

Multimodalno liječenje kronične boli

Holetić, Petra

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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:105:482649>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-10**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Petra Holetić

Multimodalno liječenje kronične boli

Diplomski rad



Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje KBC-a Zagreb, pod vodstvom prof. dr. sc. Dinka Tonkovića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD	1
2. BOL.....	2
2.1 Podjela boli	2
2.2 Periferne sastavnice puta boli	2
2.3 Periferna senzitivizacija	3
2.4 Periferni živci	3
2.5 Spinalni mehanizmi.....	4
2.6 Centralna senzitivizacija	6
2.7 Nadzor nad dorzalnim rogom.....	6
2.8 Neuropatska bol.....	7
2.8.1 Gate control.....	7
2.8.2 Neuroplastičnost.....	8
2.8.3 Ektopični vodič	8
2.9 Dijagnostika boli.....	9
2.9.1 Jednodimenzionalne ljestvice boli	9
2.9.2 Multidimenzionalne ljestvice	10
2.9.3 Alati za procjenu simptoma	10
3. KRONIČNA BOL	11
3.1 Klasifikacija.....	11
3.2 Teorije o nastanku kronične boli.....	12
3.3 Prevencija kronične boli	13
4. MULTIMODALNO LIJEČENJE KRONIČNE BOLI	14
4.1 Farmakološka terapija.....	14
4.1.1 Neopioidni lijekovi.....	14
4.1.2 Opioidni lijekovi	20
4.1.3 Dodatni lijekovi za liječenje boli	23
4.1.4 Multimodalna analgezija	26
4.2 Fizikalne metode.....	26
4.2.1 Transkutana električna živčana stimulacija (TENS)	27

4.2.2 Jontoforeza i fonoforeza	27
4.2.3 Ultrazvuk	27
4.2.4 Terapija magnetima.....	28
4.2.5 Laser	28
4.2.6 Kinezioterapija.....	29
4.3 Komplementarne i alternativne metode liječenja	29
4.3.1 Akupunktura	29
4.3.2 Tai Chi i druge tehnike.....	30
4.4 Psihološke metode	30
4.4.1 Kognitivno-bihevioralna terapija.....	30
4.4.2 Biofeedback	31
4.4.3 Vježbe relaksacije	31
4.4.4 Mindfulness	31
4.4.5 Hipnoza.....	32
4.5 Minimalno invazivne metode.....	32
4.5.1 Blokada „trigger točki“.....	32
4.5.2 Epiduralna primjena kortikosteroida (ESI).....	33
4.5.3 Blokada fasetnih zglobova.....	34
4.5.4 Blokada sakroilijakalnog zgloba.....	34
5. ZAKLJUČAK	35
ZAHVALA	36
LITERATURA.....	37
ŽIVOTOPIS.....	49

SAŽETAK

Multimodalno liječenje kronične boli

Petra Holetić

Kronična bol je jedan od najčešćih uzroka invalidnosti, te je incidencija kronične boli u stalnom porastu. Kroničnom boli se definira bolno stanje u trajanju duljem od 3 do 6 mjeseci. Postoji mnogo teorija nastanka kronične boli, ali nijedna ne nosi potpuno objašnjenje zašto nastaje, ni kako bi se u potpunosti mogla spriječiti. Multimodalno liječenje boli se definira kao istodobna primjena zasebnih terapijskih intervencija s različitim mehanizmima djelovanja unutar iste ili različitih disciplina usmjerenih na različite mehanizme boli. Kronična bolna stanja najčešće imaju komponente više različitih mehanizama nastajanja boli, stoga multimodalno liječenje istovremeno koristi različite metode liječenja poput farmakološkog liječenja, psihološkog i fizikalnog liječenja. Multimodalnim liječenjem se omogućava bolja njega pacijenata, ali treba se uzeti u obzir činjenica da je uvijek potrebna individualna prilagodba pacijentu te da metode liječenja u slučaju jednog pacijenta ne moraju biti jednako efikasne u slučaju drugog pacijenta. Multimodalno liječenje kronične boli postiže bolje rezultate od korištenja samo jedne metode, ali je potrebna stalna evaluacija i prilagodba tehnika. Bitna je prevencija i rano liječenje predležće bolesti koja je uzrok kronične boli jer liječenje samih simptoma bez kauzalnog liječenja je manje učinkovito i ima puno više nuspojava.

Ključne riječi: kronična bol, liječenje boli, multimodalni pristup

SUMMARY

Multimodal treatment of chronic pain

Petra Holetić

Chronic pain is one of the most common causes of disability and the incidence of chronic pain is steadily increasing. Chronic pain is defined as a painful condition lasting longer than 3 to 6 months. There are many theories about the causes of chronic pain, but none provide a full explanation of why it occurs, or how it can be completely prevented. Multimodal pain treatment is defined as the simultaneous application of separate therapeutic interventions with different mechanisms of action within the same or different disciplines focused on different mechanisms of pain. Chronic pain conditions most often have components of multiple different mechanisms of pain, therefore multimodal treatment simultaneously utilizes different methods of treatment such as pharmacological treatment, psychological and physical treatment. Multimodal treatment allows better patient care, but it should be taken into account that individual adaptation to the patient is always necessary and that treatment methods in the case of one patient may not be as effective in the case of another patient. Multimodal treatment of chronic pain achieves better results than using only one method, but continuous evaluation and adaptation of techniques is required. Prevention and early treatment of underlying disease, which is the cause of chronic pain, is important because treating the symptoms without causal treatment is less effective and has many more side effects.

Key words: chronic pain, pain treatment, multimodal approach

1.UVOD

Teško je opisati i objasniti sam pojam boli te kako nastaje, ali mnogo je ljudi kroz povijest to pokušalo. Svaka osoba doživljava svoju bol individualno te ju je gotovo nemoguće objasniti na taj način da ju druga osoba posve razumije. Već se i u drevnoj Grčkoj raspravljalo o načinu nastanka boli te je Hipokrat smatrao da bol nastaje zbog neravnoteže u vitalnim tekućinama. (1) Bol možemo opisati kao osjećaj neugode iznad naše granice podnošenja kojeg se želimo riješiti. Prema Međunarodnoj udruzi za proučavanje boli (IASP) bol se definira kao neugodan osjetni i emocionalni doživljaj povezan s akutnim ili prijetećim oštećenjem tkiva. (2) Dakle, prema toj definiciji bol ima zaštitnu ulogu i predstavlja uzbunu da nešto prijeteći urednom radu organizma. Prema ovoj definiciji bol je korisna. Ali što je s kroničnom boli? Kronična bol nema nikakvu korisnu ulogu. Ne služi kao zaštita organizma, dugo traje i može utjecati na sve aspekte funkcioniranja ljudskog organizma te time narušava kvalitetu života. Uzroci kronične boli su ponekad teški za utvrđivanje, ali od nemalighnih razloga nastajanja su to najčešće kronično upalne i degenerativne bolesti zglobova, mišića, ovojnica i živaca nakon infekcija, ozljeda i operacija, a kod malignih bolesti posljedica infiltracije i tiskanja samog tumora i metastaza. (7) Kronična bol ovisi o raznim čimbenicima. Na primjer, depresija i anksioznost mogu pogoršati kroničnu bol kao što i kronična bol može izazvati razvoj depresije i anksioznosti. (3) Pošto je sama bol individualni doživljaj same osobe, potrebna je individualna prilagodba terapije kod svakog pacijenta. Osobito je bitna prevencija i djelovanje na akutnu bol kako bi se spriječio nastanak kronične boli, te djelovanje na sami uzrok boli.

Cilj ovog preglednog rada je prikazati znanja o kroničnoj boli i multimodalnim odnosno multidisciplinarnim metodama kojima medicinska struka raspolaže kako bi osigurala bolji životni standard svojim pacijentima.

2. BOL

2.1 Podjela boli

Bol se može podijeliti na različite načine. Prema patogenetskom razvoju može se podijeliti na nocicepcijsku bol, neuropatsku i psihosomatsku. Nocicepcijska bol nastaje aktivacijom nociceptora te se dijeli prema mjestima aktivacije nociceptora na somatsku i visceralnu bol. Somatska bol može biti površinska (područja kože i potkožnih tkiva) te se opisuje kao oštra bol koja kasnije prelazi u bol muklog karaktera te duboka (bol mišića i zglobova) koja je od početka muklog karaktera. Visceralna bol je iradirajuća bol koja se širi prema površini u Headove zone na koži koje odgovaraju određenom unutarnjem organu. Neuropatska bol nastaje oštećenjem perifernog ili centralnog živčanog sustava. Psihosomatska bol nastaje psihosomatskim mehanizmima te se najčešće radi o sekundarnoj psihičkoj reakciji kod bolesnika s kroničnom boli. Prema trajanju boli, bol dijelimo na akutnu i kroničnu bol. Akutna bol nastaje kao posljedica vanjske ili unutarnje ozljede te je njezin intenzitet najčešće određen samim intenzitetom ozljede. Ako se neadekvatno liječi akutna bol prelazi u kroničnu. Kroničnu bol najčešće definiramo kao bolnu senzaciju koja traje 3-6 mjeseci i dulje. (4)

2.2 Periferne sastavnice puta boli

Nociceptori su receptori koji reagiraju na škodljive podražaje koji ili nagovještaju ili upućuju na oštećenje tkiva. Oni za razliku od drugih receptora poput receptora za dodir imaju puno viši prag podražaja, ali kad su jednom aktivirani mogu sve snažnije odgovarati na podražaj, te nemaju svojstvo adaptacije pa zato bol može trajati satima i danima bez inaktivacije.

Nociceptore (i to primarno kožne) možemo podijeliti u 2 skupine: u mehaničke nociceptore koji su po svojoj građi završetci mijeliziranih A δ vlakana brzine provođenja 4-40 m/s i polimodalne nociceptore koji reagiraju na snažne kemijske,

mehaničke i termičke podražaje te su slobodni završetci nemijeliziranih C-vlakana brzine provođenja 0.3-1 m/s. (5)

Obje vrste vlakana mogu se naći i u koži i u dubokim tkivima. Kvaliteta osjeta je različita pa tako podražena A δ vlakna dovode do senzacije bockanja, a podražaj C vlakana do žareće ili tupe boli. (6)

2.3 Periferna senzitivacija

Periferna senzitivacija je promjena u funkciji perifernih receptora kao posljedica utjecaja oslobođenih tvari tijekom ozljede. Ova promjena u funkciji očituje se sniženjem praga aktivacije receptora. Na primjer, nakon ponavljano pregrijavanja kože može doći do osjeta žareće boli već pri sobnim temperaturama. Ovaj efekt uzrokuju tvari, signalne molekule koje se još nazivaju algogeni, koje se unose u područje ozljede nakon početnog oštećenja na koje su prije spomenuta A δ i C- vlakna osjetljiva poput prostaglandina, histamina, leukotriena, tvari P, peptida vezanog za kalcitonin (CGRP) i mnogih drugih. Također, polimodalni nociceptori sudjeluju u pojavi tzv. aksonskog refleksa koji se očituje vazodilatacija krvnih žila uzrokovana CGRP-om i ekstravazacijom plazme uzrokovanom tvari P u okolini lokalne upale uzrokovane nekim tipom ozljede zbog oslobađanja već prije spomenutih signalnih molekula koje snižuju prag podražljivosti, odnosno izravno aktiviraju nociceptore. (8)

2.4 Periferni živci

Periferni živci građeni su od aferentnih vlakana koja inerviraju kožu i sve unutarnje organe uključujući kosti te čine glavni put osjetnih informacija iz periferije prema kralježničkoj moždini. Tijela osjetnih vlakana glave i tijela nalaze se u trigeminalnim i spinalnim ganglijima. Podražaji nociceptora se prenose kao električni impulsi duž aferentnih vlakana (A δ i C-vlakna) smještenih u spinalnim ili kranijalnim živcima u kralježničnu moždinu.

2.5 Spinalni mehanizmi

Dorzalni rog kralježničke moždine je ishodište puta impulsa aferentnih vlakana nakon što prođu pokraj tijela neurona u spinalnim ganglijima te prođu duž dorzalnih korijena. Unutar dorzalnog roga kralježničke moždine nalaze se sekundarni osjetni neuroni i interneuroni unutar nekoliko Rexedovih slojeva koji označavaju citoarhitektonske slojeve. Rexedovih slojeva ima deset (I-X).

Ulaskom u kralježničnu moždinu aferentna vlakna granaju se na silaznu i uzlaznu granu te izravno ili neizravno utječu na tri glavne vrste neurona dorzalnog roga: projekcijske sekundarne osjetne neurone, ekscitacijske interneurone koji prenose osjetne informacije na projekcijske neurone te inhibicijske interneurone koji nadziru tijek nocicepcijskih informacija od prvog do drugog neurona osjetnog puta za bol. Skupinu projekcijskih neurona čine specifični neuroni te manje specifični neuroni širokog spektra (engl. wide dynamic range neurons-WDR). Nocicepcijski specifični neuroni reagiraju isključivo na nocicepcijske podražaje. Za razliku od njih na drugom neuronu osjetnog puta (WDR neuroni) završavaju i mehanoreceptivna vlakna. C-vlakna završavaju u lamini I i II, a A δ u lamini I i V. (5)

Glavni neurotransmiter nocicepcijskih primarnih aferentnih vlakana je glutamat, a ta vlakna sadrže i brojne neuropeptide, od kojih je najvažnija tvar P. Sinaptičkom egzocitozom glutamata dolazi do pojave brzih ekscitacijskih postsinaptičkih potencijala (ESPS) u membrani postsinaptičkih sekundarnih osjetnih neurona. Za razliku od ekscitacije glutamata, ekscitacija tvari P uzrokuje pojavu sporih ESPS-a najvjerojatnije zbog potrebe jakog podražaja primarnih nocicepcijskih vlakana.

