Dreyfuss P, Halbrook B, Bogduk N. The Ability of Lumbar Medial Branch Blocks to Anesthetize the Zygapophysial Joint: A Physiologic Challenge. *Spine.* 1998 Sep;23(17):1847–52.
125. Dreyfuss P, Schwarzer AC, Lau P, Bogduk N. Specificity of Lumbar Medial Branch and L5 Dorsal Ramus Blocks: A Computed Tomography Study. *Spine.* 1997 Apr;22(8):895–902.
126. Barnsley L, Lord S, Bogduk N. Comparative local anaesthetic blocks in the diagnosis of cervical zygapophysial joint pain. *Pain.* 1993 Oct;55(1):99–106.
127. Fishman S 1959-, Ballantyne J 1948-, Rathmell JP, Bonica JJ 1917-1994. Bonica's management of pain [Internet]. Fourth edition. Baltimore, MD: Lippincott, Williams & Wilkins; 2010. Available from: <http://site.ebrary.com/id/10822842>
128. Curatolo M. Regional anesthesia in pain management. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2016 Oct;29(5):614–9.
129. Vlassakov KV, Narang S, Kissin I. Local Anesthetic Blockade of Peripheral Nerves for Treatment of Neuralgias: Systematic Analysis. *Anesth Analg.* 2011 Jun;112(6):1487–93.
130. Afridi SK, Shields KG, Bhola R, Goadsby PJ. Greater occipital nerve injection in primary headache syndromes – prolonged effects from a single injection. *Pain.* 2006 May;122(1):126–9.
131. Peres M, Stiles M, Siow H, Rozen T, Young W, Silberstein S. Greater Occipital Nerve Blockade for Cluster Headache. *Cephalalgia.* 2002 Sep;22(7):520–2.

132. Caputi CA, Firetto V. Therapeutic Blockade of Greater Occipital and Supraorbital Nerves in Migraine Patients. *Headache J Head Face Pain*. 1997 Mar;37(3):174–9.
133. Naja ZM, El-Rajab M, Al-Tannir MA, Ziade FM, Tawfik OM. Occipital Nerve Blockade for Cervicogenic Headache: A Double-Blind Randomized Controlled Clinical Trial. *Pain Pract*. 2006 Jun;6(2):89–95.
134. Ashkenazi A, Matro R, Shaw JW, Abbas MA, Silberstein SD. Greater occipital nerve block using local anaesthetics alone or with triamcinolone for transformed migraine: a randomised comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Apr 1;79(4):415–7.
135. Cady R, Saper J, Dexter K, Manley HR. A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Repetitive Transnasal Sphenopalatine Ganglion Blockade With T x360<sup>®</sup> as Acute Treatment for Chronic Migraine. *Headache J Head Face Pain*. 2015 Jan;55(1):101–16.
136. Robbins MS, Robertson CE, Kaplan E, Ailani J, Charleston L, Kuruvilla D, et al. The Sphenopalatine Ganglion: Anatomy, Pathophysiology, and Therapeutic Targeting in Headache. *Headache J Head Face Pain*. 2016 Feb;56(2):240–58.
137. Bartsch T, Goadsby PJ. The trigeminocervical complex and migraine: Current concepts and synthesis. *Curr Pain Headache Rep*. 2003 Oct;7(5):371–6.
138. Piovesan EJ, Kowacs PA, Oshinsky ML. Convergence of cervical and trigeminal sensory afferents. *Curr Pain Headache Rep*. 2003 Oct;7(5):377–83.
139. Busch V, Jakob W, Juergens T, Schulte-Mattler W, Kaube H, May A. Occipital Nerve Blockade in Chronic Cluster Headache Patients and Functional Connectivity Between Trigeminal and Occipital Nerves. *Cephalalgia*. 2007 Nov;27(11):1206–14.
140. Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Ransil BJ, Bajwa ZH. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol*. 2000 May;47(5):614–24.
141. Schwedt TJ. Chronic migraine. *BMJ*. 2014 Mar 24;348(mar24 5):g1416–g1416.
142. Stewart C, Leveille SG, Shmerling RH, Samelson EJ, Bean JF, Schofield P. Management of Persistent Pain in Older Adults: The MOBILIZE Boston Study. *J Am Geriatr Soc*. 2012 Nov;60(11):2081–6.
143. Vance CG, Dailey DL, Rakel BA, Sluka KA. Using TENS for pain control: the state of the evidence. *Pain Manag*. 2014 May;4(3):197–209.
144. Levin MF, Hui-Chan CW. Conventional and acupuncture-like transcutaneous electrical nerve stimulation excite similar afferent fibers. *Arch Phys Med Rehabil*. 1993 Jan;74(1):54–60.
145. DeSantana JM, Da Silva LFS, De Resende MA, Sluka KA. Transcutaneous electrical nerve stimulation at both high and low frequencies activates ventrolateral periaqueductal grey to decrease mechanical hyperalgesia in arthritic rats. *Neuroscience*. 2009 Nov;163(4):1233–41.

