

# INTEGRATIVNI PRISTUP LIJEČENJU BOLI S POSEBNIM OSVRATOM NA FARMAKOLOŠKE MODALITETE LIJEČENJA

---

**Delak, Luka**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:817574>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-10-15**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Luka Delak

INTEGRATIVNI PRISTUP LIJEČENJU BOLI S POSEBNIM OSVRTOM NA  
FARMAKOLOŠKE MODALITETE LIJEČENJA

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Luka Delak

INTEGRATIVNI PRISTUP LIJEČENJU BOLI S POSEBNIM OSVRTOM NA  
FARMAKOLOŠKE MODALITETE LIJEČENJA

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

Mentor rada: nasl. doc. dr. sc. Vlasta Orlić Karbić, dr. med.

Diplomski rad ocijenjen je dana 16. rujna 2022. na Sveučilištu u Rijeci, Medicinskom fakultetu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv. prof. dr. sc. Kristina Pilipović, dr. med.
2. prof. dr. sc. Vlatka Sotošek, dr. med.
3. doc. dr. sc. Petra Dolenc, dipl. ing. biologije

Rad sadrži 50 stranica, 7 slika i 24 literaturna navoda.

## **POSVETA**

*Ovaj diplomski rad posvećujem svojoj dragoj i voljenoj baki Ljerki. Hvala ti za svu podršku i ljubav koju si mi za života pružila.*

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
1. 1. ULOGA OSJETA BOLI.....	<b>1</b>
1. 2. ANATOMSKA I PATOFIZIOLOŠKA POČELA BOLI.....	<b>3</b>
1. 2. 1. Centralna modulacija bolnog osjeta.....	<b>6</b>
1. 2. 1. 1. Teorija nadziranog ulaza.....	<b>7</b>
1. 2. 1. 2. Silazni putevi modulacije.....	<b>8</b>
1. 2. 1. 3. Endogeni opioidni sustav.....	<b>9</b>
1. 2. 2. Senzibilizacija sustava za bol.....	<b>10</b>
1. 2. 2. 1. Periferna senzibilizacija.....	<b>11</b>
1. 2. 2. 2. Centralna senzibilizacija.....	<b>12</b>
1. 3. VRSTE BOLI PREMA PATOGENETSKOM MEHANIZMU.....	<b>13</b>
1. 3. 1. Nociceptivna bol.....	<b>13</b>
1. 3. 2. Upalna (neuroplastična) bol.....	<b>14</b>
1. 3. 3. Neuropatska bol.....	<b>14</b>
1. 4. VRSTE BOLI PREMA MJESTU NASTANKA BOLNOG PODRAŽAJA.....	<b>16</b>
1. 4. 1. Visceralna bol.....	<b>17</b>
1. 4. 2. Parijetalna bol.....	<b>18</b>
1. 4. 3. Odražena (prenesena) bol.....	<b>18</b>
<b>2. SVRHA RADA</b> .....	<b>20</b>
<b>3. PREGLED LITERATURE</b> .....	<b>21</b>
3. 1. AKUTNA BOL.....	<b>21</b>
3. 1. 1. Liječenje akutne boli.....	<b>24</b>
3. 1. 1. 1. Neopiodni analgetici.....	<b>25</b>
3. 1. 1. 2. Opioidni analgetici.....	<b>26</b>

3. 1. 1. 3. Adjuvantni analgetici .....	29
<b>3. 2. KRONIČNA BOL</b> .....	<b>30</b>
3. 2. 1. Liječenje kronične boli .....	31
3. 2. 1. 1. Liječenje kronične nemaligne boli .....	34
3. 2. 1. 2. Liječenje kronične maligne boli .....	35
<b>3. 3. INTEGRATIVNI PRISTUP U LIJEČENJU BOLI</b> .....	<b>38</b>
3. 3. 1. Akupunktura.....	39
3. 3. 2. Joga .....	40
3. 3. 3. <i>Tai chi</i> .....	40
3. 3. 4. Masaža.....	41
3. 3. 5. Meditacija.....	41
<b>4. RASPRAVA</b> .....	<b>42</b>
<b>5. ZAKLJUČCI</b> .....	<b>44</b>
<b>6. SAŽETAK</b> .....	<b>45</b>
<b>7. SUMMARY</b> .....	<b>46</b>
<b>8. LITERATURA</b> .....	<b>47</b>
<b>9. ŽIVOTOPIS</b> .....	<b>50</b>

## POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

- AŽS – autonomni živčani sustav
- FPS - ljestvica bolnih izraza lica (engl. *Facial Pain Score*)
- GABA – gama-aminomaslačna kiselina (engl. *γ-Aminobutyric acid*)
- IASP - Međunarodno udruženje za proučavanje boli (engl. *International Association for the Study of Pain*)
- INR – internacionalni normalizirani omjer (engl. *International Normalized Ratio*)
- NGF – faktor rasta živaca (engl. *Nerve Growth Factor*)
- NRS - brojčana ocjenska ljestvica (engl. *Numeric Rating Scale*)
- NSAIL – nesteroidni antiinflamatorni lijekovi
- PCA – analgezija koju kontrolira pacijent (engl. *Patient Controlled Analgesia*)
- TENS – transkutana električna stimulacija živaca (engl. *Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation*)
- TNF-α – faktor tumorske nekroze alfa (engl. *Tumor Necrosis Factor alpha*)
- VAS - vizualna analogna ljestvica (engl. *Visual Analog Scale*)
- VRS - verbalna ocjenska ljestvica (engl. *Verbal Rating Scale*)



## 1. UVOD

### 1. 1. ULOGA OSJETA BOLI

Bol, u užem smislu, za osobu je neugodni tjelesni osjet, koji nagovješćuje postojeće ili prijeteće oštećenje tkiva (1). U širem smislu, bol kao pojava je mnogo složenija. Cjelokupni doživljaj boli, ponašanje i odgovor na istu - uz neugodno osjetno (perceptivno) iskustvo, oblikuju i neugodna osjećajna (emocionalna) iskustva, ali i spoznajna (kognitivna) iskustva (1). Međunarodno udruženje za proučavanje boli (engl. *International Association for the Study of Pain – IASP*), definira bol kao „neugodan osjetni i osjećajni doživljaj u svezi sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva“ (1,2).

Biološki, bol za jedinku znači ugrozu, ali i temeljni obrambeni mehanizam, koji nam je nužan kako bismo preživjeli i očuvali integritet organizma (1). Time što postojeće ili prijeteće oštećenje tkiva izaziva bol, posljedično dolazi do smanjenja tjelesnih funkcija i svrhovite prilagodbe ponašanja (primjerice, povlačenja od uzroka boli ili njegovo otklanjanje), čime se smanjuju potencijalna sekundarna oštećenja i olakšava cijeljenje ozljede (1,3).

Uloga boli kao upozorenja za neposrednu opasnost očituje se primjerom pektoralne angine, koja kada nastane, upućuje na nedostatnu prohodnost koronarnih krvnih žila za opskrbu miokarda (1). S druge strane, bol se kao obrambeni mehanizam može prikazati kroz primjer dugotrajnog sjedenja. Tijekom sjedenja, koža biva komprimirana težinom tijela, a bol nastupa uslijed ishemije. Tada osoba (svjesno ili nesvjesno) prebacuje težinu tijela, kako bi se ishemija umanjila i bol otklonila te potencijalna sekundarna oštećenja prevenirala (3). Značaj alarmirajuće i obrambene uloge boli može se prikazati i njenim izostankom, kada bolni podražaj osoba ne može percipirati – primjerice, pri oštećenju senzornih živaca s posljedičnom analgezijom (1,3). Tada, jer ne percipira bol, osoba neće djelovati svrhovito i prilagoditi se štetnim čimbenicima, već će, jer nije svjesna njihove prisutnosti, ostati im izložena, što može rezultirati (daljnjim) oštećenjem tkiva (1,3).

Iako bol, u osnovi, ima zaštitnu ulogu, nisu sve vrste boli korisne (2). Prvenstveno akutna (nociceptivna) bol, prenošena brzim A $\delta$  vlaknima, ima prethodno spomenutu zaštitnu ulogu, jer se njome organizam prilagođava utjecaju štetnih čimbenika (2,3). Ona rezultira svrhovitim odgovorom, pa se još naziva i fiziološkom ili adaptacijskom (prilagodbenom) boli (1,2). Kronična bol koja je po jakosti i trajanju neprimjereno jaka, može izazvati produblјivanje osjećaja nemoći, patnje i bolesti, mijenjanje društvenih odnosa (povlačenje u sebe), manjak motivacije, teške depresivne sindrome, sve do potpunog gubitka volje za životom (1,2). Poticanjem simpatičke aktivnosti, takva bol uzrokuje i dodatna oštećenja tkiva (1). Ona ne pridonosi prilagođavanju djelovanju štetnih čimbenika, nesvrhovita je te se naziva patološka ili maladaptacijska (1).

Bolni podražaji ne prenose se isključivo u primarno osjetno područje kore mozga (2). Emocionalne i kognitivne reakcije na bol rezultat su prijenosa bolnih podražaja u ostala područja mozga, poput hipotalamusa, limbickog sustava, prefrontalne kore, uz ostale, koji su povezani s kognitivnim funkcijama i s formiranjem emocionalnog odgovora (1). To čini osjet boli usko povezanim sa stresom, osjećajima i pamćenjem, ali i nizom psihičkih, tjelesnih i vegetativnih reakcija (1). Bol je često praćena strepnjom, tjeskobom, plaćem i potištenošću, a zbog utjecaja na autonomni živčani sustav, nerijetko i mućninom i povraćanjem. Bol može izazvati i promjene u hemodinamici i disanju (1).

Doživljaj boli u pojedinca ovisi, dakle, o brojnim čimbenicima, vrlo je individualan doživljaj i teško se objektivizira. U oblikovanju doživljaja sudjeluju različiti neurofiziološki mehanizmi (poput modulacije i senzibilizacije) te emotivne i kognitivne odrednicama pojedinca (1). Stavovi prema boli, izgrađeni odgojem - obiteljskim, društvenim i kulturološkim utjecajima te životnim iskustvom (dobi, ranijim bolnim iskustvima), usmjerenost ili odvućena pažnja te drugi faktori uvelike određuju kako će osoba doživjeti i reagirati na bol (1,4). Iz tih razloga, razumlјivo je da sam podražaj perifernih nociceptora ne mora nužno uzrokovati bolno

iskustvo, već različiti ljudi mogu različito reagirati na isti bolni podražaj (2,4). Uloga liječnika jest odrednice doživljaja boli pravilno procijeniti, otkriti uzrok boli, odrediti je li doživljaj boli prenatlašen ili potisnut te primijeniti odgovarajući vid liječenja.

## **1. 2. ANATOMSKA I PATOFIZIOLOŠKA POČELA BOLI**

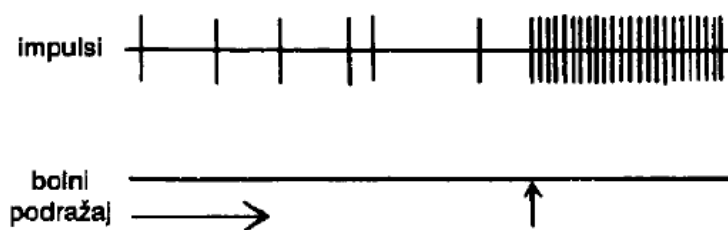
Mehanizam nastanka bolnog osjeta podrazumijeva složeni slijed procesa koji uključuju:

1. transdukciju;
2. transmisiju;
3. modulaciju te,
4. percepciju (1).

Kao prvi proces u slijedu, transdukcija označava pretvorbu podražaja nociceptora (receptora za bol) u akcijski potencijal, odnosno – pretvorbu jednog oblika energije u drugi. (1,2). Do transdukcije dolazi kada, podražajima na koje nociceptori reagiraju, nastupi otvaranje kationskih kanala koji se nalaze na njihovoj površini, što dovodi do stvaranja akcijskog potencijala. Nociceptori su slobodni živčani završetci aferentnih mijeliniziranih A $\delta$  i nemijeliniziranih C aksonalnih vlakana (1). Distribucija nociceptora obuhvaća: površinske slojeve kože, periost, Haversov sustav, stijenke arterija, zglobne površine, čahure i sveze, perihondrij, mišićne ovojnice, tetive i fascije, čahure organa, serozne opne (peritoneum, pleura, perikard) i određene intrakranijske meningealne strukture, uz sluznice probavnog i dišnog sustava, mokraćnih i spolnih organa te očne spojnice (3,5). A $\delta$  i C vlakna u koži sežu do epidermisa, granaju se u dermisu i oko krvnih žila (6).

Nociceptori bivaju podraženi štetnim mehaničkim silama smicanja, hladnoćom, toplinom i kemijskim čimbenicima te lokalnim upalama kože i potkožnog tkiva (6). Zbog visokog praga podražljivosti, aktiviraju se tek kada je jakost podražaja toliko visoka da izaziva oštećenje tkiva ili kada ima potencijal za oštetiti tkivo (1–3,6). Odlika nociceptora jest da su

neadaptabilni – jednom kad su aktivirani, sve snažnije odgovaraju na sve snažnije podražaje, a bol može potrajati satima ili danima (Slika 1) (6).



**Slika 1.** Prikaz aktivacije polimodalnog nocicepcijskog C vlakna. Aktivnost se neznatno mijenja s rastućom jačinom bolnog podražaja (vodoravna strelica), sve dok se ne dosegne onaj intenzitet podražaja (okomita strelica) koji počne oštećivati tkivo. Tad C vlakno počne odašiljati niz akcijskih potencijala (impulsa) većom učestalošću. Preuzeto iz: Judaš M, *Temelji neuroznanosti* (1997.) (6)

Nociceptori mogu biti unimodalni (kada reagiraju na samo jednu vrstu čimbenika, napose mehaničke sile smicanja – štipanje i gnječenje) i polimodalni (kada reagiraju na više vrsta čimbenika, napose smrzavajuću hladnoću -  $<10\text{ }^{\circ}\text{C}$  , pržeću vrelinu -  $>45\text{ }^{\circ}\text{C}$  i jake kiseline i lužine) (1,3,6). Slobodni završetci A $\delta$  vlakana (za brzu bol) najčešće su podložni mehaničkim i termalnim podražajima, dok slobodni završetci C vlakana (za sporu bol) mogu biti podložni svim četiriju vrstama podražaja (3,6).

