

# Multimodalni pristup u liječenju kronične boli

---

**Stanić, Anisa**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*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:105:479949>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-27**



*Repository / Repozitorij:*

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

**Anisa Stanić**

# **Multimodalni pristup u liječenju kronične boli**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2022.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu i terapiju boli Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod vodstvom dr. sc. Jane Kogler, dr. med i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2021./2022.

Mentorica: dr.sc. Jana Kogler, dr.med.

## POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

<b>IASP</b>	Međunarodno udruženje za liječenje boli (engl. International Association for the Study of Pain)
<b>CRPS</b>	Kompleksni regionalni bolni sindrom (engl. Complex Regional Pain Syndrome 1)
<b>ICD-11</b>	Međunarodna klasifikacija bolesti 11. revizija (engl. International Classification of Diseases 11 <sup>th</sup> Revision)
<b>SŽS</b>	središnji živčani sustav
<b>ATP</b>	adenozin-trifosfat (engl. Adenosine triphosphate)
<b>PG</b>	prostanglandin
<b>NGF</b>	faktor rasta živaca (engl. Nerve growth factor)
<b>CGRP</b>	peptid povezan s kalcitoninom (engl. Calcitonin gene-related peptide)
<b>PGE2</b>	prostanglandin E2
<b>NMDA receptor</b>	N-metil-D-aspartat receptor
<b>TNF-alfa</b>	faktor tumorske nekroze alfa (engl. Tumor necrosis factor alpha)
<b>WDR neuroni</b>	neuroni širokog spektra (engl. wide dynamic range neurons)
<b>AMPA receptor</b>	$\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolpropionska kiselina receptor
<b>PAG</b>	periakveduktalna siva tvar (engl. periaqueductal gray)
<b>IL jezgre</b>	interlaminarne jezgre talamusa
<b>VL jezgre</b>	ventrolateralne jezgre talamusa

<b>NA</b>	noradrenalin
<b>5-HT</b>	5-hidroksi triptamin; serotonin
<b>RVM</b>	rostromedijalno područje
<b>WHO</b>	Svjetska zdravstvena organizacija (engl. World Health Organization)
<b>NSAID</b>	nesteroidni antireumatski lijekovi (engl. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs)
<b>COX</b>	ciklooksigenaza
<b>TRPV</b>	vaniloidni receptor (engl. transient receptor potential vanilloid subtype)
<b>CB</b>	kanabinoidni (engl. cannabinoid)
<b>GI</b>	gastrointestinalni
<b>TCA</b>	triklički antidepresivi (engl. Tricyclic Antidepressants)
<b>SNRI</b>	blokator ponovnog unosa serotonina i noradrenalina (engl. serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor)
<b>THC</b>	tetrahidrokanabinol (engl. tetrahydrocannabinol)
<b>CBD</b>	kanabidiol (engl. cannabidiol)
<b>CDC</b>	Centar za kontrolu i prevenciju bolesti (engl. Centers for Disease Control and Prevention)
<b>CBT</b>	kognitivno-bihevioralna terapija (engl. Cognitive-Behavioural Therapy)

<b>ACT</b>	terapija prihvaćanja i posvećenosti (engl. Acceptance and commitment therapy)
<b>rTMS</b>	transkranijalna magnetna stimulacija (engl. repetitive transcranial magnetic stimulation)
<b>tDCS</b>	transkranijalna stimulacija strujom (engl. transcranial direct current stimulation)
<b>TENS</b>	transkutana električna stimulacija živaca (engl. transcutaneous electrical nerve stimulation)
<b>SCS</b>	stimulacija leđne moždine (engl. spinal cord stimulation)
<b>DBS</b>	duboka mozgovna stimulacija (engl. deep brain stimulation)
<b>PNS</b>	stimulacija perifernih živaca (engl. peripheral nerve stimulation)
<b>DNIC</b>	difuzna inhibicija nokse (engl. Diffuse noxious inhibitory control)
<b>OKP</b>	opsesivno-kompulzivni poremećaj
<b>IDDD</b>	uređaj za intratekalnu primjenu lijekova (engl. intrathecal drug delivery device)
<b>VR</b>	virtualna realnost
<b>CT</b>	kompjuterizirana tomografija

# SADRŽAJ

## SAŽETAK

## SUMMARY

1. DEFINICIJA BOLI .....	1
2. KLASIFIKACIJA BOLI.....	2
2.1. Podjela boli prema trajanju.....	2
2.1.1. Akutna bol.....	2
2.1.2. Kronična bol.....	2
3. PATOFIZIOLOGIJA BOLI.....	4
3.1. Patogenetski mehanizmi boli.....	4
3.1.1. Nociceptivna i upalna bol.....	4
3.1.2. Senzitizacija i tranzicija akutne u kroničnu bol.....	5
3.1.3. Neuropatska bol .....	6
3.1.4. Nociplastična bol .....	7
3.1.5. Mješovita bol.....	8
3.1.6. Psihogena bol.....	8
3.2. Neuroanatomija i mehanizam prijenosa bolnog osjeta.....	9
3.2.1. Transdukcija i kondukcija.....	9
3.2.2. Transmisija .....	10
3.2.3. Modulacija .....	11
3.2.4. Percepcija boli .....	12
4. KRONIČNA BOL I LIJEČENJE KRONIČNE BOLI.....	13
4.1. Biopsihosocijalna evaluacija.....	13
4.2. Multimodalni pristup u liječenju .....	14
4.3. Pregled modaliteta liječenja .....	15
4.3.1. Farmakološka terapija .....	15
4.3.1.1. NSAIDs .....	16
4.3.1.2. Paracetamol.....	16
4.3.1.3. Adjuvantni analgetici .....	17
4.3.1.4. Topikalni kapsaicin.....	17
4.3.1.5. Kanabinoidi .....	17

4.3.1.6. Opioidi.....	18
4.3.2. Nefarmakološki modaliteti.....	19
4.3.2.1. Interventne tehnike.....	20
4.3.2.1.1. Epiduralne injekcije.....	20
4.3.2.1.2. Blokovi perifernih živaca.....	20
4.3.2.1.3. Blokada fasetnih zglobova.....	21
4.3.2.1.4. Krioanalgezija i krioneuroliza.....	22
4.3.2.1.5. Radiofrekventna ablacija.....	22
4.3.2.2. Psihološke intervencije.....	23
4.3.2.2.1. CBT.....	23
4.3.2.2.2. ACT.....	24
4.3.2.3. Neuromodulacija.....	24
4.3.2.3.1. SCS.....	25
4.3.2.3.2. PNS.....	25
4.3.2.3.3. TENS.....	25
4.3.2.3.4. rTMS i tDCS.....	26
4.3.2.3.5. DBS.....	26
4.3.2.3.6. IDDD.....	27
4.3.2.4. Komplementarna i alternativna medicina.....	27
4.3.2.4.1. Tjelovježba.....	28
4.3.2.4.2. Akupunktura.....	28
4.3.2.4.3. Tai chi.....	28
4.3.2.4.4. Hipnoterapija.....	29
4.3.2.4.5. Muzikoterapija.....	29
4.3.2.4.6. VR.....	30
5. ZAKLJUČAK.....	32
6. ZAHVALE.....	33
7. LITERATURA.....	34
8. ŽIVOTOPIS.....	45



## **SAŽETAK**

**Naslov: Multimodalni pristup u liječenju kronične boli**

**Autor: Anisa Stanić**

Bol je kompleksno i vrlo subjektivno iskustvo. Procesuiranje boli je složene patofiziologije te je određeno raznolikim biološkim, psihološkim i socijalnim čimbenicima, koji su u međusobnoj interakciji i formiraju izlaznu bolnu senzaciju karakterističnu za pojedinca. Akutna bol predstavlja signal potencijalnog oštećenja tkiva i evolucijski je značajna, dok je kronična bol nesvrshodna, uzrok značajne patnje i "bolest sama za sebe". Kronična bol je naziv za širok spektar bolnih stanja koja su klasificirana u skupinu primarne ili sekundarne kronične boli. Život s kroničnom boli predstavlja teret za pojedinca i zajednicu te utječe na različite aspekte fizičkog i mentalnog zdravlja i socijalne uloge. Biopsihosocijalni model bolesti posebice je primjenjiv u kontekstu kronične boli te nalaže kako je ona rezultat ispreplitanja brojnih čimbenika, koji potom definiraju obilježja bolnog sindroma, poput intenziteta boli, psihičkog stanja, socijalnog funkcioniranja i ukupne kvalitete života bolesnika. Ovaj model polazište je za dijagnostiku i evaluaciju kroničnog bolnog stanja i pacijenta u cijelosti te susljedno formiranje individualiziranog terapijskog pristupa. S obzirom na kompleksnost kroničnog bolnog sindroma, njegovo liječenje je multimodalno. Dostupne su različite farmakološke i nefarmakološke metode liječenja koje je moguće kombinirati i prilagoditi ovisno o specifičnim pacijentovim potrebama. Povrh kontrole intenziteta boli, posebice je značajno obratiti pažnju na psihosocijalne faktore i intervenirati s ciljem osiguranja optimalnog funkcioniranja i vođenja kvalitetnog života usprkos kroničnoj boli.

Cilj ovog preglednog rada bio je izložiti suvremenu definiciju, klasifikaciju i patofiziologiju boli, opisati pristup u dijagnostici i liječenju kronične boli te prikazati pojedine modalitete liječenja.

**KLJUČNE RIJEČI:** kronična bol, biopsihosocijalni model, multimodalno liječenje, farmakološke metode, nefarmakološke metode

## **SUMMARY**

**Title: Multimodal approach in chronic pain treatment**

**Author: Anisa Stanić**

Pain is a complex and highly subjective experience. Pain processing is pathophysiologically complex and is determined by various biological, psychological, and social factors, that reciprocally interact and form a pain sensation characteristic of the individual. Acute pain is a signal of potential tissue damage and is evolutionary important, while chronic pain doesn't serve a purpose, represents a great deal of suffering, and is considered "a disease in its own right". Chronic pain is a term that encompasses a wide range of painful conditions that are classified either as primary or secondary chronic pain. Living with chronic pain is a burden to the individual and the community, and affects different aspects of physical and mental health, as well as social roles. The biopsychosocial model of disease is particularly applicable to chronic pain and recognizes that it is the result of interaction of many factors that then define the characteristics of a pain syndrome, such as pain intensity, mental state, social functioning, and overall quality of life. This model is a starting point for the diagnostics and evaluation of a chronic pain condition and the patient as a whole, and the consequent formation of an individualized therapeutic approach. Considering the complexity of a chronic pain syndrome, its treatment has to be multimodal. There is a variety of pharmacological and non-pharmacological options that can be combined and adjusted according to specific patient needs. Besides the control of pain intensity, it is especially important to address psychosocial factors and intervene in order to provide optimal functioning and quality of life despite chronic pain.

The purpose of this review was to present the contemporary definition, classification, and pathophysiology of pain, as well as to describe the diagnosis, general treatment and treatment modalities of chronic pain.

**KEY WORDS:** chronic pain, biopsychosocial model, multimodal treatment, pharmacological methods, non-pharmacological methods

## 1. DEFINICIJA BOLI

Prema najrecentnijoj IASP definiciji boli prihvaćenoj 2020. godine., bol je definirana kao “neugodno osjetilno i emocionalno iskustvo povezano sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva ili nalik onom povezanim s njim”, a uz definiciju napravljene su i izmjene 6 pratećih bilješki koje ju nadopunjuju.(1) Ta definicija je revidirana verzija dosadašnje definicije iz 1979. godine, koja je glasila: “Bol je neugodno osjetilno i emocionalno iskustvo povezano sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva, ili opisano u smislu takvog oštećenja”.(2) Novom definicijom prošireno je poimanje boli te se nastoje uključiti bolna stanja različitih etiologija i mehanizama, a u skladu sa suvremenim znanstvenim spoznajama. Pojašnjeno, bol je multidimenzionalna- za doživljaj boli nije dovoljno postojeće ili potencijalno organsko oštećenje ili podražaj nociceptora, ona je posljedica dinamične interakcije bioloških, psiholoških i socijalnih faktora, očekivanja, pažnje, raspoloženja i trenutnog fiziološkog stanja.(3) Možemo ju smatrati “biopsihosocijalnom percepcijom”.(4) Štoviše, potrebno je naglasiti razliku između nocicepcije i percepcije boli. Dok je nocicepcija definirana kao “neuralno kodiranje noksičnog podražaja”,(1) bol je veoma subjektivno iskustvo i rezultat integracije multiplih čimbenika. Nocicepciju ne mora nužno pratiti bol,(5) a bol može postojati i bez nocicepcije, kao bolest sama za sebe.(6) Naime, danas je poznato kako se određene kronične boli mogu javiti bez evidentnog organskog oštećenja ili podražaja nociceptora, odnosno kao rezultat disfunkcije nociceptivnog sustava, kao što je to slučaj kod fibromialgije ili CRPS 1,(7) koje su prema najnovijoj ICD-11 klasifikaciji kronične boli svrstane u kategoriju “kronične primarne boli”,(8) a koje mehanistički odgovaraju relativno novom patofiziološkom terminu “nociplastična bol”.(7)

## **2. KLASIFIKACIJA BOLI**

Postoje razne klasifikacije boli i konstantna potreba za nadopunom i razvijanjem uniformne terminologije u području boli. U kliničkoj praksi, klasifikacije je često nužno kombinirati radi adekvatne evaluacije boli i cjelovitog pristupa pacijentu.(9) Najčešće bol dijelimo prema trajanju i patofiziologiji, a dodatno ju možemo klasificirati prema anatomske lokaciji, intenzitetu i etiologiji.(9)

### **2.1. Podjela boli prema trajanju**

Prema trajanju, bol temeljno može biti akutna i kronična, a dodatno postoje i podjele prema temporalnim uzorcima pa govorimo primjerice o epizodičnoj, rekurentnoj ili konstantnoj boli. (10)