146. Sluka KA, Deacon M, Stibal A, Strissel S, Terpstra A. Spinal blockade of opioid receptors prevents the analgesia produced by TENS in arthritic rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999 May;289(2):840–6.
147. Dailey DL, Rakel BA, Vance CGT, Liebano RE, Amrit AS, Bush HM, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation reduces pain, fatigue and hyperalgesia while restoring central inhibition in primary fibromyalgia. *Pain*. 2013 Nov;154(11):2554–62.
148. Salar G, Job I, Mingrino S, Bosio A, Trabucchi M. Effect of transcutaneous electrotherapy on CSF  $\beta$ -endorphin content in patients without pain problems: *Pain*. 1981 Apr;10(2):169–72.
149. Han JS, Chen XH, Sun SL, Xu XJ, Yuan Y, Yan SC, et al. Effect of low- and high-frequency TENS on Met-enkephalin-Arg-Phe and dynorphin A immunoreactivity in human lumbar CSF. *Pain*. 1991 Dec;47(3):295–8.
150. Kalra A, Urban MO, Sluka KA. Blockade of opioid receptors in rostral ventral medulla prevents antihyperalgesia produced by transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS). *J Pharmacol Exp Ther*. 2001 Jul;298(1):257–63.
151. Radhakrishnan R, Sluka KA. Spinal muscarinic receptors are activated during low or high frequency TENS-induced antihyperalgesia in rats. *Neuropharmacology*. 2003 Dec;45(8):1111–9.
152. Maeda Y, Lisi TL, Vance CGT, Sluka KA. Release of GABA and activation of GABAA in the spinal cord mediates the effects of TENS in rats. *Brain Res*. 2007 Mar;1136:43–50.
153. Radhakrishnan R, King EW, Dickman JK, Herold CA, Johnston NF, Spurgin ML, et al. Spinal 5-HT<sub>2</sub> and 5-HT<sub>3</sub> receptors mediate low, but not high, frequency TENS-induced antihyperalgesia in rats. *Pain*. 2003 Sep;105(1):205–13.
154. Sluka KA, Lisi TL, Westlund KN. Increased Release of Serotonin in the Spinal Cord During Low, But Not High, Frequency Transcutaneous Electric Nerve Stimulation in Rats With Joint Inflammation. *Arch Phys Med Rehabil*. 2006 Aug;87(8):1137–40.
155. Léonard G, Cloutier C, Marchand S. Reduced Analgesic Effect of Acupuncture-like TENS but Not Conventional TENS in Opioid-Treated Patients. *J Pain*. 2011 Feb;12(2):213–21.
156. Chandran P, Sluka KA. Development of opioid tolerance with repeated transcutaneous electrical nerve stimulation administration. *Pain*. 2003 Mar;102(1):195–201.
157. Vance CGT, Rakel BA, Blodgett NP, DeSantana JM, Amendola A, Zimmerman MB, et al. Effects of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation on Pain, Pain Sensitivity, and Function in People With Knee Osteoarthritis: A Randomized Controlled Trial. *Phys Ther*. 2012 Jul 1;92(7):898–910.
158. Ma YT, Sluka KA. Reduction in inflammation-induced sensitization of dorsal horn neurons by transcutaneous electrical nerve stimulation in anesthetized rats. *Exp Brain Res*. 2001 Mar 5;137(1):94–102.



