

NASTANAK BOLNIH OSJETA

Irena Benko

Zdravstveno veleučilište

Zagreb, Mlinarska 38

irena.benko@zvu.hr

Sažetak:

Prema definiciji Svjetskog udruženja za bol (IASP): "Bol je neugodan emocionalni i osjetni doživljaj povezan sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva." Bol može biti površinska i dubinska, što ovisi o mjestu bolnoga podražaja; zatim razlikujemo oštru i muklu bol. Najčešće se razlikuje akutna bol od kronične. Akutna je bol relativno kratkotrajna. Prate je različite promjene u vegetativnom sustavu kao što su: ubrzani puls, povišeni krvni tlak, povećani tonus mišića i drugo. Akutna je bol upozorenje osobi da se zaštiti od oštećenja. Kronična bol traje šest mjeseci i više i najčešće je znak neke kronične bolesti. Kronična se bol dijeli na onu koja je vezana uz karcinom i nemalignu kroničnu bol.

Doživljeni intenzitet boli rezultat je složene interakcije neurofizioloških, psiholoških i sociokulturnih čimbenika. Osjet boli postaje doživljajem kad podražaj završi u tjemenu dijelu kore velikog mozga, ali i u nekim drugim dijelovima središnjega živčanog sustava.

Mehanizam boli započinje pojavom živčanih impulsa u slobodnim živčanim završecima povodom određene intenzivne stimulacije. Slobodni živčani završeci su ogranci osjetnih živčanih vlakana koji se nalaze u površinskim slojevima kože, pokosnici, stjenkama arterija, zglobnim površinama te mnogim tkivima unutarnjih organa (Guyton, 1988.).

Oni nisu specifični receptori za bol jer primaju i druge kvalitete osjeta. Kod slabije stimulacije dolazi do pojave osjeta toplog, hladnog, dodira, pritiska, a tek jaki intenziteti podraživanja dovode i do pojave bolnih impulsa. Pri tome je vrlo važno naglasiti da ti impulsi putuju živčanim sustavom koji je već pod utjecajem prošlog iskustva, kulture, očekivanja i mnogih drugih faktora. Svi ti mozgovni procesi aktivno sudjeluju u selekciji i sintezi informacija koje čine ukupni osjetni ulaz (Melzack, 1973.).

Prema izvorištima razlikujemo: površinsku (kutanu) bol, koja je redovito primarna (epikritička), duboku (somatsku) bol iz potpornih tkiva (vezivo, pokosnica itd.), koja je obično sekundarna (protopatska) i utrobnu (visceralnu) bol iz tjelesnih šupljina i unutarnjih organa, koja se može odraziti i u tjelesnim površinama (referirana bol).

Kompleksnost boli upućuje na to da psihički čimbenici imaju bitnu ulogu u svim oblicima boli i važno mjesto u njezinoj prevenciji i liječenju (34). Psihologiju boli posebno zanimaju odnosi između središnjeg i perifernog živčanog sustava.

1. Uvod

Bol je neugodan individualni osjećaj kojeg je teško definirati. Svatko od nas doživljava i podnosi bol drugačije. Epidemiološke studije su pokazale da čak 1/3 populacije u industrijski razvijenim zemljama trpi od kronične boli koja predstavlja veliki zdravstveni, ekonomski i socijalni problem. S druge strane postoje pokazatelji da svega 50% od ove populacije prima adekvatnu terapiju. Iako ne postoje precizni podaci za Republiku Hrvatsku bolesti popraćene kroničnim bolnim sindromom su najčešće razlog izostanka s posla i odlaska u prijevremenu mirovinu. Ustrajnim i pravovremenim liječenjem boli bolesnicima možemo ne samo olakšati trenutačne tegobe već i produžiti aktivan život i odgoditi prijevremenu radnu nesposobnost. Prema definiciji Svjetskog udruženja za bol (IASP): "Bol je neugodan emocionalni i osjetni doživljaj povezan sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva."