#### **2.1.1. Akutna bol**

Akutna bol je bol koja se povlači nakon 3-6 mjeseci.(9) To je dinamično psihofiziološko iskustvo(11) povezano s akutnom bolesti ili ozljedom, uglavnom je proporcionalna oštećenju tkiva i ima protektivnu ulogu. Signalizira potencijalno oštećenje te uzrokuje refleksno ili svjesno izbjegavanje daljnjeg oštećenja tkiva.(12) Primjeri stanja koja rezultiraju akutnom boli su razne ozljede, upale, bol prilikom infarkta miokarda i postoperativna bol. Akutna bol većinom nestaje s rezolucijom upale ili ozljede, međutim ukoliko se na vrijeme ne prepozna i adekvatno ne evaluira i liječi, posredovanjem kompleksnih patofizioloških mehanizama postoji opasnost prelaska akutne u kroničnu bol.(13)

#### **2.1.2. Kronična bol**

Kronična bol nije posve jasno specificirana i može se različito interpretirati, ali najčešće je definirana kao bol koja perzistira ili recidivira dulje od 3 mjeseca, premda je ta vremenska granica arbitrarna.(6) Dodatno, možemo reći i da je to bol koja traje dulje od

očekivanog vremena cijeljenja tkiva i shodno tome, ona više nema zaštitnu ulogu, već postaje značajan uzrok patnje i teret, kako za pojedinca, tako i za zajednicu.(6,14,15) Kronična bol je krovni pojam za brojna stanja(6) te je multifaktorijalna(11,16) i izuzetno kompleksna što se tiče patofiziologije i susljednog liječenja.(17) Kao rezultat interdisciplinarnе suradnje IASP, kronična bol je prvi put sistematski reprezentirana u najnovijoj ICD-11 klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije,(6) koja je prihvaćena 2019.godine, a stupila na snagu u siječnju 2022.godine.(18) Temeljna podjela je na kroničnu primarnu bol i kroničnu sekundarnu bol. Kronična primarna bol je novi koncept, koji označava bol kao zasebnu bolest, odnosno vodeći ili jedini uzrok traženja medicinske pomoći,(8) a mogući patofiziološki mehanizam u podlozi je tzv. nociplastični.(7) Kronična primarna bol obuhvaća različita bolna stanja nejasne etiologije i bez evidentnog organskog oštećenja ili nocicepcije, a koja uzrokuju značajnu patnju, kao što su fibromialgija, IBS i nespecifična bol u leđima.(8) Prethodno su bili opisivani kao funkcionalni, nespecifični ili somatoformni bolni sindromi, međutim potrebno je naglasiti da je primarna bol multifaktorijalna i nije jednostavno dijagnoza isključenja.(8) S druge strane, sekundarna kronična bol barem incijalno se prezentira kao simptom neke druge bolesti, a kasnije i sama po sebi potencira bolno stanje i postaje samostalna tegoba. Može biti maligne ili nemaligne etiologije.(6) Maligna bol je bol povezana s prisustvom ili terapijom maligne bolesti, dok pod nemalignu bol svrstavamo primjerice neuropatsku bol, bol povezanu s reumatoidnim artritismom i kroničnu postoperativnu bol.(6) Ova nova klasifikacija adekvatno kategorizira i destigmatizira pojedina bolna stanja te pruža okvir za znanstvena i epidemiološka istraživanja, bolji dijagnostički i terapijski pristup pacijentu te usmjerivanje financija zdravstvenog sustava.(6)

### **3. PATOFIZIOLOGIJA BOLI**

Premda počesto postoji prisutnost više patogenetskih mehanizama u određenom bolnom stanju, radi didaktičnih razloga bol temeljno dijelimo na 3 patogenetska tipa- nociceptivnu(i upalnu), neuropatsku i nociplastičnu, a dodatno na mješovitu i psihogenu.

#### **3.1. Patogenetski mehanizmi boli**

##### **3.1.1. Nociceptivna i upalna bol**

Nociceptivna bol je bol koja nastaje stimulacijom nociceptora mehaničkim, kemijskim ili termalnim stimulusom, a bez oštećenja tkiva.(12) Nociceptori su slobodni živčani završetci A-delta i C vlakana pseudounipolarnih stanica (primarnog neurona puta za prijenos boli), koji detektiraju noksične podražaje visokog intenziteta, prevode ih u električni signal i prenose u SŽS. Nociceptore nalazimo u raznim tkivima te zato nociceptivnu bol dodatno dijelimo na somatsku i visceralnu.(19) Somatska bol može biti površinska (iz kože i potkožja) te dubinska (iz mišića i zglobova). Visceralna bol potječe iz unutrašnjih organa, koji sadržavaju uglavnom malobrojna C vlakna.(20) Ta bol se teško lokalizira, a zbog prekapčanja tih vlakana i somatskih vlakana s kože u isti segment leđne moždine ("viscerosomatska konvergencija"), nastaje tzv. odražena bol, koja se projicira na površinu tijela, udaljeno od položaja bolnog organa.(12) Tako se primjerice srčana bol projicira u rame ili donju čeljust.

Podvrsta nociceptivne boli je upalna ili neuroplastična bol.(12) Ona za razliku od jednostavne nociceptivne boli nastaje ozljedom tkiva, kada se iz upalnih i oštećenih stanica oslobađaju medijatori, tzv.algogene ili upalne tvari,(19) koji direktno aktiviraju nociceptore ili ih senzitiviraju te im tako snižavaju prag podražaja, prolazno ili trajno, dovodeći do hiperalgezije i/ili alodinije.(12) Hiperlgezija je klinički fenomen pojačane bolnosti kao reakcija na stimulus koji uzrokuje bol, dok alodinija znači pojavu boli kao odgovor na stimulus koji inače ne uzrokuje bol (npr. dodir).(1) Dakle, postoji distinkcija između jednostavnog podraživanja nociceptora određenim stimulusom, što je nociceptivna bol i podraživanja nociceptora tvarima koje se oslobađaju zbog oštećenja

tkiva, što nazivamo upalnom ili neuroplastičnom boli. Razlikujemo upalne aktivatore i senzibilizatore te ranu i kasnu senzitivizaciju.(12) Rana je ona kod akutne boli, dok je kasna ustvari jedan od mehanizama u podlozi kronične boli.

### **3.1.2. Senzitivizacija i tranzicija akutne u kroničnu bol**

Senzitivizacija označava pojačani odgovor nociceptivnih neurona na nokslični stimulus ili pak pojavu odgovora na stimulus koji je ispod normalnog praga podražaja, a klinički se očituje hiperalgezijom ili alodinijom.(1) Prilikom oštećenja tkiva, primjerice kod operativnog zahvata, iz oštećenih i upalnih stanica oslobađaju se razne tvari, kao što su vodikovi i kalijevi ioni, ATP, histamin, bradikinin, prostaglandini i citokini.(12) Te tvari dijelimo na aktivatore (vodikovi ioni, ATP), koji izravno stimuliraju nociceptore te senzibilizatore (PG), koji smanjuju prag podražaja nociceptora, odnosno senzitiviziraju ih.(12) Senzitivizirani nociceptori također pridonose ovom procesu lučenjem neuropeptida poput tvari P, NGF i CGRP, potičući neurogenu upalu.(12) Senzibilizacija se odvija periferno (na razini primarnog nociceptivnog neurona) te centralno (u leđnoj moždini i supraspinalno).(12) Zajednički nazivnik svih oblika senzitivizacije je pojačan, abnormalan odgovor i hiperekscitabilnost bolnog sustava. Može biti rana, prolazna i zapravo protektivna(21), međutim ukoliko upala potraje, senzitivizacija postaje trajna i akutna bol prelazi u kroničnu. Rana senzitivizacija na periferiji nastaje vezanjem različitih senzibilizatora, poput PGE<sub>2</sub>, za nociceptore te susljednom fosforilacijom receptora i kanala na nociceptorima, čime im se smanjuje prag podražaja.(12) Centralno (u dorzalnom rogu leđne moždine), zbog povećane aktivnosti senzitiviziranih primarnih neurona, dolazi do pojačanog otpuštanja tvari P i glutamata, čime se aktiviraju dotad dormantni NMDA receptori na sekundarnim neuronima te dolazi do pojačanog utoka Ca<sup>2+</sup>, poticanja signalne kaskade i fosforilacije receptora i kanala na sekundarnim neuronima, analogno procesu na periferiji.(12) Ove promjene su posttranslacijske i reverzibilne po saniranju upale.(13) S druge strane, kasna senzitivizacija, kao rezultat dugotrajne upale i lučenja medijatora poput NGF i TNF-alfa iz upalnih stanica i nociceptivnih neurona, uključuje neuroplastične promjene, odnosno promjene fenotipa neurona. To znači da dolazi do aktivacije gena i pojačane sinteze novih receptora i

kanala, s posljedičnim sniženim pragom podražaja, kako na perifernim neuronima, tako i centralno.(12) Osim sinteze novih receptora, na razini dorzalnog roga značajnu ulogu u kronifikaciji boli igraju i NMDA receptori i glija stanice.(13) Kao što je ranije naznačeno, NMDA receptori su inaktivni, sve dok ih ne aktiviraju pojačani impulsi primarnih neurona. Ekscesivnom ekspresijom i aktivacijom NMDA receptora i utokom  $Ca^{2+}$  dolazi do “wind-up” fenomena u WDR (“wide range”) neuronima, čime oni pojačano reagiraju na noksične i na A-beta (ne-noksične) impulse, što rezultira hiperalgezijom i alodinijom (kod neuropatske boli).(13,21) Glija stanice se aktiviraju posljedično produljenim nociceptivnim impulsima te luče razne kemijske medijatore koji dovode do sinteze kanala i receptora i posljedične hiperekscitabilnosti i centralne senzitivacije.(13) Još neki od mehanizama koji pridonose razvoju kronične boli su i disregulacija descendnog sustava modulacije(22) i specifična strukturalna i funkcionalna organizacija neuromatriksa kao predispozicija za kronifikaciju akutne boli(23,24), a i sama kronična bol dodatno mijenja neurokemiju i strukturu mozga(21), što potencira začarani krug. Osim navedenih bioloških procesa, studije su pokazale da postoje različiti biopsihosocijalni rizični čimbenici koji mogu predvidjeti razvoj kronične postoperativne boli.(24) Neki od njih su dob, ženski spol, pušenje, pretilost, strah i anksioznost, depresija, katastrofiziranje, stupanj edukacije te tip operacije.(24) Ovi podatci su značajni zbog identifikacije pacijenata pod rizikom, modifikacije čimbenika rizika i potencijalne prevencije kronifikacije akutne postoperativne boli.(24) Bitno je naglasiti da je ovdje opisan razvoj kronične boli kao posljedica oštećenja tkiva, odnosno nociceptivne i upalne boli, što je samo jedan od patogenetskih oblika. Kronična bol je multifaktorijska i u genezi i u naravi te postoje brojni mogući okidači i oblici, povrh nocicepcije.

### **3.1.3. Neuropatska bol**

Prema IASP definiciji, neuropatska bol je bol nastala lezijom ili zbog bolesti somatosenzornog sustava.(1) Klinički je obilježena palećom, trgajućom boli, praćena alodinijom, hiperalgezijom, disestezijama, parestezijama te često uz osjetni i autonomni deficit.(19) Za razliku od nociceptivne boli, ovdje izostaje transdukcija podražaja (tj.prevođenje nociceptivnog stimulusa u akcijski potencijal).(21) Dijelimo ju na centralnu



i perifernu,(19) ovisno o mjestu zahvaćenosti struktura. Centralna neuropatska bol nastaje oštećenjem leđne moždine, moždanog debla i talamusa, primjerice nakon moždanog udara ili kao posljedica multiple skleroze.(19) Mehanistički se tumači deafferentacijskim hipersenzibilitetom- gubitkom normalnog “inputa” oštećenih neurona, preostali neuroni postaju pretjerano aktivni.(19) S druge strane, primjer periferne neuropatske boli su neuralgije živaca ili dijabetička neuropatija.(12) Mehanizme koji dovode do nastanka periferne neuropatske boli dijelimo na periferne i centralne. Periferno je značajno formiranje efapsi, odnosno preskakanje impulsa s jednog aksona na drugi, izvan sinapsi, čime i neoštećena vlakna postaju aktivna.(19,25) Nadalje, nakon oštećenja živca, aktiviraju se upalne stanice, Schwannove stanice te oštećena vlakna, koji luče razne medijatore poput NGF, TNF-alfa i drugih citokina.(12) Oni podupiru upalu, aktiviraju i potiču stvaranje novih kanala ( $\text{Na}^+$  i  $\text{Ca}^{2+}$ ) i receptora na oštećenim i neoštećenim vlaknima koja se potom spontano, tj. ektopično aktiviraju.(12,19,21) Osim toga, neuropatsku bol podržava i aktivnost simpatikusa kroz vezanje na alfa-receptore duž vlakana, urastanje simpatičkih završetaka u dorzalni spinalni ganglij te kroz formiranje efapsi (poveznica) s ozljeđenim vlaknima.(12) Centralno, pojačana aktivnost ozljeđenih i neozljeđenih neurona potiče fosforilaciju i sintezu receptora i kanala na sekundarnim neuronima, uzrokujući centralnu senzitivaciju, analogno procesima neuroplastične boli.(12) Dodatno, stvaranje komunikacija A-beta vlakana (koja prenose ne-noksične podražaje) sa sekundarnim nociceptivnim neuronima (tzv. “sprouting”), “fenotipski switch” ne-nociceptivnih neurona, aktivacija glija stanica koje luče kemijske medijatore, apoptoza inhibicijskih interneurona (djelovanjem TNF-alfa iz glija stanica i zbog glutamatne ekscitotoksičnosti) te abnormalna aktivnost supraspinalnih silaznih inhibitornih puteva, također doprinose centralnoj senzitivaciji i posljedičnoj alodiniji i hiperalgeziji.(12,20,25)