Jednom kada je akcijski potencijal stvoren, nastupa proces transmisije. Ono podrazumijeva prijenos akcijskog potencijala od mjesta nastanka (nociceptori), kroz aksone pseudounipolarnih osjetnih neurona (perifernim krakom), preko tijela neurona u ganglijima dorzalnih korijenova spinalnih živaca (odnosno polumjesečastim ganglijima *n. trigeminus*-a za osjetne živce glave) te ponovno aksonima (centralnim krakom) do njihovih centralnih završetaka u stražnjem rogu kralježnične moždine (1,2,6).

Aksonalna A $\delta$  vlakna provode duž neurona brzu (6-30 m/s), dobro lokaliziranu bol, koja najčešće dolazi s površine tijela (brza bol ne izaziva se u većini dubokih tkiva tijela) (1,3).

Brza bol osjeti se unutar 0.1 sekunde od kada je bolni podražaj primijenjen (3). Ta bol se još opisuje kao oštra, ubodno sijekuća ili štipajuća, a odlika joj je da brzo prolazi (6). Radnje, odnosno podražaji, koji dovode do aktivacije vlakana brze boli jesu – ubod iglom, porezotina nožem ili papirom, akutno paljenje kože i elektrošok (3). S druge strane, aksonalna C vlakna provode sporu (0.5-2 m/s), slabo lokaliziranu bol (1,6). Sporoj boli je potrebna najmanje jedna sekunda kako bi dospjela u svijest (3,6). Ta bol se još opisuje kao žareća ili pekuća i mnogo je dugotrajnija te se može pojačavati kroz sekunde ili minute (3,6). Spora bol se najčešće povezuje s oštećenjem tkiva (koje može biti površinsko, dublje ili oštećenje organa), može prijeći u kroničnu bol i dovesti do gotovo nepodnošljive patnje u pojedinca, uz pojavu srčano-krvožilnih i disajnih refleksa (ubrzanje pulsa; ubrzanje i produbljenje disanja) (3,6).

Jednom kada akcijski potencijal dospije do kralježnične moždine, dolazi do procesa transmisije koji uključuje: sinaptičko provođenje akcijskog potencijala s neurona nižeg na neurone višeg reda (prekapćanje) i, istovremeno, modulaciju osjeta boli, odnosno - njezino obrađivanje te posljedično, ublažavanje ili pojačavanje (1). Prekapćanje s primarnih nocicepcijskih aferentnih vlakana moguće je – izravno, na projekcijske sekundarne osjetne neurone (monosinaptičkim prijenosom) ili, posredno (polisinaptičkim prijenosom) – putem interneurona (1,6). Način prekapćanja ima veliku ulogu u modulaciji osjeta boli. Na određenim, specifično nocicepcijskim projekcijskim sekundarnim neuronima završavaju samo nociceptivna vlakna A $\delta$  i C, dok na drugima – onima širokog dinamičkog raspona (engl. *wide dynamic range neurons* – WDR), osim s tim vlaknima, komunikacija se ostvaruje i s ekscitacijskim i/ili inhibicijskim interneuronima, A $\beta$  vlaknima, vlaknima iz visceralnih organa te glija-stanicama (1,6). Glavni ekscitacijski neurotransmiter koji sudjeluje u prijenosu osjeta boli (akcijskog potencijala) s nociceptivnih vlakana na sekundarne neurone jest glutaminska kiselina (glutamat) (1–3). Uz glutamat, koji ima primarnu ulogu u prijenosu brze boli, u

prijenosu i razvoju osjeta spore boli ulogu igra i tvar P, koja se značajno više otpušta s C vlakana u kralježničnoj moždini (3,6).

Jednom kada se akcijski potencijal bolnog podražaja prenese na neuron drugog reda, on križa medijanu ravninu tijela, prelazi u suprotnu antimeru te se ascendentno provodi do talamusa anterolateralnim spinothalamičkim putem (6). Brza i spora bol unutar tog anatomske zajedničkog, šireg puta, imaju različite vlastite puteve prijenosa (3). Brza bol prenosi se uglavnom razvojno novijim, lateralno postavljenim neospinothalamičkim traktom, dok se spora bol prenosi razvojno starijim, medijalnije smještenim paleospinothalamičkim traktom (3,5). Preko talamusa, gdje ponovno dolazi do prekapčanja s neurona drugog na neurone trećeg reda, talamokortikalna vlakna završavaju u primarnoj i sekundarnoj somatosenzornoj kori parijetalnog režnja mozga te tu dolazi do percepcije (spoznaje) boli (1,6). Centar za bol u mozgu kao takav ne postoji, već se informacija o bolnom podražaju širi u brojne dijelove mozga (2).

Određena vlakna, odnosno podražaji, ne dopijevaju do talamusa, već završavaju u kaudalnijim regijama, poput – retikularne formacije produljene moždine (*tractus spinoreticularis*), tektuma mezencefalona te periakveduktalne sive tvari (*tractus spinomesencephalicus*) (3,6). Iz tih regija, pružaju se ogranci prema hipotalamusu, strukturama limbičkog sustava i prefrontalnoj regiji. Tim regijama pripisuje se uloga u razvoju osjećaja patnje prilikom određenih, napose kroničnih i sporih vrsti boli te u formiranju emotivnog, motivacijskog i kognitivnog odgovora na bolni podražaj (1,3).

#### 1. 2. 1. Centralna modulacija bolnog osjeta

Modulacija, koja se zbiva tijekom procesa transmisije, uvjetovana je različitim potiskujućim i pojačavajućim mehanizmima (1). Oni su: presinaptička inhibicija na razini primarnih aferentnih vlakana, postsinaptička inhibicija sekundarnih projekcijskih nocicepcijskih neurona dorzalnog roga i ekscitacija i inhibicija različitih vrsta interneurona

dorzalnog roga, među kojima su lokalni enkefalinski interneuroni koji usklađeno moduliraju prijenos nocicepcijskih informacija (4). Mnogobrojne komunikacije sekundarnih neurona s različitim vlaknima primarnih neurona i interneurona su ono što omogućuje centralnu modulaciju osjeta boli, interakciju osjeta boli i osjeta neškodljivih podražaja, viscerosomatsku konvergenciju te utjecaj glija stanica na percepciju boli (4). Segmentalni enkefalinski interneuroni (u sklopu nadziranog ulaza) i silazni monoaminski putovi djeluju koordinirano kako bi modulirali prijenos bolnog osjeta na razini dorzalnih rogova kralježnične moždine (4).

Anatomski, sustav potiskivanja boli (analgezije) mozga i kralježnične moždine sastoji se od nekoliko glavnih komponenti: periakveduktalne sive tvari i periventrikularnih područja mezencefalona i rostralnog kraja ponsa, neurona koje te strukture šalju prema jezgrama lokaliziranim u kaudalnom kraju ponsa i produljenoj moždini te neurona koji su usmjereni descendentno iz tih jezgara kroz dorzolateralne kolumne kralježnične moždine prema kompleksu inhibicije boli lokaliziranom u dorzalnim rogovima (3). Na razini tog kompleksa, bol može biti blokirana prije negoli signal pristigne do mozga (u svijest) (3).

U višim mozgovnim središtima, na modifikaciju i doživljaj bolnog osjeta utječu i psihološki faktori (5).

#### 1. 2. 1. 1. *Teorija nadziranog ulaza*

Prijenos osjeta boli moguće je modulirati na razinama spinalnih segmenata dorzalnih rogova kralježnične moždine promjenama u ravnoteži aktivnosti između nocicepcijskih i drugih aferentnih vlakana (6). Prema teoriji nadziranog ulaza (engl. *gate control theory*), u modulaciji prijenosa boli važne su interakcije četiriju skupina neurona, odnosno, aferentnih vlakana: C vlakana, A vlakana koji ne prenose bol ( $A\beta$  i  $A\alpha$ ), sekundarnih osjetnih (projekcijskih) neurona dorzalnih rogova te inhibicijski interneuroni dorzalnog roga (6). Inhibicijski interneuroni djeluju izravno na projekcijske sekundarne osjetne neurone i time prigušuju intenzitet bola (6). Nadalje, A vlakna koja ne prenose bol ( $A\beta$  i  $A\alpha$ ) ekscitiraju

inhibicijski interneuron, dok C vlakna inhibiraju inhibicijski interneuron. C vlakna, stoga, izravnim djelovanjem (na projekcijski sekundarni neuron) i neizravnim djelovanjem (preko inhibicijskih interneurona) pojačavaju prijenos, odnosno intenzitet boli (4,6). U prvom slučaju dovode do ekscitacije projekcijskih neurona, a u drugom slučaju dovode do inhibicije inhibicijskih neurona, što za posljedicu ima dezinhibiciju (facilitaciju) projekcijskih neurona (6). S druge strane, kako A $\beta$  i A $\alpha$  vlakna ekscitiraju inhibicijski interneuron (čime se pojačava inhibicija sekundarnih, projekcijskih neurona), kada se ta vlakna aktiviraju, smanjuje se aktivnost projekcijskih sekundarnih neurona i time se ublažuje percepcija bolnih podražaja (2,6).

U opisanom modelu, interneuron djeluje poput vratara, propuštajući određene vidove informacija te blokirajući ulaz drugima, od kuda i naziv „teorija nadziranog ulaza“. Zaključak koji je proizašao iz ove teorije jest da percepcija bolnog podražaja ovisi o stupnju aktivnosti i nocicepcijskih, ali i drugih aferentnih vlakana u koži (6).

Analgetičko djelovanje različitih podražajnih terapijskih postupaka, poput akupunkture i transkutane električne živčane stimulacije (engl. *transcutaneous electrical nerve stimulation* – TENS), ali i obično trljanje kože blizu bolnog mjesta, temeljeno je na upravo opisanoj pojavi. Do potiskivanja boli dolazi zbog istovremenih, neškodljivih somatosenzornih podražaja. Primjerice, vlaknima A $\beta$ , koja prenose neškodljive podražaje dodira, laganog pritiska i vibracija sekundarnim neuronima širokog dinamičkog raspona, zbog interakcije osjeta boli i osjeta neškodljivih podražaja na razini kralježnične moždine, bolni podražaji bivaju potisnuti.

#### 1. 2. 1. 2. *Silazni putevi modulacije*

Uz nadzirani ulaz, aktivnost segmentne neuronske mreže za prijenos osjeta boli podložna je utjecajima silaznog sustava endogene analgezije (još nazivanim i descendentnim supraspinalnim obuzdavajućim sustavom) koji potječe iz moždanog debla, ali i rostralnijih moždanih struktura, poput hipotalamusa, amigdala i rostralnog bazalnog g. *cynguli* koji



prenose signale do moždanog debla (4–6). Sustav u moždanom deblu sastoji se od 3 komponente: neurona smještenih u periakveduktalnoj sivoj tvari, koji ekscitiraju određene neurone retikularne formacije u produljenoj moždini (osobito serotoninske neurone rafe jezgara), zatim silaznih projekcijskih putova iz retikularne formacije, rafe jezgara i određenih drugih monoaminskih jezgara u moždanom deblu koje inhibiraju nocicepcijske neurone u dorzalnim rogovima i naposljetku, lokalnih neuronskih krugova dorzalnog roga uključenih u modulaciju prijenosa osjeta boli, koji su pod nadzorom silaznih putova (4,6).

Silazne projekcije iz monoaminskih jezgara i retikularne formacije polaze iz sva tri dijela formacije: medijanog (rafespinalne projekcije), lateralnog (ceruleospinalni put) i medijalnog (*tractus reticulospinalis lateralis, pars dorsalis*) (6). U sklopu tih silaznih projekcija, nalaze se noradrenergički i serotoninergički putevi koji poglavito na razini kralježnične moždine potiskuju osjet boli tako da ga održavaju svrhovitim po intenzitetu i trajanju (1,4). Inhibitorni interneuroni koje aktiviraju ti putevi, oslobađaju GABA-u i glicin, što su glavni inhibicijski neurotransmiteri u kralježničnoj moždini (1,4). Također, izlučeni serotonin iz serotoninskih (rafespinalnih) silaznih neurona potiče lokalno lučenje enkefalina (u dorzalnim rogovima kralježnične moždine, djelovanjem na inhibicijske interneurone) koji također potiskuju osjet boli (vidi dalje) (4,6). Silazni aksoni ceruleospinalnih i rafespinalnih neurona uspostavljaju sinapse na dendritima spinotalamičkih projekcijskih neurona i na dendritima enkefalinskih inhibicijskih interneurona dorzalnog roga (4,6). Te silazne monoaminske projekcije potiskuju aktivnost spinotalamičkih neurona izravno (inhibirajući ih) i neizravno (ekscitirajući inhibicijske enkefalinske interneurone, koji potom inhibiraju spinotalamičke neurone) (4,6).

### 1. 2. 1. 3. *Endogeni opioidni sustav*

Sustav endogenih opioda ima značajnu ulogu u potiskivanju boli na svim razinama (7). Endogeni opiodi, u koje spadaju tvari poput  $\beta$ -endorfina, met-enkefalina, leu-enkefalina i

dinorfina, vežu se na pripadajuće receptore na neuronima prvog i drugog reda te centara u mozgu uključenih u obradu osjeta boli (1,3,7). Na razini produljene i kralježnične moždine, pronalaze se uglavnom enkefalini, dok se  $\beta$ -endorfin pronalazi uglavnom u hipotalamusu i hipofizi (3,7). Dinorfin se pronalazi u istim regijama kao i enkefalini, samo u mnogo nižoj koncentraciji (3,7). Sve tri vrste endogenih opioidnih peptida djeluju analgetski, ali enkefalini i  $\beta$ -endorfin potentniji su analgetici od dinorfina (6,7). Za enkefaline se smatra da izazivaju presinaptičku i postsinaptičku inhibiciju aferentnih A $\delta$  i C vlakana, na mjestima gdje ostvaruju sinapse u dorzalnim rogovima, a luče ih inhibicijski interneuroni (3,6,7). Ti spojevi djeluju preko triju glavnih opijatnih receptora:  $\mu$ ,  $\kappa$  i  $\delta$  (6). Enkefalini djeluju prvenstveno na  $\mu$  i  $\delta$  receptore, dok je dinorfin agonist  $\kappa$  receptora (6).

Opijati, djelovanjem preko  $\mu$  receptora, dovode do kočenja aktivnosti GABA interneurona koji inhibiraju ceruleospinalne i rafespinalne silazne puteve inhibicije, čime nastupa disinhibicija i neizravno poticanje aktivnost navedenih silaznih projekcija (7). Uz to, opijati izravno inhibiraju nocicepcijske neurone u dorzalnom rogu kralježnične moždine (7). Stoga, opioidni peptidi i opijati s jedne strane djeluju tako što presinaptičkom inhibicijom koče oslobađanje tvari P, glutamata i drugih neurotransmitera iz primarnih aferentnih nocicepcijskih vlakana u dorzalnom rogu, a s druge strane, djeluju tako što postsinaptičkom inhibicijom zakoče aktivnost sekundarnih spinothalamičkih projekcijskih neurona dorzalnog roga (7).