Ovu službenu definiciju za bol izdalo je Svjetsko udruženje (IASP) osnovano 1973. g. U SAD - u sa osnovnim zadatkom promicanja boli kao entiteta, odnosno bolesti i ukazivanje na nužnost pravilnog i pravovremenog pristupa njenom liječenju. Preporuke IASP-a prihvatio je veliki broj europskih zemalja, i 1995. g. osnovano je Europsko udruženje (EFIC), koje vrlo energično potiče razvoj medicine boli kao nove djelatnosti. Sa tim ciljem EFIC je 2001. g. pokrenuo globalni projekt Europa protiv boli (EAP) kojeg je prihvatilo 26 europskih zemalja. 2002. g. i Hrvatsko društvo za bol postaje član ovih velikih svjetskih udruga i prihvaća njegov program razvoja koji se usmjerava u tri osnovna pravca:

1. Izučavanje boli
2. Edukacija - stručnjaka i pacijenata
3. Politika razvoja mreže organiziranih jedinica za liječenje boli

Sve ove aktivnosti usmjerene su na provođenje učinkovite i racionalne terapije. Suvremeno liječenje boli podrazumijeva kontinuiranu analgeziju, titriranu prema intenzitetu boli, uravnoteženu primjenu lijekova i tehnika uz minimalni broj komplikacija. Za sve ovo potrebno je poznavanje i razumijevanje neuroanatomije boli složenih patofizioloških mehanizama, nastanak i prijenosa bolnih impulsa, te multimodalni i multidimenzionalni

pristup liječenju. Nedostatna i netočna primjena znanja i raspoloživih terapijskih postupaka među osnovnim je činiteljima neučinkovitog liječenja boli. Aktivnosti Hrvatskog društva za liječenje boli do sada su bile usmjerene na edukaciju i poticanje otvaranja organiziranih jedinica za liječenje boli u čemu postoji podrška Ministarstva zdravstva RH i HZZO-a. Budući da algologija i u Hrvatskoj, kao i u brojnim europskim zemljama postaje samostalna klinička disciplina, uviđa se hitna potreba za provođenjem cjelovite organizirane, kontrolirane te verificirane nastave u vidu uže specijalizacije prema europskim i svjetskim standardima. Hrvatsko društvo za liječenje boli (HDLB) u suradnji sa Katedrom za anesteziologiju i reanimatologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pripremio je program edukacije. Svrha je predloženog programa da multidisciplinarnim pristupom problemu liječenja boli upozna liječnike s najnovijim spoznajama neuroanatomije, neurofiziologije, te primjenom neinvazivnih i invazivnih protokola liječenja pojedinih bolnih sindroma, psihosocijalnim aspektom problema, te suvremenim modelom organiziranog liječenja boli.

U svakodnevnoj komunikaciji pojam boli nema jedinstveno značenje. Ponekad se njime označava osjet izazvan patološkim procesom ili ozljedom tkiva, a ponekad neugodno čuvstvo žalosti, nezadovoljstva, razočaranja itd. U ovom drugom slučaju često se koristi i izraz patnja. To dvostruko značenje pojma boli potječe od opisa ljudi koji su i svoja tjelesna i psihološka stanja nastojali dočarati ovom riječju, ali i od filozofskih i znanstvenih rasprava koje su se, tijekom mnogih godina, vodile s potpuno suprotnih pozicija.

Jedni su tvrdili da je bol običan osjet, a drugi da je bol poseban oblik čuvstvenog doživljaja (Havelka i Lučanin, 1991). Tako su npr. Aristotel u 4. st. pr. Kr. i Spinoza u 17. st. (prema Havelka, 1990) ubrajali bolne doživljaje u specifična čuvstvena stanja. Nasuprot njima, većina znanstvenika 19. st. smatrala je bol osjetnim modalitetom koji je po fiziološkim mehanizmima identičan ostalim osjetima. Tada se mislilo da će se mehanizam boli u potpunosti upoznati ukoliko se utvrdi put bolne informacije od receptora za bol, preko perifernih živaca i leđne moždine do mozga. Veliki trud je uložen u traganje za specifičnim receptorima za bol u koži.