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

- 1) Tractus spinothalamicus lateralis-to je glavni put što polazi od sekundarnih projekcijskih neurona u Rexedovim slojevima I. i IV.- VIII., križa stranu još u moždini i završava u ventralnoj posterolateralnoj (VPL) jezgri talamusa te je ujedno i filogenski najmlađi sustav za prijenos osjeta boli.

2) Tractus spinoreticularis polazi od neurona VII. i VIII. Rexedovoj sloja i također ulazi kroz anterolateralni funikul, ali je bilateralan (ima i ukrižena i istostrana vlakna) i završava u retikularnoj formaciji moždanog debla.

3) Tractus spinomesencephalicus što polazi iz I. i V. Rexedovog sloja i završava u središnjoj sivoj tvari i retikularnoj formaciji mezencefalona te u dubokim slojevima gornjih kolikula

4) Tractus spinocervicalis polazi iz III. i IV. Rexedova sloja te šalje aksone do nucleus cervicalis lateralis. Od te jezgre idu novi aksoni što križaju stranu i uzlaze kroz medijalni lemniskus do jezgara mezencefalona i do talamusa. U talamusu, nocicepcijska vlakna navedenih putova završavaju u dvije skupine jezgara:

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

b) Lateralnoj skupini jezgara, VPL- te jezgre primaju nocicepcijske informacije iz I. i V. Rexedovog sloja. Talamokortikalni aksoni završavaju u primarnoj (polja 3,1 i 2) i sekundarnoj (polje 43) somatosenzibilnoj kori tjemnog režnja. (5)

Osjet boli iz područja lica prenose pseudounipolarni primarni osjetni neuroni smješteni u polumjesečastom gangliju (ganglion semilunare Gaseri) V. moždanog živca (nervus trigeminus). Centralni nastavci tih neurona kroz osjetni korijen trigeminusa ulaze u moždano deblo u području ponsa, a potom trigeminalna A δ i C- vlakna silaze prema kralježničkoj moždini kao tractus spinalis n. trigemini i završavaju u kaudalnom dijelu spinalne osjetne jezgre smještene u produženoj moždini. Tamo su smještene tijela sekundarnih osjetnih neurona, čiji aksoni oblikuju tractus trigeminothalamicus lateralis. Taj put križa stranu, pridruži se spinothalamičkom putu i završava u ventralnoj postmedijalnoj (VPM) jezgri talamusa. U toj jezgri je tijelo trećeg neurona osjetnog puta, čiji talamokortikalni neuron završava u primarnoj somatosenzibilnoj kori tjemnog režnja. (5)

2.6 Centralna senzitivacija

Centralna senzitivacija je rezultat aktivnosti C-afherentnih vlakana. Opisujemo je kao povećanu podražljivost neurona dorzalnog roga. Glavnu ulogu pri nastanku ima aktivacija N-metil-D-aspartatnog receptora (NMDA) neurotransmitorskim aminokiselinama glutamatom i aspartatom i uz aktivaciju neurokininskih receptora. Uz ovaj pojam je povezan pojam vremenskog zbrajanja (engl. temporal summation, „wind-up“) koji se opisuje kao produljenje postsinaptičkih okidanja uzrokovano većom učestalosti aferentnih podražaja koje uzrokuje pogoršanje boli. (9)

2.7 Nadzor nad dorzalnim rogom

Supraspinalni silazni sustavi kontrole mogu pojačati (facilitirati) ili smanjiti (inhibirati) osjet boli. Ovaj sustav je jako bitan kako bi se u slučajevima opasnosti mogla očuvati funkcija organizma, odnosno kako bi mozak odredio je li u nekom opasnom trenutku važnije osjećati ili zanemariti bol kako bi se izbjegla još veća opasnost. (10) Retikularna formacija je bitno mjesto za percepciju boli i pod utjecajem je signala iz viših centara. Postoji najmanje pet retikularnih, odnosno retikularnospinalnih petlji koje povezuju kralježničnu moždinu s dorzolateralnim područjem tegmentuma ponsa, rostralnim područjem ventralnog dijela medule, dorzalnim područjem produljene moždine, kaudalnim dijelom produljene moždine i lateralnim hipotalamusom. Nadzor nad bolnim podražajima imaju i kora velikog mozga, središnja siva tvar mezencefalona i locus ceruleus.

Stimulacijom periakveduktalne sive tvari mezencefalona (PAG) dolazi do aktivacije neurona koji otpuštaju endogene opioidne peptide- encefaline, endorfine i dinorfine koji djeluju analgetski. (5)

2.8 Neuropatska bol

Neuropatska bol nastaje posljedično oštećenju živca koje može biti uzrokovano različitim faktorima poput mehaničke ozljede, infekcije, metaboličkih i autoimunskih bolesti. Mehanizmi nastanka još su uvijek nepoznati.

2.8.1 Gate control

Još 1965. godine bile su poznate teorije direktnog prijenosa boli od kože do mozga, ali nisu mogle objasniti stanja poput neuropatske boli. Ta je činjenica nagnala Melzacka i Walla na postavljanje nove teorije koja govori o tome kako mora postojati još neki dio slagalice koji nije pokriven tom teorijom. Tada su postavili teoriju „nadzornog ulaska“ ili „gate control“ za koju su dobili Nobelovu nagradu za medicinu. Prema toj teoriji informacija nastala na periferiji živčanog sustava modificira se presinaptičkom inhibicijom na putu do stražnjih rogova kraljezničke moždine. Substantia gelatinosa funkcionira kao nadgledni „gate control“ sistem koji modulira aferentne puteve koji utječu na T-stanice. T-stanice istovremeno primaju signale koje se prenose debelim nemijelinskim vlaknima (primarno vezana uz osjet dodira i tlaka) i one koje se prenose tankim vlaknima (osjet boli). (11) Aktivacijom želatinozne supstancije dolazi do presinaptičke inhibicije ulaska informacija u T-stanicu. Primjerice, pritiskom kože podražujemo debela nemijelinska vlakna. Podražaj se brzo prenese u stražnje robove kraljezničke moždine, te se, istodobno, kolateralnim putem prenese u stanice želatinozne tvari. Ona se aktivira i zatvara ulaz informacija u T-stanicu što blokira prijenos informacija u mozak. Kada se podraže tanka vlakna vezana uz osjet boli, također se kolateralnim putem inaktivira želatinozna tvar, te dolazi do prestanka presinaptičke inhibicije u T-stanici, informacija se prenese u T-stanicu, a odatle u mozak, pa nastaje osjet boli. Dio informacija izravno se prenosi u mozak koji negativnom povratnom spregom, odnosno inhibicijom u području T-stanice sudjeluje u modulaciji osjetnih signala. (12)

2.8.2 Neuroplastičnost

Neuroplastičnost je proces kojim živčani sustav reagira na ozljede uspostavljajući nove sinaptičke veze ili promjenom snage postojećih sinapsi. (13)

Ozljedom aksona na području u blizini tijela neurona dolazi do velikog gubitka citoplazme, dolazi do pojačane neuronske ekscitabilnosti uzrokovane proizvodima aktivacije mikroglije koji još uzrokuju ekspresiju P2X4, purinoreceptora i aktivaciju MAPK (mitogen-activated protein kinaze) (14) , promjena u ekspresiji natrijevih kanala i receptora glutamata. Kolateralno klijanje primarnih aferentna vlakna koja sadrže peptid vezan za gen kalcitonina (CGRP) u dorzalnog rogu leđne moždine (15) i aberantan rast silaznih serotonergičnih aksona dorzalnog roga rostralno od lezije. (16) Ovaj rast može se dogoditi i rostralno i kaudalno od ozljede, što ima paralela s neuropatskom boli koja se može evocirati iznad, na i ispod mjesta ozljede. (13) Nadalje, oštećenjem dolazi do gubitka glijalnog neurotrofičkog čimbenika (eng. glial cell line derived neurotrophic factor- GDNF). GDNF podržava preživljavanje neurona dorzalnog gangliona (DRG) in vitro i in vivo i njihovu regeneraciju tijekom odrasle dobi. (17) Oštećenjem neurona dolazi do nakupljanja detritusa kojeg odstranjuju stanice imunskog odgovora koje mogu sekundarno oštetiti susjedne neurone („innocent bystanders“). (18) Sve ove promjene uzrokuju promjene u genskoj transkripciji.

2.8.3 Ektopični vodič

Ako se presječe spinalni živac periferno od dorzalnog ganglija dolazi do ektopičnih izbijanja dorzalnog korijena leđne moždine, promjene dermatomskih granica i kožne preosjetljivosti. (19) Taj se fenomen ne javlja u slučaju ako se aksoni presijeku u centralnom dijelu dorzalnog ganglija. (20) Dokazana je povezanost između ovih ektopičnih izbijanja i neuropatske boli. Već običnim mehničkim pokretom se, zbog preosjetljivosti, izaziva pojačano odašiljanje impulsa koje izaziva pojačanu bol, što inače kod neozlijeđenih struktura uopće ne izaziva bol. (21)

2.9 Dijagnostika boli

Ne postoji način preko kojeg bi se potpuno objektivno mogla izmjeriti bol jer jedino osoba koja ju sama osjeća može opisati. Ostali prateći znakovi poput ubrzanog pulsa i povišenog krvnog tlaka koji se mogu objektivizirati, nažalost, nisu specifični, odnosno ne pojavljuju se vezani samo za bol već i druga stanja.

Prema Međunarodnoj udruzi za proučavanje boli (International Association for the study of pain- IASP) pet je čimbenika za određivanje nastanka, uzroka i karakteristika boli: područje tijela zahvaćenog s boli, koji je sustav zahvaćen, vremenske odrednice, nastup boli (vrijeme) i jačina boli, te podrijetlo boli (etiologija). (7) Iz toga proizlazi bitnost uzimanja temeljite anamneze i statusa. Prilikom uzimanja anamneze bitno je obratiti pozornost na različite parametre boli poput toga kada i kako je bol počela, gdje boli, širi li se i gdje se širi, osobine boli (pečenje, grčenje, sijevanje, pulsiranje...), je li bol konstantna ili ima prekinde, koliko se često vraća, je li jača ujutro ili navečer, postoje li položaji u kojima se bol smanjuje ili pojačava, te koristi li pacijent lijekove za bolove i koje. Pomoćne metode poput rendgena (prijelom kosti, osteoporoza, infiltrati, izljevi), MR i fMR (povećana oksigenacija s regionalnim povećanjem protoka krvi u određenom dijelu mozga), PET i SPECT (regionalna prokrvljenost mozga, potrošnja glukoze i raspored receptora u mozgu), MEG (promjene u električnoj aktivnosti mozga) daju nam dodatni uvid u događaje u samom tkivu, primarno u funkciju mozga ponajviše u procese u kori. (10)

2.9.1 Jednodimenzionalne ljestvice boli

Za procjenu jačine boli kliničari često koriste jednodimenzionalne ljestvice boli. Kod djece, starih osoba i kod osoba smanjene mogućnosti komunikacije koristi se ljestvica izraza lica. Prikazuje se kao ljestvica označena različitim izrazima lica, od nasmještenog lica (0, bez boli) do tužnog lica sa suzom (10, najgora bol). Verbalna ljestvica (VRS) sastoji se od 5 točaka: bez boli, blaga, umjerena, jaka i vrlo jaka bol. Numerička ljestvica (NRS) označava jačinu boli preko brojeva, odnosno ima raspon o 0 do 5 ili od 0 do 10, a da pritom 0 označava stanje bez

boli, a 5 ili 10 najjaču bol. Kod vizualne analogne ljestvice (VAS) bolesnik na 10 cm dugoj crti označava mjesto koje prema njegovoj procjeni odgovara jačini njegove boli tako da je 0 stanje bez boli, a 10 najjača bol. VAS veći od 3 označava potrebu liječenja boli te je prilikom liječenja boli fokus liječenja smanjiti bol na manje od 3. Prilikom razdoblja poslije operacija dolazi do potrebe korištenja ljestvica koje koristi medicinsko osoblje poput Prys-Robertsove i Tordine ljestvice. Primjenjuju se u četverosatnom razmaku. Prys-Robertsova skala opisuje bol u mirovanju i pri pokretu, a Tordina ljestvica bol pri mirovanju, dubokom disanju i kašljanju. (10)

2.9.2 Multidimenzionalne ljestvice

Najpoznatije i najčešće korištene ljestvice su McGillov upitnik (McGill Pain Questionnaire) i kratki upitnik o boli (Brief pain inventory). Sastavljene su kao upitnici koji se ne fokusiraju samo na anamnezu boli, već i procjenjuju ukupnu kvalitetu života bolesnika. (10)