159. Rokugo T, Takeuchi T, Ito H. A Histochemical Study of Substance P in the Rat Spinal Cord: Effect of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation. *J Nippon Med Sch.* 2002;69(5):428–33.
160. Sluka KA, Vance CGT, Lisi TL. High-frequency, but not low-frequency, transcutaneous electrical nerve stimulation reduces aspartate and glutamate release in the spinal cord dorsal horn. *J Neurochem.* 2005 Dec;95(6):1794–801.
161. Sabino GS, Santos CMF, Francischi JN, De Resende MA. Release of Endogenous Opioids Following Transcutaneous Electric Nerve Stimulation in an Experimental Model of Acute Inflammatory Pain. *J Pain.* 2008 Feb;9(2):157–63.
162. Santos CMF, Francischi JN, Lima-Paiva P, Sluka KA, Resende MA. Effect of transcutaneous electrical stimulation on nociception and edema induced by peripheral serotonin. *Int J Neurosci.* 2013 Jul;123(7):507–15.
163. King EW, Audette K, Athman GA, Nguyen OXH, Sluka KA, Fairbanks CA. Transcutaneous electrical nerve stimulation activates peripherally located alpha-2A adrenergic receptors. *Pain.* 2005 Jun;115(3):364–73.
164. Nam TS, Choi Y, Yeon DS, Leem JW, Paik KS. Differential antinociceptive effect of transcutaneous electrical stimulation on pain behavior sensitive or insensitive to phentolamine in neuropathic rats. *Neurosci Lett.* 2001 Mar;301(1):17–20.
165. Bjordal JM, Johnson MI, Ljunggreen AE. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) can reduce postoperative analgesic consumption. A meta-analysis with assessment of optimal treatment parameters for postoperative pain. *Eur J Pain.* 2003 Apr;7(2):181–8.
166. Carroll D, Tramèr M, McQuay H, Nye B, Moore A. Randomization is important in studies with pain outcomes: systematic review of transcutaneous electrical nerve stimulation in acute postoperative pain. *Br J Anaesth.* 1996 Dec;77(6):798–803.
167. Rakel B, Frantz R. Effectiveness of transcutaneous electrical nerve stimulation on postoperative pain with movement. *J Pain.* 2003 Oct;4(8):455–64.
168. Deyo RA, Walsh NE, Martin DC, Schoenfeld LS, Ramamurthy S. A Controlled Trial of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) and Exercise for Chronic Low Back Pain. *N Engl J Med.* 1990 Jun 7;322(23):1627–34.
169. Dubinsky RM, Miyasaki J. Assessment: Efficacy of transcutaneous electric nerve stimulation in the treatment of pain in neurologic disorders (an evidence-based review): Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2010 Jan 12;74(2):173–6.
170. Kerns RD, Kassirer M, Otis J. Pain in multiple sclerosis: a biopsychosocial perspective. *J Rehabil Res Dev.* 2002;39(2):225–32.
171. DeSantana JM, Sluka KA. Central mechanisms in the maintenance of chronic widespread noninflammatory muscle pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2008 Oct;12(5):338–43.