Prilikom upale, leukociti, uz medijatore upale koji djeluju algogeno, također otpuštaju i endogene opioide koji se vežu na pripadajuće receptore na perifernim završecima nociceptora, što dovodi do perifernog analgetičkog učinka. Leukociti na taj način sudjeluju u nadzoru osjeta boli koji prati upalne reakcije (1).

### 1. 2. 2. Senzibilizacija sustava za bol

Živčane strukture sustava za bol su dinamične i promjenljive pod utjecajem različitih čimbenika. Iako je opći ustroj uvijek jednak, na makromolekularnoj razini (posttranslacijskim

promjenama proteina, promjenama genskog očitovanja) i na razini finih struktura (raspodjelom i komunikacijama neuronskih izdanaka), neurotransmiteri, čimbenici rasta i citokini uzrokuju promjenljivost funkcijske organizacije sustava za bol. Ta pojava dovodi do razvoja neuroplastičnosti i uvelike utječe na percepciju boli (1).

Osjet boli može biti pojačan, bilo inhibicijom sustava potiskivanja, bilo procesima periferne i/ili centralne senzibilizacije. Do senzibilizacije dolazi raznim neuroplastičnim mehanizmima, koji mogu biti izraženi periferno, djelujući na prvi (primarni) neuron ili na neurone središnjeg živčanog sustava (1,2). Stoga, razlikuju se periferna senzibilizacija i centralna senzibilizacija (1,2). Senzibilizacija podrazumijeva procese kojima dolazi do fenotipskih promjena neurona - promjena u gustoći membranskih receptora, njihovog praga osjetljivosti, kinetike i aktivacije (1,2). Po nastupu, brzini i trajanju, obje (periferna i centralna) mogu biti brze, rane i kratkotrajne ili spore, kasne i dugotrajne. Prijelaz iz kratkotrajne u dugotrajnu senzibilizaciju označava prijelaz akutne boli u kroničnu (1).

#### 1. 2. 2. 1. *Periferna senzibilizacija*

U staničnim tijelima neurona, stvaraju se membranski receptori, ionski kanali, strukturni proteini i neurotransmiteri koji se aksonima prenose do svojih perifernih završetaka (1). Tamo imaju sposobnost mijenjati fenotipski izražaj i reaktivnost nociceptora. Ta pojava naziva se fenotipsko prekapčanje i ima značajnu ulogu u patogenezi boli, jer može dovesti do povećane osjetljivosti nociceptora u procesu periferne senzibilizacije (1).

Rana periferna senzibilizacija u svezi je s akutnom upalom i oštećenjima perifernih tkiva, a glavni spojevi koji ju potiču su prostaglandini (1,6). Sinteza prostaglandina posredovana je ciklooksigenazom, zbog čega je jedan od terapijskih pristupa pri liječenju boli upravo blokada djelovanja tog enzima. Onemogućenom sintezom prostaglandina, dolazi do potiskivanja njihovog proupalnog i algogenog djelovanja (1).

Vezivanjem prostaglandina na odgovarajuće membranske receptore na nociceptorima, posttranslacijskim modifikacijama (fosforilacijom), smanjuje se njihov prag podražaja. Takve, senzibilizirane nociceptore, mogu aktivirati i neškodljivi podražaji, ispod fiziološkog praga podražljivosti nesenzibiliziranih nociceptora (1). Primjer rane periferne senzibilizacije jest hiperalgezija, poput preosjetljivosti kože pri sunčanim opeklinama, kada se običan dodir doživljava kao bolan (1). Ta pojava javlja se na mjestu oštećenja tkiva (primarna hiperalgezija), ali i u neoštećenom okolnom tkivu (sekundarna hiperalgezija) (6).

Kasna periferna senzibilizacija povezana je s dugotrajnom, kroničnom upalom, a u njezinom razvoju sudjeluju čimbenik tumorske nekroze (TNF- $\alpha$ ) i živčani čimbenik rasta (NGF – od engl. *nerve growth factor*), koji se također vezuju na membranske receptore na nociceptorima (1,2). Posljedično, aktivacijom unutarstaničnih signalnih puteva i promjenama u genskom izričaju (kroz transkripciju i translaciju), dolazi do fenotipskog prekapčanja nociceptora, na kojima bivaju ispoljeni novosintetizirani membranski receptori i ionski kanali smanjenog praga podražaja (1).

#### 1. 2. 2. 2. *Centralna senzibilizacija*

Rana centralna senzibilizacija (u stražnjim rogovima kralježnične moždine) započinje pojačanim podraživanjem nociceptora, što dovodi do veće učestalosti i dugotrajnijih akcijskih potencijala (1). Posljedično, centralno dolazi do povećanog otpuštanja glutaminske kiseline i tvari P na završecima primarnih neurona (1). Navedene tvari, složenim molekulskim signalnim mehanizmima, dovode do fosforilacije ionskih kanala i receptora na sekundarnim neuronima, što rezultira njihovom povećanom podražljivošću (1).

Kasna centralna senzibilizacija povezana je s dugotrajnim podraživanjem nociceptora, što dovodi do povećanog otpuštanja NGF-a na centralnim završecima neurona (1,2). NGF na sekundarne neurone djeluje tako da potiče gensko očitovanje i dovodi do iskaza povećanog broja receptora i ionskih kanala na njihovoj membrani (1,2). Također, dolazi do povećane

aktivnosti enzima ciklooksigenaze u sekundarnim neuronima, što dovodi do povećane sinteze prostaglandina i susljedno, povećane podražljivosti neurona (1,2).

Procesom centralne senzibilizacije, prag podražljivosti sekundarnih neurona biva snižen, što dovodi do toga da podražaji s periferije, koji su ispod fiziološkog praga podražljivosti, usprkos tomu mogu aktivirati sekundarne neurone (1,2). Klinički, to se očituje hiperalgezijom, alodinijom i sekundarnom hiperalgezijom (1,2). Alodinija, što je pojava smanjenog praga podražljivosti na bol (kada podražaji koji inače ne izazivaju bol mogu biti percipirani kao vrlo bolni), posljedica je širenja podražaja s osjetnih aksonalnih vlakana tipa A $\beta$  na sekundarne neurone, putem njihovih centralnih završetaka koji provode neškodljive osjete (dodira i topline) (1,2).

### **1. 3. VRSTE BOLI PREMA PATOGENETSKOM MEHANIZMU**

Patogenetski, razlikuju se četiri vrste boli – nociceptivna, kao rezultat podražaja nociceptora algogenim čimbenicima; neuroplastična (ili upalna), koja je rezultat promjenljivosti funkcijske organizacije sustava za bol na makromolekularnoj i mikroskopskoj, strukturnoj razini, koja može dovesti do senzibilizacije (povećane podražljivosti) sustava za bol; neuropatska, koja je posljedica ozljeda živčanih struktura, koje dovode do neuroplastičnosti i senzibilizacije sustava za bol te funkcionalna, u kojoj je poremećena obrada osjeta boli zbog disfunkcije središnjega živčanog sustava (1).

#### **1. 3. 1. Nociceptivna bol**

Nociceptivna bol je po svojoj prirodi prilagodbena, a nastaje kada se nociceptori podraže prethodno navedenim specifičnim podražajima. Smatra se upozoravajućom (funkcionalnom) boli, obično povezanom s motoričkim refleksima izbjegavanja i simpatičkim refleksima (1). Do podražaja nociceptora dolazi i u drugim oblicima boli, poput upalne, kada se oni aktiviraju posrednicima upale, no tada im je prag podražaja snižen kao posljedica neuroplastičnih promjena (2). Stoga, sama aktivacija nociceptora ne implicira da je u podlozi

nociceptivna bol, jer u pravoj nociceptivnoj boli, prag podražaja nociceptora je visok, kako je prethodno opisano.

### 1. 3. 2. Upalna (neuroplastična) bol

U podlozi upalne boli nalazi se ozljeda tkiva i posljedično, upala. Po prirodi, upalna bol je spontana i prilagodbena (funkcionalna), jer dovodi do imobilizacije područja zahvaćenog ozljedom te na taj način potpomaže cijeljenje i ublažavanje upale (1). Milje nociceptora u prilikama ozljede i upale biva značajno kemijski promijenjen te obiluje različitim algogenim spojevima i tvarima koje se oslobađaju iz ozlijeđenih stanica, odnosno luče iz upalnih stanica (5).

Među inima, luče se prostaglandini i leukotrieni, histamin, bradikinin, citokini i kemokini, čimbenici rasta, a oslobađaju se kalijevi ioni, vodikovi ioni i ATP. Određeni spojevi djeluju kao nociceptorski aktivatori (ATP, vodikovi ioni), koji, vežući se za nociceptore, neposredno ih aktiviraju, određeni kao nociceptorski senzibilizatori (prostaglandini), koji im smanjuju prag podražaja, a određeni i kao jedno i kao drugo (bradikinin) (1,3).

Jednom kada nociceptori bivaju senzibilizirani, oni dalje potpomažu razvoj upale mehanizmom aksonskog refleksa (5,6). Otpuštanjem neuropeptida s proupalnim djelovanjem (poput tvari P, živčanih čimbenika rasta i drugih), ali i ostalih signalnih molekula koji imaju vazodilatatorni učinak i povećavaju propusnost kapilara (histamin, bradikinin, prostaglandini, ioni kalija), dolazi do edema i pojačanog osjeta boli (1,5,6). Na taj način, nociceptori daju neurogenu patogenetsku komponentu upali. Takva upala se naziva neurogenom upalom (1).

### 1. 3. 3. Neuropatska bol

Neuropatska bol nastaje ili kao posljedica oštećenja, ili kao posljedica bolesti somatosenzornog dijela živčanog sustava (8). Po prirodi, ona je dugotrajna, kronična, maladaptacijska (patološka) te isključivo donosi patnju i nemoć bolesniku (1). Izrazitija je po intenzitetu i učestalosti, pojačava se u mirovanju, umanjuje radnu energiju, remeti spavanje te

narušava cjelokupnu kvalitetu života pojedinca (8). Kao posljedica patnje koju kronična neuropatska bol izaziva, u bolesnika se javljaju reaktivna tjeskoba i depresija (8).

Po karakteru, neuropatska bol je uglavnom žareća, paroksizmalna, spontana, probadajuća i ponekad poput strujnog udara (2). Ujedno, neuropatska bol je evocirana, odnosno, izazvana senzornom preosjetljivošću (mehaničkom, termalnom) (8). Evocirano svojstvo neuropatske boli čini i sumacija, odnosno, postupno pogoršavanje boli koje izaziva polagana ponavljana stimulacija uz lagano škodljivi podražaj (8).

Razlikuju se četiri vrste oštećenja koja mogu izazvati neuropatsku bol: multifokalna ili žarišna oštećenja perifernih živaca (primjerice, pritisak na živac, posttraumatske ili postherpetične neuralgije, ishemične neuropatije te fantomska bol); generalizirane periferne neuropatije (poput polineuropatije u sklopu šećerne bolesti); oštećenja središnjega živčanog sustava (ozljeda i infarkta kralježnične moždine, infarkta mozga i sl.) te složeni neuropatski poremećaji (poput kompleksnih regionalnih bolnih sindroma) (1,8). Periferni i centralni mehanizmi, pokrenuti oštećenjem živčanog sustava, uz procese periferne i centralne senzitivacije, sudjeluju u patogenezi neuropatske boli (2).

Perifernim mehanizmima neuropatske boli obuhvaćene su promjene koje nastaju pri ozljedama nociceptivnih vlakana. Ozljede tih vlakna zahvaćaju i susjedne, neoštećene neurone, čime i oni postaju patološki pojačano osjetljivi i spontano se aktiviraju (8). Ozljede živčanih vlakana dovode do propadanja distalnih dijelova aksona i aktivacije Schwannovih stanica, a one posljedično oslobađaju razne upalne medijatore (1,8). Upalni medijatori potiču genski izričaj u tim oštećenim, ali i neoštećenim nociceptivnim neuronima, što dovodi do pojave fenotipski promijenjenih membranskih receptora i ionskih kanala na njima, koji se spontano aktiviraju (1). Ujedno, različitim mehanizmima, razvoj neuropatske boli potpomaže pojačana simpatička aktivnost (1). Uz ozljedu živčanih vlakna, razvija se neurogena upala, a upalne

stanice koje dopijevaju do živaca i spinalnih ganglija izlučuju proinflammatorne citokine, koji dodatno izazivaju neuroinflamaciju i pobuđuju aktivnost oštećenih i neoštećenih neurona (8).

Centralni mehanizmi neuropatske boli obuhvaćaju neuroplastične promjene u stražnjim rogovima kralježnične moždine, koje nastaju kao posljedica pojačane periferne podražljivosti i spontane aktivnosti ozlijeđenih i neozlijeđenih nociceptivnih neurona (1,8). Također, dolazi do određenih strukturnih promjena – stvaranja komunikacija između perifernih osjetnih neurona niskog praga osjetljivosti (A $\beta$  vlakna) i sekundarnih nociceptivnih neurona u kralježničnoj moždini te do gubitka centralne inhibicije bolnog osjeta, posljedično s razvojem alodinije i/ili hiperalgezije (1). Iz centralnih završetaka spomenutih neurona s A $\beta$  vlaknima, izrastaju izdanci koji su u komunikaciji sa završetcima sekundarnih nociceptivnih neurona, što je razlog fenomenu da se neškodljivi podražaji, poput laganog dodira, percipiraju kao bol (1).

Descendentna dezinhibicija osjeta boli nastaje zbog različitim mehanizmima potaknute apoptoze inhibicijskih interneurona koji luče inhibitorne neurotransmitere (GABA-u i glicin), u sastavu silaznih inhibicijskih puteva modulacije (4,8). Također, ozljede perifernih živaca potiču nakupljanje glija stanica u stražnjim rogovima kralježnične moždine, a one jednom kada se aktiviraju, oslobađaju brojne citokine, koji na različite načine pojačavaju osjet boli (napose, indukcijom receptora i ionskih kanala na sekundarnih neuronima te pokretanjem iznad spomenute apoptoze inhibitornih interneurona) (1).

U centralne mehanizme neuropatske boli uključeni su i supraspinalni mehanizmi, koji obuhvaćaju sniženu aktivnost silaznih inhibicijskih puteva modulacije te pojačanu aktivnost somatosenzorne kore mozga (8).