Istraživanja su pokazala da je koža gotovo na svim mjestima osjetljiva na bolne podražaje, a da su slobodni živčani završeci osnovni primatelji takvih podražaja. Međutim, kasnije se otkrilo da slobodni živčani završeci primaju i druge osjetne kvalitete, pa samim tim ne mogu biti specifični receptori za bol. Drugim riječima, bol može biti izazvana

na bilo kojem dijelu osjetnog živčanog sustava samo ako je podražaj dovoljno jakog intenziteta, ali taj proces ne započinje podraživanjem receptora, već se tada samo aktivira živčani sustav koji će pod utjecajem mnogobrojnih činitelja konačno dovesti do doživljaja boli.

Upravo zbog utjecaja tih brojnih faktora bol je vrlo složena pojava koja se u mnogo čemu razlikuje od drugih osjeta. Fiziološki mehanizmi nastanka boli samo su jedan dio cjeline koja predstavlja ovaj fenomen.

Danas se misli da pored fizioloških faktora važnu ulogu pri nastajanju doživljaja boli imaju i psihološki te sociokulturološki faktori (Havelka, 1990).

Dakle, iako bol ima očite osjetne kvalitete, radi se o izrazito osobnom i vrlo složenom iskustvu koje sadrži i čuvstvene i motivacijske komponente, a na čiji intenzitet, trajanje i kvalitetu djeluje prethodno učenje, razumijevanje uzroka boli i njenih posljedica, kultura u kojoj smo odrasli, stanje živčanog sustava u trenutku doživljavanja itd.

Bol se obično javlja nakon intenzivne stimulacije, ali se može javiti i spontano bez nekog očiglednog razloga. U normalnim okolnostima signalizira tjelesnu ozljedu ili patološki proces u organizmu, ali isto tako može izostati i ako je velika površina tijela ozlijeđena. Ponekad je po intenzitetu neproporcionalna težini ozljede, a ponekad ostaje i nakon što je ozlijeđeno tkivo zacijelilo u potpunosti.

Bol je nedvosmisleno neugodan doživljaj i u motivacijskom smislu ima karakter kazne, no vrijednost ovog mehanizma je nemjerljiva. Bol nas upozorava da se s našim tijelom događa nešto neobično, ona nas potiče na zaštitnički odnos prema ozlijeđenom ili bolesnom dijelu tijela i traženje (stručne) pomoći što onda omogućuje brži oporavak. Još od najranijeg djetinjstva pomoću boli učimo koje situacije treba izbjegavati, tj. koje su situacije opasne te se na taj način oblikuje zaštitničko ponašanje koje nas štiti od vanjskih ozljeda.

Kolika je važnost boli u svakodnevnom životu slikovito pokazuju poteškoće ljudi koji su od rođenja potpuno neosjetljivi na bol. Takvi ljudi teško uče prepoznavati opasne situacije pa često ustraju u aktivnostima koje dovode do samoranjavanja i koje mogu biti fatalne. Još od najranije dobi doživljavaju neugodne ugrize za vrijeme žvakanja hrane, opekotine, modrice, prijelome jer ne posjeduju upozoravajući mehanizam boli.

Mladi ljudi najčešće umiru zbog prekasnog otkrivanja bolesti (npr. upala slijepog crijeva) koje se inače na vrijeme uočavaju pomoću mehanizma boli i mogu se efikasno

liječiti. Interesantno je da takvi pojedinci nemaju anatomskih nedostataka i ne gube druga osjetila (Horn i Munafò, 1997).

Iz svega do sada navedenog vidi se da unutar fenomena boli postoji široka lepeza osobnih iskustava koja variraju između dvije krajnje točke, a to je nesposobnost doživljavanja boli usprkos ozljedi i spontana pojava boli bez poznatog razloga. Takva raznolikost ima za posljedicu činjenicu da do danas još nitko nije dao sveobuhvatnu definiciju boli (Melzack, 1973).

1.1 Mehanizam boli

Mehanizam boli započinje pojavom živčanih impulsa u slobodnim živčanim završecima povodom određene intenzivne stimulacije. Slobodni živčani završeci su ogranci osjetnih živčanih vlakana koji se nalaze u površinskim slojevima kože, pokosnici, stjenkama arterija, zglobnim površinama te mnogim tkivima unutarnjih organa (Guyton, 1988.).