#### **3.1.4. Nociplastična bol**

Nociplastična bol je definirana kao bol koja proizlazi iz abnormalne nocicepcije, unatoč tome što nije evidentiran podražaj nociceptora, oštećenje tkiva ili oštećenje somatosenzornog sustava.(1) U literaturi se još neprecizno(26) naziva i “centraliziranom boli” ili “centralnom senzitivacijom”,(14) a 2017.godine IASP je prihvatio “nociplastičnu

bol” kao novi mehanistički deskriptor boli. Dakle, riječ je o mehanizmu boli koja nije niti nociceptivna niti neuropatska, već postoji disfunkcija sustava boli, premda se može pojaviti simultano s ostalim tipovima boli.(7,27,28) Etiologija je multifaktorijalna- riječ je o kombinaciji biopsihosocijalnih čimbenika, sa ili bez određenog okidača koji pokreće bolest.(7) Nisu u potpunosti jasni mehanizmi ovog tipa boli, međutim smatra se da su u patogenetskoj podlozi periferna i centralna senzitivacija te abnormalna modulacija boli, a slikovnim prikazima mozga pokazane su funkcionalne i strukturne promjene dijelova mozga uključenih u obradu boli.(7) Nociplastična bol kao mehanizam komplementarna je dijagnostičkoj kategoriji primarne boli, u koju spadaju fibromialgija, određeni tipovi glavobolja i visceralne boli(26) međutim potrebno je naglasiti da ona nije jedini mehanizam u podlozi ovih stanja.(28) Nociplastična bol klinički se očituje difuznom boli, hiperalgezijom, alodinijom te dodatnim simptomima kao što su umor, poremećaji spavanja, pamćenja i raspoloženja.(7) Osim toga, postoje i dijagnostički kriteriji za prepoznavanje nociplastičnih sindroma.(27)

### **3.1.5. Mješovita bol**

Mješovita bol može se definirati kao preklapanje više poznatih mehanizama boli (nociceptivne, neuropatske i nociplastične), a može biti akutna ili kronična.(29) Evidentno je da u određenim bolnim stanjima kao što su karcinomska bol, bol u leđima i bol u osteoartritisu postoji ispreplitanje više patogenetskih mehanizama, što ima značajne terapijske implikacije.(29) Iako ne postoji kao službeni pojam u IASP terminologiji, spominje se u literaturi(7,11,29–31) i prepoznata je od strane kliničara i istraživača.(29) Mehanizmi mješovite boli nisu jasni, a dijagnostika se temelji prvenstveno na kliničkoj procjeni.(32)

### **3.1.6. Psihogeni bol**

Psihogeni bol je pojam koji se spominje u literaturi(19,30,31) međutim, kao i mješovita bol, nije službeni pojam IASP terminologije te neki smatraju da je opsoletan pojam.(31)

Nedavna sistematska analiza studija koje spominju psihogenu bol(31) pokazala je da se opis psihogene boli u mnogim svojim karakteristikama preklapa s nociplastičnom boli te autori zaključuju da je pojam psihogene bol danas zamijenjen nociplastičnom. Ipak, autori naglašavaju da mnogi smatraju da je psihogena bol pokrenuta prvenstveno psihološkim uzrocima (npr. depresijom, tjeskobom) i da je riječ o zasebnom mehanizmu,(31) dok je za nociplastičnu bol poznato da je ipak multifaktorijalne etiologije.(7)

### **3.2. Neuroanatomija i mehanizam prijenosa bolnog osjeta**

Zabilježba i prijenos bolnog podražaja odvija se kroz kompleksne procese i uključuje brojne neuroanatomske strukture. Premda je percepcija boli individualna, dinamična i podložna neuroplastičnoj modifikaciji, ipak postoji općenita organizacija bolnog sustava. Kao što je prethodno naglašeno, u patogenezi boli nije uvijek nužna nocicepcija i određeni koraci se mogu preskočiti (primjerice kod neuropatske boli), međutim osnovni mehanizam prijenosa i doživljaja boli, onda kada postoji nociceptivni podražaj, možemo sistematično podijeliti u 4 temeljna procesa: transdukcija(i kondukcija), transmisija, modulacija i percepcija.(12,21)

#### **3.2.1. Transdukcija i kondukcija**

Transdukcija je pretvaranje podražaja nociceptora u akcijski potencijal, a kondukcija prijenos tog akcijskog potencijala do sekundarnog neurona u dorzalnom rogu kralježnične moždine.(12) Ovi procesi su sastavni dio nocicepcije, ali ne i konačnog doživljaja boli, koji je integrativan proces, a može nastati i bez nocicepcije. Nociceptori su slobodni živčani završetci vlakana (aksona) primarnih osjetnih neurona, čija tijela se nalaze u dorzalnim spinalnim ganglijima za osjet iz područja tijela te u trigeminalnom gangliju za osjet iz područja lica.(12) Postoje dvije temeljne vrste vlakana koja prenose osjet boli- mijelinizirana A-delta i nemijelinizirana C vlakna.(12,19) A-delta prenose brzu, fazičku, jasno lokaliziranu bol, dok C vlakna prenose sporu, toničku, slabo lokaliziranu bol.(12,19) Nociceptori sadrže brojne receptore, koji su kationski kanali te se otvaraju na razne

podražaje- mehaničke, termalne i kemijske.(12) Razlikujemo unimodalne i polimodalne nociceptore, ovisno o broju i tipu receptora koje sadrže.(12) A-delta vlakna većinom reagiraju na brze termalne i mehaničke podražaje, dok C vlakna reagiraju na kemijske te dugotrajne termalne i mehaničke podražaje.(33) Dodatno, postoje i "silent" nociceptori, visokog praga podražaja, koji se većinom nalaze u visceralnim strukturama i ostaju u dormantnom stanju, sve dok ih kemijski medijatori ne senzitiviraju.(20) Otvaranjem kationskih kanala na nociceptorima, razvija se depolarizacija i nastaje akcijski potencijal te kreće kondukcija prema dorzalnog rogu kralježnične moždine.(12)

### **3.2.2. Transmisija**

Transmisija je prekapčanje centralnih završetaka primarnih neurona na sekundarne neurone i daljnji prijenos impulsa u više centre, izravno ili posredno preko interneurona.(12) Postoje dvije vrste sekundarnih neurona- specifični, koji primaju samo bolni input i tzv. WDR ("wide-range"), odnosno neuroni širokog spektra, koji osim bolnih senzacija primaju "input" i A-beta vlakana, glija stanica i visceralnih vlakana.(12,21,34) Nakon što centralni završetak primarnog neurona iz stražnjeg korijena uđe u leđnu moždinu, on prvo putuje u tzv. Lissaeurovom traktu nekoliko segmenata te se tek tada prekopča na sekundarni neuron u odgovarajućoj Rexedovoj lamini (sloju sive tvari) u stražnjem rogu leđne moždine.(19) Glavni neurotransmiteri koje izlučuju centralna A-delta vlakna su glutamat i aspartat, a vežu se za AMPA i NMDA (ukoliko su aktivni) receptore.(19) C vlakna pretežno izlučuju glutamat i tvar P.(19,33) Nakon vezanja neurotransmitera za receptor sekundarnog neurona u lamini dorzalnog roga (odnosno nucl.spinalis n.trigemini), vlakna sekundarnih neurona križaju stranu te ulaze u lateralni spinothalamički (odnosno trigeminotalamički za područje glave) trakt.(19,21,34) Kao što postoji periferna organizacija brze i spore boli, tako i centralno postoji ta distinkcija. Unutar spinothalamičkog trakta postoji neospinothalamički put, koji prenosi brzu bol te paleospinothalamički, koji prenosi sporu bol.(19,33) Neospinothalamički put pretežno završava u ventrobazalnom kompleksu talamusa, a potom u somatosenzornoj kori u postcentralnoj vijugi te je odgovoran za senzornu diskriminaciju i detekciju svojstava boli.(33) Paleospinothalamički put (spinoretikularni, spinoretikulotalamički,

spinomezencefalički) stvara multiple sinapse u retikularnoj formaciji moždanog debla, tektumu mezencefalona, PAG, parabrahijalnim jezgrama te preko njih šalje projekcije u IL i VL jezgre talamusa, hipotalamus, limbički sustav, prefrontalni korteks te druge subkortikalne i kortikalne (inzula, cingularni korteks) strukture.(12,21,34) Upravo zbog kompleksnosti polisinaptičkog "C puta", sporu vrstu boli teško je lokalizirati i taj put odgovoran je za afektivnu, vegetativnu, kognitivnu i motivacijsku komponentu boli.(12,33,34)

### **3.2.3. Modulacija**

Modulacija boli odnosi se na smanjenje ili pojačanje transmisije boli i susljednu modifikaciju percepcije boli.(22) Ona se odvija na više razina. Na razini dorzalnog roga, konvergencijom vlakana za prijenos boli i A-beta vlakana koja prenose osjet dodira, vibracije i blage topline na WDR sekundarne neurone, može doći do potiskivanja bolnog "inputa".(12) Naziva se još i segmentalna inhibicija ili "gate theory", tj. "teorija ulaza" Walla i Melzacka.(35) Originalna teorija nalaže kako aktivacijom inhibitornih interneurona putem A-beta vlakana, dolazi do inhibicije okidanja sekundarnih projekcijskih neurona. Praktičan primjer ovog fenomena je trljanje mjesta udarca, što smanjuje osjet boli, odnosno prema teoriji ulaza "zatvara vrata" prolasku bolnog podražaja. Osim toga, poznato je da je u stanjima velikog stresa smanjen osjet boli, fenomen poznat kao "stresna analgezija".(12) U tom slučaju značajnu ulogu igra sustav endogene analgezije, koji se aktivira polisinaptičkim projekcijama spinotalamičkog puta i signalima iz viših kortikalnih i subkortikalnih moždanih centara.(19,22,33) Riječ je o descendentnom NA, 5-HT sustavu i endogenom opioidnom sustavu enkefalina, endorfina i dinorfina.(19) Silazni NA i 5-HT sustav iz jezgri kao što su locus coeruleus i retikularne jezgre moždanog debla, moduliraju prijenos boli na razini dorzalnog roga preko inhibicijskih interneurona ili pak izravno pre- i postsinaptički na primarnom i sekundarnom neuronu.(19) Nadalje, endogeni opioidi koji se sintetiziraju supraspinalno u PAG, periventrikularnoj sivoj tvari u hipotalamusu, amigdalama te u interneuronima dorzalnog roga moduliraju osjet boli na svim razinama- u mozgu i dorzalnog rogu, pre- i postsinaptički.(12,19,33) Ovim mehanizmima sprječava se transmisija nocicepcije (i modulira percepcija boli) i također

pridonose mehanizmu "teorije ulaza".(35) Značajno je naglasiti da modulacija ne znači nužno inhibicija- poznato je da u RVM području retikularne formacije postoji više vrsta projekcijskih neurona- tzv. "on", "off" i neutralni neuroni, koji ovisno o "inputu" viših centara (konkretno PAG) mogu inhibirati ili pak facilitirati bolne senzacije, dovodeći do hiperalgezije.(21,34) U širem smislu, modulacija uključuje i perifernu i centralnu senzitivaciju (prolazne ili neuroplastične promjene živčanih struktura) te spoznajne procese koji dovode do promijenjene percepcije boli.(12,21,36)

#### **3.2.4. Percepcija boli**

Poznato je da ljudi različito interpretiraju i doživljavaju bol, ovisno o kontekstu, individualnoj izdržljivosti, očekivanjima, odgoju, kulturi, trenutnom fiziološkom i afektivnom stanju. Ono što u konačnici "izlazi" kao jedinstvena percepcija boli rezultat je integracije prethodno opisane nocicepcije (ukoliko postoji), modulacije te kognitivnih, emocionalnih i brojnih drugih procesa, u koje je uključeno više dijelova mozga. Ovo se tumači teorijom "neuromatriksa" dr. Ronalda Melzacka.(35) Neuromatriks je naziv za neuralnu mrežu u mozgu koja proizvodi jedinstvenu senzaciju boli i moguće ju je pokrenuti i modificirati različitim podražajima, od same nocicepcije pa do kognitivnih i afektivnih procesa. Ta mreža je individualna za svakog čovjeka, djelomice određena genetikom, a opet dinamična i promjenjiva. Može se zaključiti da je komplementarna biopsihosocijalnom modelu boli, odnosno konceptu koji definira multiple odrednice fenomena boli. Jednostavnije rečeno- svatko posjeduje vlastiti doživljaj boli, koji se može javiti i sam od sebe (bez nociceptivnog podražaja), a ovisi o dinamičnoj strukturi i funkcionalnoj organizaciji njihovog živčanog sustava, tj. neuromatriksa. Dodatno, slikovnim i funkcionalnim snimanjem mozga identificirane su strukture koje se aktiviraju tijekom obrade bolnih signala, a neke od njih su: primarni i sekundarni somatosenzorni korteks, talamus, prednji cingularni korteks, prefrontalni korteks, inzula i amigdala, što samo potvrđuje prisustvo multiplih, heterogenih procesa u percepciji iskustva boli.(13,22)

#### **4. KRONIČNA BOL I LIJEČENJE KRONIČNE BOLI**

Živjeti s kroničnom boli znači živjeti s kompleksnim sindromom koji utječe na pojedinca, ali i na njegovu obitelj, socijalno i radno okruženje te na zdravstveni sustav.(37) Kronična bol značajno umanjuje kvalitetu života bolesnika kroz negativan utjecaj na njegovo fizičko i mentalno zdravlje, obavljanje dnevnih aktivnosti, profesionalnu sposobnost, obiteljske i socijalne odnose, a povezana je i s povećanim rizikom za preuranjenu smrt i razvojem demencije u starijih osoba,(37,38) pogoršanjem kognitivnih funkcija(39) te s povećanim rizikom za suicid.(40) Zaključujemo da problemi kroničnog bolnog sindroma nadilaze samu percepciju, odnosno senzaciju boli. Pojednostavljeno, obilježje kronične boli nije samo neugodna senzorička komponenta, već i emocionalne i bihevioralne reakcije, koje se još međusobno potenciraju. Osim toga, biopsihosocijalni model boli nalaže da je kronično bolno stanje posljedica dinamične i recipročne interakcije bioloških, psiholoških i socijalnih čimbenika.(3) Riječ je o integrativnom procesu u kojem različiti rizični i protektivni faktori oblikuju subjektivni doživljaj boli, reakcije, ponašanje, emocionalno stanje te tako utječu na zdravlje i kvalitetu života. Primjerice, depresija, tjeskoba, socijalna izolacija i poremećaji spavanja se vrlo često pojavljuju kao sekundarna reakcija na bol, ali su i prediktori za razvoj i/ili potenciranje perzistentne boli te ostalih negativnih obilježja i ishoda tog stanja.(3,37) Shodno tome, s ciljem prevencije i liječenja bolnog sindroma (koji uključuje samu senzaciju boli, ali i psihosocijalne varijable), moramo uzeti u obzir sve vidljive protektivne i rizične čimbenike i komorbiditete te ih nastojati modificirati.