#### **1. 4. VRSTE BOLI PREMA MJESTU NASTANKA BOLNOG PODRAŽAJA**

Općenito, prema lokalizaciji, bol se dijeli na površinsku (onu nastalu u koži i površinskim sluznicama), somatsku (ona koja potječe iz potpornog tkiva i dobro je lokalizirana) te ona potaknutu iz unutrašnjih organa, koja može biti visceralna i parijetalna



(1,3,9). Bol može biti i psihogena, bez organskog supstrata, no tada bolesnici češće taj osjet opisuju karakteristikama koje idu više u prilog neugodnim senzacijama, poput mravinjanja, stezanja, osjećaja vrućine i sl., a ne toliko u prilog tipičnoj boli (9). Odražena (prenesena) bol je specifična po tome što biva potaknuta iz unutrašnjih organa, ali se zbog arhitektonike živčanog sustava osjeća površinski, u različitim dermatomima (1,3).

#### 1. 4. 1. Visceralna bol

Najčešće, unutarnji organi imaju osjetne receptore samo za bol (3). Visceralna bol nastaje prilikom podraživanja slobodnih živčanih završetaka u visceralnim organima. Odlike su joj da je spora, loše lokalizirana, (često) odražena, neugodna i praćena znakovima podražaja simpatikusa (tahikardije, opstipacije, anurije) (1,3). Iako većina dubokih tkiva ne obiluje slobodnim živčanim završecima, difuzna oštećenja tkiva sumacijom podražaja dovode do osjeta boli (3). Suprotno, visoko lokalizirane ozljede unutarnjih organa rijetko izazivaju teže bolove (3). Autonomni živčani sustav ima značajnu ulogu u formiranju popratne simptomatologije prilikom postojanja visceralne boli (1). Katkad, u visceralnoj boli može prevladati i tonus parasimpatikusa, kada budu izraženi simptomi bradikardije, hipotenzije i mučnine, a katkad obje komponente AŽS-a, uz limbički sustav, mogu biti podražene, što može rezultirati psihogenim nemirom, depresivnim stanjima, abnormalnim ponašanjem, uz smanjeno podnošenje boli, poremećaje sna, apetita i ostalo (1).

Glavni čimbenici koji pobuđuju bolne osjete iz visceralnih organa jesu: hipoksija, kemijska oštećenja površine organa, upale, spazam glatke muskulature šupljih organa te prekomjerno rastezanje mišićnih stijenki, seroze ili ovojnice (1,3). Uz samo rastezanje, brzina kojom do rastezanja dolazi također je važna za osjet boli (sporo, postupno rastezanje ne izaziva bol, dok, brzo, naglo rastezanje izaziva bol) (1,3). Prijenos visceralne boli odvija se putem živčanih vlakana tipa C smještenih između vlakana AŽS-a u mišićnom sloju i serozi, koji se ujedinjuju i potom putuju splanhičnim živcima do kralježnične moždine (1,3,5).

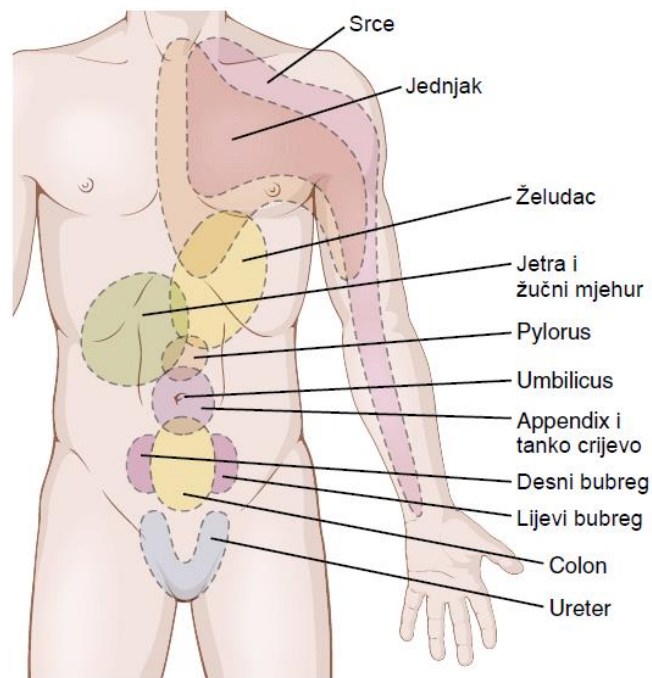
#### 1. 4. 2. Parijetalna bol

Parijetalna bol, koja je po prirodi najčešće oštra, posljedica je proširenja oštećenja unutarnjih organa na obilato inervirane serozne ovojnice koje su im u neposrednoj blizini (1,3). Bolni osjeti iz parijetalnog peritoneuma, pleure i perikarda prenose se živčanim vlaknima koja potječu iz ventralnih grana torakalnih i abdominalnih spinalnih živaca. Ujedno, parijetalnim vlaknima za bol inervirani su i retroperitonealno smješteni organi, poput bubrega (koji ujedno ima i svoja visceralna vlakna) (1,3).

#### 1. 4. 3. Odražena (prenesena) bol

Odražena bol podrazumijeva onu bol koja se osjeća na dijelu tijela udaljenom od mjesta oštećenja tkiva, odnosno dijelu koji topografski ne odgovara položaju oštećenog organa (1,3). Ona se pripisuje viscerosomatskoj konvergenciji – pojavi, kada se grane visceralnih vlakana za bol i vlakna koja prenose bolne impulse s kože priključuju na iste sekundarne neurone u kralježničnoj moždini (1,3). Konvergencija osjeta može se zbiti na različitim razinama, primjerice – jako podražena visceralna vlakna za bol mogu prenijeti bolne impulse na neurone koji inerviraju kožu, a moguće je da do konvergencije dođe i na razini talamusa (1).

Mjesto na koje se visceralna bol odrazi ovisi o dermatomskom segmentu iz kojega je taj organ potječe tijekom embrionalnog razvoja (3). Primjerice, kod upale crvuljka, visceralna aferentna bolna obavijest, putem živaca u autonomnim živčanim spletovima, ulazi u kralježničnu moždinu u visini segmenata T10 – T11, gdje ulaze i osjetna vlakna iz područja pupka pa se, zbog konvergencije, prvo pojavljuje odražena grčevita bol oko pupka (1,3). Ako upaljeni vrh crvuljka dođe u dodir s parijetalnim peritoneumom, parijetalna bol prenijeti će se odgovarajućim živcima lumbalnog pleksusa u segmente L1 i L2, kada će se bol zaista pojaviti iznad crvuljka, u tzv. McBurneyjevoj točki (1). Poznavanje mjesta na površini tijela na kojima se odražava bol iz pojedinih visceralnih organa je klinički značajno i pomaže postavljanju dijagnoze (Slika 2) (3).



**Slika 2.** Prikaz površinskih projekcija odražene boli pojedinih visceralnih organa. Preuzeto i modificirano iz: Hall E J et al., *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology* (14e, 2021.)

(3)

## **2. SVRHA RADA**

S ciljem sveobuhvatnog razumijevanja osjeta boli, u uvodnom dijelu rada prikazani su uloga, ustrojstvo, patofiziologija i patogeneza te osnovne podjele boli. Poznavanjem patofizioloških promjena i obrazaca na putu boli omogućuje se primjena prikladnih metoda za suzbijanje širenja boli, odnosno – omogućuje primjenu prikladne terapije. U ostatku rada, s ciljem pružanja uvida u terapijske mogućnosti suzbijanja osjeta boli, obrađuju se farmakoterapijski pristupi liječenju boli kao „zlatni standard“ te uz njih, različiti integrativni pristupi u kojima je naglašena holistička komponenta liječenja, odnosno - liječenje usmjereno na pacijenta te komplementarni postupci, kojima pacijenti koji pate od kronične boli često pribjegavaju tražeći dodatno olakšanje. Cilj obrade dvaju potonjih pristupa jest pružiti uvid u dosad prikupljene dokaze o njihovoj učinkovitosti, a cilj obrade farmakoterapijskih pristupa jest pružiti sažeti presjek metoda za liječenje boli koji su u svakodnevnoj upotrebi, sukladno smjernicama nadležnih stručnih društava i organizacija.

### **3. PREGLED LITERATURE**

#### **3. 1. AKUTNA BOL**

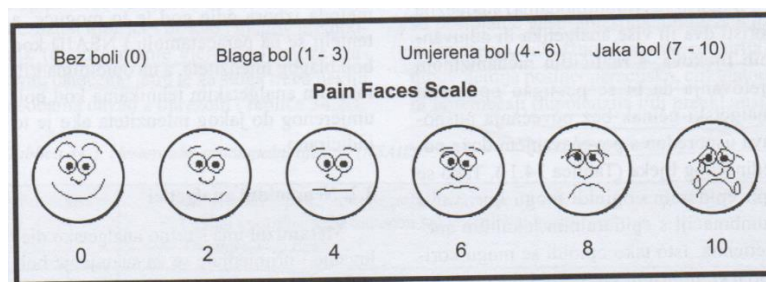
Akutna je bol kratak, intenzivan i neugodan bolni doživljaj (9). Očituje se kao odgovor na traumu ili upalu i ima reparacijsku ulogu (2,9). Ona služi kao zaštitni mehanizam, a tipična je za poslijeoperacijska stanja, u bolesnika s opeklinama, višestrukim ozljedama, bubrežnim i žučnim kolikama, akutnim infarktom miokarda i sl. (9,10). Nesuzbijena, jaka akutna bol ima brojne štetne učinke po bolesnika i usporava njegov oporavak te povećava vjerojatnost kronifikacije boli (10). Velik udio bolesnika koji trpe akutnu bol nije na prikladan način analgetski liječeno, unatoč golemim napredcima u istraživanjima i razumijevanju patofiziološke podloge boli te unatoč postojanju snažnih i učinkovitih terapijskih pristupa i lijekova (9,10). Primjerice, danas se neliječena akutna bol tijekom perioperacijskog perioda smatra najsnažnijim okidačem stresnog odgovora koji susljedno okida vitalno ugrožavajuću kaskadu metaboličkih i upalnih odgovora te rezultira nizom negativnih učinaka na organe i organske sustave (10). Primjena protokola analgetskih mjera kod akutne poslijeoperacijske boli značajno smanjuje učestalost poslijeoperacijskih komplikacija, osobito u bolesnika visokog rizika (starije životne dobi, s komorbiditetima), skraćuje se cjelokupni boravak bolesnika u bolnici i ukupni troškovi liječenja (9). Djelotvornu prevenciju i suzbijanje akutne boli nužno je uključiti u programe kvalitetnog liječenja bolesnika, napose zbog etičnosti i humanosti takvih postupaka (10).

Uzroke neprikladnog liječenja akutne boli identificirala je Specijalna interesna grupa za liječenje akutne boli pri Međunarodnom udruženju za proučavanje boli. Istaknuli su da kliničari i medicinsko osoblje nemaju dovoljno znanja o nužnosti liječenja akutne boli te o posljedicama njezina neliječenja, da u više od 50% svih bolnica u Europi ne postoje pisani protokoli ni vodiči za zbrinjavanje boli, da se u više od 50% bolnica bol liječi tek na bolesnikov zahtjev, da postoji sklonost neprihvatanju intenziteta boli kojeg bolesnik navodi, da se u

značajnom broju bolnica procjena intenziteta boli uopće ne provodi ili se ne provodi redovito, da nema općeg konsenzusa struke o optimalnoj analgetskoj medicaciji ni tehnikama za pojedina klinička stanja te da nema interdisciplinarnu suradnju kliničara u liječenju boli ni odgovornosti za neprikladno i/ili neadekvatno liječenje (9,10).

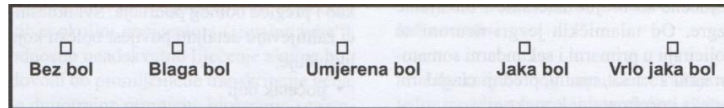
Učinkovito liječenje akutne boli, u prvom redu, ovisi o individualnom pristupu i detaljnoj procjeni pacijenta, koja mora obuhvaćati anamnezu boli, fizikalni pregled te izradu plana kontrole boli (10). Mjerenje jačine boli i edukacija bolesnika sastavnim su dijelom uspješnog procesa liječenja akutne boli, a kako bi se to postiglo, primjenjuju se alati primjereni dobi i kognitivnim sposobnostima bolesnika (10). Za kvantitativnu procjenu jačine boli i za određivanje učinkovitosti primijenjene terapije, primjenjuju se različite jednodimenzionalne ocjenske ljestvice (tzv. skale za bol) od kojih su najzastupljenije:

1. ljestvica bolnih izraza lica (engl. *Facial Pain Score – FPS*) (Slika 3), graduirana od lica s osmijehom do lica u suzama, pogodna za djecu, starije te osobe s ograničenom sposobnosti komunikacije;



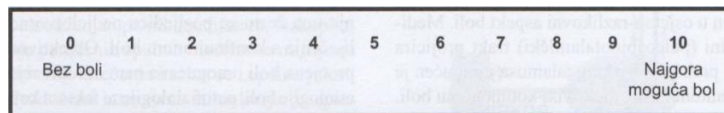
**Slika 3.** Ljestvica bolnih izraza lica (engl. *Facial Pain Score - FPS*). Preuzeto iz: Šakić-Zdravčević K et al., *Klinička anesteziologija, reanimatologija i intenzivno liječenje* (2008.) (11)

2. verbalna ocjenska ljestvica (engl. *Verbal Rating Scale – VRS*) (Slika 4), koja se sastoji od pet točaka: bez boli, blaga, umjerena, jaka i veoma jaka te se bolesnika pita koja je jačina njegove boli;



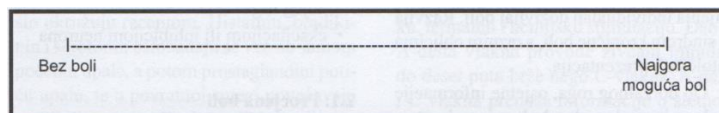
**Slika 4.** Verbalna ocjenska ljestvica (engl. *Verbal Rating Scale - VRS*). Preuzeto iz: Šakić-Zdravčević K et al., *Klinička anesteziologija, reanimatologija i intenzivno liječenje* (2008.) (11)

3. brojčana ocjenska ljestvica (engl. *Numeric Rating Scale – NRS*) (Slika 5), skala od 1 do 10 ili od 1 do 100, gdje nula korelira s „bez boli“, 1 s „vrlo slabom boli“, a 10 ili 100 s „najjačom mogućom boli“;



**Slika 5.** Brojčana ocjenska ljestvica (engl. *Numeric Raing Scale - NRS*). Preuzeto iz: Šakić-Zdravčević K et al., *Klinička anesteziologija, reanimatologija i intenzivno liječenje* (2008.) (11)

te 4. vizualna analogna ljestvica (engl. *Visual Analog Scale – VAS*) (Slika 6) (9,10).