2.9.3 Alati za procjenu simptoma

Alati za procjenu simptoma baziraju se na grupiranju simptoma vezanih s kroničnim bolnim sindromima (npr. jaka bol je povezana s depresijom i umorom) u simptomatske klastere i spajanjem tih simptomatskih klastera s višedimenzionalnim ljestvicama. Najpoznatije ljestvice su Edmontonska skala procjene simptoma (ESAS), Inventar simptoma M.D. Andersona (MDASI) i Memorijalna skala procjene simptoma (MSAS). (10)

3. KRONIČNA BOL

Studija globalnog opterećenja bolesti (Global Burden of Disease Study) iz 2016. potvrdila je da velika zastupljenost boli i bolesti povezanih s boli čini vodeći uzrok invalidnosti i opterećenja bolesti u cijelom svijetu te je incidencija u stalnom porastu. Kronični bolovi u leđima i vratu dosljedno su jedni od vodećih uzroka invaliditeta na međunarodnoj razini. (22)

Češće se javlja u starije populacije, (23) kod žena, (24) kod osoba lošijeg socioekonomskog statusa, (25) pušača, (26) ljudi u hladnijim krajevima s manjkom vitamina D (27) i kod ljudi s mentalnim poremećajima poput depresije. (3) Često se javlja poslije operacija, te je može postoperativno, ovisno o ekstenzivnosti operacije, imati čak i do 10% pacijenata. (28) Osobito su kroničnom boli pogođena djeca poslije operacija. (29)

3.1 Klasifikacija

Kronična bol je patološka bol koja traje dulje od vremena uobičajena za cijeljenje ozljede ili izlječenje neke bolesti. (10) Kronična bol je čest i kompleksan problem ne samo za pojedinca već i za zajednicu. 2019. godine Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) je u Internacionalnu Klasifikaciju Bolesti (ICD-11) uvela sistematičnu podjelu kronične boli. Može se podijeliti na primarnu i sekundarnu. Razlika između primarne kronične boli i sekundarne je to što primarna bol predstavlja kroničnu bol kao samu bolest, a sekundarna je simptom predležućeg stanja. Primarna kronična bol je okarakterizirana disabilitetom ili emocionalnim distresom i ne može se bolje objasniti drugom dijagnozom stanja kronične boli. U ovu se skupinu ubrajaju stanja poput primarnih glavobolja i sindroma iritabilnog crijeva. Kronična sekundarna bol je podijeljena na 6 kategorija: kronična bol vezana uz tumore, kronična postoperativna ili posttraumatska bol, kronična neuropatska bol, kronična sekundarna glavobolja ili orofacijalna bol, kronična sekundarna visceralna bol i kronična sekundarna muskuloskeletalna bol. Kronična bol vezana uz tumore se javlja kao posljedica tumora ili njegovog

liječenja (kemoterapija). Kronična postoperativna ili posttraumatska je bol koja se razvija ili pojačava svoj intenzitet nakon operacijske ili slučajno nastale traume tkiva. Kronična neuropatska bol uzrokovana je lezijom ili bolešću somatosenzornog živčanog sustava uključujući perifernu i centralnu neuropatsku bol. U skupinu kroničnih sekundarnih glavobolja ili orofacijalne boli ubrajaju se kronične forme simptomatskih glavobolja te stanja poput kroničnih bolova zuba. Kronična sekundarna visceralna bol je kronična bol sekundarna osnovnom stanju koje potiče iz unutrašnjih organa glave ili vrata ili iz torakalne, trbušne ili zdjelične regije, a može biti uzrokovana upornom upalom, vaskularnim mehanizmima ili mehaničkim čimbenicima. Kronična sekundarna muskuloskeletna bol je kronična bol kosti, zglobova i tetiva koja potječe od predležće bolesti klasificirane u drugoj skupini te može nastati zbog uporne upale, vezano uz strukturalne promjene ili uzrokovano promjenjenom biomehaničkom funkcijom nastalom posljedično bolesti živčanog sustava. (30)

3.2 Teorije o nastanku kronične boli

Mehanizam nastanka kronične boli je, za razliku od akutne, puno manje jasan, te je tijek nepredvidiv i konačan. Čak i kada u genezi kronične boli (npr. ozljede) postoji izolirani precipitativni događaj, ostaje niz faktora koji utječu na trajanje, intenzitet i učinke (fizički, psihološki, socijalni i emocionalni). (31) Prema etiologiji kronična bol se najjednostavnije može podijeliti na nemalignu i malignu. Nemaligna bol najčešće počinje nekom ozljedom ili bolešću koja izazove upalni odgovor, koji primarno ovisi o algogenima oslobođenima iz oštećenog tkiva, koji uzrokuje promjene u tkivu. Prvo se aktiviraju primarni nociceptori kojima se posljedično snizi prag bolnog podražaja. Počinju lučiti neurotransmitere poput supstancije P koji dodatno pojačavaju neurogenu upalu. Ako podražaj poslijesinaptičkog neurona potraje dulje, dolazi do produljene depolarizacije njegove stanične membrane koja preraspodijeljuje receptore boli, širi receptivno polje i stvara nove veze sa središnjim živčanim sustavom. Dolazi do prije spomenute središnje senzitivacije i hiperalgezije, koja se javlja u sklopu prenadraženosti neurona i očituje pojačanim odgovorima na uobičajene bolne i

termalne podražaje. (10) Dolazi do modulacije bolnih podražaja koji se provode u više centre do moždane kore gdje se percipira. Posljedično svim događajima kod kronične boli dolazi do promjene u transkripciji gena što rezultira neuroplastičnim promjenama središnjeg živčanog sustava. Pacijenti koji pate od kronične boli (nociceptivna i neuropatska) najčešće imaju razvijena bolna stanja kao direktnu posljedicu djelovanja i invazivne infiltracije neoplazme. Ostatak je povezan uz terapiju. (32)

3.3 Prevencija kronične boli

Kad god je to moguće, prepoznavanje i liječenje predležućeg uzroka ozljede živčanog tkiva od najveće je važnosti kako bi se spriječio nastanak kronične boli. (33) Razlikujemo primarnu i sekundarnu prevenciju. Primarna prevencija odnosi se na spriječavanje samog nastanka akutne boli i oštećenja tkiva. Cilj primarne prevencije je spriječiti ili uplesti se u mehanizme koji su uključeni u nastajanje periferne ili središnje senzitivacije. Primjerice, senzibilizirajući podražaji mogu biti intraoperativni i postoperativni, pa je u teoriji liječenje tijekom ovih faza operativne njege od značaja. Sekundarna prevencija odnosi se na agresivno tretiranje akutne i subakutne boli, odnosno cilj joj je spriječiti nastajanje centralne senzitivacije čak i ako se već javila periferna senzitivacija. (34)

Multimodalna analgezija je pristup koji koristi kombinaciju opioidnih i neopiodnih analgetika koji djeluju na različita mjesta gdje se formira i prenosi bol, te imaju sinergističko djelovanje i kontroliraju bol. Istovremeno se tim pristupom eliminiraju nuspojave korištenja opioida. (35)

4. MULTIMODALNO LIJEČENJE KRONIČNE BOLI

Multimodalno liječenje boli definiramo kao istodobnu primjenu zasebnih terapijskih intervencija s različitim mehanizmima djelovanja unutar iste ili različitih disciplina usmjerenih na različite mehanizme boli. (36) Liječenje boli može se provoditi na različite načine. U te načine se ubrajaju liječenje farmakološkom terapijom, kirurško liječenje, liječenje postupcima fizikalne medicine, postavljanjem katetera, blokadama živaca, lokalnom anestezijom, onkološkom terapijom, psihološkom terapijom i psihijatrijskim postupcima. (10)

4.1 Farmakološka terapija

Prema smjernicama Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) farmakološki protokol je zadan preko trostupanjske ljestvice. Za blagu bol daju se neopioidni analgetici sa ili bez dodavanja nekog adjuvansa, dok se za srednju daju blagi opioid, sa ili bez dodavanja adjuvansa i/ili neopioidnog analgetika, a u jakoj boli jaki opijati sa ili bez adjuvansa i/ili neopioidnim analgetikom. Adjuvansi su dodatne tvari koje se koriste za smirenje straha i anksioznosti. Daljnje smjernice govore da bi se lijekovi trebali uzimati u pravilnim vremenskim razmacima i, ako je to moguće, peroralno. (37) Mora se uzeti u obzir da se, za razliku od akutne i terminalne boli, kronična bol ne kreće linearno, odnosno dolazi do izmjena poboljšanja i pogoršanja samih bolova te bi se zato liječenje trebalo prilagođavati svakom bolesniku zasebno. (38)

4.1.1 Neopioidni lijekovi

Neopioidni ili protuupalni analgetici smatraju se lijekovima izbora za blagu do umjerenu nociceptivnu somatsku bol. U ovu skupinu se primarno ubrajaju paracetamol, aspirin i skupina nesteroidnih protuupalnih analgetika (NSAIL). (7)

Tablica 1: Doze neopioidnih lijekova				
Lijek	Protuupalni učinak	Poluživot (t ½ h)	Doza (mg)	Max dnevna doza (mg)
paracetamol	-	2-3	500-1000	4000
aspirin	+	3-5	325-650	4000
diklofenak	++	2	50-100	150-200
indometacin	+++	2	25-75	200
piroksikam	++	45	10-20	20
ibuprofen	+	2	200-800	3200
ketoprofen	+	10	25-75	300
celekoksib		11,2	100-200	400

Izvor: Jukić M, Majerić-Kogler V, Fingler M i sur. Bol-uzroci i liječenje, 2011.

Mehanizam analgetskog djelovanja ove skupine je primarno blokiranje ciklooksigenaze. Ciklooksigenaze ili prostaglandin endoperoksid sintaze (PGHS) su prvi put izolirane 1976. (39) Taj spoj pokazuje aktivnost ciklooksigenaze koja istovremeno ciklizira arahidonsku kiselinu i dodaje 15-hidroperoksidnu skupinu te time formira prostaglandin G2. (40) Danas se zna da postoje najmanje dvije izoforme ciklooksigenaza COX-1 i COX-2. (41) COX-1 ima očite fiziološke učinke. Aktivacijom nastaju prostaciklini koji ovisno o tome koje ju stanice otpuštaju imaju različite funkcije. Ako ih otpuštaju endotelne stanice dolazi do antitrombogenog djelovanja, (42) a ako ih otpuštaju stanice želučane mukoze dolazi do zaštitnog djelovanja na stanice. (43) COX-1 stvara endogeni prostaciklin i PGE2, koji smanjuju izlučivanje želučane kiseline i vrše izravno vazodilatacijsko djelovanje na žile želučane sluznice. Uz to, prostanoidi stimuliraju izlučivanje viskozne sluzi, koja pritom tvori zaštitnu barijeru. (44) U bubrezima djelovanjem COX-1, ali i COX-2 dolazi do povećanja protoka krvi i izlučivanja natrija. (45)

Razine COX-2 su, obično, vrlo niske u stanicama te su pod strogim nadzorom niza faktora uključujući citokina, unutarstaničnih glasnika i ovisne o dostupnosti supstrata. COX-2 metaboliti usko su uključeni u indukciju boli i upale. (46)

Inhibitori ciklooksigenaza stoga, osim što djeluju analgetski, rade i nuspojave poput ulkusa u gornjem gastrointestinalnom traktu, astme, povišenja krvnog tlaka, oštećenja bubrega i krvarenja. (47)

Acetilsalicilna kiselina (Aspirin)

Salicilati su se koristili još u drevnoj medicini. Ekstrahirali su se iz kore drveta vrbe. (48) Aspirin se za razliku od NSAIL-a nepovratno veže za COX.

Također nepovratno blokira tromboksan A₂ na trombocitima, sprečavajući agregaciju trombocita. (49) Apsorpcija aspirina iz gastrointestinalnog (GI) trakta ovisi o obliku formulacije. Kada se konzumira kao tekući pripravak, brzo se apsorbira za razliku od tableta. Njegovom hidrolizom dobiva se salicilna kiselina. Apsorpcija se odvija primarno u tankom crijevu, ali i u želucu ovisno o pH. Eliminacija salicilata odvija se kroz dva puta stvaranjem salicilurne kiseline i salicil-fenolnog glukuronida. Salicilna kiselina bubrežno se eliminira što se može povećati povećanjem pH mokraće. Može prijeći krvno-placentarnu barijeru te se izlučuje i putem majčinog mlijeka.