##### **4.1. Biopsihosocijalna evaluacija**

Prilikom prvog susreta s pacijentom potrebno je provesti komprehenzivnu evaluaciju bolnog stanja uzimanjem detaljne anamneze (uključujući i podatke o utjecaju boli na kvalitetu života pacijenta, očekivanjima, stavovima, stupnju potpore okoline, procjenu tipa osobnosti), provođenjem fizikalnog pregleda i dodatnih dijagnostičkih metoda (prema indikaciji) te psihološkom procjenom i probirom na mentalne bolesti, koje su čest komorbiditet kronične boli.(41,42) Kao dodatna pomoć u dijagnostici na raspolaganju su validirani standardizirani upitnici i ljestvice, koji određuju intenzitet, lokalizaciju, kvalitetu i

patogenetski tip boli (npr. PainDETECT za neuropatsku bol), procjenjuju kvalitetu života te služe kao “screening” za psihosocijalne komorbiditete.(14,42,43)

Ova inicijalna procjena pacijenta veoma je značajna radi ispravne dijagnoze i klasifikacije boli, evaluacije komorbiditeta i eventualnog uključanja specijalista (npr. psihijatra) te susljedne formulacije terapijskog pristupa, kao i praćenja tijeka bolesti i ishoda liječenja.

Uzevši u obzir biopsihosocijalni model, heterogenost bolnih stanja i patofizioloških mehanizama, komorbiditete, kao i sve posljedice koje život s kroničnom boli sa sobom nosi, razumljivo je zaključiti da terapijski pristup kroničnoj boli mora biti sveobuhvatan, odnosno multimodalan.

#### **4.2. Multimodalni pristup u liječenju**

Multimodalni pristup znači istovremeno korištenje više metoda liječenja (farmakoloških, fizikalnih, kirurških, psiholoških i socijalnih intervencija) ciljajući različite mehanizme i aspekte bolesti, što zahtijeva multi- i interdisciplinarni pristup.(1,37,44) Ovaj model se sve više zagovara i u liječenju akutne boli, a za kroničnu bol je posebno značajan i primjenjiv, s obzirom na složenost stanja.(45–47) Poznata je WHO trostupanjska ljestvica liječenja boli, inicijalno formulirana kao okvir za liječenje kronične karcinomske boli, a kasnije proširena i na druga kronična i akutna bolna stanja.(48) Iako jednostavna, praktična i učinkovita, s vremenom je naišla na kritike i modifikacije originalnog modela te se postavlja pitanje njene primjenjivosti u stanjima kao što su neuropatska bol, fibromijalgija i druge vrste kronične nemaligne boli.(48,49) Tako se od “stepenica”, preko “platformi”,(50) danas predlaže tzv. “trolley model” (“model ladica”), koji počiva na biopsihosocijalnom modelu boli.(4,48) Poanta “trolley modela” je da se pacijentu pristupa individualno i razmotre višestruke varijable bolnog sindroma kao polazište za formiranje personaliziranog terapijskog pristupa. Potom se “otvaraju ladice” s različitim terapijskim modalitetima, koji se mogu kombinirati i simultano koristiti s ciljem holističkog pristupa u liječenju boli i poboljšanju kvalitete života pacijenta s kompleksnim stanjem koje je kronična bol. Pri tome je vrijedno imati na umu da je već samo poboljšanje kvalitete života,



funkcionalnosti i mentalnog zdravlja značajan ishod liječenja, s obzirom da je senzacija boli često refraktorna na terapiju i pacijent mora naučiti živjeti s njom.

Dostupne su brojne službene smjernice koje opisuju pristup pacijentu kroz biopsihosocijalnu evaluaciju i preporuke za modalitete liječenja, a razlikuju se ovisno o tipu boli, odnosno specifičnoj bolesti (npr. osteoartritis ili razni oblici kronične primarne boli).(51–55) Ipak, važno je istaknuti da su te preporuke samo okvir koji služi pri odabiru odgovarajućih modaliteta liječenja te da je uvijek potrebno biti fleksibilan i terapijski program formirati individualno. U nastavku ćemo opisati pojedine modalitete liječenja.

### **4.3. Pregled modaliteta liječenja**

#### **4.3.1. Farmakološka terapija**

Prilikom odabira farmakološke terapije, bitno je i praktično prvo procijeniti glavne patogenetske mehanizme boli pomoću anamneze i standardiziranih upitnika jer različito odgovaraju na pojedine skupine lijekova (ali i nefarmakološke oblike terapije).(4,14,30) Tako primjerice nociceptivna bol najbolje odgovara na NSAID i paracetamol, neuropatska na pregabalin i antidepresive, dok nociplastična slabo reagira na NSAID i opioide.(7,14) Uglavnom se preferira multimodalna analgezija radi kombiniranja različitih mehanizama djelovanja na kompleksne molekularne puteve prijenosa boli, prisustva više tipova boli istovremeno (mješovita bol), manje nuspojava, sinergističkog ili aditivnog efekta te smanjene potrebe za opioidima.(14,30,56) Postoje različite definirane okvirne kombinacije lijekova, smjernice i preporuke za liječenje određenih bolnih stanja (npr. fibromialgije, kronične boli u leđima ili neuropatske boli), međutim odabir farmakološke terapije prvenstveno je potrebno prilagoditi pacijentu i redovito reevaluirati uspješnost terapije i eventualne nuspojave.(30,42,51,56) Slijedi sažet pregled određenih medikamenata koji se koriste.

#### **4.3.1.1. NSAIDs**

NSAIDs (“Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs”), odnosno nesteroidni antireumatici su lijekovi koji djeluju analgetski, protuupalno i antipiretski. Koriste se prvenstveno za liječenje nociceptivne (i upalne boli) te su lijek izbora za muskuloskeletne bolesti.(17) Te učinke ostvaraju blokadom enzima COX-1 i/ili COX-2 periferno i centralno(30) što vodi do smanjenja sinteze upalnih medijatora prostaglandina. Razlikujemo neselektivne i selektivne blokatore, tzv. “koksibe”. Primjeri neselektivnih su naproksen i ibuprofen, a selektivnih celekoksib i etorikoksib. Osim spomenutih korisnih učinaka, uzrokuju i nuspojave. Neselektivni blokatori su tradicionalno povezani s GI ulkusima i zatajenjem bubrega, a COX-2 inhibitori s trombotskim kardiovaskularnim incidentima, dok aktualna istraživanja pokazuju da su zapravo obje vrste kardiotoksične i povezane s trombotskim događajima (osim naproksena).(57) Sukladno tome, pri odabiru terapije potrebno je odvagati rizike i koristi, odnosno komorbiditete i rizične čimbenike, poput srčanih ili bubrežnih bolesti. Preporučaju se i topikalni NSAID (primjerice ibuprofen gel) za liječenje osteoartritisa, posebice u osoba koje ne toleriraju oralnu terapiju.(51)

#### **4.3.1.2. Paracetamol**

Paracetamol (acetaminofen) djeluje analgetski i antipiretski, ali ne i protuupalno. Tradicionalno se smatra da svoje učinke ostvaruje centralnom blokadom COX enzima i sinteze PG.(46) Dodatni mehanizmi koji su razmatrani su aktivacija silaznih serotoninskih modulatornih puteva, aktivacija sustava kanabinoida te djelovanje na razne receptore (npr. TRPV1, CB1) pomoću svojih metabolita u mozgu, ali i u leđnoj moždini.(58,59) Koristi se za liječenje nociceptivne boli, samostalno ili u kombinaciji.(42) Premda masovno korišten, studije pokazuju varijabilne rezultate što se tiče efikasnosti liječenja pojedinih bolnih stanja.(11,42) Iako generalno siguran, u visokim dozama je hepatotoksičan i toksičan za GI sustav.(60)

#### **4.3.1.3. Adjuvantni analgetici**

Analgetski antidepresivi i antiepileptici preporučuju se kao prva linija terapije za neuropatsku bol, za nociplastičnu bol te kao druga linija za nociceptivnu bol.(11,61) To su u prvom redu TCA (nortriptilin, amitriptilin) i SNRI (duloksetin), kao predstavnici antidepresiva te antiepileptici pregabalin i gabapentin. Ovi lijekovi koriste se ili kao monoterapija ili u kombinaciji (npr. TCA i gabapentin za neuropatsku bol).(17,56) Poseban slučaj je trigeminalna neuralgija, gdje je prva linija antiepileptik lamotrigin, koji se za ostala stanja ne preporuča.(61) SNRI i TCA (povrh drugih mehanizama) blokiraju ponovni unos 5-HT i NA te time pojačavaju učinak endogenih silaznih puteva analgezije.(57) Pregabalin i gabalin blokiraju alfa 2-delta podjedinicu kalcijevih kanala u leđnoj moždini i tako blokiraju lučenje ekscitacijskih neurotransmitera.(57) Osim za liječenje senzacije boli, antidepresivi su korisni i za liječenje depresije u komorbiditetu.(57)

#### **4.3.1.4. Topikalni kapsaicin**

Kapsaicin je aktivni sastojak u chilli papričicama. Veže se za TRPV1 receptore što aktivira živce i uzrokuje nelagodne senzacije, a dugoročno (paradoksalno) uzrokuje desenzitizaciju i smanjenje boli, tzv. "defunkcionalizaciju".(62) Dolazi u obliku kreme ili flastera, a flasteri kapsaicina preporučaju se za liječenje lokalizirane neuropatske boli kao druga linija, zatim kod starijih osoba, onih koji ne toleriraju oralnu terapiju, ali i kao opcija za liječenje nociceptivne boli.(61)

#### **4.3.1.5. Kanabinoidi**

Kanabinoidi su spojevi koje pronalazimo u biljkama (fitokanabinoidi), životinjama i ljudima (endokanabinoidi), a postoje i sintetski kanabinoidi.(63) Endokanabinoidni sustav (endokanabinoidi, njihovi receptori CB1 i 2 i transporteri) uključeni su u brojne fiziološke funkcije poput regulacije stresnog odgovora i raspoloženja, apetita, imunskog sustava i percepcije boli.(61,63) Najpoznatiji fitokanabinoidi izolirani iz biljke kanabisa su THC i

CBD.(63) CBD (kanabidiol) je značajan jer eksprimira analgetska i antiinflamatorna svojstva, a bez psihoaktivnih nuspojava njegovog srodnog spoja THC-a, što ga čini veoma interesantnim lijekom u području boli.(63) “Medicinski kanabis” dolazi u formi cijelih biljaka kanabisa i njihovih derivata (ulja, ekstrakti) te kao sintetski kanabinoidi, s različitim omjerima THC-a i CBD-a.(61) CBD kao samostalan lijek (u obliku čistog oralnog ekstrakta) odobren je samo u liječenju refraktorne epilepsije, dok za liječenje boli dolazi u kombinaciji s THC-om, kao formulacija s omjerom 1:1 THC i CBD, generičkog imena “nabiximols”.(63) Neke studije su pokazale određenu korisnost kanabisa (u različitim formulacijama i koncentracijama THC-a i CBD-a) u liječenju boli kod periferne neuropatije, međutim nedostaje adekvatnih studija koje će ustanoviti efikasnost i sigurnost ovih preparata.(14,61) Isto tako, autori sistematske analize studija koje su koristile nabiximols u liječenju boli, zaključili su da se na temelju dostupnih studija ne mogu izvesti adekvatni zaključci o preporukama za liječenje.(63) Ipak, naglašavaju da su kanabinoidi obećavajući lijekovi.(63) Dodatno, smjernice Canadian Pain Society preporučuju kanabinoide kao treću liniju za liječenje neuropatske boli. (64)

#### **4.3.1.6. Opioidi**

Opioidi su heterogena grupa lijekova koji se vežu za opioidne mu, delta i kappa receptore u perifernom i središnjem živčanom sustavu, s različitim afinitetima i agonističkim ili antagonističkim učincima.(61) Aktivacijom receptora, signalna kaskada dovodi do zatvaranja kalcijских i/ili otvaranja kalijских kanala, što susljedno uzrokuje smanjeno izlučivanje neurotransmitera, odnosno hiperpolarizaciju i smanjenu percepciju boli.(61) Možemo ih klasificirati na razne načine, a u kliničkoj praksi liječenja boli korisna je podjela na slabe (kodein, hidrokodon, tramadol) i jake (morfin, fentanil, metadon).(48) Premda su evidentno odlični analgetici u kratkotrajnom razdoblju, nose sa sobom i brojne nuspojave poput respiratorne depresije, konstipacije, urinarne retencije, svrbeža, mučnine i sedacije.(49,57) Povrh toga, aktualni i iznimno veliki problemi su zlouporaba, razvoj tolerancije i ovisnost.(49,57) Standardno se koriste za liječenje akutne i nekih oblika kronične boli, međutim danas se opioidi ne preporučaju za liječenje kronične nemaligne boli, a čak se i kod akutne boli nastoje izbjegavati, budući da upotreba u akutnom

postoperativnom razdoblju može prijeći u kroničnu, što sa sobom nosi značajne posljedice.(47,49,61) Studije nisu pokazale dugoročnu efikasnost niti sigurnost upotrebe opioida,(42,61,65) a kod fibromialgije je pokazana čak neefikasnost(57) i pojava hiperalgezije.(66) Razne smjernice i pregledni članci slažu se da prije prelaska na opioide kod kronične nemaligne boli, vrijedi prvo “iscrpiti” druge farmakološke i nefarmakološke opcije.(11,49,61,65,67) Ako ipak bolno stanje zahtijeva prelazak na opioide, potreban je izniman oprez zbog potencijalne zlouporabe, tolerancije i razvitka ovisnosti. Konkretno, CDC (“Center for Disease Control and Prevention”) smjernice ne preporučuju opioide za kroničnu nemalignu bol, osim kod povoljnog omjera štetnosti i koristi i to uz procjenu rizika zlouporabe, uz najnižu moguću dozu, stalni nadzor i reevaluaciju te upotrebu uglavnom u kombinaciji s ostalim modalitetima.(65)

#### **4.3.2. Nefarmakološki modaliteti**

Danas su na raspolaganju brojne neinvazivne i invazivne nefarmakološke metode liječenja. Primjeri su epiduralne i intraartikularne injekcije steroida, kirurške intervencije (artroplastika, dekompresija i fuzija kralježnice, neurokirurške tehnike), metode neuromodulacije, zatim psihoterapija, tjelovježba, metode fizikalne medicine (termo/krioterapija, elektroterapija), fizioterapija, akupunktura, masaža, hipnoza i druge alternativne metode.(11,57) Mogu se koristiti samostalno ili u kombinaciji, a prilikom inicijacije razumno je krenuti od najmanje invazivnih modaliteta.(11,14) Terapijske intervencije koje se osvrću na psihosocijalne komponente ključan su dio programa liječenja i rehabilitacije bolesnika, obzirom da je izrazito važno poboljšati mentalno zdravlje, funkcionalnost i kvalitetu života (osim samog smanjenja intenziteta senzacije boli) jer bol je samo “jedan od simptoma” kroničnog bolnog stanja. Pri tome je bitno voditi računa i o edukaciji pacijenta i njegovom aktivnom uključanju u kontrolu bolesti kroz tzv. “self-care”, koji podrazumijeva eventualno smanjenje težine, kvalitetnu prehranu, redovitu tjelovježbu, prestanak pušenja i higijenu spavanja.(11,14) U nastavku slijedi opis odabranih nefarmakoloških modaliteta.