**Slika 6.** Vizualna analogna ljestvica (engl. *Visual Analog Scale - VAS*). Preuzeto iz: Šakić-Zdravčević K et al., *Klinička anesteziologija, reanimatologija i intenzivno liječenje* (2008.) (11)

Među navedenima, brojčana ocjenska ljestvica (NRS) i vizualna analogna ljestvica (VAS) najčešće se i najšire primjenjuju za procjenu intenziteta akutne boli u odraslih (10). Procjena intenziteta boli provodi se u mirovanju, pri pokretima, tijekom kašljanja te dubokog disanja (10). VAS služi i kao indikator kvalitete liječenja akutne boli. Nužno je procjenjivati

intenzitet boli u određenim vremenskim razmacima kako bi se procijenila učinkovitost analgezije (9,10).

### 3. 1. 1. Liječenje akutne boli

Farmakoterapija u liječenju akutne boli, odnosno, suvremene smjernice liječenja akutne boli, temelje se na tzv. multimodalnom pristupu te na kontinuiranoj i individualno prilagođenoj analgeziji (9,10,12). Ciljevi uporabe različitih analgetskih pristupa pri liječenju akutne boli istovremeno jesu: umanjiti upalni odgovor na lezije, blokirati senzorni aferentni ulaz, modulirati transmisiju bolnih signala u kralježničnoj moždini i poduprijeti descendentni supraspinalni obuzdavajući sustav (10,12). Krajnji cilj primjene multimodalnog pristupa jest potpuno uklanjanje akutne boli.

Osnova multimodalnog pristupa jest primjena lijekova različitih mehanizama djelovanja, kako bi se aditivnim i sinergističkim učincima postigla optimalna analgezija s minimalno nuspojava, primjerice, kombinacija opioida s lokalnim anestetikom primijenjena epiduralno ili paracetamola i/ili nesteroidnih antireumatika s opioidima kod sistemske analgezije (10,12). Balansiranu multimodalnu analgeziju potrebno je primjenjivati kontinuirano te ju titrirati prema intenzitetu boli (10,12).

U liječenju akutne boli, koriste se tri osnovne skupine lijekova: neopioidni analgetici, opioidni analgetici te pomoćni analgetici. Način na koji će se lijekovi sistemski primijeniti u ovisnosti je o etiologiji, jačini, tipu i lokaciji boli te o statusu bolesnika (10).

Primjer individualno prilagođene kontinuirane analgezije je *patient controlled analgesia* (PCA) (9,10). Ona predstavlja oblik analgezije koju bolesnik sam kontrolira, sa svrhom osiguravanja stabilne koncentracije analgetika u tkivima, uz trajni analgetički učinak (9,10). To je najdjelotvornija metoda sustavnog liječenja boli bolesniku prilagođenom koncentracijom lijeka (9,10). Unaprijed se određuju bolusne doze kojom se osigurava početna analgezija, maksimalne doza te doze održavanja i najkraći interval između dvije doze (tzv.



*lockout interval*) (9,10). Bolesnik samostalno određuje učestalost iniciranja bolusne doze, dok *lockout interval* (najčešće 10 minuta), sprječava primjenu nove doze prije negoli nastupi maksimalni učinak prethodne (9,10). Praktično se ova metoda može primijeniti kod svjesnih, kontaktibilnih bolesnika (10). Lijekove je moguće primijeniti intravenski, supkutano ili u epiduralni prostor (9,10).

### 3. 1. 1. 1. *Neopioidni analgetici*

Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAIL) spadaju u skupinu neopioidnih analgetika, a posjeduju analgetski, antipiretski i protuupalni učinak (10). Djeluju kao inhibitori COX-1 i COX-2 enzima. Primjeri lijekova iz ove skupine jesu: derivati octene kiseline (diklofenak, indometacin), derivati enolne kiseline (piroksikam, tenoksikam, meloksikam) te derivati propionske kiseline (ibuprofen, ketoprofen, naproksen). Za njih je karakteristično da, nakon što se postigne određena vrijednost doze, daljnjim povišenjem doze ne povećava se analgetski učinak, već isključivo učestalost i težina nuspojava (10). Pri nižim dozama koriste se u liječenju blage do umjerene boli, dok je pri višim dozama izraženiji protuupalni učinak.

NSAIL-ovi, kao dio režima multimodalne analgezije, mogu se uz ostale vrste analgetika, rabiti i kod jake boli (10). Kao samostalna terapija nisu dostatni za liječenje jake poslijeoperacijske boli, dok primijenjeni uz opioide dovode do bolje analgezije, a istovremeno, smanjuje se potrošnja opioida i incidencija pojave nuspojava (10).

Nuspojave NSAIL-ova uglavnom se vežu uz kroničnu uporabu, ali ponekad se gastrointestinalne smetnje mogu razviti već i pri preporučenim dozama (10). Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi povezuju se s povećanim rizikom od neželjenih kardiovaskularnih incidenata, no, prema zaključcima američke FDA (Food and Drug Administration), „kratkotrajnom uporabom NSAIL-ova, naročito pri nižim dozama, za liječenje akutne boli ne dolazi do porasta rizika od teških neželjenih kardiovaskularnih događaja“ (10). Osnovna

preporuka o korištenju NSAIL-ova jest – propisati i uzimati najnižu učinkovitu dozu potrebnu za kontrolu bolesti tijekom najkraćeg mogućeg razdoblja liječenja (10).

Paracetamol, kao idući u skupini neopioidnih analgetika, koristan je, jer se pri njegovoj uporabi snižava potrebna doza opioida kod liječenja akutne boli za 20 – 30 % (10). On je najčešće korišteni neopioidni analgetik, a učinak mu se također temelji na inhibiciji ciklooksigenaze. U terapijskim, preporučenim dozama i pri kratkotrajnoj primjeni, paracetamol ima malo nuspojava i siguran je (10). Za razliku od NSAIL-ova, ne djeluje protuupalno. Do oštećenja jetre može doći uglavnom kod višestrukog prekoračenja preporučenih doza (preporučena dnevna doza je do 3 grama dnevno) (10). Pri propisivanju paracetamola, bitno je uzeti u obzir je li pacijent na antikoagulantnoj terapiji, jer on stupa u interakciju s varfarinom i podiže internacionalni normalizirani omjer (engl. *international normalized ratio* – INR) (10).

Metamizol, kao sljedeći u nizu neopioidnih analgetika, analgetik je sa spazmolitičkim i antipiretskim učinkom (10). Primjenjuje se kod srednje jakih bolova, a naročito onih sa spastičnom komponentom (10). Može se primjenjivati u parenteralnom ili peroralnom obliku, a maksimalna doza jest 5 g dnevno kroz 2 – 3 doze (10).

Opći naputci i poruke prilikom promišljanja o primjeni neopioidnih lijekova u liječenju akutne boli uključuju sljedeće:

1. Paracetamol je učinkovit analgetik kod akutne slabe do srednje jake boli.
2. NSAIL-ovi u kombinaciji s paracetamolom poboljšavaju analgeziju.
3. Paracetamol i NSAIL sastavni su dio multimodalne analgezije (10).

### 3. 1. 1. 2. *Opioidni analgetici*

Prilikom promišljanja o izboru opioidnog analgetika, u obzir se uzimaju njihova farmakokinetika, farmakodinamika te potencijal za razvoj nuspojava (10). Opioidni analgetici koriste se kao sistemski analgetici i to kod liječenja srednje jake do jake akutne boli (10). Oni

su danas osnovni analgetici u terapiji akutne poslijeoperacijske boli, često u kombinaciji s NSAIL-ovima (9).

Pri promišljanju koji opioid izabrati, u obzir se uzimaju svojstva poput: brzog početka djelovanja, lake titracije, neakumuliranja lijeka, njegovih metabolita te niska cijena (10). Doze opioida titriraju se prema potrebama bolesnika, zbog velike varijabilnosti u postizanju učinkovitosti kod različitih osoba (10). Preporučene doze za primjereni učinak uglavnom su načelne (10). Pri titriranju doze, nužno je voditi računa o pojavi nuspojava, koje su za ovu skupinu lijekova značajne. One uključuju sedaciju, mučnine, depresiju disanja, razvoj ovisnosti, zatvor i razvoj tolerancije. Kako bi uporaba opioida bila sigurna kod liječenja akutne boli, u početku se primjenjuju niske doze lijeka, kojima se potom, u određenim vremenskim razmacima, dodaju ponavljane doze do postizanja zadovoljavajućeg analgetskog odgovora (10).

Do depresije disanja uslijed primijenjene prekomjerne doze opioida najčešće dođe tek nakon postignute analgezije (10). Prije nego depresija nastupi (uglavnom) dolazi do sedacije (10). Preporučuje se izbjegavati korištenje opioida u bolesnika s renalnom i hepatalnom insuficijencijom jer, uslijed disfunkcije tih organa, dolazi do usporavanja eliminacije opioida i njihovih metabolita te posljedično, njihove akumulacije, što može dovesti do neželjenih nuspojava (10).

Kodein spada u skupinu blagih opioidnih analgetika (1/3 do 1/4 potentnosti morfija). Zbog razlika u metabolizaciji kodeina između osoba, 20% pacijenata slabo metabolizira kodein do morfija te je u tih osoba povišen postotak neuspješne analgezije primjenom kodeina (10). Suprotno, određeni udio bolesnika spada u brze metabolizatore te kod njih postoji povećani rizik od sedacije i respiratorne depresije (10).

Tramadol hidroklorid također je blagi opioid s dvostrukim centralnim mehanizmom djelovanja. 30% učinka ostvaruje izravnim djelovanjem na opioidne receptore, dok 70% učinka

ostvaruje blokiranjem provođenja bolnih impulsa na razini produljene moždine, gdje dovodi do povećane koncentracije serotonina. Zbog navedenog, učinkovit je u liječenju akutne neurogene i nocicepcijske boli, srednjeg do jačeg intenziteta (10). Tramadolu je prednost nad kodeinom manji učinak na depresiju disanja te manji potencijal za stvaranje ovisnosti (10). Jedina skupina bolesnika u kojih efektivno može nastupiti respiratorna insuficijencija kada se tramadol primijeni u terapijskim dozama jesu oni s renalnom insuficijencijom (10). Kao i kod kodeina, postoje određene razlike u metabolizmu između pojedinaca koje mogu dovesti do pojačane ili neuspješne analgezije (10). Daljnja prednost tramadola jest što ima manje negativni učinak na gastrointestinalni motilitet, primjerice, u usporedbi s morfijem, no ipak može dovesti do mučnina i povraćanja s incidencijom usporedivom s drugim opijatnim analgeticima (10).

Na tržištu su u fiksnim kombinacijama dostupni neopioidni analgetici s blagim opioidnim analgeticima (multimodalna analgezija) za bolji analgetski učinak. Najčešće su to kombinacije paracetamola s kodeinom ili tramadolom te tramadola s deksketoprofenom. Tramadol, kodein te njihove fiksne kombinacije s neopioidnim analgeticima primjenjuju se u liječenju srednje jake boli (10).

Od jakih opioida, morfij je zlatni standard u terapiji jake akutne boli i s njim se uspoređuju svi drugi opioidni analgetici (10). Jaki opioidi općenito koriste se u liječenju jakih bolova. Kod svakog pacijenta nužno je dozu individualno titrirati (10). Jaki opioidi mogu se primjenjivati peroralno, bukalno, intravenski, potkožno, intramuskularno, rektalno ili transdermalno (10). Intravenska primjena najčešća je u liječenju akutnih bolova (9).

Fentanil, sintetski opioid, dobro je topiv u mastima, a 100 puta je potentniji od morfija (10). Koristi se u terapiji jake akutne boli s obzirom da ima brzi nastup djelovanja (10). Za razliku od morfija, fentanil nema aktivnih metabolita pa se sigurno primjenjuje u bolesnika s hepatalnom ili renalnom insuficijencijom (10). Učestale ponovljene doze mogu rezultirati akumulacijom i prolongiranim učinkom (10).

Uz fentanil, remifentanil i sufentanil jaki su opiodi koji se primjenjuju u terapiji akutne poslijeoperacijske i posttraumatske boli vrlo jakog intenziteta (10).

Oksikodon, koji se primjenjuje peroralno zbog svoje dobre bioraspoloživosti (60 – 80%), zbog svog izraženog učinka, također se koristi u liječenju boli jakog intenziteta. Oksikodon, u usporedbi s morfijem, manje učestalo izaziva mučnine i povraćanje te ima blaži sedativni učinak (10).

Tapentadol, analgetik iz skupine MOR-NRI, centralno je djelujući analgetik s dualnim mehanizmom djelovanja. Primjenjuje se peroralno, koristi se za liječenje boli jakog intenziteta koja nastupa naglo, a u oblicima s produljenim otpuštanjem, koristi se i za liječenje jake neuropatske boli (10). Tapentadol se ne smije kombinirati s MAO inhibitorima.

Opći naputci i poruke prilikom promišljanja o primjeni opiodnih lijekova u liječenju akutne boli uključuju sljedeće:

1. Ne primjenjivati oblike lijekova s odgođenim otpuštanjem.
2. Ako se ne postiže zadovoljavajuća analgezija, mogući uzroci su nedovoljna doza lijeka, preveliki razmaci između doza, interindividualne razlike te neprikladno individualno titriranje i nedovoljno razmatranje posebnih potreba pacijenta (10).

### 3. 1. 1. 3. *Adjuvantni analgetici*

Adjuvantni analgetici su lijekovi koji se uobičajeno ne koriste za liječenje boli, već za druge indikacije, ali mogu ublažiti bol i primjenjuju se za ublažavanje boli u određenim bolnim stanjima (10). Skupine lijekova koji se ubrajaju u adjuvantne analgetike su: antikonvulzivi, antidepresivi, antagonisti NMDA receptora, agonisti  $\alpha_2$  adrenergičkih receptora te lokalni anestetici (10).

Adjuvantni analgetici prvi su izbor u bolesnika s neuropatskom boli. Njihova primjena ovisi o njihovim farmakološkim svojstvima, indikacijama, potencijalnim nuspojavama te interakciji s drugim lijekovima (10).