172. Machado LAC, Kamper SJ, Herbert RD, Maher CG, McAuley JH. Analgesic effects of treatments for non-specific low back pain: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Rheumatology*. 2009 May;48(5):520–7.
173. Defrin R, Grunhaus L, Zamir D, Zeilig G. The Effect of a Series of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulations of the Motor Cortex on Central Pain After Spinal Cord Injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2007 Dec;88(12):1574–80.
174. Rossini PM, Rossi S. Clinical applications of motor evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998 Mar;106(3):180–94.
175. Migita K, Uozumi T, Arita K, Monden S. Transcranial Magnetic Coil Stimulation of Motor Cortex in Patients with Central Pain. *Neurosurgery*. 1995 May 1;36(5):1037–40.
176. Lefaucheur JP, Drouot X, Ménard-Lefaucheur I, Keravel Y, Nguyen JP. Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain. *Neurology*. 2006 Nov 14;67(9):1568–74.
177. Pleger B, Janssen F, Schwenkreis P, Völker B, Maier C, Tegenthoff M. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex attenuates pain perception in complex regional pain syndrome type I. *Neurosci Lett*. 2004 Feb;356(2):87–90.
178. Rollnik JD, Wüstefeld S, Däuper J, Karst M, Fink M, Kossev A, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Chronic Pain – A Pilot Study. *Eur Neurol*. 2002;48(1):6–10.
179. Khedr EM. Longlasting analgic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Jun 1;76(6):833–8.
180. Lefaucheur JP. Neurogenic pain relief by repetitive transcranial magnetic cortical stimulation depends on the origin and the site of pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Apr 1;75(4):612–6.
181. Lefaucheur JP, Hatem S, Nineb A, Ménard-Lefaucheur I, Wendling S, Keravel Y, et al. Somatotopic organization of the analgesic effects of motor cortex rTMS in neuropathic pain. *Neurology*. 2006 Dec 12;67(11):1998–2004.
182. Kang BS, Shin HI, Bang MS. Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Over the Hand Motor Cortical Area on Central Pain After Spinal Cord Injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2009 Oct;90(10):1766–71.
183. Cohen LG, Roth BJ, Nilsson J, Dang N, Panizza M, Bandinelli S, et al. Effects of coil design on delivery of focal magnetic stimulation. Technical considerations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1990 Apr;75(4):350–7.
184. Ackermann H, Thomas C, Guschlbauer B, Dichgans J. Neurophysiological evaluation of sensorimotor functions of the leg: comparison of evoked cortical potentials following electrical and mechanical stimulation, long-latency muscle responses, and transcranial magnetic stimulation. *J Neurol*. 1992;239(4):218–22.

185. García-Larrea L, Peyron R, Mertens P, Gregoire CM, Lavenne F, Le Bars D, et al. Electrical stimulation of motor cortex for pain control: a combined PET-scan and electrophysiological study: *Pain*. 1999 Nov;83(2):259–73.
186. Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Wassermann EM, Hallett M. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*. 1994;117(4):847–58.
187. Wassermann EM, Lisanby SH. Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. *Clin Neurophysiol*. 2001 Aug;112(8):1367–77.
188. Lefaucheur JP, Drouot X, Keravel Y, Nguyen JP. Pain relief induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of precentral cortex: *Neuroreport*. 2001 Sep;12(13):2963–5.
189. Podhajsky RJ, Sekiguchi Y, Kikuchi S, Myers RR. The Histologic Effects of Pulsed and Continuous Radiofrequency Lesions at 42°C to Rat Dorsal Root Ganglion and Sciatic Nerve: *Spine*. 2005 May;30(9):1008–13.
190. Vallejo R, Benyamin RM, Kramer J, Stanton G, Joseph NJ. Pulsed Radiofrequency Denervation for the Treatment of Sacroiliac Joint Syndrome. *Pain Med*. 2006 Sep;7(5):429–34.
191. Vatansever D, Tekin I, Tuglu I, Erbuyun K, Ok G. A Comparison of the Neuroablative Effects of Conventional and Pulsed Radiofrequency Techniques. *Clin J Pain*. 2008 Oct;24(8):717–24.
192. Protasoni M, Reguzzoni M, Sangiorgi S, Reverberi C, Borsani E, Rodella LF, et al. Pulsed radiofrequency effects on the lumbar ganglion of the rat dorsal root: a morphological light and transmission electron microscopy study at acute stage. *Eur Spine J*. 2009 Apr;18(4):473–8.
193. Erdine S, Bilir A, Cosman ER, Cosman Jr. ER. Ultrastructural Changes in Axons Following Exposure to Pulsed Radiofrequency Fields. *Pain Pract*. 2009 Nov;9(6):407–17.
194. Hagiwara S, Iwasaka H, Takeshima N, Noguchi T. Mechanisms of analgesic action of pulsed radiofrequency on adjuvant-induced pain in the rat: Roles of descending adrenergic and serotonergic systems. *Eur J Pain*. 2009 Mar;13(3):249–52.
195. Cho HK, Cho YW, Kim EH, Sluijter ME, Hwang SJ, Ahn SH. Changes in pain behavior and glial activation in the spinal dorsal horn after pulsed radiofrequency current administration to the dorsal root ganglion in a rat model of lumbar disc herniation: Laboratory investigation. *J Neurosurg Spine*. 2013 Aug;19(2):256–63.
196. Vallejo R, Tilley DM, Williams J, Labak S, Aliaga L, Benyamin RM. Pulsed radiofrequency modulates pain regulatory gene expression along the nociceptive pathway. *Pain Physician*. 2013;16(5):E601-613.
197. Humbles FF, Mahaffey JE. Teflon epidural catheter placement for intermittent celiac plexus blockade and celiac plexus neurolytic blockade. *Reg Anesth*. 1990;15(2):103–5.
198. Racz GB, Heavner JE. Epidural Phenol Neurolysis Using Daily Needle Placements: *Anesth Analg*. 1986 Jul;65(7):822.