#### **4.3.2.1. Interventne tehnike**

Pod interventne tehnike podrazumijevamo minimalno invazivne dijagnostičke i terapijske procedure poput perineuralnih i intraartikularnih injekcija medikamentata te reverzibilne destrukcije živčanih struktura kemijskim i fizikalnim agensima. Uglavnom se poduzimaju u slučajevima neuspješnosti neinvazivnih metoda liječenja, a prije odluke za proceduru važno je napraviti odgovarajuću selekciju pacijenata i odvagnuti rizike i koristi.(68)

##### **4.3.2.1.1. Epiduralne injekcije**

Epiduralne injekcije steroida s ili bez lokalnih anestetika, jedna su od najčešće korištenih metoda u liječenju kronične spinalne boli u leđima i donjim udovima, ali i cervikalne boli koja se širi u gornje ekstremitete.(69) Unatoč širokoj i dugotrajnoj upotrebi, dokazi o njenoj efektivnosti i rizicima su dvosmisleni te variraju ovisno o specifičnoj tehnici, dizajnu studija i konkretnoj etiologiji boli (npr. hernijacija diska ili spinalna stenoza).(70) Generalno se ipak smatra kako uz pažljiv odabir pacijenata pružaju barem kratkoročno oslobođenje od boli i povratak funkcionalnosti, uz individualne razlike.(69,70) Epiduralnom prostoru pristupa se transforaminalno, interlaminarno ili kaudalno, pod nadzorom fluoroskopije, a odabir tehnike je personaliziran.(69–71) Medikamenti koji se injiciraju su kortikosteroidi i/ili lokalni anestetici, različitog ukupnog volumena injektata, a neki od pretpostavljenih mehanizama kojima umanjuju bol su utišavanje upalne reakcije i stabilizacija neuronske membrane.(70,71) Ukupan broj i razmak između pojedinih intervencija prilagođava se kliničkom odgovoru pacijenta.(69,70) Procedura je uglavnom sigurna, a moguće rijetke komplikacije su krvarenje, infekcija, epiduralni hematoma i absces, duralna punkcija, paraliza te hiperkortizolizam ili adrenalna supresija.(69,70)

##### **4.3.2.1.2. Blokovi perifernih živaca**

Blokada perifernih živaca znači ubrizgavanje određene količine lokalnog anestetika pomoću igle u neposrednu blizinu perifernog živca, plexusa ili ganglija i prekidanje prijenosa bolnog impulsa.(72,73) Danas se ta procedura sve više izvodi pod nadzorom

ultrazvuka, koji je učinkovito, neinvazivno i relativno jeftino pomagalo.(72,74) Ipak, treba naglasiti da je za njegovu upotrebu nužna adekvatna edukacija, iskustvo i izvršno poznavanje anatomije te da nije pogodan za vizualizaciju svih struktura.(72,74) Osim toga, živčanoj strukturi može se pristupiti i “na slijepo”, pomoću neurostimulatora, fluoroskopije, CT-a ili MR-a.(74–76) Blokovi se izvode u dijagnostičke (za potvrdu lokalizacije izvora boli) ili terapijske svrhe.(74) Kao metoda liječenja koriste se u peri- i postoperativnom periodu u sklopu multimodalne analgezije, za liječenje akutne (npr. traumatska fraktura) i kronične (npr. maligna bol, zdjelična bol, CRPS) boli, a neki od primjera blokova su interskalenski, interkostalni, supraklavikularni, ingvinalni, okcipitalni, blok brahijalnog i lumbalnog pleksusa te simpatičkih ganglija (npr. celijačnog i stelatnog).(74,76,77) Anestetik je moguće injicirati jednokratno (engl. “single-injection peripheral nerve block”) ili kontinuirano (engl. “continuous peripheral nerve block”) putem perkutano uvedenog katetera.(73) Rizici procedure su punkcija žile i krvarenje, ozljeda živca, sistemna toksičnost lokalnog anestetika, ozljeda priležećih struktura ovisno o lokaciji (npr. punkcija pleure) te nuspojave povezane s kateterom (infekcija, pomak).(73) Premda se ova metoda već dugo koristi u liječenju kronične boli, potrebna su dodatna istraživanja koja će ustanoviti njenu stvarnu efikasnost i mehanizme djelovanja.(78)

#### **4.3.2.1.3. Blokada fasetnih zglobova**

Patologija cervikalnih i lumbalnih fasetnih (zigapofizijalnih) zglobova čest je izvor kronične boli u vratu i leđima.(68,74) Blokovi fasetnih zglobova, konkretnije, živčanih korijenova koji opskrbljuju te zglobove, poduzimaju se u dijagnostičke i terapijske svrhe.(68,74) Dijagnostička procedura izvodi se pod nadzorom fluoroskopa ili ultrazvuka, a temelji se na injekciji lokalnog anestetika u neposrednu blizinu korijena.(68,74) Ukoliko dođe do privremene redukcije boli, smatra se da je test pozitivan, odnosno da je zglob “generator boli” te se potom može pristupiti terapijskoj destrukciji živca radiofrekventnom ablacijom ili krioablacijom.(79)

#### **4.3.2.1.4. Krioanalgezija i krioneuroliza**

Krioneuroliza ili krioablacija je reverzibilna destrukcija živca pomoću iznimno niske temperature, što dovodi do smanjenja boli, tj. krioanalgezije.(77,79) Za izvođenje procedure potrebna je krioproba u kojoj se fizikalnim procesom, tj. brzom ekspanzijom plina (N<sub>2</sub>O ili CO<sub>2</sub>), stvara niska temperatura (oko -70°C) na njenom vršku.(79) Smrzavanjem živca pomoću probe dolazi do reverzibilne degeneracije aksona, a analgetski efekt traje nekoliko tjedana ili mjeseci.(77) Živcu se može pristupiti otvorenim putem tijekom operativnog zahvata ili perkutano pod nadzorom ultrazvuka, CT-a ili fluoroskopije.(77,80) Ova metoda posebice je značajna u tretiranju akutne postoperativne boli, ali i akutne boli nakon fraktura rebara ili kod opekline.(80) Osim toga, koristi se i kod raznih oblika kronične boli, kao što su kraniofacijalna, zdjelična, torakalna bol te bol u leđima i ekstremitetima, a koje su posljedica neuralgija, neuritisa ili patologije fasetnih zglobova.(81) Neki od rizika procedure su krvarenje, ozeblina, depigmentacija kože i oštećenje okolnog tkiva.(80) S obzirom na reverzibilnost živčane degeneracije, ovaj postupak može se i ponavljati.(80)

#### **4.3.2.1.5. Radiofrekventna ablacija**

Radiofrekventna ablacija ("RFA") je postupak u kojem se pomoću visokofrekventne izmjenične struje dostavljene kroz elektrodu uzrokuje zagrijavanje, koagulacija i nekroza tkiva.(82) Igla (elektroda) se navodi pod kontrolom fluoroskopije, ultrazvuka, CT-a ili MR-a.(83,84) Prije terapijske ablacije, uglavnom se izvodi dijagnostička blokada odgovarajućih živaca.(83,85) Destrukcija živčanog tkiva je reverzibilna, a analgetski efekt je dugotrajan te može trajati i više mjeseci.(85) Ova metoda koristi se za liječenje kronične boli povezane s patologijom cervikalnih i lumbalnih fasetnih zglobova, sakroilijakalnih zglobova, intervertebralnih diskova, simpatičkih ganglija te kod osteoartrisa koljena i kroničnih kraniofacijalnih boli.(83,85,86) Važna je adekvatna selekcija pacijenata, a potencijalne nuspojave su formiranje neuroma, neuritis i ozljeda okolnog tkiva.(79,85)



#### **4.3.2.2. Psihološke intervencije**

Psihološki faktori kao što su depresija, tjeskoba, katastrofiziranje, negativna očekivanja, stavovi i strah utječu ne samo na funkcionalnost i vođenje kvalitetnog života usprkos boli, već djeluju i kao čimbenici koji utječu na kronifikaciju boli, intenzitet boli i odgovor na terapiju.(3) Također, u pacijenata s kroničnom boli, slikovnim prikazima mozga u brojnim studijama pokazana je abnormalna aktivnost i funkcionalna povezanost u odgovoru na stimulus, kao i potencijalne strukturne promjene, a u korelaciji s razinom katastrofiziranja.(3) Imajući ove podatke na umu, veoma je značajno intervenirati i modificirati negativne psihološke faktore. Postoji čitav niz psihoterapijskih metoda, od vrlo jednostavnih koje pacijent može samostalno koristiti pa do strukturiranih pristupa.

##### **4.3.2.2.1. CBT**

CBT (“Cognitive-Behavioural Therapy”), odnosno kognitivno-bihevioralna terapija je oblik psihoterapije koja se temelji na prepoznavanju i modifikaciji negativnih, “krivo naučenih” obrazaca misli, osjećaja i neprilagodbenog ponašanja, što utječe na konačni stav i interpretaciju bolesti (boli).(87) Dakle, riječ je o restrukturiranju nerealističnih misli, katastrofiziranja i nesvrshodnog ponašanja (npr. izbjegavanja fizičke aktivnosti zbog boli) kroz različite strategije, kao što je suočavanje sa strahom.(87) Brojne studije pokazuju da je CBT uspješnija ili jednako uspješna u liječenju različitih psihijatrijskih poremećaja od drugih forma psihoterapije ili farmakoterapije.(87) CBT može provoditi sam pacijent, kao oblik “self-managementa”, preko interneta te uz pomoć psihologa i drugih stručnjaka multidisciplinarnog tima, uključujući i liječnike obiteljske medicine.(11,14,42) U domeni kronične boli, cilj CBT-a i ostalih psiholoških intervencija nije nužno smanjiti intenzitet boli, već poboljšati kvalitetu života i nošenje s boli te liječiti česte komorbiditete poput tjeskobe i depresije.(14,57) Nedavna sistematska analiza pokazala je da CBT kratkoročno blago smanjuje bol, nesposobnost i poboljšava raspoloženje, doduše uz nisku kvalitetu dokaza.(88)

#### **4.3.2.2. ACT**

ACT (“Acceptance and Commitment Therapy”), “terapija prihvaćanja i posvećenosti” je forma psihoterapije koja se temelji na prihvaćanju i objektivnom sagledavanju vlastitih misli (kakve god one bile) te neovisno o njima formiranju vrijednosti i životnih ciljeva i poduzimanju koraka za njihovo postizanje.(57) Za razliku od CBT, naglasak je na mijenjanju vlastite reakcije na misli, a ne njih samih.(57) Dakle, umjesto kontraproduktivnog izbjegavanja, suprimiranja ili pokušaja mijenjanja misli i emocija, ključno je prihvatiti ih kao prirodan odgovor na trenutačnu situaciju, što osobu ne bi smjelo spriječiti u daljnjem životu i postizanju ciljeva. Jedna od tehnika koja pomaže u postizanju toga je tzv. “mindfulness”, odnosno puštanje misli da “teku” te njihovo promatranje, bez predrasuda.(57) Konkretno na primjeru boli, pacijent uči prihvatiti svoje reakcije, emocije i misli o tome kako nikada neće biti izliječen te stavlja fokus na druge životne vrijednosti, bez obzira što trenutačna situacija nije idealna. Pojedinačne studije pokazuju pozitivne rezultate intervencije u smislu poboljšanja raspoloženja i smanjenja nesposobnosti, dok sistematske analize zaključuju da je ACT obećavajuća intervencija, ali da je potrebno još kvalitetnih dokaza.(88–90)

#### **4.3.2.3. Neuromodulacija**

Neuromodulacija je rastuće područje terapijskih modaliteta u liječenju boli te brojnih neuroloških, psihijatrijskih i drugih bolesti.(91) Prema definiciji Međunarodnog društva za neuromodulaciju, neuromodulacija uključuje razne metode električne ili kemijske alteracije živčane aktivnosti.(91) U ovu kategoriju spada širok spektar procedura, neinvazivnih poput rTMS i TENS-a te invazivnih poput SCS i DBS.(91) Pri tome su invazivne rezervirane za slučajeve koji ne odgovaraju na konzervativno liječenje, dok se neinvazivne mogu koristiti i ranije, u sklopu multimodalnog režima.(92) Generalno, neuromodulacija (ovisno o proceduri) najbolje djeluje na neuropatsku bol, kronične glavobolje te na difuzne boli, poput CRPS i fibromialgije, međutim teško je napraviti predikciju koja skupina pacijenata će odgovoriti na terapiju.(92) Mehanizmi kojima se ostvaruje učinak su brojni, a uključuju modulaciju prijenosa boli, interakciju s imunološkim

sustavom i poticanje neuroplastičnih promjena.(92) Značajan je i doprinos placebo efekta, a dugoročno se analgetski efekt gubi.(92) Studije su većinom inkonkluzivne što se tiče efektivnosti intervencija, odnosno smanjenja boli i poboljšanja kvalitete života, međutim autori smatraju kako je ovo područje obećavajuće te da se provođenjem daljnjih istraživanja neurofizioloških mehanizama, dugoročne efektivnosti i sigurnosti te odgovarajućom selekcijom pacijenata može postići napredak. (92)