Najčešći adjuvantni analgetici u primjeni su ketamin, gabapentin, klonidin i pregabalin (10). Klonidin, kada se primjenjuje s opioidnim analgeticima, postiže sinergističko djelovanje (10). Ketamin djeluje kao antagonist NMDA receptora (inhibira ekscitaciju glutamatom). Kako bi se blokada postigla, dovoljne su i niske doze ketamina. Opravdano je i kombinirati opioide i ketamin, jer se postiže bolji analgetski učinak sa smanjenim brojem nuspojava (10). Osim ketamina, u primjeni je i deksketometorfan. Ketamin se primjenjuje uglavnom u perioperacijskom periodu, na početku operacije, a moguće ga je primijeniti i u kontinuiranoj infuziji (10). Kada se primjenjuje u analgetskim dozama, malo je vjerojatno da će izazvati halucinacije (10). Osobita korist ketamina jest u liječenju postoperacijske boli u bolesnika s razvijenom tolerancijom na opioide (10).

Najveću važnost među antikonvulzivima u liječenju akutne boli imaju gabapentin i pregabalin (10). Najčešće se koriste prije operacija, kao preventivna analgezija ili neposredno nakon akutne traume (10). Njihovom primjenom se također smanjuje potreba za opioidima.

### **3. 2. KRONIČNA BOL**

Kroničnom boli, neovisno o patogenetskom mehanizmu i uzroku, naziva se perzistirajuća bol, kontinuiranog ili rekurentnog tijeka, koja traje dulje od tri do šest mjeseci (9). Osim što predstavlja problem za pojedinca, kronična bol je ujedno značajan javnozdravstveni, ekonomski i društveni problem, a kronična nemaligna bol je vodeći uzrok radne nesposobnosti (9,13). Ona traje duže od uobičajenog vremena koje je potrebno za cijeljenje ozljede ili liječenje bolesti pa ju obilježava da je prisutna iako je primarni uzrok boli uklonjen (9,13). Iz toga se zaključuje da je kronična bol neovisna o organskom precipitirajućem faktoru (13). Razvija se kada bolni podražaj potraje dovoljno dugo, odnosno ako akutna bol kronificira uslijed neprikladnog liječenja (9). Kroničnu bol može se promatrati i kao vlastitu bolest, sa zasebnim simptomima, sindromima i komplikacijama (9,13). Šire promatrano, uzroci kronične boli mogu biti različiti, od kroničnih/neizlječivih patoloških procesa pojedinih

organa do oštećenja živčanog sustava (9). Kronična bol se uobičajeno razlaže na dvije komponente: pozadinsku (trajno prisutnu) i znatno jaču, iznenadnu (probijajuću) (14). Kada se pozadinska komponenta bolje kontrolira, iznenadna je kraća i rjeđa (14). Bitan preduvjet uspješnog tretmana kronične boli jest dodatna procjena i nadzor psiholoških i socijalnih odrednica boli. Stoga, farmakoterapija jest samo segment cjelokupnog plana rehabilitacije, s krajnjim ciljem poboljšanja funkcionalnosti i unaprjeđenja kvalitete života bolesnika (14).

Prvo što je potrebno učiniti pri obradi bolesnika s kroničnom boli jest uzeti detaljnu anamnezu (ispitati: lokalizaciju, kvalitetu, jačinu i karakter boli, kada se bol prvi put javila, koliko dugo traje, tijek boli, utjecaj različitih čimbenika na intenzitet boli itd.) i izvršiti klinički pregled (9). Pri kvantitativnoj procjeni kronične boli, koriste se jednake skale kao i kod akutne boli. Osim jednodimenzionalnih skala, u raširenoj primjeni danas su i multidimenzionalne skale (analgetski upitnici), poput SF-McGill, Brief Pain Inventory i QoL, koje služe kao instrumenti za mjerenje intenziteta boli, njezine lokalizacije, stupnja umanjena boli primijenjenim analgetskim režimom te utjecaja boli na svakodnevne životne aktivnosti (14). Obrada kronične boli proširuje se različitim slikovnim dijagnostičkim pretragama, poput rendgenografije, kompjuterizirane tomografije, magnetske rezonancije, ultrazvuka i sl. (9).

### 3. 2. 1. Liječenje kronične boli

Liječenjem kronične boli nastoji se smanjiti intenzitet boli, poboljšati opće funkcije organizma, smanjiti potrebu za lijekovima te postići resocijalizaciju i radnu aktivnost bolesnika (9). Za razliku od akutne boli, cilj liječenja kronične boli nije eliminacija boli, već kontrola i modulacija boli do podnošljivih granica koja omogućuju primjerenu funkciju (13). Liječenje se temelji na farmakoterapiji, fizikalnoj terapiji i psihoterapiji. Izbor ovisi o patogenezi boli u podlozi (primjerice, različiti pristupi izabiru se za nocicepcijsku u odnosu na neuropatsku bol), o lokalizaciji te o uzroku boli (mišićno-koštani; karcinomski), o intenzitetu i drugim karakteristikama boli te o prisutnosti psihijatrijskih komorbiditeta (9). Svakako, izbor

nerfarmakoloških, odnosno farmakoloških metoda mora biti temeljen na valjanim smjernicama (14).

Kao i kod akutne boli, u praksi se preporuča multimodalno farmakološko liječenje kronične boli bazirano na istovremenoj primjeni analgetika (neopiodnih i opiodnih), adjuvantnih analgetika (antiepileptika i antidepresiva), kortikosteroida, sedativa te lokalnih anestetika (9). Često, jedino integrirana multimodalna kombinacija lijekova postiže učinkovitu kontrolu boli (14). Uz želju za otklanjanjem boli, farmakoterapijom se nastoji postići unapređenje fizičkog, psihološkog i socijalnog funkcioniranja (14).

Od neopiodnih analgetika, u primjeni kod liječenja kronične boli su nesteroidni antiinflamatorni lijekovi, metamizol i paracetamol. Često se upotrebljavaju i kombinacije neopiodnih i blagih opiodnih analgetika, iako ne uvijek opravdano (9). Kombinacija tramadola i paracetamola se pokazala vrlo učinkovitom u liječenju kronične boli (9). S gledišta da intenzitet boli usmjerava k odabiru analgetika, kod kronične, slabo kontrolirane boli visokog intenziteta, nije opravdana duža primjena NSAIL-ova ili povećanje njihove doze iznad onih koje su preporučene, jer zbog učinka „platoa“, prekoračenje dnevnih doza neće pojačati analgetički učinak, ali bi moglo pojačati nuspojave (14).

Od opiodnih analgetika, u primjeni su tramadol, morfij, oksikodon, buprenorfin i fentanil, od čega buprenorfin i fentanil u obliku transdermalnih flastera. Ponekad, ali rjeđe, koriste se kodein, hidromorfon i heptanon (9). Opioidi se smatraju zlatnim standardom u liječenju kronične karcinomske boli, no zbog svoje učinkovitosti koriste se i kod lošije kontrolirane nekarcinomske mišićno koštane boli i neuropatske boli visokog intenziteta (14,15). Bolesnike u kojih se primjenjuju opioidi nužno je redovito pratiti i nadzirati u predviđenim vremenskim intervalima, sukladno kliničkim potrebama. Kod kronične boli jačeg intenziteta koja ne odgovara na druge, slabije terapijske pristupe indicirana je primjena opioda u ograničenom trajanju (14). Faza titracije, koja traje od jednog do nekoliko dana, služi kako



bi se odredila potrebna dnevna doza tijekom primjene kratkodjelujućih opioida (14). Kada se postigne potrebna dnevna doza, ona označava stabilnu fazu kontrole kronične boli, a cilj je održati postignuto koliko god je moguće i to: redovitim monitoringom analgezije i eventualnih nuspojava, kvalitete dnevnih aktivnosti i pojavnosti mogućeg aberantnog ponašanja uzrokovanog opioidima (14). Postignuta dnevna doza se preračunava u sporootpuštajući i dugodjelujući analgetik *per os* ili transdermalni flaster u svrhu postizanja kontinuiteta i stabilnosti analgezije (14).

Adjuvantni analgetici kod kronične boli koriste se u kombinaciji s opioidnim analgeticima u bolesnika s nocicepcijskom boli, a naročito u bolesnika s neuropatskom boli (8,9). U primjeni su antiepileptici – pregabalin, gabapentin, karbamazepin i lamotrigin i antidepresivi – duloksetin, amitriptilin i venlafaksin (8,9). Antiepileptici svoj učinak kontrole boli ostvaruju blokadom natrijskih i kalcijevih kanala i inhibicijom lučenja glutamata, čime dolazi do inhibicije prijenosa impulsa. Također, povećavaju razinu inhibitornih neurotransmitera. S druge strane, antidepresivi analgetski učinak ostvaruju stimulacijom descendentnog supraspinalnog obuzdavajućeg sustava, čime utječu na modulaciju bolnog podražaja (9). Antidepresivi sinergistički djeluju s opioidima te zauzimaju važnu ulogu u liječenju sindroma kronične boli (9). Kortikosteroidi se primjenjuju u liječenju kronične boli prvenstveno zbog svog protuupalnog djelovanja, a sedativi zbog anksiolitičkog djelovanja (9). Od ostale terapije, kod kronične nemaligne boli, primjerice, kod križobolja ili kompleksnog regionalnog bolnog sindroma učinkoviti su bisfosfonati i kalcitonin.

Kod kronične boli, često se primjenjuju i različite intervencijske metode liječenja boli, poput različitih blokada, primjene opioida i lokalnih anestetika u spinalni ili epiduralni prostor, jednokratne ili kontinuirane primjene analgetika preko određenih katetera i sl. (9). U analgetskoj terapiji karcinoma, često se koriste neurolitičke blokade živaca, spletova živaca ili ganglija kemijski (apsolutnim alkoholom), visokom temperaturom ili radiofrekvencijom (9).

U liječenju kronične boli koriste se i razne nefarmakološke tehnike iz područja fizikalne terapije, poput TENS-a, magnetoterapija, laserska terapija, terapija ultrazvukom i akupunktura te određene komplementarne i alternativne metode liječenja (9,14).

Kako je ranije opisano, kronična bol može dovesti do razvoja brojnih psihičkih poremećaja zbog prolongirane patnje koju izaziva kod bolesnika. S druge strane, upravo osobe koje su depresivne ili tjeskobne imaju veći intenzitet i dugotrajniju bol. Stoga, u liječenju boli kod ovih pacijenata korisne mogu biti i psihoterapijske tehnike, poput kognitivno-bihevioralne terapije, *biofeedback*-a, medicinske hipnoze i ostalih (9). Uloga ovih tehnika jest ponajprije u pomaganju pacijentu u suočavanju s bolešću te u olakšavanju prilagodbe na bolesno stanje.

### 3. 2. 1. 1. *Liječenje kronične nemaligne boli*

Kronična nemaligna bol predstavlja značajan klinički problem koji je jedan od najčešćih razloga traženja liječničke pomoći u primarnoj zdravstvenoj zaštiti (14). Kronična nemaligna bol zahvaća 10 do 13% ukupne europske populacije (14). Zbog opsežne etiologije, kronična bol općenito zahtijeva temeljitu i individualiziranu diferencijalnu dijagnostiku kako bi se najvjerojatniji uzrok izdvojio (14).

Mišićno-koštane bolesti smatraju se najčešćim uzrokom kronične nemaligne boli i kronične nesposobnosti, a među njima, križobolja i bol u koljenu najčešći su uzroci te vrste boli (13). Liječenje ove vrste boli temelji se na kombinaciji farmakološkog i nefarmakološkog pristupa. Primjerice, kronična reumatska bol, zbog svoje nocicepcijske i neuropatske komponente, a katkad i centralne komponente, nalaže složenu procjenu, multimodalnu i adjuvantnu farmakoterapiju, uz biopsihosocijalni postupak rehabilitacije (13). Fizikalna terapija je neizostavni segment kombinirane terapije kronične mišićno koštane boli, a s dvojnim ciljem – postizanjem analgezije i povraćanjem funkcije (13).

Standardna farmakoterapija mišićno koštane boli obuhvaća periferne analgetike, nesteroidne antiinflamatorne lijekove (NSAIL-ovi) te slabe opioide, u kombinaciji s

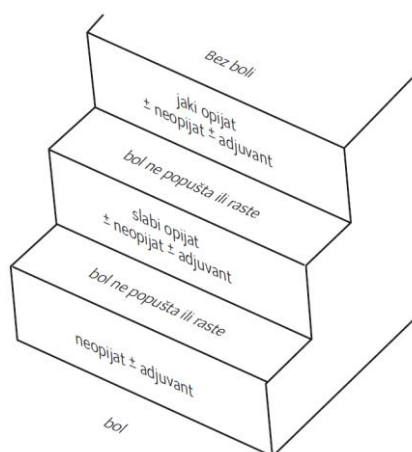
postupcima fizikalne terapije (13). Propisivanje lijekova vrši se po načelima trostupanjske ljestvice liječenja maligne boli, objavljene od strane Svjetske zdravstvene organizacije 1986. godine (13). Principi vrijede i danas, uz proširenje spektra te načina primjene analgetika i adjuvantne terapije (13). Osnova analgetske terapije jest uzimanje lijekova u točno propisano vrijeme, prilagođeno potrebama bolesnika, poluživotu lijeka i njegovom obliku (13). Način, vrsta, vrijeme i oblik primjene lijekova određuju se u skladu s cirkadijalnim ritmom boli, sukladno dnevniku boli (13). Za učinkovitu kontrolu boli, neovisno o izabranoj strategiji, najznačajnije je osigurati da bolesnik regularno uzima lijekove te sustavno evaluirati učinak terapije (13).

### 3. 2. 1. 2. *Liječenje kronične maligne boli*

Moderne dijagnostičke metode te učinkovitije kirurške, radiološke i farmakološke terapije danas omogućuju duže preživljenje bolesnika koji pate od karcinoma, čime su maligne bolesti postale uvelike kronične bolesti (15). No, produljenje života dovodi do produženja u trpljenju simptoma koje karcinom uzrokuje, među kojima je bol najučestaliji i najneugodniji simptom (15). Intenzitet boli povisuje se s napredovanjem maligne bolesti, a učestalost boli u uznapredovalim stadijima karcinoma iznosi i do 80% (15).