199. Gerdesmeyer L, Rechl H, Wagenpfeil S, Ulmer M, Lampe R, Wagner K. Die minimal-invasive perkutane epidurale Neurolyse beim chronischen Nervenwurzelreizsyndrom. *Orthopäde*. 2003 Oct 1;32(10):869–76.
200. Garfin SR, Rydevik BL, Brown RA. Compressive neuropathy of spinal nerve roots. A mechanical or biological problem? *Spine*. 1991 Feb;16(2):162–6.
201. Koes BW, Van Tulder MW, Peul WC. Diagnosis and treatment of sciatica. *BMJ*. 2007 Jun 23;334(7607):1313–7.
202. Karppinen J, Ohinmaa A, Malmivaara A, Kurunlahti M, Kyllönen E, Pienimäki T, et al. Cost Effectiveness of Periradicular Infiltration for Sciatica: Subgroup Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Spine*. 2001 Dec;26(23):2587–95.
203. Bush K, Cowan N, Katz DE, Gishen P. The Natural History of Sciatica Associated with Disc Pathology: A Prospective Study with Clinical and Independent Radiologic Follow-Up. *Spine*. 1992 Oct;17(10):1205–12.
204. Muramoto T, Atsuta Y, Iwahara T, Sato M, Takemitsu Y. The action of prostaglandin E<sub>2</sub> and triamcinolone acetonide on the firing activity of lumbar nerve roots. *Int Orthop*. 1997 Jul 21;21(3):172–5.
205. Carette S, Leclaire R, Marcoux S, Morin F, Blaise GA, St.-Pierre A, et al. Epidural Corticosteroid Injections for Sciatica Due to Herniated Nucleus Pulposus. *N Engl J Med*. 1997 Jun 5;336(23):1634–40.
206. Karppinen J, Malmivaara A, Kurunlahti M, Kyllönen E, Pienimäki T, Nieminen P, et al. Periradicular Infiltration for Sciatica: A Randomized Controlled Trial. *Spine*. 2001 May;26(9):1059–67.
207. Rauck R. Dr P. Prithvi Raj: A True Founding Father. *Reg Anesth Pain Med*. 2016;41(4):427–9.
208. Helm Ii S, Benyamin RM, Chopra P, Deer TR, Justiz R. Percutaneous adhesiolysis in the management of chronic low back pain in post lumbar surgery syndrome and spinal stenosis: a systematic review. *Pain Physician*. 2012;15(4):E435-462.
209. Veihelmann A, Devens C, Trouillier H, Birkenmaier C, Gerdesmeyer L, Refior HJ. Epidural neuroplasty versus physiotherapy to relieve pain in patients with sciatica: a prospective randomized blinded clinical trial. *J Orthop Sci*. 2006 Jul;11(4):365–9.
210. Gerdesmeyer L, Wagenpfeil S, Birkenmaier C, Veihelmann A, Hauschild M, Wagner K, et al. Percutaneous epidural lysis of adhesions in chronic lumbar radicular pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain Physician*. 2013;16(3):185–96.
211. Lu GD, Needham J. *Celestial Lancets: A History and Rationale of Acupuncture and Moxa* [Internet]. RoutledgeCurzon; 2002. (Needham Research Institute Series). Available from: <https://books.google.hr/books?id=0-0tdqBr58cC>
212. Burke A, Upchurch DM, Dye C, Chyu L. Acupuncture Use in the United States: Findings from the National Health Interview Survey. *J Altern Complement Med*. 2006 Sep;12(7):639–48.