Aspirin se može davati oralno, rektalno i intravenskim (IV) putem. Dostupni oblici su: tableta od 325 mg i 500 mg, tableta s odgođenim oslobađanjem od 81 mg, 325 mg, 500 mg i 650 mg, tableta za žvakanje od 81 mg, supozitorija od 60 mg, 120 mg, 200 mg, 300 mg i 600 mg te intravenski 250 mg i 500 mg. (50)

Aspirin smanjuje rizik od većih štetnih kardiovaskularnih događaja u bolesnika koji imaju dijabetes bez kardiovaskularnih bolesti, ali istovremeno uzrokuje trend većih stopa krvarenja i gastrointestinalnih komplikacija. (51)

Bolesnici koji su se otrovali aspirinom mogu imati brojne simptome. Simptomi blage toksičnosti mogu biti, ali nisu ograničeni na tinitus, vrtoglavicu, letargiju, mučninu i povraćanje. Pri jačoj toksičnosti znakovi i simptomi uključuju hipertermiju, tahipneju koja dovodi do respiratorne alkaloze, metaboličke acidoze s visokim anionskim manjkom, hipokalemije, hipoglikemije, konvulzija, kome i edema cerebralnog sustava. Smrt se najčešće javlja zbog kardiopulmonalnog

edema sekundarnog plućnom edemu. Toksična doza je veća od 300 mcg/ml. (52)

Paracetamol

Acetaminofen, također nazvan N-acetil para-aminofenol ili paracetamol, jedan je od najčešće korištenih analgetičkih i antipiretskih lijekova koji se može nabaviti bez recepta. (53) Iako je njegov točan mehanizam djelovanja i dalje nejasan, poput NSAID-a, acetaminofen ima analgetska i antipiretska svojstva. Međutim, istraživanja su pokazala da acetaminofenu nedostaju periferna protuupalna svojstva. Smatra se da acetaminofen inhibira COX u središnjem živčanom sustavu, ali ne i na perifernim tkivima. (54) Ne veže se na aktivno mjesto COX kao ostali, nego se smatra da reducira aktivnost nekim drugim mehanizmom. (55) Paracetamol se može davati oralno (tablete, kapsule, sirup, otopine i suspenzije), rektalno (supozitorije) i intravenskim (IV) putem. (56)

Nakon terapijskih razina oralnog acetaminofena, 60% do 90% lijeka se metabolizira u jetri do konjugata glukuronske kiseline i sulfata. Manji udio (približno 5% do 15%) prolazi kroz metabolizam citokrom P450 sustava (CYP450). Metabolizam prvenstveno putem CYP2E1 rezultira stvaranjem toksičnog intermedijara N-acetil-p-benzokinoneimina (NAPQI). Normalno, NAPQI se neutralizira glutationom do netoksičnih metabolita. Međutim, s prekomjernim dozama acetaminofena, normalni putevi metabolizma lijeka u II. fazi postaju zasićeni, a put CYP450 metabolizira veći dio uzetog acetaminofena, što rezultira visokom razinom stvaranja NAPQI, a ograničene zalihe glutationa se potroše. Bez glutationa, porast razine NAPQI i NAPQI kao reaktivni intermedijari mogu reagirati sa staničnim makromolekulama, proteinima, lipidima i nukleinskim kiselinama. Ovaj fenomen može dovesti do oštećenja jetre u centrilobularnoj zoni (zona 3) i dovesti do hepatocelularne smrti. (57) Toksična doza je iznad 4 g dnevno. Antidot mu je acetilcistein. (58)

NSAIL

Nesteroidni protuupalni analgetici (NSAIL) su raznolika skupina lijekova s analgetskim, protuupalnim i antipiretskim terapijskim svojstvima. (59) NSAIL-ovi općenito imaju kemijsku sličnost u tome što su relativno liposolubilne slabe kiseline koje se brzo resorbiraju iz probavnog sustava, brzo se vežu za bjelančevine i metaboliziraju se u jetri. Mogu se razvrstati prema brojnim karakteristikama, uključujući prema selektivnosti prema formi ciklooksigenaza, te kemijskim i farmakološkim svojstvima. (60) Po kemijskoj strukturi možemo ih podijeliti na derivate octene kiseline i srodne spojeve (diklofenak, sulindak, alklofenak, indometacin, acemetacin...), oksikame (piroksikam, meloksikam, tenoksikam, lornoksikam i droksikam), fenamate (mefenaminska, tolfenaminska, flufenaminska i meklofenaminska kiselina), derivate propionske kiseline (ibuprofen, ketoprofen, naproksen...) i na koksibe (rofekoksib, celekoksib, valdekoksib i parekoksib). (10)

Mogu se administrirati per os (najčešće), kao supozitorije, intramuskularno, parenteralno i lokalno preko kože.

Diklofenak

Diklofenak je derivat fenilacetične kiseline te je relativno neselektivni COX inhibitor. Koriste se 2 oblika soli, kalijeve i natrijeve soli. Kalijev diklofenak ima brži početak djelovanja. (61) Kalijeva sol diklofenaka topljivija je u vodi i smatra se da omogućuje brže otapanje i bržu apsorpciju od natrijeve soli, što dovodi do ujednačenije apsorpcije i skraćenja vremena do početka analgezije. (62) Diklofenak utječe na nastanak kardiovaskularnih neželjenih događaja i hiperkalemije (63) te pokazuje hepatotoksičnost. (64)

Može se koristiti u obliku tableta, kapsula, praha za otopinu, topičkog gela, topičkog flastera, supozitorija i parenteralno (intravenski, IV). Maksimalna dnevna doza iznosi 200 mg. (61)

Indometacin

Indometacin je indolski derivat te je moćni neselektivni inhibitor COX koji također inhibira fosfolipazu A i C, smanjuje migraciju neutrofila i smanjuje T- i B-staničnu proliferaciju. (65) Ima velik broj interakcija s drugim lijekovima. Može se koristiti u obliku kapsula, supozitorija, suspenzija, intravenski i intramuskularno. Intravenski oblik se koristi za zatvaranje otvorenog duktusa arteriosusa u prematurusa. (66)

Piroksikam

Piroksikam je neselektivni COX inhibitor koji u visokim koncentracijama također inhibira migraciju polimorfonuklearnih leukocita, smanjuje proizvodnju kisikovih radikala i inhibira funkciju limfocita. Njegov dug poluživot omogućava doziranje jednom dnevno. Koristi se u obliku kapsula, supozitorija i injekcija. (65)

Ibuprofen i ketoprofen

Ibuprofen je jednostavni derivat fenilpropionske kiseline. U niskim dozama (<1600 mg/danu) ima samo analgetski, a u višim dozama i protuupalni učinak. Najčešće se koristi oralno, ali može i preko transdermalnih naljepaka. (67) Njemu slična svojstva ima i ketoprofen, koji se za razliku od ibuprofena niskih doza ne može dobiti bez recepta. Može se davati i parenteralno.

Koksibi

Koksibi su nesteroidni lijekovi novije generacije te oni blokiraju samo COX-2. Predstavnici ove skupine su celekoksib, rofekoksib, valdekoksib, etorikoksib i lumirakoksib. Bolje se toleriraju u gastrointestinalnom traktu od drugih NSAIL-ova, ali prema istraživanjima je uočeno više kardiovaskularnih incidenata i smatra se da mogu biti povezani s nastajanjem polipa u debelom crijevu. (68)

4.1.2 Opioidni lijekovi

Morfij, prototip opioidnih agonista, dobio je ime po Morpheusu, grčkom bogu snova. Opioidima se označavaju svi spojevi koji djeluju na opioidne receptore. (65) Opioidni receptori su prošireni po središnjem (korteks, limbički sustav, bazalni gangliji, moždano deblo, leđna moždina) i perifernom (gangliji dorzalnog roga, periferni senzorni, enterički neuroni) živčanom sustavu te po neuroendokrinim, imunskim i ektodermalnim stanicama. (69) Postoje 3 vrste receptora na koje djeluju opioidi: mu (μ), delta (δ) i kappa (κ). Opioidni receptori pripadaju skupini receptora na koje su vezani G proteini (GPCR) sa 7 transmembranskih uzvojnica. (70) Nakon što se opioidi vežu za receptor, dolazi do promjena na podjedinicama G proteina te dolazi do inhibicije adenilat ciklaze i smanjenja proizvodnje cikličkog adenozin monofosfata (cAMP) te rade direktnu interakciju s različitim ionskim kanalima. (71) Sva 3 tipa receptora moduliraju presinaptičke i postsinaptičke kanale kalcijevih iona, smanjuju ulazak kalcijevih iona te time smanjuju ekscitabilnost neurona i/ili smanjuju izlučivanje neurotransmitera. (72) Aktivacijom opioidnih receptora dolazi do aktivacije G-protein-spregnutih unutrašnje-ispravljajućih K^+ kanala čime dolazi do ulaska kalijevih iona koji time sprječavaju neuronske ekscitacije i/ili provođenje akcijskog potencijala. (73)

Opioidni agonisti inhibiraju kliničku bol nakon periferne (topikalne, intraartikularne), neuraksijalne (intratekalne, intracerebroventrikularne, epiduralne) ili sistemske (intravenske, oralne, subkutane, sublingvalne, transdermalne) primjene. Dobro su topivi i brzo se apsorbiraju. Prenose se po tijelu vezani za proteine plazme, ali se brzo otpuštaju i odlaze u dijelove tijela s najvećom perfuzijom (mozak, pluća, jetra). Metaboliziraju se u jetri i izlučuju se putem bubrega. Nuspojave uključuju respiratornu depresiju, sedaciju, ovisnost, mučninu i opstipaciju. Bitno je uzeti u obzir najčešću nuspojavu opstipaciju koja se najčešće liječi laksativima. Njihov antidot su antagonisti opioidnih receptora nalokson i naltrekson. (74)

Opioidi se u klinici koriste za izazivanje analgezije, olakšanje kod pulmonarnog edema, supresije kašlja te kao premedikacija kod operacija, kod indukcija, održavanja anestezije zbog analgetskog, anksiolitičkog i sedativnog učinka.

Tablica 2. Opioidi po jačini djelovanja u usporedbi s morfijem	
Opioid	Jakost
morfij	1
petidin	0,1
oksikodon	2
buprenorfin	10-40
fentanil	80-100
sufentanil	1000
alfentanil	40-50

Izvor: Jukić M, Majerić-Kogler V, Fingler M i sur. Bol-uzroci i liječenje, 2011.

Morfij

Morfij se smatra klasičnim opioidnim analgetikom s kojim se uspoređuje druge lijekove protiv bolova. (75) Najčešće se primjenjuje sljedećim putevima: oralno (PO), intravenski (IV), epiduralno i intratekalno. Oralni pripravci dostupni su u neposrednom i produženom otpuštanju za liječenje akutne i kronične boli. Bol koja je jača i nije dobro kontrolirana može se suzbiti jednostrukim ili kontinuiranim dozama IV, epiduralne i intratekalne formulacije. (76) Kliničke situacije koje imaju koristi od liječenja morfijem uključuju upravljanje palijativnom skrbi / na kraju života, aktivno liječenje karcinoma i vazo-okluzivnu bol tijekom krize srpastih stanica. U odjelu za hitnu medicinu, morfij se daje za mišićno-koštanu bol, bol u trbuhu, bol u prsima, artritis, pa čak i za glavobolje kada pacijenti ne reagiraju na lijekove prve i druge linije. (77)

Tramadol

Tramadol je sintetički opioid koji ima centralno djelovanje i slabu opioidnu aktivnost. Jetreni enzim, CYP2D6, pretvara tramadol u njegov aktivni metabolit M1, koji ima jači afinitet za mu receptore u usporedbi s neaktivnim oblikom. Tramadol se ne veže tako jako na mu receptor koliko morfij. Uz djelomičnu aktivnost agonista na opioidne receptore, on također inhibira ponovni unos serotonina i noradrenalina. (78) Koristi se za liječenje srednje jake do jake kronične boli.

Oksikodon

Oksikodon je semisintetski opioid koji ima agonistička svojstva na mu, kappa i delta-opioidne receptore, pri čemu mu je najjači afinitet prema mu tipu receptora. Koristi se za liječenje akutne ili kronične umjerene do jake boli za koju drugi tretmani nisu dovoljni i za koju je primjena opioidnih lijekova prikladna. (79)

Pentazocin

Pentazocin je κ agonist sa slabim μ -antagonističkim ili djelomičnim agonističkim svojstvima. Može se koristiti oralno ili parenteralno. (65)

Buprenorfin

Buprenorfin je sintetički parcijalni agonist opioidnih receptora koji liječi bol i ovisnost o opioidima. (80) Slabi je kappa antagonist i delta agonist. Njegovi analgetski učinci se povećavaju u većim dozama te dolaze do platoa, a tada njegovi učinci postaju antagonistički. Ako se uzima oralno, ima nisku bioraspodjivost. (81)

Fentanil, sufentanil, alfentanil

Jaki su sintetički opioidi slični morfiju, ali proizvode analgeziju u većoj mjeri. Jako su potentni; sufentanil ima čak 1000 puta jači učinak od morfija, a fentanil ima 50 do 100 puta jači učinka od morfija. Mogu se administrirati intravenski (IV), intramuskularno (IM), transdermalno (TD) kao flaster na koži, intranazalno (IN) u obliku hlapljivog nazalnog spreja i intratekalno (IT). Fentanil je dostupan i u obliku bukalnog topljivog tankog filma koji se može otopiti u ustima, slično kao sublingvalne tablete. (82)

4.1.3 Dodatni lijekovi za liječenje boli

Pomoćni, dopunski lijekovi ili koanalgetici su lijekovi koji primarno nisu analgetici, ali u suradnji s analgeticima nadopunjuju djelovanje analgetika. Namjena ovih lijekova je pomoć u boli koja je otporna na uobičajene analgetike, omogućuju smanjenje doza analgetika, pomažu otklanjanju popratnih znakova bolesti. (7) U pomoćne lijekove ubrajaju se antikonvulzivi, antidepresivi, lokalni anestetici, kortikosteroidi, antispazmodici, klonidin i topički lijekovi. (10)

Antikonvulzivi

Smatra se da antikonvulzivi inhibiraju napadaje s više mehanizama, uključujući funkcionalnu blokadu natrijevih kanala, funkcionalnih blokada kalcijevih kanala, izravno ili neizravno povećanjem inhibitorne GABAergičke neurotransmisije i inhibicijom glutamatergičke neurotransmisije. (83) Budući da je neuropatska bol također karakterizirana hiperekscitabilnošću neurona, kliničari i znanstvenici smatraju da ju antikonvulzivi mogu ublažiti. (84) Predstavnici ove skupine su gabapentin, pregabalin, karbamazepin, okskarbazepin i fenitoin.