Bez obzira na postojanje smjernica za liječenje maligne boli, kontrola boli u oboljelih od malignih bolesti nedostavno se provodi u čak 40% bolesnika (15). Trpljenje boli dodatno iscrpljuje bolesnike i njihove bližnje, što je neopravdano, s obzirom na postojanje brzih i učinkovitih metoda za kontrolu boli, kojima se sprječava nepotrebna dodatna patnja i poboljšava kvaliteta bolesnikova života (15). Liječenje maligne boli temelji se na načelima palijativne medicine. Cilj liječenja jest obuhvatiti sve komponente boli – fizičku, psihičku, socijalnu i emotivnu, kroz multimodalni farmakološki pristup proširen invazivnim postupcima te kognitivnim i biheviornalnim tehnikama (15). Farmakoterapija kod kronične maligne boli uključuje dva osnovna oblika primjene lijekova – indirektni, koji podrazumijeva sustavnu

analgeziju i direktni, koji obuhvaća neuroaksijalnu primjenu lijekova (epiduralno, subarahnoidalno, intraventrikularno) te neuroablaciju (kemijsku, toplinsku ili kiruršku) (15). Strategija liječenja karcinomske boli temelji se na „trostupanjskoj analgetskoj ljestvici“ Svjetske zdravstvene organizacije iz 1986. (Slika 7). Prvi stupanj ljestvice odnosi se na liječenje boli koja na brojčanoj ocjenskoj ljestvici (NRS) iznosi do 4 boda. Tada se preporučaju nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAIL-ovi) i adjuvantni lijekovi. Na drugom stupnju, koji odgovara rasponu od 4 – 7 na NRS-u, preporučuje se lijekovima koji se primjenjuju na prvom stupnju dodati slabe opioide (kodein, tramadol). Na trećem stupnju, koji odgovara rasponu od 7 – 10 na NRS-u, potrebno je primijeniti jake opijate (fentanil, morij i sl.) uz također lijekove koji se primjenjuju u prva dva stupnja (15).



**Slika 7.** Trostupanjska analgetska ljestvica Svjetske zdravstvene organizacije. Preuzeto iz: Dobrila-Dintinjana R et al., *Liječenje maligne boli* (2014.) (15)

Osnovni principi liječenja prema iznad opisanom modelu uključuju: oralnu primjenu lijekova kad god je primjenjivo, primjenu lijekova u pravilnim razmacima i unos analgetika prema redoslijedu navedenom u analgetskoj ljestvici (15). Krajnji cilj liječenja kronične karcinomske boli jest postići što niži NRS, do 2 boda, uz što manje nuspojava i uz poboljšanje kvalitete života (15). Dugogodišnja primjena modela trostupanjske analgetske ljestvice pokazala je određene manjkavosti tog modela (15). Trostupanjska ljestvica u 10 – 20 %

bolesnika s uznapredovalom malignom bolesti ne uspijeva kupirati bol, a naročito ako je u podlozi neuropatska bol ili bol koštanog podrijetla (15). Predložene su određene modifikacije postojeće ljestvice, dodavanjem četvrtog i petog stupnja. Četvrti stupanj bi uključivao intervencijske zahvate, poput blokova živaca, intratekalne primjene lijekova te ostale kirurške metode, kada bi se opiodi i drugi lijekovi pokazali neučinkovitim (15). Peti stupanj bi uključivao radikalnije intervencijske zahvate, poput kordotomije, rizotomije (presijecanje korijenova spinalnih živaca) i talamotomije te kirurške zahvate na limbičkom sustavu, koji bi se primjenjivali samo na bolesnicima s očekivanim trajanjem života do tri mjeseca (15). Daljnje manjkavosti trostupanjske ljestvice uključuju nedovoljno dobro definiran položaj nesteroidnih antiinflamatornih lijekova (NSAIL-ova) u terapiji. Brojnim istraživanjima je dokazano da niže doze jakih opioda uspješno razrješuju umjerenu i jaku bol, i to gotovo bez nuspojava, za razliku od NSAIL-ova koji rezultiraju nizom nuspojava uz relativno slabu analgeziju (15). Zato je IASP predložio model „lifta“ umjesto postojeće trostupanjske analgetske ljestvice (15). Osnovna razlika tih dvaju modela jest „preskakanje ljestvica“, odnosno, propisivanje analgetika u skladu s jačinom boli odmah, a ne slijedeći redoslijed ljestvica. Tom metodom često se zaobilazi drugi stupanj analgetske ljestvice, čime se omogućuje bolja i brža kontrola boli (15). Primjena metode „lifta“ osobito je opravdana kod jake karcinomske boli. Posebni fenomen u terapiji maligne boli jest „probijajuća bol“, odnosno bol koja podrazumijeva prolaznu egzacerbaciju boli koja se može pojaviti unatoč relativno stabilnoj i dobro kontroliranoj osnovnoj boli (15). Karakteriziraju ju prolaznost, težina i iscrpljujuća narav, a može trajati od nekoliko sekundi do više sati (15). Dijeli se na idiopatsku, koja se razvija neovisno o stimulansu, incidentalnu, koja je ovisna o stimulansu, kretnjama i aktivnosti te na *end of dose failure* bol, koja korelira s analgetičkim režimom (15). Terapija probijajuće boli traži individualizirani pristup koji se temelji na pojedinom tipu probijajuće boli, razmatrajući karakteristike svakog pojedinog pacijenta (15). Specifična terapija koja se tada koristi

obuhvaća opioide, koji se uzimaju na zahtjev, kao tzv. spasonosna terapija (15). Kod odabira opioida brzog nastupa djelovanja, važnu ulogu imaju hidrofilnost (koja odlučuje morfij), odnosno lipofilnost (koja odlikuje fentanil) (15). Zbog nedostatka brzodjelujućeg fentanila u Hrvatskoj, na raspolaganju je samo brzodjelujući morfij, koji je nažalost ograničen u liječenju probijajuće boli (15). Zbog relativno sporog nastupa djelovanja brzodjelujućeg morfija kada se upotrebljava peroralno (tradicionalno), kod očekivane, proceduralne boli, on se mora uzimati preemtivno, 30 minuta prije očekivanog bolnog događaja kako bi bio učinkovit (15). Kod idiopatske ili incidentalne boli, on rezultira odgođenom i/ili neučinkovitom analgezijom (15).

### **3. 3. INTEGRATIVNI PRISTUP U LIJEČENJU BOLI**

Integrativna medicina označava pravac u medicini u kojemu se u konvencionalnu, „zapadnjačku“ medicinsku praksu, selektivno i smisleno inkorporiraju određeni elementi komplementarne i alternativne medicine (16). Terapijski pristupi u sklopu integrativne medicine nisu namijenjeni kao alternativa konvencionalnoj medicini, već kao njezino proširenje, prvenstveno u vidu boljeg nošenja sa simptomima, komplikacijama, nuspojavama, ali i s bolesti/ma u cjelini (17). Također, integrativna i komplementarna medicina nisu istoznačnice. Komplementarna medicina odnosi se na terapijske postupke i pristupe koji se mogu koristiti kao dodaci konvencionalnim terapijskim pristupima, a koji se tradicionalno ne podučavaju na medicinskim fakultetima, dok s druge strane, integrativna medicina je šireg značenja. Ona fokus preusmjerava s bolesti i liječenja na zdravlje i iscjeljivanje, pacijente sagledava holistički – kao cjelinu tijela, uma i duha te objedinjava sve te segmente čovjeka u dijagnostiku i terapijske pristupe (16,18). Nadalje, integrativna medicina podrazumijeva zajednički rad i napore, kako liječnika, tako i pacijenta, u održavanju zdravlja vodeći posebnog računa o sastavnicama životnog stila pacijenta, poput prehrane, tjelovježbe, kvalitete odmora i sna te prirode i kvalitete međuljudskih odnosa (16). Pružatelji postupaka integrativne medicine su liječnici i drugo medicinsko osoblje (poput medicinskih sestara), u dijelu postupaka iz

domene konvencionalne medicine te „iscjelitelji“ u dijelu ostalih postupaka koji ne pripadaju konvencionalnoj medicini (poput kiropraktičara, akupunkturista i sl.) (17). Oni mogu djelovati kao timovi ili individualno. Ponekad, liječnici mogu uz osnovno biomedicinsko znanje dodatnim edukacijama (izvan formalnog obrazovanja) steći dodatne vještine i kompetencije iz nekonvencionalnih terapijskih pristupa (17). Iako brojni pacijenti mogu imati koristi od integrativne medicine, osobe s kroničnim i kompleksnim zdravstvenim poteškoćama imaju izraženu vjerojatnost da će im postupci integrativne medicine pomoći (17). Osobito, zbog čega je to tema ovoga rada, pacijenti koji boluju od kroničnih, napose nemalighnih bolova - fibromijalgije, glavobolja, bolova u zglobovima, leđima, bolova u vratu, išijasa i sl. (17,19).

Najčešće komplementarne tehnike koje se upotrebljavaju uz konvencionalne pristupe u okviru integrativnog pristupa jesu prirodni proizvodi (primjerice, različiti biljni pripravci, dodaci prehrani, minerali, probiotici i sl.) te različiti tzv. *mind and body* pristupi (primjerice, joga, kiropraktika, meditacija, masaže, akupunktura, tehnike relaksacije, muzikoterapija, vježbe – *tai chi* i sl.) (19). Najveći udio populacije koji koristi komplementarne tehnike uz konvencionalne pristupe jest starija populacija (od onih starijih od 50 g., 73% onih koji pate od kroničnih bolova koriste komplementarne tehnike za njihovo ublažavanje) (19). Od onih koji koriste integrativne metode u terapiji boli, 81% navodi poboljšanje simptoma, funkcije i kvalitete života nakon korištenja istih (20). Najvažniji faktor za optimizaciju terapijskih ishoda jest pridržavanje predloženim integrativnim metodama liječenja (19). Od brojnih tehnika, one koje se opisuju kao najatraktivnije su iznad spomenuti *mind and body* pristupi (20). Neki od tih pristupa navode se i opisuju u nastavku.

### 3. 3. 1. Akupunktura

Akupunktura se tradicionalno smatra tehnikom za uravnoteživanje protoka energije (tzv. *chi*) uzduž meridijana tijela. Ona podrazumijeva penetraciju kože posebnim iglama kako bi se izazvala stimulacija slobodnih živčanih završetaka. Iako mehanizam djelovanja

akupunktura nije u potpunosti jasan, u osnovi, dolazi do poboljšanja protoka krvi i lučenja endorfina koji poboljšavaju percepciju boli, odnosno ublažavaju bol (19). Pilot studija koja je ispitivala učinak akupunktura na mišićno-koštanu bol u trajanju od 3 ili više mjeseca kod hospitaliziranih starijih osoba, pokazala je značajno poboljšanje rezultata na bihevioralnih i verbalnim ljestvicama za procjenu boli nakon 8 sesija akupunktura (19,21).

### 3. 3. 2. Joga

Joga jest vještina koja potječe iz Indije otprije više od 2000 godina, a koja uključuje kombinaciju fizičkih, mentalnih, prehrambenih i duhovnih komponenti, odnosno – dovođenje svih njih u harmoniju (19,20). U suvremenom obliku, joga uključuje primjenu fizičkih postura (*asanas*), disanja (*pranayama*) te vježbi svijesti kroz meditaciju, kako bi se poboljšalo držanje, pojačala snaga, povećala fleksibilnost i postiglo stanje meditacije (19). S porastom u popularnosti, ispitivan je učinak joga u različitim kliničkim slikama boli, a naročito kod boli u leđima te je utvrđeno da, u usporedbi s uobičajenom skrbi, osobe koje su prakticirale joga su bolje podnosile bol te im je funkcionalnost leđa poboljšana, a naročito oni koji su joga prakticirali u grupama (19,22). Također, uočeni su kratkotrajni i dugotrajni pozitivni učinci na bol i umjereni do izraženi pozitivni učinci na opće bolje osjećanje i na nemoć uzrokovanu tegobama u leđima (20,21).

### 3. 3. 3. Tai chi

*Tai chi* jest blaga borilačka vještina koja promiče relaksaciju tijela i uma, u kojoj se primjenjuju pokreti koji stavljaju naglasak na istezanje, ravnotežu, ojačavanje i svijest o tijelu (19,20). Učestalo se koristi kao preventivna zdravstvena intervencija diljem Azije, a odnedavno, koristi se u programima vježbanja starijih osoba za umanjivanje rizika od padova (20). Kod bolova u leđima, u desetotjednoj randomiziranoj studiji s 160 sudionika, utvrđeno je kako *tai chi* dovodi do poboljšane redukcije intenziteta boli i nemoći, u odnosu na standardnu skrb (20). Nekolicina drugih studija također je potvrdila učinkovitost *tai chi*-a u redukciji boli



i poboljšanju fizičkog funkcioniranja u pacijenata s perzistirajućom boli (19). Istraživanje iz 2016. pokazalo je da je učinkovitost dvanaestotjedne primjena *tai chi*-a usporediva sa šestotjednom primjenom fizikalne terapije, koju slijedi šestotjedno vježbanje kod kuće, u umanjenju boli, ukočenosti, poboljšanju kvalitete života i smanjenju depresije u pacijenata s osteoartrozom koljena (19). Učinkovitost se održala do 52 tjedna nakon primjene tehnike (19).

#### 3. 3. 4. Masaža

Terapija masažom se učestalo koristi kao pristup u terapiji boli, prvenstveno za redukciju mekotkivnih abnormalnosti u svezi s bolovima (20). Masaža uključuje manualnu manipulaciju mišića, vezivnog tkiva, tetiva i ligamenata s ciljem poboljšanja zdravlja i općeg dobrog osjećanja (19). Sistematični pregledi literature o masažama kao metodi redukcije boli pokazali su većinom kratkotrajne (6 tjedana), ali ponekad i dugotrajnije (15 tjedana) pozitivne učinke kod boli u leđima (20,21). Specifične vrste masaža, poput *shiatsu*, akupresure, strukturnih i relaksacijskih masaža polučuju slične rezultate (20,21). Dubinske masaže tkiva nužno je izbjegavati u osoba s poremećajima koagulacije, preosjetljivosti kože i iznad podliježuće tumorske tvorbe (19).

#### 3. 3. 5. Meditacija

Meditacija omogućava pacijentima poboljšanje svijesti te razvijanje strategija za nošenje s boli i odnošenje prema boli (20). Najčešće korištena meditacija je tzv. *mindfulness* meditacija. Ona se opisuje kao namjerna svjesnost koja je posljedica usmjerene pažnje u danom trenutku (19,23). Istraživanje na uzorku od 350 odraslih osoba s kroničnom boli u leđima, gdje su pacijenti randomizirano podijeljeni u dvije skupine – jednu kod kojih se primjenjivala kognitivno bihevioralna terapija te drugu, kod koje se primjenjivala *mindfulness* meditacija, pokazalo je da se u obje skupine nakon 8 tjedana može uočiti slično, klinički značajno (30%) poboljšanje dotadašnjih funkcijskih ograničenja i nelagode zbog boli (19,20). Učinkovitost je potrajala od 26 do 52 tjedna nakon terapije (20).