#### **4.3.2.3.1. SCS**

Stimulacija leđne moždine je najčešće korištena, invazivna metoda neuromodulacije u liječenju kronične boli.(91,92) Zasniva se na postavljanju elektroda u epiduralni prostor u području dorzalnih kolumni te supkutanoj implantaciji uređaja koji stvara impulse, a može se različito programirati.(92) Mehanizmi kojima smanjuje bol su kompleksni, a neki od njih su segmentalna inhibicija, supraspinalna modulacija te interakcija s imunološkim sustavom, a osim smanjenja boli, može modificirati i psihološke faktore.(92,93) Uglavnom je uspješna u liječenju neuropatske boli i CRPS-a, a zbog svoje invazivnosti razmatra se tek u refraktornim slučajevima.(92)

#### **4.3.2.3.2. PNS**

Periferna stimulacija živca je invazivna metoda u kojoj se otvorenom operacijom ili perkutano implantiraju elektrode u neposrednu blizinu živca.(92) Koristi se u liječenju boli kod mononeuropatija, post-inzultne boli i migrena.(92)

#### **4.3.2.3.3. TENS**

TENS je neinvazivna metoda koja se temelji na stimulaciji perifernih živaca pulsnom električnom strujom preko elektroda postavljenih na kožu, što dovodi do smanjenja boli.(94) Postoje razne TENS tehnike(konvencionalni TENS, Acu-TENS, high-intensity TENS), koje se razlikuju prema intenzitetu i frekvenciji električne struje, a pacijent režim

može i samostalno prilagođavati.(94) Mehanizmi kojima se postiže smanjenje boli su segmentalna inhibicija prijenosa boli u leđnoj moždini (“gate theory”), aktivacija descendntnih modulatornih puteva (tzv. ekstrasegmentalna inhibicija) te periferna blokada transmisije aferentnog nociceptivnog podražaja, a koji mehanizam će prevladati ovisi o TENS tehnici.(94) Tako primjerice konvencionalni TENS stimulira A-beta vlakna što dovodi do aktivacije inhibitornih interneurona u leđnoj moždini i segmentalne inhibicije, dok Acu-TENS stimulira A-delta vlakna u mišićima, što aktivira descendntne modulatorne puteve.(94) U literaturi se spominje i mehanizam tzv. “protuiritacije” (“counter-irritation”), gdje jedan bolni podražaj inhibira drugi, aktivacijom difuznog modulatornog sustava endogene analgezije (engl. “DNIC”), što predstavlja temelj djelovanja određenih tehnika analgezije poput TENS-a visokog intenziteta, termoterapije/krioterapije i kapsaicina.(57,94) TENS se primjenjuje u liječenju akutne i raznih oblika kronične boli, međutim sistematske analize i metanalize većinom ne mogu izvesti adekvatne zaključke o efektivnosti i sigurnosti terapije.(95,96) Ipak, zasebna klinička iskustva pokazuju uspješnost intervencije i zadovoljstvo pacijenata.(57,94)

#### **4.3.2.3.4. rTMS i tDCS**

Ove dvije neinvazivne metode zasnivaju se na postavljanju elektroda na skalp te modulaciji moždane aktivnosti pomoću elektromagnetskog polja.(92) Uglavnom stimuliraju primarni motorni korteks i dorzolateralni prefrontalni korteks, a koriste se za liječenje neuropatske boli, fibromijalgije, glavobolja te psihijatrijskih poremećaja poput depresije, shizofrenije i OKP-a.(92)

#### **4.3.2.3.5. DBS**

DBS („Deep Brain Stimulation“), duboka moždana stimulacija, kao izrazito invazivna metoda i većinom upitne efektivnosti, rezervirana je za krajnje refraktorne bolne sindrome.(92) Provodi se tako da se stereotaksijski implantiraju elektrode u regije mozga poput PAG, periventrikularne sive tvari i prednjeg cinguluma te se dostavljaju impulsi

putem supkutano postavljenog generatora.(92) Kompleksnim mehanizmima neposredno stimulira živčane strukture te potiče neuroplastičnost.(92) Osim za liječenje refraktorne boli, koristi se i u liječenju Parkinsonove bolesti, esencijalnog tremora, depresije i Touretteovog sindroma.(91)

#### **4.3.2.3.6. IDDD**

IDDD („Intrathecal Drug Delivery Device“), odnosno intratekalni uređaji služe za izravnu infuziju lijekova u intratekalni (subarahnoidalni prostor) pomoću katetera i pumpe.(97) Medikamenti koji se koriste su opiodi, lokalni anestetici, klonidin, baklofen i zikonotid.(11) Zikonotid je neopioidni analgetik, predviđen isključivo za intratekalnu administraciju, a smatra se da analgetski efekt ostvaruje blokadom kalcijevih kanala.(98) Osnovna prednost ovakvog pristupa je niža potrebna doza za ostvarivanje analgezije i manje nuspojava u usporedbi s oralnim doziranjem.(57) Budući da je riječ o invazivnoj metodi, rezervirana je za slučajeve kad se konzervativne metode ne pokažu uspješnim, a koristi se za liječenje raznih vrsta nemalignih i maligne boli te u liječenju spastičnosti.(97)

#### **4.3.2.4. Komplementarna i alternativna medicina**

S obzirom da su konzervativne metode liječenja boli često neuspješne, povezane s rizicima i nuspojavama, pacijenti se vrlo često okreću nekonvencionalnim pristupima poput akupunkture, Tai chija, joge, masaže, kiropraktike i uzimanju raznih dijetalnih suplemenata kao što su vitamin D, kurkumin i magnezij.(11,56,99) Naziv komplementarna medicina označava upotrebu ovih metoda uz konvencionalne, dok alternativna znači upotrebu umjesto konvencionalnih metoda.(11) Trenutačno ne postoje dovoljno kvalitetni znanstveni dokazi koji potvrđuju njihove koristi, međutim ovi modaliteti prisutni su već dugi niz godina ili tek doživljavaju uspon i pokazuju se učinkovitima u individualnim slučajevima.

#### **4.3.2.4.1. Tjelovježba**

Tjelovježba uključuje različite vrste aktivnosti poput hodanja, plivanja, joge, treninga izdržljivosti, balansa i fleksibilnosti.(11,14) Primjenjuje se u gotovo svim bolnim stanjima, od difuznih poput fibromialgije pa do neuropatske boli, a režim se individualno prilagođava.(11,14) Poboljšava san, potiče gubitak težine i stimulira sekreciju endorfina, a studije pokazuju da osim smanjenja boli, poboljšava sveukupnu kvalitetu života te u određenim bolnim stanjima može konkurirati farmakološkoj terapiji.(11,14)

#### **4.3.2.4.2. Akupunktura**

Akupunktura je drevna tehnika tradicionalne kineske medicine koja se zasniva na inserciji igala u specifične akupunkturne točke na koži.(100) Danas postoje različite akupunkturne tehnike- akupunktura iglama raznovrsne debljine i materijala, elektroakupunktura, laserska akupunktura.(101) Mogući mehanizmi kojima ostvaruje analgeziju su aktivacija endogenog sustava opioida i difuznog sustava analgezije.(100) Studije pokazuju sigurnost i efikasnost akupunkture u liječenju kronične muskuloskeletne boli, glavobolja, boli kod osteoartritisa te perspektivu u liječenju psihijatrijskih poremećaja.(100,102)

#### **4.3.2.4.3. Tai chi**

Tai chi je delikatna, meditativna borbena vještina koja inkorporira pokrete istezanja, balansa, svijesti o položaju tijela i dubokog disanja.(103) Pretpostavlja se da graduiranim, postupnim uvođenjem vježbi reducira strah od pokreta, katastrofiziranje, jača mišićne skupine te vježbama disanja smanjuje napetost mišića i bol.(103) Randomizirane kliničke studije pokazuju da različite tehnike Tai chija mogu potencijalno smanjiti muskuloskeletnu bol.(103)

#### **4.3.2.4.4. Hipnoterapija**

Hipnoza se može definirati kao stanje modificirane svijesti, koje se sastoji se od tri komponente- apsorpcije (pacijent je involviran u vlastiti svijet imaginacije), disocijacije (odvajanje mentalnog od fizičkog iskustva) i sugestibilnosti (pojačano prihvatanje novih paradigmi).(104) Dakle, to je stanje alterirane svijesti u kojemu je pažnja pojačano fokusirana na sugestije, tj. verbalne “naredbe” osobe koja provodi hipnoterapiju.(105) Postupak je siguran i pacijent može odustati u svakom trenutku,(106) a hipnotičku intervenciju može provoditi licencirani hipnoterapeut (liječnik, psiholog i sl.) uživo ili putem prethodno nasnimljenog audio-zapisa te sam pacijent, kada govorimo o tzv.”samo-hipnozi”.(107,108) Postoje tri glavne tehnike hipnotičke analgezije- senzorna transformacija (mentalno pretvaranje boli u toplinu ili šakljanje), senzorna akomodacija (shvaćanje da bolna senzacija nije štetna) i disocijacija (odvajanje uma od tijela i senzornog iskustva).(105) Dodatno, tijekom hipnoze evidentirane su i promjene u moždanoj aktivnosti regija koje procesuiraju bol, što je vjerojatno u podlozi analgetskog efekta.(105) Osim sugestija tijekom hipnotičke intervencije, moguće je formulirati i post-hipnotičke sugestije. Primjerice, takva sugestija može odrediti da pacijent na prethodno definirani znak (npr.duboki udisaj) uđe u “samo-hipnozu” i osjeti smanjenje intenziteta boli.(108) Kliničke studije pokazuju sigurnost i uspješnost hipnoze u tretiranju raznih oblika akutne (opekline, medicinske procedure) i kronične boli (fibromijalgija, bol u leđima, maligna bol), anksioznosti, stresa, poremećaja spavanja i prilikom dentalnih procedura.(104,105,107,109) Ipak, potrebno je uzeti u obzir da nisu svi pacijenti “hipnotizabilni”, tj. ne mogu adekvatno odgovoriti na sugestije, što se može i izmjeriti odgovarajućim skalama.(107)

#### **4.3.2.4.5. Muzikoterapija**

Osim što je sveopće poznato da glazba smanjuje stres, poboljšava raspoloženje, pamćenje i motivaciju, terapija glazbom pokazuje se korisnom kao adjuvantna terapijska i rehabilitacijska metoda u bolnim stanjima te neurološkim, psihijatrijskim i drugim bolestima.(110–113) Glazba je snažan stimulus za mozak. Danas je poznato da slušanje,

izvođenje i čitanje glazbe, osim auditornog sustava, aktivira brojne regije uključene u procesuiranje kognitivnih vještina i emocija te vizualni, somatosenzorni, motorički i autonomni sustav.(111,114,115) Osim aktivacije, potiče i neuroplastične promjene-studije pokazuju različitu strukturu i funkcionalnu aktivaciju mozga glazbenika u odnosu na opću populaciju.(116) Mehanizam kojim bi glazba mogla potaknuti analgetski efekt je posrednom aktivacijom endogene analgezije kroz distrakciju, osjećaj kontrole i relaksaciju.(112,113) Sistematski pregled i metanaliza pokazala je da slušanje glazbe može umanjiti intenzitet boli te simptome depresije i anksioznosti u pacijenata s raznim oblicima kronične nemaligne i maligne boli te da se najveći efekt ostvaruje kada tip glazbe odabire sam pacijent.(112)

#### **4.3.2.4.6. VR**

Virtualna stvarnost, engl. "Virtual Reality" je simulirani, kompjuterski generirani 3D okoliš.(117) VR tehnologija korisniku pruža multisenzorno iskustvo uz pomoć odgovarajuće standardne opreme poput 3D naočala, slušalica i raznih tjelesnih senzora,(118) što pridonosi "imerziji" u okoliš, odnosno iluziji realističnosti i osjećaju prisutnosti.(119) Dodatno se mogu uključiti i senzori koji služe za "biofeedback", tj. monitoriranje i osviještavanje tjelesnih funkcija poput srčanog ritma ili znojenja.(120) Okoliš se može personalizirati, a ovisno o programu postoji i mogućnost interakcije s virtualnom okolinom kroz izvođenje vježbi, igru ili rješavanje kognitivnih zadataka.(118,121) Osnovni mehanizam kojim se ostvaruje tzv. "VR analgezija" je kroz distrakciju, odnosno alteraciju koncentracije, emocionalnog stanja i skretanje pažnje s boli, uz pomoć stimulusa iz virtualne stvarnosti.(117) Tako je mozak okupiran procesuiranjem drugih podražaja umjesto bolnih, a što je imerzija veća, tj. što je okoliš realističniji, veći je efekt analgezije.(118) Dodatni mehanizmi su preusmjerenje fokusa (aktivniji angažman pomoću rješavanja kognitivnih zadataka ili raznih igara) te tzv. "skill-building", gdje se pacijenta potiče da aktivno sudjeluje u kontroli boli (npr. uz vježbe disanja).(117) Postoji rastući interes za upotrebu ovog modaliteta, a dosadašnje kliničke studije pokazuju njegovu sigurnost i kratkoročnu efektivnost kao adjuvantne ili alternativne metode prvenstveno u liječenju akutne, ali i kronične boli.(117,118)



Primjerice, klinička studija u kojoj se provela rehabilitacija pacijenata s kroničnom boli u leđima pomoću VR vježbi, pokazala je pozitivne ishode u smislu smanjenog intenziteta boli, poboljšanja kognicije i sensorimotornih funkcija.(121) Premda ovo područje zahtijeva provođenje komprehenzivnih istraživanja, ističe se kao obećavajući potencijalni modalitet tretiranja boli.(118)

## 5. ZAKLJUČAK

Kronična bol je “bolest sama za sebe”. To je naziv za razna bolna stanja, koja temeljno svrstavamo u kategoriju primarne ili sekundarne kronične boli, ovisno o ishodnom patogenetskom mehanizmu. Neovisno o konkretnoj dijagnozi, riječ je o kompleksnom, multidimenzionalnom sindromu, koji zahtijeva sveobuhvatnu evaluaciju i terapijski pristup. Zbog složenosti sindroma, kojeg osim senzacije boli, obilježavaju i psihosocijalni komorbiditeti i čimbenici, preferira se multimodalni oblik liječenja. Na raspolaganju je širok spektar farmakoloških i nefarmakoloških modaliteta. Nužno je oblikovati individualnu shemu liječenja, ovisno o multiplim odrednicama bolnog sindroma, kao i specifičnim potrebama i željama bolesnika te provoditi trajnu reevaluaciju pristupa s ciljem postizanja optimalnih rezultata u kontroli senzacije boli i poboljšanju ukupne kvalitete života.