Antidepresivi

Antidepresivi su svrstani u različite kategorije: triciklički antidepresivi (TCA), inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitori ponovne pohrane noradrenalina (SNRI), inhibitori ponovne pohrane noradrenalina i dopamina (NDRI), inhibitori monoamin oksidaze (MAOI) i ostali antidepresivi s različitim mehanizmima djelovanja. (85) Smatra se da su najefikasniji za liječenje kronične boli TCA i SNRI. (86) Mehanizam djelovanja većine antidepresiva je povezan uz njihovu regulaciju neurotransmitera serotonina (5-hidroksitriptamin ili 5-HT) i noradrenalina (NA), koji su također uključeni u osnovnu patofiziologiju kronične boli. (87) Antidepresivi u različitom stupnju blokiraju i niz drugih vrsta receptora uključenih u obradu boli, uključujući α -adrenergičke, histaminergičke i N-metil-D-aspartat (NMDA) receptore. (89) Antidepresivi mogu također djelovati na μ -opioidne receptore ili stimulirati oslobađanje endogenih opioidnih peptida. (90) TCA se smatraju „zlatnim standardom“ antidepresiva za liječenje kronične boli sa ili bez istovremene depresije. (88) TCA ublažavaju orofacijalne bolove, glavobolje, postherpetičku neuralgiju i bolnu polineuropatiju (osobito dijabetičku neuropatiju), fibromijalgiju, bol u donjem dijelu leđa, artritis, simptome ankilozirajućeg spondilitisa, sindrom iritabilnog crijeva, intersticijski cistitis, kroničnu zdjeličnu bol, bol nakon moždanog udara, ozljede leđne moždine i bolove vezane uz multiplu sklerozu. (85)

Lokalni anestetici

Lokalni anestetici su heterogena skupina spojeva koji blokiraju naponske natrijeve kanale (VGSC). Najčešće korišten lokalni anestetik za liječenje neuropatske boli je lidokain. (91) Intratekalni lidokain djeluje protiv hiperalgezije i alodinije kod kronične neuropatske boli. (92) I.V. lidokain također ublažuje alodiniju uzrokovanu streptozotocinom modulirajući put p38 u spinalnoj mikrogliji. (93) Nakon toga, in vitro studija pokazala je da lidokain izravno djeluje na mikrogliju inhibiranjem povećanja unutarstaničnog Ca^{2+} potaknutog ATP-om i

p38 aktivacijom MAPK. Iz toga proizlazi smanjenje proizvodnje proupalnih citokina, primarno TNF- α , IL-1b i IL-6. (94)

Kortikosteroidi

Kortikosteroidi imaju izravnu i neizravnu ulogu u minimiziranju proizvodnje / otpuštanju citokina poput faktora nekroze tumora alfa (TNF α), interleukina 1-beta (IL-1 β), raznih drugih interleukina uključujući IL-1 α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, kao i IFN- μ , kemokine i prostaglandin E-2 (PGE-2) inhibiranjem fosfolipaze A2 i pripadajućeg metaboličkog puta arahidonske kiseline. Sve to rezultira smanjenjem ekspresije boli. (95)

Antispazmodici

Baklofen je spazmolitik za tretiranje reverzibilne spastičnosti, posebno za ublažavanje spazma fleksora, klonusa i istodobnih bolova, uobičajenih posljedica lezija leđne moždine i multiple skleroze. (96) Agonist je beta podjedinice gama - aminobuterne kiseline na mono- i polisinaptičkim neuronima na razini leđne moždine i mozga. (97) Smatra se da baklofen smanjuje oslobađanje ekscitacijskih neurotransmitera u presinaptičkim neuronima i potiče inhibicijske neuronske signale u post-sinaptičkim neuronima, što rezultira smanjenjem spastičnosti. (98)

Klonidin

Klonidin se najčešće koristi kao antihipertenzivni lijek koji snižava krvni tlak i rad srca opuštajući arterije i povećavajući dotok krvi u srce. Epiduralni klonidin koji se koristi kao dodatak lokalnim anestheticima ima tri različita mehanizma djelovanja. Prvo, stimulacijom alfa-2-receptora u dorzalnog rogu smanjuje se prijenos boli. Drugo, klonidin može uzrokovati lokalnu vazokonstrikciju koja ograničava vaskularno uklanjanje lokalnih epiduralnih anestetika. Konačno, klonidin pojačava

rad neuroaksijalnih opioida, a u kombinaciji s fentanilom, djeluje sinergistički, što može smanjiti dozu svake komponente za 60% u postoperativnoj analgeziji. (99)

4.1.4 Multimodalna analgezija

Problematika izbora lijekova za liječenje različitih tipova kronične boli proizlazi iz individualnih razlika između ljudi. Pacijenti mogu imati iste tipove boli, ali različito reagirati na same lijekove. (100) Isto tako unutar samih bolnih stanja pacijenti mogu imati različite mehanizme nastanka bolova, te istovremeno više različitih mehanizama koje ne pokriva samo jedan lijek. (101) Postoji više različitih pristupa liječenju kronične boli farmakološki, a ovi su neki od uvaženijih.

U liječenju neuropatske boli se u 1. redu biraju kombinacija gabapentina i TCA.

(102) Dodatno, pozitivne rezultate pokazuju i kombinacije opioida i gabapentina.

(103) Kronična bol donjeg dijela leđa često pokazuje istovremene znakove

nociceptivne i neuropatske boli. (104) Dobre rezultate pokazuje kombinacija

opioida i paracetamola (105). Bitno je titrirati lijekove prema potrebi samih

pacijenata i prepoznati razloge zašto određeni lijekovi ne pomažu, te odvagati

korist naprama nuspojavama i riziku koji nosi korištenje nekog lijeka, odnosno kombinacije.

4.2 Fizikalne metode

Fizikalni agensi mogu smanjiti ili kontrolirati bol na više načina poput promjene praga podražaja, promjenom brzine provođenja, modulacijom prijenosa boli na razini kralježnične moždine, povišenjem razine endorfina, promjenama osjetljivosti reagiranja mišićnih vretena i smanjenjem mišićnog spazma, smanjenjem edema ili ishemije, poboljšanjem prokrvljenosti i otplavlivanjem štetnih otpadnih produkata metabolizma, smanjenjem posrednika upale, a katkad i smanjenjem direktnog mehaničkog pritiska. (10) Jedan od proučavanijih modaliteta je korištenje topline, odnosno hladnoće za trenutačno, kratkotrajno smanjenje boli. (106) Toplina pomaže relaksirati mišiće, povećava prokrvljenost tkiva i reducira bol. (107) Krioterapija smanjuje lokalni metabolizam, upalu i bol.

(108) Smatra se da se glavni efekt hladnoće postiže smanjenjem brzine provođenja potencijala u neuronima i smanjenjem same aktivnosti mišića. (109)

4.2.1 Transkutana električna živčana stimulacija (TENS)

TENS je jedna od najčešće primjenjivanih elektroanalgetičkih metoda koja koristi niskovoltazne električne stimulacije frekvencije od 1 do 200 Hz, jakosti od 0 do 30 mA. Najčešće se administrira površinskim elektrodama. Mehanizam djelovanja mu se objašnjava preko teorije „nadzornog ulaska“. Dolazi do kompetencije prenošenja signala debelih ($A\alpha$ i $A\beta$) i tankih živčanih vlakana ($A\delta$ i C). Smatra se i da potiče više centre na otpuštanje endogenih opijata. (110) Djelovanje TENS-a je proučavano za većinu bolnih stanja poput akutnih i kroničnih bolova donjeg dijela leđa, ishialgija, fibromijalgija i boli vezane uz maligne bolesti. Nažalost, efikasnost je ove metode teško dokaziva. (111)

4.2.2 Jontoforeza i fonoforeza

Jontoforeza je transkutano unošenje lijekova pomoću konstantne niskofrekventne električne struje. Koristi se za liječenje akutne i kronične boli. Jontoforezom se mogu unositi razni lijekovi poput opioda, NSAIL-ova i lokalnih anestetika, a istovremeno se mogu izbjeći njihovi štetni sistemski učinci poput gastrointestinalnih kod NSAIL-ova. (112)

Fonoforeza (sonoforeza) je transkutano unošenje lipofilnih spojeva, analgetika, pomoću niskofrekventnog ultrazvuka. (113)

4.2.3 Ultrazvuk

Terapijski ultrazvuk koristi ultrazvučnu mehaničku energiju pri čemu se mehanička vibracija pretvara u toplinsku energiju. U sklopu terapije ultrazvuk može izazvati učinke ne samo zagrijavanjem, već i netermalnim mehanizmima, uključujući ultrazvučnu kavitaciju, akustičko mikrostrujanje, stojne valove, mikromasažu i/ili putem drugih neodređenih netermalnih procesa. (114) Smatra se da je najučinkovitiji za kratkotrajna, akutna stanja. (115) Ultrazvuk niskog intenziteta siguran je modalitet za razmatranje kod liječenja

osteoartritisa koljena, kuka i ramena. Najviše dokaza ima terapija ultrazvukom artritisa koljena. Kao monoterapija, tretman ultrazvukom možda neće imati značajan utjecaj na funkcionalno poboljšanje, ali može biti koristan uz primjenu ostalih uobičajenih terapija. (116)

4.2.4 Terapija magnetima

Terapija magnetima koristi magnetno polje u terapijske svrhe. Svi magneti imaju 2 pola, sjeverni i južni. Sjeverni pol se smatra negativnim polom te se smatra da normalizira i smiruje tijelo, smanjuje zadržavanje tekućine, povećava stanični kisik, smanjuje upalu i normalizira ravnotežu između kiselina i baza. Smatra se da magneti zbog te polarizacije djeluju protuupalno i antiedematozno. Magneti se koriste za liječenje bolova poput glavobolja, sindroma karpalnog tunela, uganuća mekih tkiva, bolova u zglobovima, fantomske boli u udovima, fibromijalgija i kronične zdjelične boli. (117)

4.2.5 Laser

Naziv LASER je nastao kao akronim engleske fraze „light amplification by stimulated emission of radiation“. Laserska terapija niske razine (LLLT) oblik je svjetlosne terapije koja pokreće biokemijske promjene unutar stanica. Fotoni su apsorbirani staničnim fotoreceptorima, što izaziva kemijske promjene i potencijalne biokemijske korisne efekte za ljudsko tijelo. LLLT se već godinama koristi u liječenju boli, a poznat je i kao hladna laserska terapija, koja koristi niskofrekventni kontinuirani laser spektra od 600 do 1000 nm valne dužine za smanjenje boli i stimulaciju zacjeljivanja tkiva. Mnoge studije su pokazale analgetske i protuupalne učinke fotobiomodulacije u eksperimentalnim i kliničkim ispitivanjima. (118) Više studija pokazuje da laserska terapija može biti učinkovita u ublažavanju bolova zbog bolesti živčanog sustava poput trigeminalne neuralgije, kod reumatoidnog artritisa, kroničnih bolova u vratu i osteoartritisa. (119)

4.2.6 Kinezioterapija

Kinezioterapija ili medicinska gimnastika označava terapiju u kojoj se primjenjuje mehanička energija. Tjelesni tretman se temelji na setu istezanja i lagane aerobne vježbe koja se svakodnevno izvodi kako bi se povratila mišićna snaga i poboljšao raspon pokreta, a da se mogu izvesti bez pogoršanja boli. Recenzijom terapije vježbanja za kroničnu bol u donjem dijelu leđa zaključeno je da je lagana vježba blago učinkovita u smanjenju boli te može poboljšati funkciju. (120)

Masaža može umanjivati bol kratkoročno, s umjerenim dokazima, kod bolova u ramenima i osteoartritisa koljena. Masaža poboljšava funkciju, kratkoročno, kod bolova u ramenima, donjem dijelu leđa i osteoartritisa koljena. Masaža nema dovoljno dokaza o dugoročnom djelovanju ili premoći nad drugim metodama. (121)