#### 4. RASPRAVA

Sveprisutnije je suglasje da konvencionalna, zapadnjačka medicina, unatoč cjelokupnom napredovanju u postupcima dijagnostike i liječenja bolesti, mora prigrliti više holistički, na pacijenta orijentirani pristup, a naročito za kronična stanja i bolesti za koje ne postoji znanstvena metoda izliječenja, poput kronične boli. Sve veći broj odraslih i djece pribjegava korištenju metoda komplementarne medicine, ali također, sve veći broj smjernica strukovnih organizacija u zdravstvu naglašava važnost osvješćivanja o komplementarnim pristupima te njihovom uključivanju u integrativne planove liječenja boli. Američki Centar za kontrolu i prevenciju bolesti, u svjetlu opioidne krize, kao preporučenu terapiju kroničnih bolova preporuča neopioidne farmakološke modalitete liječenja uz istovremene komplementarne metode (18). Također, Američka akademija za liječenje boli, uz određena druga strukovna društva, danas preporuča integrativne pristupe koji uključuju farmakološke, intervencijske i nefarmakološke terapijske modalitete prilikom skrbi o boli te se potiče da pružatelji zdravstvenih usluga, ukoliko to još ne čine, započnu pružati nefarmakološke modalitete liječenja boli poštujući načela pristupa usmjerenog na pacijenta (18). Promatrajući iz kuta brojnih pacijenata, konvencionalna medicina postala je ovisna o skupim tehničkim rješenjima zdravstvenih problema, čak i ponekad kada nisu u potpunosti učinkovita. Zbog entuzijazma oko novih tehnologija i kompliciranijih postupaka, često se odmiče od holističkog pristupa i jednostavnijih intervencija, poput promjena u prehrani i tehnika relaksacije, poput meditacije, koje su prominentne u brojnim alternativnim pristupima, ali i koje su često vrlo učinkovite (24). Pacijentima bi mnogo značilo navođenje od strane njihovih liječnika kroz zbunjujuće „labirinte“ različitih terapijskih pristupa, a naročito u situacijama kada konvencionalni pristupi koji im se nude su relativno neučinkoviti ili čak i štetni. Većina pacijenata se komplementarnoj medicini okreće upravo iz frustracije, jer nemaju dojam da kroz ponuđene konvencionalne postupke imaju mogućnost izbora, dok kod komplementarnih

metoda to imaju. Briga o pacijentovom pravu na izbor metoda u liječenju boli koje su više u skladu s njegovim preferencijama, također je dio pristupa usmjerenog na pacijenta, a određena istraživanja su pokazala da, kada pacijentima bude omogućen ili se sami podvrgnu pristupu koji im više odgovara, da i odgovor na terapiju bude bolji. Istraživanja su također pokazala da savjetodavni i holistički pristup kojega prakticiraju praktičari u domeni komplementarne medicine, u pacijenata budi osjećaj da imaju veću kontrolu nad vlastitom bolesti. Nažalost, ovakav pristup vrlo često nije dostupan od strane liječnika (*i. e.* praktičara konvencionalne medicine), jer su liječnici s izgrađenim stavovima, znanjima i vještinama da pacijenta promatraju holistički vrlo rijetki. No, iako komplementarna medicina nudi pacijentima mogućnost izbora koju žele, te metode mogu sezati od razumnih i vrijednih do potpuno besmislenih i potencijalno opasnih. Iz tog razloga je nužno navođenje od strane osobe s pozadinskom edukacijom u biomedicini (dakle, liječnika), kako bi pacijente usmjerili upravo prema onima razumnima i potencijalno korisnima, a udaljili od onih koji im mogu naštetiti ili kod kojih bi mogli izgubiti ili vrijeme ili novac, a zauzvrat ne dobiti ikakvu korist. S obzirom na značajan broj pacijenata koji čak zaobilaze konvencionalnu medicinu i savjete liječnika te odmah traže mišljenje i pomoć alternativnih praktičara, bilo bi nužno razmotriti određene izmjene ili dopune medicinskih kurikula, gdje bi kroz određene (izborne) kolegije liječnici se osvješćivali i familijarizirali s konceptima komplementarnih terapija, kako bi mogli usmjeravati svoje pacijente, ali istovremeno, kako bi i sami za svoje pacijente mogli osmišljavati smislene integrativne pristupe liječenju, koji bi u konačnici doveli do sveobuhvatno zdravijih pacijenata – tjelesno, umno i duhovno. Najvažnije bi bilo da o svim terapijama koje se upotrebljavaju, konvencionalnim ili komplementarnim, kada je to moguće, postoji primjerena interprofesionalna komunikacija i koordinacija, kao i redovita evaluacija napretka te daljnje dijeljeno donošenje odluka kako bi se optimizirali ishodi za pacijente.

## 5. ZAKLJUČCI

Bol je složeni doživljaj koji općenito u ljudi budi nelagodu i želju za što ranijim otklanjanjem njegova uzorka. Različite osobe na različite načine percipiraju bol, zbog različitih čimbenika koji na percepciju boli utječu. Stoga, bol nije pojava koja se može objektivno definirati, na način da jednak opis vrijedi za svakoga. Ipak, uloga liječnika jest individualno procijeniti težinu boli u svakog pacijenta i sukladno nalazu, ali i nahođenjem sukladnom znanstvenim spoznajama i vlastitim iskustvom, pronaći što učinkovitiji način za otkloniti ili ublažiti bol u svojih pacijenata. Osnovu liječenja boli i danas čine farmakološki modaliteti liječenja, koji u načelu kreću od slabijih lijekova za slabije oblike boli, do jačih lijekova za teže oblike boli, iako postoje određene iznimke, kada će se jači lijek u manjim dozama upotrijebiti prije negoli slabiji lijek, zbog nepoželjnih nuspojava koje slabiji lijek može izazvati. Posljednjih godina, fokus se okreće i prema integrativnim modelima liječenja boli, što podrazumijeva, uz konvencionalne farmakološke (ili fizikalno terapijske) pristupe, proširenje komplementarnim metodama liječenja. Pacijenti dokazano bolje odgovaraju na integrativne pristupe liječenja, jer dobivaju veći osjećaj kontrole nad vlastitom bolesti, ali i jer ih se sagledava holistički, vodeći brigu o njima kroz sve segmente njihova bića.

## 6. SAŽETAK

Smjernice za liječenje boli sve učestalije predlažu uporabu nefarmakoloških i integrativnih terapija u liječenju boli, uz standardne farmakološke modalitete liječenja. Suvremeno liječenje boli temelji se na individualiziranom, sveobuhvatnom pristupu, temeljenom na terapijama temeljenim na dokazima. Tipovi i intenzitet terapija moraju se odrediti na temelju pacijentove kliničke slike, komorbiditeta, preferencija i socioekonomskih čimbenika. Svi terapijski pristupi koji se uključuju u sveobuhvatni plan skrbi o pacijentima, nužno je da uključuju primjerenu interprofesionalnu komunikaciju i koordinaciju, kao i redovnu procjenu napretka te kontinuirano dijeljeno donošenje odluka kako bi se optimizirali ishodi za pacijente. Cilj ovoga rada jest pružiti pregled najčešće korištenih farmakoloških i integrativnih pristupa u liječenju boli, s opisom patofizioloških podloga različitih tipova boli i pristupa pacijentu koji osjeća bol.

Ključne riječi: bol; farmakološka terapija; integrativna medicina; liječenje boli

## **7. SUMMARY**

Guidelines for the treatment of pain more frequently recommend the use of non-pharmacological and integrative pain management approaches alongside standard pharmacological modalities of treatment. Contemporary pain treatment is based on an individualized, all-encompassing approach, based on evidence-based medicine. The therapy needs to be based on the patient's clinical presentation, comorbidities, preferences, and socioeconomic factors. All therapeutic approaches which are included into the comprehensive treatment plan of patients need to include appropriate interprofessional communication and coordination, as well as frequent assessment of progress and continuous shared decision making, in order to optimize the outcomes for the patient. The aim of this paper is to provide insight into the most used pharmacological and integrative pain management approaches, with an overview of the pathophysiological basis of different types of pain and of the approach to the patient who is feeling pain.

**Keywords:** Integrative Medicine; Pain; Pain Management; Pharmacologic Therapy

## 8. LITERATURA

1. Gamulin S, Pezerović D. Patofiziološka podloga boli. U: Gamulin S, ur. Patofiziologija. Zagreb: Medicinska naklada, 2018; str. 465–81.
2. Puljak L, Sapunar D. Fenomen boli-anatomija, fiziologija, podjela boli. *Medicus* 2014;23:7–13.
3. Hall EJ, Hall EM. Somatic Sensations: II. Pain, Headache, and Thermal Sensations. U: Hall EJ, Hall EM, ur. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 14th ed. Elsevier, 2021; str. 613–23.
4. Ossipov MH, Dussor GO, Porreca F. Central modulation of pain. *Journal of Clinical Investigation* 2010;120:3779–87.
5. Giroto D, Bajek G, Ledić D i sur. Patofiziologija bolnog puta. *Medicina Fluminensis* [Internet]. 2012 [citirano 15. 7. 2022.];48(3):271–7. Dostupno na: <http://hrcak.srce.hr/medicinamedicinafluminensis>
6. Judaš M, Kostović I. Bol, toplina i hladnoća - anterolateralni osjetni sustav. U: Judaš M, ur. *Temelji neuroznanosti*. web izdanje. Zagreb: Hrvatski institut za istraživanje mozga, 1997; str. 224–30.
7. Holden JE, Jeong Y, Forrest JM. The Endogenous Opioid System and Clinical Pain Management. *AACN Clin Issues* [Internet]. 2005 [citirano 15. 7. 2022.];16:291–301. Dostupno na: <http://acc.aacnjournals.org/>
8. Barada A. Neuropatska bol. *Medicus* 2014;23:139–43.
9. Radojčić Merlak I, Štampalija R. Akutna i kronična bol. U: Šustić A, Tokmadžić Sotošek V, ur. *Priručnik iz anesteziologije, reanimatologije i intenzivne medicine za studente preddiplomskih, diplomskih i stručnih studija*. Rijeka: Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, 2014; str. 70–6.
10. Majerić Kogler V. Akutna bol. *Medicus* 2014;23:83–92.

11. Radoš I, Šakić-Zdravčević K. Liječenje poslijeoperacijske boli. U: Šakić-Zdravčević K, ur. Klinička anesteziologija, reanimatologija i intenzivno liječenje. Osijek: Medicinski fakultet, Osijek; 2008, str. 455–73.
12. Jukić M. Multimodalni/multidisciplinarni pristup u liječenju boli. *Medicus* 2014;23:23–30.
13. Babić-Naglić Đ. Liječenje mišićno-koštane boli. *Medicus* 2014;23:111–6.
14. Lončar Z. Liječenje kronične nemaligne boli. *Medicus* 2014;23:105–9.
15. Dobrila-Dintinjana R, Vukelić J, Dintinjana M. Liječenje maligne boli. *Medicus* 2014;23:93–8.
16. Rees L, Weil A. Integrated medicine. *British Medical Journal* 2001;322:119–20.
17. Cleveland Clinic. Integrative Medicine [Internet]. 2021 [citirano 15. 7. 2022.]. Dostupno na: <https://my.clevelandclinic.org/health/treatments/21683-integrative-medicine>
18. Umberger W. Complementary and Integrative Approaches to Pain and Patient Preference. *Pain Management Nursing* 2019;20:1–2.
19. Bruckenthal P, Marino MA, Snelling L. Complementary and Integrative Therapies for Persistent Pain Management in Older Adults. *J Gerontol Nurs* [Internet]. 2016 [citirano 15. 7. 2022.];42:40–8. Dostupno na: <http://www.cdc.gov/nchs/data/nhsr/nhsr079.pdf>
20. Bonakdar RA. Integrative Pain Management. *Medical Clinics of North America*, 2017;101:987–1004.
21. Nahin RL, Boineau R i sur. Evidence-Based Evaluation of Complementary Health Approaches for Pain Management in the United States. *Mayo Clin Proc* 2016;91:1292–306.
22. Lin YC, Wan L, Jamison RN. Using integrative medicine in pain management: An evaluation of current evidence. *Anesth Analg*. 2017;125:2081–93.



23. Deng G. Integrative Medicine Therapies for Pain Management in Cancer Patients. *The Cancer Journal* [Internet]. 2019 [citirano 15. 7. 2022.];25:343–8. Dostupno na: [www.journalppo.com](http://www.journalppo.com)
24. Pieters BM, Theunissen M, van Zundert AA. To the Editor: Integrative Pain Management Must Include Diet Considerations. *Anesthesia & Analgesia* 2018;127:305.

## 9. ŽIVOTOPIS

Luka Delak rođen je u Rijeci, 8. kolovoza 1997. Od 2004. – 2012. godine, pohađa riječku Osnovnu školu „Kantrida“, a potom, od 2012. – 2016. godine, opći smjer Prve sušačke hrvatske gimnazije u Rijeci. Akademske godine 2016./17. upisuje studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci, kojeg 2022. privodi kraju s prosjekom ocjena 4.5. Tijekom studija, aktivan je u brojnim studentskim organizacijama, poput Studentskog zbora Medicinskog fakulteta u Rijeci i Studentskog zbora Sveučilišta u Rijeci te udrugama FOSS MEDRI i EMSA. Višegodišnji je demonstrator je na Zavodu za anatomiju i Katedri za internu medicinu te na obje postaje voditelj demonstratora ak. godine 2021./22. Iste akademske godine, prvo obnaša dužnost zamjenika predsjednika Studentskog zbora Sveučilišta u Rijeci, a potom i predsjednika, čime postaje Pomoćnik rektorice za studente i član Proširenog rektorskog kolegija Sveučilišta u Rijeci. Imenovan je članom Senata Sveučilišta u dva mandata, članom Stručnog vijeća Centra za studije i cjeloživotno obrazovanje Sveučilišta u tri mandata, članom Odbora za osiguravanje i unapređenje kvalitete Sveučilišta i Medicinskog fakulteta te još brojnih drugih tijela. U 2022., Gradsko vijeće Grada Rijeke imenuje ga članom Savjeta mladih Grada Rijeke. Za svoj angažman tijekom studija, nagrađen je Dekanovom, a potom i Rektorovom nagradom za studentski aktivizam.