## **6. ZAHVALE**

Zahvaljujem svojoj mentorici dr.sc. Jani Kogler, dr.med. na pristupačnosti i savjetima prilikom pisanja ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem i svima onima koji su mi pružili inspiraciju, motivaciju i podršku tijekom studija.

## 7. LITERATURA

1. Terminology | International Association for the Study of Pain [Internet]. [citirano 2022 Mar 22]. Dostupno na: <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/>
2. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The Revised IASP definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain* [Internet]. 2020 Sep 1 [citirano 2022 Feb 9];161(9):1976. Dostupno na: </pmc/articles/PMC7680716/>
3. Meints SM, Edwards RR. Evaluating psychosocial contributions to chronic pain outcomes. Vol. 87, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. Elsevier Inc.; 2018. p. 168–82.
4. Cuomo A, Bimonte S, Forte CA, Botti G, Cascella M. Multimodal approaches and tailored therapies for pain management: the trolley analgesic model The original WHO analgesic ladder and its modifications. *Journal of Pain Research* [Internet]. 2019;12–711. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.2147/JPR.S178910>
5. Mischkowski D, Palacios-Barrios EE, Banker L, Dildine TC, Atlas LY. Pain or nociception? Subjective experience mediates the effects of acute noxious heat on autonomic responses. *Pain* [Internet]. 2018 Apr 1 [citirano 2022 Mar 29];159(4):699–711. Dostupno na: [https://journals.lww.com/pain/Fulltext/2018/04000/Pain\\_or\\_nociception\\_\\_Subjective\\_experience.10.aspx](https://journals.lww.com/pain/Fulltext/2018/04000/Pain_or_nociception__Subjective_experience.10.aspx)
6. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: The IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). Vol. 160, *Pain*. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. 19–27.
7. Fitzcharles MA, Cohen SP, Clauw DJ, Littlejohn G, Usui C, Häuser W. Nociceptive pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. Vol. 397, *The Lancet*. Elsevier B.V.; 2021. p. 2098–110.
8. Nicholas M, Vlaeyen JWS, Rief W, Barke A, Aziz Q, Benoliel R, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain. *Pain* [Internet]. 2019 Jan 1 [citirano 2022 Mar 20];160(1):28–37. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30586068/>
9. Orr PM, Shank BC, Black AC. The Role of Pain Classification Systems in Pain Management. Vol. 29, *Critical Care Nursing Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2017. p. 407–18.
10. Fillingim RB, Loeser JD, Baron R, Edwards RR. Assessment of Chronic Pain: Domains, Methods, and Mechanisms HHS Public Access. *J Pain*. 2016;17(9):10–20.

11. Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. Vol. 397, The Lancet. Elsevier B.V.; 2021. p. 2082–97.
12. Gamulin S, Marušić M, Kovač Z. Patofiziologija Knjiga prva. 8. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.
13. Feizerfan A, Sheh G. Transition from acute to chronic pain. Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain [Internet]. 2015 [citirano 2022 Feb 5];15(2):98–102. Dostupno na: <https://academic.oup.com/bjaed/article/15/2/98/248869>
14. Clauw DJ, Essex MN, Pitman V, Jones KD. Reframing chronic pain as a disease, not a symptom: rationale and implications for pain management. Vol. 131, Postgraduate Medicine. Taylor and Francis Inc.; 2019. p. 185–98.
15. Raffaelli W, Arnaudo E. Pain as a disease: an overview. 2017; Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.2147/JPR.S138864>
16. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics [Internet]. [citirano 2022 Mar 28]. Available from: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/1581976053>
17. Kela I, Kakarala CL, Hassan M, Belavadi R, Gudigopuram SVR, Raguthu CC, et al. Chronic Pain: A Complex Condition With a Multi-Tangential Approach. Cureus [Internet]. 2021 Nov 24 [citirano 2022 Feb 4];13(11). Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34963858/>
18. New Diagnostic Codes for Chronic Pain Approved Under ICD-11 - International Association for the Study of Pain (IASP) [Internet]. [citirano 2022 Mar 28]. Dostupno na: <https://www.iasp-pain.org/publications/iasp-news/new-diagnostic-codes-for-chronic-pain-approved-under-icd-11/>
19. Brinar V, i suradnici. Neurologija za medicinare. 2. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2019.
20. Chen J (Steven), Kandle PF, Murray I, Fitzgerald LA, Sehdev JS. Physiology, Pain. StatPearls [Internet]. 2021 Jul 26 [citirano 2022 Mar 18]; Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539789/>
21. Christiansen S, Cohen SP. Chronic pain: Pathophysiology and mechanisms. In: Essentials of Interventional Techniques in Managing Chronic Pain. Springer International Publishing; 2018. p. 15–25.
22. Ossipov MH, Morimura K, Porreca F. Descending pain modulation and chronification of pain NIH Public Access. Curr Opin Support Palliat Care. 2014;8(2):143–51.

23. Baliki MN, Petre B, Torbey S, Herrmann KM, Huang L, Schnitzer TJ, et al. Corticostriatal functional connectivity predicts transition to chronic back pain HHS Public Access Author manuscript. *Nat Neurosci* [Internet]. 2013;15(8):1117–9. Dostupno na: [http://www.nature.com/authors/editorial\\_policies/license.html#terms](http://www.nature.com/authors/editorial_policies/license.html#terms)
24. Glare P, Aubrey KR, Myles PS. Transition from acute to chronic pain after surgery. Vol. 393, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2019. p. 1537–46.
25. Cohen SP, Mao J. Neuropathic pain: Mechanisms and their clinical implications. *BMJ (Online)*. 2014 Feb 5;348.
26. Kosek E, Cohen M, Baron R, Gebhart GF, Mico JA, Rice ASC, et al. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *Pain* [Internet]. 2016 Jul 1 [citirano 2022 Mar 29];157(7):1382–6. Dostupno na: [https://journals.lww.com/pain/Fulltext/2016/07000/Do\\_we\\_need\\_a\\_third\\_mechanistic\\_descriptor\\_for.3.aspx](https://journals.lww.com/pain/Fulltext/2016/07000/Do_we_need_a_third_mechanistic_descriptor_for.3.aspx)
27. Kosek E, Clauw D, Nijs J, Baron R, Gilron I, Harris RE, et al. Chronic nociplastic pain affecting the musculoskeletal system: clinical criteria and grading system. *Pain* [Internet]. 2021 Nov 1 [citirano 2022 Mar 22];162(11):2629–34. Dostupno na: [https://journals.lww.com/pain/Fulltext/2021/11000/Chronic\\_nociplastic\\_pain\\_affecting\\_the.4.aspx](https://journals.lww.com/pain/Fulltext/2021/11000/Chronic_nociplastic_pain_affecting_the.4.aspx)
28. Popkirov S, Enax-Krumova EK, Mainka T, Hoheisel M, Hausteiner-Wiehle C. Functional pain disorders - More than nociplastic pain. Vol. 47, *NeuroRehabilitation*. IOS Press BV; 2020. p. 343–53.
29. Freynhagen R, Arevalo Parada H, Alberto Calderon-Ospina C, Chen J, Rakhmawati Emril D, Fernández-Villacorta FJ, et al. Current understanding of the mixed pain concept: a brief narrative review. 2019; Dostupno na: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=icmo20>
30. Paladini A, Varrassi G. Multimodal Pharmacological Analgesia in Pain Management. *Pain Management - Practices, Novel Therapies and Bioactives* [Internet]. 2020 Sep 3 [citirano 2022 Feb 5]; Dostupno na: <https://www.intechopen.com/chapters/73126>
31. Shraim MA, Massé-Alarie H, Hall LM, Hodges PW. Systematic review and synthesis of mechanism-based classification systems for pain experienced in the musculoskeletal system. Vol. 36, *Clinical Journal of Pain*. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. 793–812.
32. Freynhagen R, Rey R, Argoff C. When to consider “mixed pain”? The right questions can make a difference! *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2020 [citirano 2022 Feb 6];36(12):2037–46. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33012210/>

33. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. 13. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2017.
34. Hladnik A, Bičanić I, Petanjek Z. Functional neuroanatomy of nociception and pain. *Period Biol.* 2015;117(2):195–204.
35. Melzack R. PAIN From the gate to the neuromatrix. Vol. 6, Pain Supplement. 1999.
36. Lee GI, Neumeister MW. Pain: Pathways and Physiology. Vol. 47, Clinics in Plastic Surgery. W.B. Saunders; 2020. p. 173–80.
37. Dueñas M, Ojeda B, Salazar A, Mico JA, Failde I. A review of chronic pain impact on patients, their social environment and the health care system. *Journal of Pain Research* [Internet]. 2016;9–457. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.2147/JPR.S105892>
38. Domenichiello AF, Ramsden CE. The silent epidemic of chronic pain in older adults. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* 2019 Jul 13;93:284–90.
39. Moriarty O, McGuire BE, Finn DP. The effect of pain on cognitive function: A review of clinical and preclinical research. Vol. 93, *Progress in Neurobiology.* 2011. p. 385–404.
40. Racine M. Chronic pain and suicide risk: A comprehensive review. Vol. 87, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* Elsevier Inc.; 2018. p. 269–80.
41. Cheatle MD. Biopsychosocial Approach to Assessing and Managing Patients with Chronic Pain. Vol. 100, *Medical Clinics of North America.* W.B. Saunders; 2016. p. 43–53.
42. Mills S, Torrance N, Smith BH. Identification and Management of Chronic Pain in Primary Care: a Review. *Curr Psychiatry Rep* [Internet]. 2016 Feb 1 [citirano 2022 Mar 19];18(2):1–9. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26820898/>
43. Guide to Chronic Pain Assessment Tools [Internet]. [citirano 2022 Mar 14]. Dostupno na: <https://www.practicalpainmanagement.com/resources/diagnostic-tests/guide-chronic-pain-assessment-tools>
44. Danilov A, Danilov A, Barulin A, Kurushina O, Latysheva N. Interdisciplinary approach to chronic pain management. *Postgraduate Medicine.* 2020;132(sup3):5–9.
45. Cascella M. Introductory Chapter: The Rationale for a Multimodal Approach to Pain Treatment. From Conventional to Innovative Approaches for Pain Treatment [Internet]. 2019 Oct 2 [citirano 2022 Mar 16]; Dostupno na: <https://www.intechopen.com/chapters/66613>

46. Helander EM, Menard BL, Harmon CM, Homra BK, Allain A v., Bordelon GJ, et al. Multimodal Analgesia, Current Concepts, and Acute Pain Considerations. *Current Pain and Headache Reports*. 2017 Jan 1;21(1).
47. Delle JM, Gazley C. Advocating for Multimodal Pain Management and Reducing the Need for Opioids in the Acute and Chronic Pain Setting. Vol. 56, *Nursing Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2021. p. 357–67.
48. Anekar AA, Cascella M. WHO Analgesic Ladder. *Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh* [Internet]. 2021 May 18 [citirano 2022 Mar 19];38(3):284. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554435/>
49. Yang J, Bauer BA, Wahner-Roedler DL, Chon TY, Xiao L. The Modified WHO Analgesic Ladder: Is It Appropriate for Chronic Non-Cancer Pain? *Journal of Pain Research* [Internet]. 2020 [citirano 2022 Feb 7];13:411. Dostupno na: </pmc/articles/PMC7038776/>
50. From ladder to platform: a new concept for pain management - PubMed [Internet]. [citirano 2022 Mar 22]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22946077/>
51. SIGN 136 • Management of chronic pain. 2013 [cited 2022 Apr 6]; Available from: [www.sign.ac.uk/pdf/sign50eqia.pdf](http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50eqia.pdf).
52. 1 Recommendations | Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings | Guidance | NICE [Internet]. [citirano 2022 Apr 6]. Dostupno na: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg173/chapter/1-Recommendations>
53. Chronic pain (primary and secondary) in over 16s: assessment of all chronic pain and management of chronic primary pain NICE guideline [Internet]. 2021. Dostupno na: [www.nice.org.uk/guidance/ng193](http://www.nice.org.uk/guidance/ng193)
54. Chronic Pain Guidelines | Treating Patients with Multiple Chronic Conditions | Clinical Practice Guidelines [Internet]. [citirano 2022 Apr 6]. Dostupno na: <https://www.multiplechronicconditions.org/chronic-pain-guidelines>
55. Practice Guidelines for Chronic Pain Management [Internet]. 2010. Dostupno na: <http://links.lww.com/ALN/A565>.
56. Dale R, Stacey B. Multimodal Treatment of Chronic Pain. Vol. 100, *Medical Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2016. p. 55–64.
57. Hylands-White N, Duarte R v., Raphael JH. An overview of treatment approaches for chronic pain management. Vol. 37, *Rheumatology International*. Springer Verlag; 2017. p. 29–42.
58. Ohashi N, Kohno T. Analgesic Effect of Acetaminophen: A Review of Known and Novel Mechanisms of Action. Available from: [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org)



59. Acetaminophen - StatPearls - NCBI Bookshelf [Internet]. [citirano 2022 Feb 4]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482369/>
60. Rosero EB, Joshi GP. Preemptive, preventive, multimodal analgesia: What do they really mean? *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2014 Oct 1;134(4):85S-93S.
61. Hall BH. Management of Chronic Pain: Medication. *Evaluation and Management of Chronic Pain for Primary Care* [Internet]. 2020 [citirano 2022 Mar 19];49–81. Dostupno na: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-47117-0\\_6](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-47117-0_6)
62. Peppin JF, Pappagallo M. Capsaicinoids in the treatment of neuropathic pain: a review. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* [Internet]. 2014;7(1):22–32. Dostupno na: <http://tan.sagepub.com>
63. Boyaji S, Merkow J, Elman RNM, Kaye AD, Yong RJ, Urman RD. The Role of Cannabidiol (CBD) in Chronic Pain Management: An Assessment of Current Evidence. *Current Pain and Headache Reports*. 2020 Feb 1;24(2).
64. Mu A, Weinberg E, Moulin DE, Clarke H. Clinical Review Pharmacologic management of chronic neuropathic pain Review of the Canadian Pain Society consensus statement.
65. Lappin R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain — United States, 2016. *MMWR Recommendations and Reports*. 2019 Apr 1;65(4):150–1.
66. Painter JT, Crofford LJ. Chronic opioid use in fibromyalgia syndrome: a clinical review. *J Clin Rheumatol* [Internet]. 2013 Mar [citirano 2022 Apr 8];19(2):72–7. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23364665/>
67. Opioid Guidelines - American Society of Interventional Pain Physicians [Internet]. [citirano 2022 Apr 9]. Dostupno na: <https://asipp.org/opioid-guidelines-2/>
68. Hayek SM, Shah A. Nerve blocks for chronic pain. Vol. 25, *Neurosurgery Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2014. p. 809–17.
69. Epidural Steroid Injections - StatPearls - NCBI Bookshelf [Internet]. [citirano 2022 May 9]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470189/>
70. Cohen SP, Bicket MC, Jamison D, Wilkinson I, Rathmell JP. Epidural steroids: A comprehensive, evidence-based review. Vol. 38, *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. 2013. p. 175–200.
71. Rivera CE. Lumbar Epidural Steroid Injections. Vol. 29, *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2018. p. 73–92.
72. Soneji N, Wenn Hsin Peng P. Ultrasound-Guided Pain Interventions-A Review of Techniques for Peripheral Nerves. *Korean J Pain* [Internet]. 2013;26(2):111–24. Dostupno na: <http://dx>.