4.3 Komplementarne i alternativne metode liječenja

4.3.1 Akupunktura

Akupunktura je drevna tehnika koja je postala dio moderne medicine 1970-ih. U suvremenoj medicini tradicionalni oblici akupunktura, koji se temelje na drevnom kineskom konceptu qi-a i meridijana, se zamjenjuju akupunkturu na temelju neurofiziološkog modela (122). Jedinostvena praksa akupunktura leži u procesu umetanja igala u kožu (lat. 'acu'= igla, 'pungere'= probiti). (123) Točan mehanizam djelovanja nije poznat, ali se smatra da se učinak akupunktura ispoljava zbog periferno imuno-posredovanog odgovora na upalu i neuroimunološke interakcije receptora na primarnim nociceptorima, interferencije neurotransmitera ili neuromodulatora staničnog signalnog puta i drugih srodnih bioaktivnih molekula, kao i glijalnog aktiviranja u dorzalnim rogovima leđne moždine i supraspinalne modulacije kako senzorne tako i afektivne komponente boli. (124) Djelotvornost akupunktura je dokazana za različita kronična stanja boli povezana s poremećajima mišićno-koštanog sustava, glavoboljom i osteoartritisom, s povoljnim učincima i u dugoročnim praćenjima. (125)

4.3.2 Tai Chi i druge tehnike

Tai Chi je terapija za vježbanje uma i tijela. Tijekom vježbi Tai Chi, sporo kretanje i prebacivanje težine mogu poboljšati mišićno-koštanu snagu i stabilnost zglobova. Meditacija koncentracije i svijesti može modulirati više aspekata zdravlja, uključujući raspoloženje, funkcije imunološkog i autonomnog živčanog sustava. (126) Postoje studije koje potvrđuju pozitivan utjecaj na kroničnu bol, primarno na osteoartritis i bol donjeg dijela leđa, ali nema dovoljno dokaza iz dugoročnih studija. (127) Dodatno, druge tehnike koje imaju dokaza o djelotvornosti na kronične boli su joga i muzikoterapija. (128)

4.4 Psihološke metode

Psihološko liječenje sve se češće koristi kao komponenta interdisciplinarnih multimodalnih planova njege kroničnih bolesnika. U tretmanu se koriste znanja o biopsihosocijalnom modelu boli i duge povijesti psiholoških istraživanja koja su identificirala središnju ulogu bihevioralnih, kognitivnih i emocionalnih čimbenika za koje se vjeruje da doprinose prolongiranju boli, ako ne i razvoju kronične boli i invaliditetu povezanom s boli. (129)

4.4.1 Kognitivno-bihevioralna terapija

Kognitivno-bihevioralna terapija (CBT) prihvaća biopsihosocijalni pristup liječenju kronične boli usmjeravajući se na neprilagođene bihevioralne i kognitivne reakcije na bol kao i na socijalne i okolišne okolnosti koje modificiraju reakcije na bol. CBT za bol također se odnosi na neprilagođena uvjerenja o boli i katastrofizaciji boli formalnom uporabom kognitivnog restrukturiranja: identifikacijom i zamjenom nerealnih ili nekorisnih misli o boli mislima koje su orijentirane prema prilagodljivom ponašanju i pozitivnom funkcioniranju. Smatra se „zlatnim standardom“ psiholoških intervencija kod kroničnih boli. (130) CBT pokazuje male do srednje vrijednosti učinka u raznim domenama i pokazuje pozitivne učinke na bol i funkcioniranje, kao i značajne pozitivne učinke na

katastrofično razmišljanje o boli i na raspoloženje u usporedbi na konvencionalne pristupe liječenju bez psihološkog liječenja. (131)

4.4.2 Biofeedback

Biofeedback, kao psihološki tretman, je vrlo popularna intervencija među terapeutima i pacijentima zbog toga što je kombinacija fizioloških i psiholoških metoda. Izvodi se i kao samostalni pristup i kao dodatni element unutar kognitivno-bihevioralne terapije (CBT) ili fizikalne terapije. Tijekom sesije pacijenti primaju slušne, vizualne ili taktilne povratne informacije o fiziološkim procesima iz njihovog autonomnog ili središnjeg živčanog sustava poput napetosti mišića, otkucaja srca ili kožne provodljivosti. Pacijent uči sam regulirati svoje fiziološke procese uz pomoć povratnih informacija. (132)

4.4.3 Vježbe relaksacije

Trening za opuštanje usredotočen je na identifikaciju stanja napetosti unutar uma i tijela, nakon čega slijedi korištenje sustavnih metoda poput dijafragmalnog disanja (duboko disanje), progresivnog mišićnog opuštanja ili vizualizacija za smanjenje napetosti i promjene percepcije pridružene fizičke boli. (129)

4.4.4 Mindfulness

Na temelju praksa meditacija drevnog Istoka, mindfulness koristi stajalište pozornosti odvojenog promatranja. Karakterizira ga fokusiranje pažnje na sadašnji trenutak otvorenosti, radoznalošću i prihvatanjem. (133) Smatra se da mindfulness djeluje tako što usmjerava um na sadašnjost i povećava svijest o vanjskoj okolini i unutarnjim senzacijama, omogućavajući pojedincu da se povuče i analizira svoja iskustva. Kliničke primjene uključuju primjenu kod liječenja ovisnosti o supstancama, primarno za prestanak uporabe duhana, za smanjenje stresa i liječenje kronične boli. Iako mindfulness pokazuje obećavajuće rezultate u poboljšavanju simptoma kronične boli i depresije, te poboljšanju kvalitete života, ipak nema dovoljno studija da bi se mogli dati dovoljno jaki dokazi i zaključci u korist ove terapije. (134)

4.4.5 Hipnoza

Hipnoterapija za upravljanje boli obično uključuje hipnotičku indukciju koja se sastoji od sugestija za promjene u percepciji, ponašanju i suočavanju. Post-hipnotički, sugestije se mogu upotrijebiti za smanjenje boli, kao i korištenjem sugestije za znak koji bi omogućio lako vraćanje u stanje komfora. Pored toga, fokus hipnoterapije općenito uključuje podučavanje pacijenta kako koristiti hipnozu, bilo putem audio-snimke ili pomoću samohipnoze da se smanji bol tijekom svakodnevnog života. Hipnoterapija može pružiti analgeziju, smanjiti stres, ublažiti proceduralnu tjeskobu, poboljšati san, poboljšati raspoloženje i smanjiti potrebu za opioidima za vrijeme i nakon bolnih medicinskih postupaka. Nadalje, hipnoterapija može povećati učinkovitost drugih tretmana boli. (135)

4.5 Minimalno invazivne metode

4.5.1 Blokada „trigger točki“

„Trigger točke“ definirane su kao opipljive, napete trake mišićnih vlakana skeletnih mišića kod miofascijalnih bolnih sindroma. Kada se komprimiraju, mogu proizvesti lokalnu i prenesenu bol. Te „točke“ je teško objektivno odrediti te ih najčešće liječnik određuje preko opipa (područja tvrde konzistencije od okoline), odnosno preko bolne reakcije samog pacijenta. Neinvazivne mjere liječenja trigger točaka uključuju raspršivanje i istežanje, transkutanu električnu stimulaciju, fizikalnu terapiju i masažu. Invazivni tretmani uključuju injekcije s lokalnim anesticima, kortikosteroidima ili botulinskim toksinom ili suhom iglom. (136) Smatra se da je mehanizam djelovanja injekcije omogućen preko aktivacije mehaničkog učinka igle ili kemijskog učinka ubrizgavanih sredstava, što rezultira opuštanjem i produljenjem mišićnog vlakna. Učinak injektata može uključivati lokalnu vazodilataciju, razrjeđivanje i uklanjanje nagomilanih nociceptivnih supstrata. Botulin-toksin A zaustavlja oslobađanja acetilkolina iz završetka motornog živca i ublažava napetost mišićnog pojasa. (137)

Injekcije vezane uz trigger točke koriste se kod bolesnika s glavoboljom, bolovima u donjem dijelu leđa i raznim drugim mišićno-koštanim i sistemskim poremećajima. Injekcija se kod nekih od ovih bolnih poremećaja može administrirati izravno u živce koji opskrbljuju bolnu regiju. Uklještenje velikog okcipitalnog živca često se smatra uzrokom cervikogene glavobolje, a karakteristična okcipitalna glavobolja može se reproducirati pritiskom prsta preko okcipitalnog grebena na području tog živca. (138) Postoji nekoliko tehnika blokade velikog okcipitalnog živca pomoću ultrazvuka. Klasična tehnika distalnog bloka uključuje postavljanje sonde na gornju nugalnu liniju, dok se za noviji proksimalni pristup sonda postavlja na razinu C2, a veliki okcipitalni živac leži površno u odnosu na m. obliquus capitis inferior. (139) Uštrcavanjem lokalnog anestetika s ili bez kortikosteroida dolazi do smanjenja simptoma okcipitalne glavobolje (140), a uštrcavanjem lokalnog anestetika ili botulin toksina tipa A dolazi do smanjenja simptoma migrene. (141)

Za bolove donjeg dijela leđa se može koristiti blokada stražnje grane spinalnog živca navođena CT-om ili ultrazvukom. (142)

4.5.2 Epiduralna primjena kortikosteroida (ESI)

Epiduralni prostor je područje između dure mater i vertebralnog zida. Najčešća indikacija za ovakvu primjenu kortikosteroida je bol u leđima povezana s radikulopatijama. (143) Epiduralne steroidne injekcije mogu se administrirati različitim putevima, transforaminalnim (TF), interlaminarnim (IL) i kaudalnim. Kaudalnim putem se unose kortikosteroidi u područje sakralnog hiatusa. Tim putem je značajno manja mogućnost od duralne punkcije i neuroloških komplikacija. (144) Interlaminarnim putem se unose kortikosteroidi na svim razinama kralježnice kroz ligamentum flavum. Transforaminalnim putem se kortikosteroidi mogu unijeti ne samo na svim razinama kralježnice već i u sakralnom području. Transforaminalna ESI učinkovitija je od drugih načina primjene, ali je i najrizičnija što se tiče mogućih štetnih posljedica. (145)

4.5.3 Blokada fasetnih zglobova

Fasetni zglobovi, odnosno zigapofizealni zglobovi, parni su zglobovi stražnjeg dijela kralježnice koji povezuju i omogućavaju kretnje kralježnice. Degeneracija osteoartritisom fasetnih zglobova vezana uz degeneraciju intervertebralnih diskova je jedan od najčešćih kroničnih uzroka boli leđa. Blokada fasetnih zglobova može se koristiti u dijagnostičke i terapijske svrhe. (146) Koriste se lokalni anestetici i kortikosteroidi koji se unose pod kontrolom rendgenskog uređaja nakon provjere pozicije igle u blizini živaca pomoću unošenja kontrastnog sredstva. Rezultati nekih studija pokazuju da je ova metoda učinkovita u trećini slučajeva i da je njezino djelovanje srednje duljine. (147)

4.5.4 Blokada sakroilijakalnog zgloba

Blokadom sakroilijakalnog zgloba može se dijagnosticirati uzrok kroničnih bolova u području leđa, a može se koristiti u terapijske svrhe. Lokalni anestetici i kortikosteroidi se unose nakon provjere pozicije igle u donji dio zgloba fluoroskopom i kontrastnom tekućinom. (148)

5. ZAKLJUČAK

Kronična bol je označena svojom kompleksnošću i raznolikim, više-manje nepotpuno objašnjenim mehanizmima nastanka. Pri liječenju kronične boli bitno je primarno obratiti pozornost na prevenciju i na rano otkrivanje i liječenje kronične boli jer pokušaji liječenja samih simptoma nisu učinkoviti te imaju više nuspojava za razliku od liječenja samog uzroka. Kronična bol je subjektivna za svaku individuu pa je zato potrebna i individualizacija same terapije. Svaka metoda liječenja kronične boli nije jednako efikasna za svaku osobu, te kod nekih pacijenata mogu biti bolje reakcije na terapiju nego kod drugih. Multimodalno liječenje kronične boli postiže bolje rezultate od korištenja samo jedne metode, ali uz stalnu evaluaciju i prilagodbu tehnika. Potrebno je organizirati rad između različitih grana medicine, ne samo kako bi se liječila bol, već i kako bi se pokušao pronaći uzrok boli na koji bi se moglo utjecati. Istovremenim liječenjem različitih aspekata boli može se pružiti potpunija njega koja će omogućiti bolji životni standard samih pacijenata. Pošto je incidencija kronične boli u konstantnom porastu vezano uz produljenje životnog vijeka populacije s čime dolazi do povećanja incidencija degenerativnih stanja, bit će nužno daljnje razvijanje znanja o liječenju boli, osobito multimodalnom, odnosno multidisciplinarnom liječenju kronične boli.

ZAHVALA

Zahvaljujem se svom mentoru, prof. dr. sc. Dinku Tonkoviću, na uloženom trudu, potpori i vremenu te korisnim savjetima prilikom izrade ovog diplomskog rada. Hvala mojoj obitelji i prijateljima na bezuvjetnoj podršci i razumijevanju tijekom života i studiranja.