213. Goldman N, Chen M, Fujita T, Xu Q, Peng W, Liu W, et al. Adenosine A1 receptors mediate local anti-nociceptive effects of acupuncture. *Nat Neurosci*. 2010 Jul;13(7):883–8.
214. Li G, Liang JM, Li PW, Yao X, Pei PZ, Li W, et al. Physiology and cell biology of acupuncture observed in calcium signaling activated by acoustic shear wave. *Pflüg Arch - Eur J Physiol*. 2011 Oct;462(4):587–97.
215. Stein C, Hassan AHS, Lehrberger K, Stein C, Giefing J, Yassouridis A. Local analgesic effect of endogenous opioid peptides. *The Lancet*. 1993 Aug;342(8867):321–4.
216. Titlić, M. (2021). Epidemiologija i socioekonomski aspekti migrene. *Medicus*, 30 (1 Migrena), 27-30. Preuzeto s <https://hrcak.srce.hr/257512>
217. Zhao C, Stillman MJ, Rozen TD. Traditional and Evidence-Based Acupuncture in Headache Management: Theory, Mechanism, and Practice. *Headache J Head Face Pain*. 2005 Jun;45(6):716–30.
218. Linde K, Allais G, Brinkhaus B, Manheimer E, Vickers A, White AR. Acupuncture for migraine prophylaxis. In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2009 [cited 2024 May 17]. p. CD001218.pub2. Available from: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001218.pub2>

## 10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 1.10.1999. u Zagrebu, Republika Hrvatska. Srednjoškolsko obrazovanje dovršila sam u Gornjogradskoj gimnaziji s odličnim uspjehom. Godine 2018. upisujem medicinski fakultet, kojeg završavam u roku.

Tijekom srednjoškolskog obrazovanja sudjelovala sam na županijskim natjecanjima iz Latinskog i Francuskog jezika.

Tijekom studija izvršavala sam posao demonstratorice na katedri iz anatomije(ak.god. 2019./2020., 2020./2021.), te na katedri za propedeutiku (ak.god. 2021./2022.)

Volontirala sam na Diskursima šizofrenije 2020. godine, te na CROSS-u 2023.

U sklopu uredništva STUDMEF-a, fotografski sam pokrivala većinu događaja na fakultetu tijekom akademskih godina 2018./2019., 2019./2020.

Napisala sam ogledni članak na engleskom jeziku, koji je objavljen u studentskom časopisu Gyrus.

Aktivni sam član studentske sekcije za veslanje od 2022. godine, te sam sudjelovala i osvojila medalje na mnogim regatama i ergometrijadama.

Radno iskustvo sam počela graditi od 17 godine života na studentskim poslovima svako ljeto. Tijekom godina, radila sam u fast food restoranima, kafiću, konzumu, hotelu, te 2 ljeta provela radeći u Sjedinjenim Američkim Državama.

Rad u inozemstvu od sveukupno 6 mjeseci unaprijedio je moje vještine snalaženja, improvizacije, timskog rada, te višestruko poboljšao fluentnost engleskog jezika.

Aktivno govorim i razumijem engleski jezik, te se pasivno služim francuskim jezikom.

Informatički sam pismena, te posjedujem vozačku dozvolu B kategorije