73. Joshi G, Gandhi K, Shah N, Gadsden J, Corman SL. Peripheral nerve blocks in the management of postoperative pain: challenges and opportunities. Vol. 35, *Journal of Clinical Anesthesia*. Elsevier Inc.; 2016. p. 524–9.
74. Curatolo M, Eichenberger U. Ultrasound-guided blocks for the treatment of chronic pain. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management*. 2007 Apr;11(2):95–102.
75. Wadhwa V, Scott KM, Rozen S, Starr AJ, Chhabra A. CT-guided perineural injections for chronic pelvic pain. *Radiographics*. 2016 Sep 1;36(5):1408–25.
76. Aguirre J, del Moral A, Cobo I, Borgeat A, Blumenthal S. The role of continuous peripheral nerve blocks. *Anesthesiology Research and Practice*. 2012;2012.
77. Ilfeld BM. Continuous Peripheral Nerve Blocks: An Update of the Published Evidence and Comparison with Novel, Alternative Analgesic Modalities. Vol. 124, *Anesthesia and Analgesia*. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 308–35.
78. Curatolo M. Regional anesthesia in pain management. Vol. 29, *Current Opinion in Anaesthesiology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. 614–9.
79. Perolat R, Kastler A, Nicot B, Pellat JM, Tahon F, Attye A, et al. Facet joint syndrome: from diagnosis to interventional management. Dostupno na: <https://doi.org/10.1007/s13244-018-0638-x>
80. Ilfeld BM, Gabriel RA, Trescot AM. Ultrasound-guided percutaneous cryoneurolysis for treatment of acute pain: Could cryoanalgesia replace continuous peripheral nerve blocks? Vol. 119, *British Journal of Anaesthesia*. Oxford University Press; 2017. p. 709–12.
81. Trescot AM. Cryoanalgesia in an Interventional Pain Management Setting Cryoanalgesia in Interventional Pain Management A Focused Review. Vol. 6, *Pain Physician*. 2003.
82. Perolat R, Kastler A, Nicot B, Pellat JM, Tahon F, Attye A, et al. Facet joint syndrome: from diagnosis to interventional management. Dostupno na: <https://doi.org/10.1007/s13244-018-0638-x>
83. Soloman M, Mekhail MN, Mekhail N. Radiofrequency treatment in chronic pain. Vol. 10, *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2010. p. 469–74.
84. Clasen S, Pereira PL. Magnetic Resonance Guidance for Radiofrequency Ablation of Liver Tumors. 2008; Dostupno na: [www.interscience.wiley.com](http://www.interscience.wiley.com)
85. Kapural L, Mekhail N. Radiofrequency Ablation for Chronic Pain Control. *Current Pain and Headache Reports*. 2001;5:517–25.
86. Zhang H, Wang B, He J, Du Z. Efficacy and safety of radiofrequency ablation for treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials.

- Journal of International Medical Research [Internet]. 49(4):1–15. Dostupno na: <https://us.sagepub.com/en-us/nam/open-access-at-sage>
87. What is Cognitive Behavioral Therapy? [Internet]. [citirano 2022 Apr 9]. Dostupno na: <https://www.apa.org/ptsd-guideline/patients-and-families/cognitive-behavioral>
  88. Williams AC de C, Fisher E, Hearn L, Eccleston C. Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2020 Aug 14 [citirano 2022 Mar 19];2020(8). Dostupno na: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007407.pub4/full>
  89. Hughes LS, Clark J, Colclough JA, Dale E, McMillan D. Acceptance and Commitment Therapy (ACT) for Chronic Pain: A Systematic Review and Meta-Analyses. Clin J Pain [Internet]. 2017 [citirano 2022 Apr 10];33(6):552–68. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27479642/>
  90. Vowles KE, Witkiewitz K, Sowden G, Ashworth J. Acceptance and commitment therapy for chronic pain: evidence of mediation and clinically significant change following an abbreviated interdisciplinary program of rehabilitation. J Pain [Internet]. 2014 Jan [citirano 2022 Apr 10];15(1):101–13. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24373572/>
  91. Neuromodulation Defined [Internet]. [cited 2022 Apr 11]. Dostupno na: <https://www.neuromodulation.com/neuromodulation-defined>
  92. Knotkova H, Hamani C, Sivanesan E, le Beuffe MFE, Moon JY, Cohen SP, et al. Neuromodulation for chronic pain. The Lancet. 2021 May 29;397(10289):2111–24.
  93. Analysis of psychological characteristics impacting spinal cord stimulation treatment outcomes: a prospective assessment - PubMed [Internet]. [citirano 2022 Apr 11]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26000684/>
  94. Jones I, Johnson MI. Transcutaneous electrical nerve stimulation. Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care and Pain. 2009;9(4):130–5.
  95. Johnson MI, Jones G, Paley CA, Wittkopf PG. The clinical efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for acute and chronic pain: a protocol for a meta-analysis of randomised controlled trials (RCTs). BMJ Open [Internet]. 2019;9:29999. Dostupno na: <http://bmjopen.bmj.com/>
  96. Gibson W, Wand BM, Meads C, Catley MJ, O'Connell NE. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic pain - an overview of Cochrane Reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2019 Apr 3 [citirano 2022 Apr 10];(4). Dostupno na: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011890.pub3/full>

97. Intrathecal or Intraspinal Drug Delivery [Internet]. [citirano 2022 Apr 11]. Dostupno na: <https://www.neuromodulation.com/pump>
98. McGivern JG. Ziconotide: a review of its pharmacology and use in the treatment of pain. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* [Internet]. 2007 [citirano 2022 Apr 12];3(1):69. Dostupno na: [/pmc/articles/PMC2654521/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17111111/)
99. Bonakdar RA. Integrative Pain Management. *Medical Clinics of North America*. 2017 Sep 1;101(5):987–1004.
100. Kawakita K, Okada K. Acupuncture therapy: mechanism of action, efficacy, and safety: a potential intervention for psychogenic disorders? [Internet]. 2014. Dostupno na: <http://www.bpsmedicine.com/content/8/1/4>
101. Urits Ruben Schwartz Vwaire Orhurhu Nishita V Maganty Brian T Reilly Parth M Patel Christopher Wie Alan D Kaye Ken F Mancuso Aaron J Kaye Omar Viswanath IH. A Comprehensive Review of Alternative Therapies for the Management of Chronic Pain Patients: Acupuncture, Tai Chi, Osteopathic Manipulative Medicine, and Chiropractic Care. *Advances in Therapy* [Internet]. 38. Dostupno na: <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01554-0>
102. Vickers AJ, Vertosick EA, Lewith G, MacPherson H, Foster NE, Sherman KJ, et al. Acupuncture for Chronic Pain: Update of an Individual Patient Data Meta-Analysis. *Journal of Pain*. 2018 May 1;19(5):455–74.
103. Hall A, Copsey B, Richmond H, Thompson J, Ferreira M, Latimer J, et al. Effectiveness of Tai Chi for Chronic Musculoskeletal Pain Conditions: Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Phys Ther* [Internet]. 2017 Feb 1 [citirano 2022 Apr 12];97(2):227–38. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27634919/>
104. Rousseaux F, Faymonville ME, Nyssen AS, Dardenne N, Ledoux D, Massion PB, et al. Can hypnosis and virtual reality reduce anxiety, pain and fatigue among patients who undergo cardiac surgery: a randomised controlled trial. Dostupno na: <https://doi.org/10.1186/s13063-020-4222-6>
105. Wortzel J, Spiegel D. Hypnosis in Cancer Care. *American Journal of Clinical Hypnosis*. 2017 Jun 2;60(1):4–17.
106. Ardigo S, Herrmann FR, Moret V, Déramé L, Giannelli S, Gold G, et al. Hypnosis can reduce pain in hospitalized older patients: A randomized controlled study. *BMC Geriatrics* [Internet]. 2016 Jan 15 [citirano 2022 Apr 17];16(1):1–8. Dostupno na: <https://bmcgeriatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12877-016-0180-y>
107. Moss D, Willmarth E. Hypnosis, anesthesia, pain management, and preparation for medical procedures. *Ann Palliat Med* [Internet]. 2019;8(4):498–503. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.21037/apm.2019.07.01>

108. Jensen MP, Mendoza ME, Ehde DM, Patterson DR, Molton IR, Dillworth TM, et al. Effects of hypnosis, cognitive therapy, hypnotic cognitive therapy, and pain education in adults with chronic pain: a randomized clinical trial. *Pain* [Internet]. 2020 Oct 1 [citirano 2022 Apr 17];161(10):2284. Dostupno na: </pmc/articles/PMC7508809/>
109. Elkins G, Jensen MP, Patterson DR. Hypnotherapy for the Management of Chronic Pain.
110. Music as medicine [Internet]. [citirano 2022 Apr 13]. Dostupno na: <https://www.apa.org/monitor/2013/11/music>
111. Heekeren HR, Särkämö T, Altenmüller E, Rodríguez-Fornells A, Peretz I. Editorial: Music, Brain, and Rehabilitation: Emerging Therapeutic Applications and Potential Neural Mechanisms The Editorial on the research topic Music, Brain, and Rehabilitation: Emerging Therapeutic Applications and Potential Neural Mechanisms. *Frontiers in Human Neuroscience* | [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org) [Internet]. 2016;10:103. Dostupno na: [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org)
112. Garza-Villarreal EA, Pando V, Vuust P, Parsons C. Music-Induced Analgesia in Chronic Pain Conditions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Physician* [Internet]. 2017 [citirano 2022 Apr 13];20(7). Dostupno na: [www.painphysicianjournal.com](http://www.painphysicianjournal.com)
113. Ting B, Tsai CL, Hsu WT, Shen ML, Tseng PT, Tzu-Li Chen D, et al. Clinical Medicine Music Intervention for Pain Control in the Pediatric Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2022;2022:991.
114. Koelsch S. A neuroscientific perspective on music therapy. In: *Annals of the New York Academy of Sciences*. Blackwell Publishing Inc.; 2009. p. 374–84.
115. Juslin PN, Västfjäll D. Emotional responses to music: The need to consider underlying mechanisms. [citirano 2022 Apr 13]; Dostupno na: <http://www.psyk.uu.se/hemsidor/musicpsy2/http://www.psy.gu.se/Personal/DaneilV.htm>
116. Herholz SC, Zatorre RJ. Musical training as a framework for brain plasticity: behavior, function, and structure. *Neuron* [Internet]. 2012 Nov 8 [citirano 2022 Apr 13];76(3):486–502. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23141061/>
117. Ahmadpour N, Randall H, Choksi H, Gao A, Vaughan C, Poronnik P. Virtual Reality interventions for acute and chronic pain management. Vol. 114, *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. Elsevier Ltd; 2019.
118. Pourmand A, Davis S, Marchak A, Whiteside T, Sikka N. Virtual Reality as a Clinical Tool for Pain Management. Vol. 22, *Current Pain and Headache Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2018.

119. Tack C. Virtual reality and chronic low back pain. Vol. 16, Disability and Rehabilitation: Assistive Technology. Taylor and Francis Ltd.; 2021. p. 637–45.
120. Biofeedback: Information for Pain Management [Internet]. [citirano 2022 Apr 14]. Dostupno na:  
<https://www.practicalpainmanagement.com/treatments/psychological/biofeedback/biofeedback-information-pain-management>
121. Alemanno Id F, Houdayer E, Emedoli D, Locatelli M, Mortini P, Mandelli C, et al. Efficacy of virtual reality to reduce chronic low back pain: Proof-of-concept of a non-pharmacological approach on pain, quality of life, neuropsychological and functional outcome. 2019; Dostupno na:  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216858>

## **8. ŽIVOTOPIS**

Anisa Stanić rođena je 4.3.1997. u Zagrebu, gdje je završila OŠ Pantovčak, V.gimnaziju te osnovnu i srednju glazbenu školu Blagoja Berse.

Medicinski fakultet u Zagrebu upisuje 2016. godine. Nagrađena je Dekanovom nagradom za izvrsnost u akademskoj godini 2017./2018. Tijekom studija djeluje kao demonstrator na Katedri za patofiziologiju. Članica je Studentske sekcije za neuroznanost i jedna od osnivača i voditelja studentske sekcije za promociju kreativnosti i umjetnosti u medicini "Hipokart".

Interesiraju ju područja neuroznanosti, anesteziologije, reanimatologije i intenzivne medicine, hitne medicine i kirurgije.