U Zagrebu, 2020. godine

Petra Holetić

LITERATURA

1. Astyrakaki E, Papaioannou A, Askitopoulou H. References to Anesthesia, Pain, and Analgesia in the Hippocratic Collection. *Anesthesia & Analgesia*. 2010;110(1):188–194.
2. Treede RD. The International Association for the Study of Pain definition of pain. *PAIN Reports*. 2018;3(2),e643.
3. McIntosh AM, Hall LS, Zeng Y. Genetic and environmental risk for chronic pain and the contribution of risk variants for major depressive disorder: a family-based mixed-model analysis. *PLoS Med*. 2016;13
4. Brinar V i sur. *Neurologija za medicinare*. Zagreb: Medicinska naklada; 2009
5. Judaš M i Kostović I. *Temelji neuroznanosti*, Prvo izdanje, Zagreb, Hrvatska; 1997.
6. Lawson SN, Fang X, Djouhri L. Nociceptor subtypes and their incidence in rat lumbar dorsal root ganglia (DRGs): focussing on C-polymodal nociceptors, A β -nociceptors, moderate pressure receptors and their receptive field depths. *Curr Opin Physiol*. 2019;11:125–146.
7. Kiseljak V, Persoli-Gudelj M. *O kroničnoj boli iznova*. Medicinska naklada: Zagreb; 2008
8. Hagains CE., Trevino LA, He JW, Liu H, Peng, YB. Contributions of dorsal root reflex and axonal reflex to formalin-induced inflammation. *Brain Research*. 2010;1359:90–97.
9. Li J, Simone DA, Larson AA. Windup leads to characteristics of central sensitization. *Pain*. 1999;79(1):75–82.
10. Jukić M, Majerić-Kogler V, Fingler M i sur. *Bol-uzroci i liječenje*, Zagreb: Medicinska naklada; 2011
11. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 1965;150(3699):971–979.
12. Pezerović DŽ. Noviji pogledi na nastanak boli i osvrt na teoriju kontrole ulaza bolnih signala (Gate control theory). *Acta stomatologica Croatica* [Internet]. 1987 [pristupljeno 02.02.2020.];21(2):137-146. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/105117>

13. Brown A, Weaver LC. The dark side of neuroplasticity. *Experimental Neurology*. 2012; 235(1):133–141.
14. Meng XW, Gao JL, Zuo JL, et al. Toll-like receptor-4/p38 MAPK signaling in the dorsal horn contributes to P2X4 receptor activation and BDNF over-secretion in cancer induced bone pain. *Neurosci Res*. 2017;125:37–45.
15. Christensen M, Hulsebosch C. Chronic central pain after spinal cord injury. *J Neurotrauma*. 1997;14:517–537.
16. Oatway MA, Chen Y, Bruce JC, Dekaban GA, Weaver LC. Anti-CD11d integrin antibody treatment restores normal serotonergic projections to the dorsal, intermediate, and ventral horns of the injured spinal cord. *J Neurosci*. 2005;25(3):637–647.
17. Salio C, Ferrini F, Muthuraju S, Merighi A. Presynaptic modulation of spinal nociceptive transmission by glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) [published correction appears in *J Neurosci*. 2017 Aug 30;37(35):8575-8576]. *J Neurosci*. 2014;34(41):13819–13833.
18. Wood, PL. *Neuroinflammation: Mechanisms and Management*, Totowa, New Jersey: Humana Press; 2002. 395.
19. Wall PD, Devor M. Sensory afferent impulses originate from dorsal root ganglia as well as from the periphery in normal and nerve injured rats. *Pain*. 1983;17(4):321–339.
20. Kirk, EJ. Impulses in dorsal spinal nerve rootlets in cats and rabbits arising from dorsal root ganglia isolated from the periphery. *The Journal of Comparative Neurology*. 1974;155(2):165–175.
21. Nordin M, Nyström B, Wallin U, Hagbarth, KE. Ectopic sensory discharges and paresthesiae in patients with disorders of peripheral nerves, dorsal roots and dorsal columns. *Pain*. 1984;20(3):231–245.
22. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators: Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet (London, England)*, 390(10100), 1211–1259.
23. Docking R., Fleming J., Brayne C. Epidemiology of back pain in older adults: prevalence and risk factors for back pain onset. *Rheumatology*. 2011;50:1645–1653.

24. Greenspan J, Craft R, LeResche L. Studying sex and gender differences in pain and analgesia: a consensus report. *Pain*.2007;132:S26–S45.
25. Janevic MR, McLaughlin SJ, Heapy AA, Thacker C, Piette JD. Racial and socioeconomic disparities in disabling chronic pain: findings from the Health and Retirement Study. *J Pain*.2017;18:1459–1467.
26. John U, Hanke M, Meyer C, Völzke H, Baumeister SE, Alte D. Tobacco smoking in relation to pain in a national general population survey. *Prev Med*. 2006;43:477–481.
27. Shipton EE, Shipton EA. Vitamin D deficiency and pain: clinical evidence of low levels of vitamin D and supplementation in chronic pain states. *Pain Ther*. 2015;4:67–87.
28. Fletcher D, Stamer UM, Pogatzki-Zahn E. Chronic postsurgical pain in Europe: an observational study.*Eur J Anaesthesiol*. 2015;32:725–734.
29. Bruce J, Quinlan J. Chronic post surgical pain. *Rev Pain*.2011;5:23–29.
30. Chronic Pain Has Arrived In The ICD-11 - IASP. [online] Available at: <<https://www.iasp-pain.org/PublicationsNews/NewsDetail.aspx?ItemNumber=8340>> [Accessed 14 April 2020].
31. Mills SEE, Nicolson KP, Smith BH. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *Br J Anaesth*. 2019;123(2):e273–e283.
32. Portenoy RK, Ahmed E. Cancer Pain Syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018;32(3):371–386.
33. McGreevy K, Bottros MM, Raja SN. Preventing Chronic Pain following Acute Pain: Risk Factors, Preventive Strategies, and their Efficacy. *Eur J Pain Suppl*. 2011;5(2):365–372.
34. Stubhaug A. Can opioids prevent post-operative chronic pain? *European Journal of Pain*. 2005;9:153–156.
35. Rasmussen M, Mathiesen O, Dierking G, Christensen B, Hilsted K, Larsen T, Dahl J. Multimodal analgesia with gabapentin, ketamine and dexamethasone in combination with paracetamol and ketorolac after hip arthroplasty: a preliminary study. *European Journal of Anaesthesiology*. 2010;4:324–330.
36. Task Force On Multimodal Pain Treatment Defines Terms For Chronic Pain Care - IASP. [online] Available at: <<https://www.iasp->

- pain.org/PublicationsNews/NewsDetail.aspx?ItemNumber=6981> [Accessed 1 April 2020].
37. WHO's Cancer Pain Ladder For Adults. [online] Available at: <<https://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/>> [Accessed 11 April 2020].
 38. Ballantyne JC, Kalso E, Stannard C. WHO analgesic ladder: a good concept gone astray. *BMJ*. 2016;352:i20.
 39. Hemler M, Lands WEM, Smith WL. Purification of the cyclooxygenase that forms prostaglandins. Demonstration of the two forms of iron in the holoenzyme. *J Biol Chem* 1976; 251:5575–9.
 40. Vane JR, Botting RM. Anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. *Inflamm Res*. 1998;47 Suppl 2:S78–S87.
 41. Fu JY, Masferrer JL, Seibert K, Raz A, Needleman P. The induction and suppression of prostaglandin H₂ synthase (cyclooxygenase) in human monocytes. *J. Biol. Chem*. 1990;265:16737–16740.
 42. Moncada S, Gryglewski R, Bunting S, Vane JR. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature* 1976;263:663–5.
 43. Whittle BJR, Higgs GA, Eakins KE, Moncada S, Vane JR. Selective inhibition of prostaglandin production in inflammatory exudates and gastric mucosa. *Nature* 1980;284:271–3.
 44. Whittle BJR, Vane JR. Prostanoids as regulators of gastrointestinal function. In: Johnston LR, editor. *Physiology of the Gastrointestinal Tract*, Vol. 1. 2nd ed. New York: Raven Press, 1987:143–80
 45. Harris RC, McKanna JA, Akai Y, Jacobson HR, Dubois RN, Breyer MD. Cyclooxygenase-2 is associated with the macula densa of rat kidney and increases with salt restriction. *J Clin Invest* 1994;94:2504–10.
 46. Simon, LS. Role and regulation of cyclooxygenase-2 during inflammation. *The American Journal of Medicine*. 1999;106(5):37S–42S.
 47. Wall PD, McMahon SB, Koltzenburg M. *Wall and Melzack's Textbook of Pain*. 6. izdanje. Philadelphia: Elsevier/Churchill Livingstone; 2006.
 48. *Drugs and Lactation Database (LactMed)* [Internet]. National Library of Medicine (US); Bethesda (MD): 2006. Willow Bark.
 49. Zimmermann P, Curtis N. The effect of aspirin on antibiotic susceptibility. *Expert Opin. Ther. Targets*. 2018 Nov;22(11):967-972.

50. Arif H, Aggarwal S. Salicylic Acid (Aspirin) [Updated 2019 Oct 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519032/>
51. Handa O, Takayama S, Mukai R, Suyama Y, Majima A, Fukui A, Omatsu T, Naito Y. A review of the mechanism and prophylaxis of acetyl salicylic acid-induced injury of the small intestine. *Free Radic. Res.* 2018 Dec;52(11-12):1266-1270.
52. Kristensen DM, Mazaud-Guittot S, Gaudriault P, Lesné L, Serrano T, Main KM, Jégou B. Analgesic use - prevalence, biomonitoring and endocrine and reproductive effects. *Nat Rev Endocrinol.* 2016 Jul;12(7):381-93.
53. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Acetaminophen-related hepatotoxicity. *Clin Liver Dis.* 2013 Nov;17(4):587-607.
54. Smith HS. Potential analgesic mechanisms of acetaminophen. *Pain Physician.* 2009 Jan-Feb;12(1):269-80.
55. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, Simmons DL. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2002 Oct 15;99(21):13926-31.
56. Bannwarth B, Péhourcq F. [Pharmacologic basis for using paracetamol: pharmacokinetic and pharmacodynamic issues]. *Drugs.* 2003;63 Spec No 2:5-13.
57. Wang X, Wu Q, Liu A, Anadón A, Rodríguez JL, Martínez-Larrañaga MR, Yuan Z, Martínez MA. Paracetamol: overdose-induced oxidative stress toxicity, metabolism, and protective effects of various compounds in vivo and in vitro. *Drug Metab. Rev.* 2017 Nov;49(4):395-437.
58. Rumack BH. Acetaminophen hepatotoxicity: the first 35 years. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 2002;40(1):3-20.
59. Vane JR. The fight against rheumatism: from willow bark to COX-1 sparing drugs. *J Physiol Pharmacol.* 2000;51:573–586.
60. Day RO, Graham GG, Williams KM. Pharmacokinetics of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1988;2(2):363–393.
61. Altman R, Bosch B, Brune K, Patrignani P, Young C. Advances in NSAID development: evolution of diclofenac products using pharmaceutical technology. *Drugs.* 2015;75(8):859–877.

62. Chuasuwan B, Binjesoh V, Polli JE, Zhang H, Amidon GL, Junginger HE, et al. Biowaiver monographs for immediate release solid oral dosage forms: diclofenac sodium and diclofenac potassium. *J Pharm Sci.* 2009;98(4):1206–1219.
63. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci.* 2013;16(5):821-47.
64. Sriuttha P, Sirichanchuen B, Permsuwan U. Hepatotoxicity of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Int J Hepatol.* 2018;2018
65. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Basic & Clinical Pharmacology.* 6. izdanje. New York: McGraw-Hill Medical, 2012.
66. Lucas S. The Pharmacology of Indomethacin. *Headache: The Journal of Head and Face Pain.* 2016;56(2):436–446.
67. Bushra R, Aslam N. An overview of clinical pharmacology of Ibuprofen. *Oman Med J.* 2010 Jul;25(3):155-1661.
68. Fiorucci S, Distrutti E. COXIBs, CINODs and H₂S-releasing NSAIDs: current perspectives in the development of safer non steroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Med Chem.* 2011;18(23):3494–3505.
69. Stein C, Machelska H. Modulation of peripheral sensory neurons by the immune system: implications for pain therapy. *Pharmacol. Rev.* 2011;63:860–81
70. Katritch V, Cherezov V, Stevens RC. Structure-function of the G protein-coupled receptor superfamily. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2013;53:531–556.
71. HW, Zamponi GW. Direct G protein modulation of Cav2 calcium channels. *Pharmacol. Rev.* 2006;58:837–62
72. Wang HB, Zhao B, Zhong YQ, et al. Coexpression of delta- and mu-opioid receptors in nociceptive sensory neurons. *PNAS.* 2010;107:13117–22
73. Zollner C, Stein C. Opioids. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2007;177:31–63
74. Stein C. New concepts in opioid analgesia. *Expert Opin Investig Drugs.* 2018;27(10):765–775
75. Haghjooy-Javanmard S, Ghasemi A, Laher I, Zarrin B, Dana N, Vaseghi G. Influence of morphine on TLR4/ NF- κ B signaling pathway of MCF-7 cells. *Bratisl Lek Listy.* 2018;119(4):229-233.
76. Barut GA, Tunç M, Şahin Ş, Ulus F, Sazak H. Effects of epidural morphine and levobupivacaine combination before incision and after incision and in the

- postoperative period on thoracotomy pain and stress response. *Turk J Med Sci.* 2018 Aug 16;48(4):716-723.
77. Murphy PB, Barrett MJ. Morphine. [Updated 2019 Oct 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526115/>
78. Dayer P, Desmeules J, Collart L. [Pharmacology of tramadol]. *Drugs.* 1997;53 Suppl 2:18-24.
79. Sadiq NM, Dice TJ, Mead T. Oxycodone. [Updated 2019 Sep 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482226/>
80. Noble F, Marie N. Management of Opioid Addiction With Opioid Substitution Treatments: Beyond Methadone and Buprenorphine. *Front Psychiatry.* 2018;9:742.
81. Kumar R, Viswanath O, Saadabadi A. Buprenorphine. [Updated 2020 Feb 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459126/>
82. Ramos-Matos CF, Lopez-Ojeda W. Fentanyl. [Updated 2019 Oct 3]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459275/>
83. Czapinski P, Blaszczyk B, Czuczwar SJ. Mechanisms of action of antiepileptic drugs. *Curr Top Med Chem* 2005;5(1):3–14.
84. Jensen TS. Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence. *Eur J Pain* 2002;6(Suppl A):61–8.
85. Khouzam HR. Psychopharmacology of chronic pain: a focus on antidepressants and atypical antipsychotics. *Postgrad Med.* 2016;128(3):323–330.
86. Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain.* 2010;150:573–581
87. Bair MJ, Robinson RL, Katon W, et al. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med.* 2003;163:2433–2445.
88. Jann MW, Slade JH. Antidepressant agents for the treatment of chronic pain and depression. *Pharmacotherapy.* 2007;27:1571–1587.
89. Chaki S, Fukumoto K. Potential of glutamate-based drug discovery for next generation antidepressants. *Pharmaceuticals (Basel).* 2015;8:590–606.

90. Fava M. Somatic symptoms, depression, and antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:305–307
91. Hermanns H, Hollmann MW, Stevens MF, et al. Molecular mechanisms of action of systemic lidocaine in acute and chronic pain: a narrative review. *Br J Anaesth*. 2019;123(3):335–349.
92. Tian J, Gu Y, Su D, Wu Y, Wang X. Effects of intrathecal lidocaine on hyperalgesia and allodynia following chronic constriction injury in rats. *Eur J Pain* 2009; 13: 130-7
93. Suzuki N, Hasegawa-Moriyama M, Takahashi Y, Kamikubo Y, Sakurai T, Inada E. Lidocaine attenuates the development of diabetic-induced tactile allodynia by inhibiting microglial activation. *Anesth Analg* 2011; 113: 941-6
94. Su D, Gu Y, Wang Z, Wang X. Lidocaine attenuates proinflammatory cytokine production induced by extracellular adenosine triphosphate in cultured rat microglia. *Anesth Analg* 2010; 111: 768-74
95. Risbud MV, Shapiro IM. Role of cytokines in intervertebral disc degeneration: pain and disc content. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(1):44–56.
96. Ghanavatian S, Derian A. Baclofen. [Updated 2019 Oct 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526037/>
97. Albright AL. Baclofen in the treatment of cerebral palsy. *J. Child Neurol*. 1996 Mar;11(2):77-83.
98. Gracies JM, Nance P, Elovic E, McGuire J, Simpson DM. Traditional pharmacological treatments for spasticity. Part II: General and regional treatments. *Muscle Nerve Suppl*. 1997;6:S92-120.
99. Yasaei R, Saadabadi A. Clonidine. [Updated 2019 Oct 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459124/>
100. Moore RA, Derry S, McQuay HJ, et al. Clinical effectiveness: an approach to clinical trial design more relevant to clinical practice, acknowledging the importance of individual differences. *Pain* 2010;149(2):173–6
101. Gore M, Sadosky A, Stacey BR, et al. The burden of chronic low back pain: clinical comorbidities, treatment patterns, and health care costs in usual care settings. *Spine* 2012;37(11):E668–77.

102. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc* 2010;85(3 Suppl):S3–14.
103. Gatti A, Sabato AF, Occhioni R, et al. Controlled-release oxycodone and pregabalin in the treatment of neuropathic pain: results of a multicenter Italian study. *Eur Neurol* 2009;61(3):129–37.
104. Baron R, Binder A. How neuropathic is sciatica? The mixed pain concept. *Orthopade* 2004;33(5):568–75.
105. Peloso PM, Fortin L, Beaulieu A, et al. Analgesic efficacy and safety of tramadol/ acetaminophen combination tablets (Ultracet) in treatment of chronic low back pain: a multicenter, outpatient, randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 2004;31(12):2454–63.
106. Oosterveld FG, Rasker JJ Treating arthritis with locally applied heat or cold. *Semin Arthritis Rheum.* 1994;24:82–90
107. Brosseau L, Yonge KA, Robinson V, et al. Thermotherapy for treatment of osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;2003(4):CD004522.
108. Malanga GA, Nadler SF. Nonoperative treatment of low back pain. *Mayo Clin Proc.* 1999;74:1135–1148.
109. Lehmann JF, Warren CG, Scham SM. Therapeutic heat and cold. *Clin Orthop Relat Res.* 1974;99:207–245
110. Babić-Naglić Đ. Fizikalna i rehabilitacijska medicina. Zagreb: Medicinska naklada, 2013.
111. Coutaux, A. (2017). Non-pharmacological treatments for pain relief: TENS and acupuncture. *Joint Bone Spine*, 84(6), 657–661.
112. Kalia, Y. N., Naik, A., Garrison, J., & Guy, R. H. (2004). Iontophoretic drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 56(5), 619–658.
113. Mitragotri S, Kost J. Low-frequency sonophoresis. *Advanced Drug Delivery Reviews.* 2004;56(5):589–601.
114. Nyborg WL, Carson PL, Carstensen EL, Dunn F, Miller MW, Miller DL, Thompson HE, Ziskin MC. Exposure Criteria for Medical Diagnostic Ultrasound: II. Criteria Based on All Known Mechanisms. National Council on Radiation Protection and Measurements; Bethesda Md: 2002. Report No. 140.

115. van der Windt DA, van der Heijden GJ, van den Berg SG, ter Riet G, de Winter AF, Bouter LM. Ultrasound therapy for musculoskeletal disorders: a systematic review. *Pain*. 1999;81(3):257–271.
116. Aiyer R, Noori SA, Chang KV, et al. Therapeutic Ultrasound for Chronic Pain Management in Joints: A Systematic Review [published online ahead of print, 2019 May 16]. *Pain Med*. 2019;pnz102.
117. Ratterman R, Secret J, Norwood B, Ch'ien AP. Magnet therapy: what's the attraction?. *J Am Acad Nurse Pract*. 2002;14(8):347–353.
118. Dima R, Tieppo Francio V, Towery C, Davani S. Review of Literature on Low-level Laser Therapy Benefits for Nonpharmacological Pain Control in Chronic Pain and Osteoarthritis. *Altern Ther Health Med*. 2018;24(5):8–10.
119. Khalkhal E, Razzaghi M, Rostami-Nejad M, Rezaei-Tavirani M, Heidari Beigvand H, Rezaei Tavirani M. Evaluation of Laser Effects on the Human Body After Laser Therapy. *J Lasers Med Sci*. 2020;11(1):91–97.
120. Hayden JA, van Tulder MW, Malmivaara A, Koes BW. Exercise therapy for treatment of non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(3):CD000335.
121. Bervoets DC, Luijsterburg PA, Alessie JJ, Buijs MJ, Verhagen AP. Massage therapy has short-term benefits for people with common musculoskeletal disorders compared to no treatment: a systematic review. *J Physiother*. 2015;61(3):106–116.
122. Han J., Terenius L. Neurochemical basis of acupuncture analgesia. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol*. 1982;22:193–220.
123. Johnson MI. The clinical effectiveness of acupuncture for pain relief--you can be certain of uncertainty. *Acupunct Med*. 2006;24(2):71–79.
124. Li Y, Wu F, Cheng K, Shen XY, Lao LX. Mechanisms of Acupuncture for Inflammatory Pain. *Zhen Ci Yan Jiu*. 2018;43(8):467–475.
125. Paley CA, Johnson MI. Acupuncture for the Relief of Chronic Pain: A Synthesis of Systematic Reviews. *Medicina (Kaunas)*. 2019;56(1):6.
126. Jacobson BH, Chen HC, Cashel C, Guerrero L. The effect of T'ai Chi Chuan training on balance, kinesthetic sense, and strength. *Percept Mot Skills*. 1997;84(1):27–33.

127. Kong LJ, Lauche R, Klose P, Bu JH, Yang XC, Guo CQ, Dobos G, Cheng YW. Tai Chi for Chronic Pain Conditions: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Sci Rep*. 2016 Apr 29;6:25325.
128. Crawford C, Lee C, Buckenmaier C 3rd, et al. The current state of the science for active self-care complementary and integrative medicine therapies in the management of chronic pain symptoms: lessons learned, directions for the future. *Pain Med* 2014;15(Suppl 1):S104–13.
129. Kerns RD, Sellinger J, Goodin BR. Psychological treatment of chronic pain. *Annu Rev Clin Psychol*. 2011;7:411–434.
130. Day MA, Thorn BE, Burns JW. The continuing evolution of biopsychosocial interventions for chronic pain. *J Cogn Psychother*. 2012;26(2):114–129.
131. Williams AC, Eccleston C, Morley S. Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD007407.
132. Sielski R, Rief W, Glombiewski JA. Efficacy of Biofeedback in Chronic back Pain: a Meta-Analysis. *Int J Behav Med*. 2017;24(1):25–41.
133. Kabat-Zinn J, Lipworth L, Burney R. The clinical use of mindfulness meditation for the self-regulation of chronic pain. *Journal of Behavioral Medicine*. 1985;8:163–190.
134. Hilton L, Hempel S, Ewing BA, et al. Mindfulness Meditation for Chronic Pain: Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Behav Med*. 2017;51(2):199–213.
135. Elkins G, Johnson A, Fisher W. Cognitive hypnotherapy for pain management. *Am J Clin Hypn*. 2012;54(4):294–310.
136. Wong CS, Wong SH. A new look at trigger point injections. *Anesthesiol Res Pract*. 2012;2012:492452.
137. Hong C. Myofascial Pain Therapy. *Regional Musculoskeletal Pain*. 2004;12(3):37–43.
138. Ashkenazi A, Blumenfeld A, Napchan U, et al. Peripheral nerve blocks and trigger point injections in headache management—a systematic review and suggestions for future research. *Headache*. 2010;50(6):943–952.
139. Greher M, Moriggl B, Curatolo M, Kirchmair L, Eichenberger U. Sonographic visualization and ultrasound-guided blockade of the greater occipital

- nerve: a comparison of two selective techniques confirmed by anatomical dissection. *British Journal of Anaesthesia*. 2010;104(5):637–642.
140. Ashkenazi A, Young WB. The effects of greater occipital nerve block and trigger point injection on brush allodynia and pain in migraine. *Headache*. 2005;45(4):350–354.
 141. Janis JE, Hatef DA, Reece EM, McCluskey PD, Schaub TA, Guyuron B. Neurovascular compression of the greater occipital nerve: implications for migraine headaches. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2010;126(6):1996–2001.
 142. Miyakoshi N, Shimada Y, Kasukawa Y, Saito H, Kodama H, Itoi E. Total dorsal ramus block for the treatment of chronic low back pain: a preliminary study. *Joint Bone Spine*. 2007;74(3):270–274.
 143. Gavranić A, Šimić H, Vukas D, Stanković B, Bajek G, Ledić D i sur. Epiduralne steroidne injekcije. *Medicina Fluminensis* [Internet]. 2012 [pristupljeno 13.04.2020.];48(3):302-307. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/86943>
 144. Conn A, Buenaventura R, Datta S, et al. Systematic review of caudal epidural injections in the management of chronic low back pain. *Pain Physician*. 2009;12:109Y135.
 145. Cohen SP, Bicket MC, Jamison D, Wilkinson I, Rathmell JP. Epidural steroids: a comprehensive, evidence-based review. *Reg Anesth Pain Med*. 2013;38(3):175–200.
 146. Perolat R, Kastler A, Nicot B, Pellat JM, Tahon F, Attye A, Heck O, Boubagra K, Grand S, Krainik A. Facet joint syndrome: from diagnosis to interventional management. *Insights Imaging*. 2018 Oct;9(5):773-789.
 147. Gorbach C, Schmid MR, Elfering A, Hodler J, Boos N. Therapeutic efficacy of facet joint blocks. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;186(5):1228–1233.
 148. Wu L, Varacallo M. Sacroiliac Joint Injection. [Updated 2020 Feb 13]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513245/>

ŽIVOTOPIS

Rođena sam 21.10.1995. godine u Zagrebu.

2014. godine sam maturirala u dvije srednje škole, u Prirodoslovnoj školi Vladimira Preloga, smjer prirodoslovna gimnazija i u Glazbenoj školi Blagoja Berse gdje sam završetkom stekla zvanje glazbenik violinist. Iste godine sam upisala Medicinski fakultet u Zagrebu. Tijekom studiranja sam sudjelovala u pjevačkom zboru studenata Medicinskog fakulteta "Lege artis" i u radu Medicinara, studentskog časopisa Medicinskog fakulteta, u kojemu sam u akademskoj godini 2019./2020. nosila funkciju urednice fotografije.