Oni nisu specifični receptori za bol jer primaju i druge kvalitete osjeta. Kod slabije stimulacije dolazi do pojave osjeta toplog, hladnog, dodira, pritiska, a tek jaki intenziteti podraživanja dovode i do pojave bolnih impulsa. Pri tome je vrlo važno naglasiti da ti impulsi putuju živčanim sustavom koji je već pod utjecajem prošlog iskustva, kulture, očekivanja i mnogih drugih faktora. Svi ti mozgovni procesi aktivno sudjeluju u selekciji i sintezi informacija koje čine ukupni osjetni ulaz (Melzack, 1973.).

Podražaji koji izazivaju bol obično se nazivaju nociceptivnim podražajima, a slobodni živčani završeci na koje ti podražaji djeluju nociceptorima (Petz, 1992.).

Načelno razlikujemo tri skupine nociceptora. Jedni reagiraju na intenzivnu mehaničku stimulaciju - mehanosenzitivni nociceptori, drugi su osjetljivi na različite kemijske tvari – kemosenzitivni nociceptori, a treći reagiraju na intenzivne podražaje hladnog i toplog – termosenzitivni nociceptori (Guyton, 1988.).

2. Nastanak bolnih osjeta

Bolni osjeti redovito nastaju putem nocicepcijskoga sustava, koji u prirodnim uvjetima ne djeluje, ali pri opasnosti od oštećenja ili postojećim oštećenjima stanica i tkiva stvara bolne podražaje te ih provodi u središnji živčani sustav (SŽS) sve do razine svijesti (1). Bol najčešće nastaje podraživanjem posebnih osjetnih prihvatača nazvanih nociceptori i

njima pripadnih provodnih živčanih vlakana. Istraživanja, pa i elektronskim mikroskopom, nisu omogućila jasno prepoznavanje receptora namijenjenih isključivo primanju bolnih podražaja, uz iznimku tzv. algoformnih receptora u zubnoj srži. Razlog tomu je što i intenzivno podraživanje uvjetno nespecifičnih receptora može prouzročiti bolni osjet i stoga je određivanje nociceptora samo funkcijske naravi. Većina je istraživača suglasna da su posrijedi slobodni živčani završeci, odnosno tanka živčana vlakna koja se slobodno razgranjuju poput drveta, a druga, nemijelizirana vlakna oblikuju neučahurene klupčaste tvorbe. Slobodni se živčani završeci obilno razgranjuju u koži i sežu u epidermis, a tvore spletove u svim vezivnim tkivima dermisa i potkožnoga tkiva te u tkivu pokosnice i Haversova sustava, perihondrija, zglobnih čahura i sveza, mišićnih ovojnica, tetiva i fascija, zatim čahura organa, seroznih opna (mozgovnice, porebrica, potrbušnica), stjenki i adventicije krvnih žila. Oni također oživčuju epitel kože i sluznica probavnoga i dišnoga sustava, mokraćnih i spolnih organa te njima pridodanih žlijezda, očne spojnice.

Nociceptora ipak nema u svim tjelesnim područjima, primjerice u parenhimu mnogih organa, pa kada se bolni podražaji u njima pojave, bol se očituje u udaljenome mjestu. Pri tome se u reakcije na bolne podražaje uključuje i autonomni živčani sustav, a nastale živčane impulse različita vlakna provode u SŽS (1 – 4).

2.1. Prihvatači bolnih podražaja i provodna živčana vlakna

Nociceptori su tvorbe što specijaliziranom plazmatskom opnom reagiraju na promjene u okolini i prihvataju pojedine vrste škodljivih podražaja nastale na površini ili u dubljem tkivu te različite oblike energije pretvaraju u membranske potencijale. Posrijedi su vjerojatno lipoproteinske tvorbe na membrani živčane stanice ili na završecima aferentnih živčanih vlakana „kojih podraživanje mijenja ionsku propusnost na površini nociceptora“. Pritom ioni kroz molekularne kanale u staničnoj opni prolaze u stanicu ili iz nje sukladno koncentracijskom gradijentu. Tako na podražljivim mjestima nastaju različitosti električnih naboja, pa se govori o generatornom potencijalu. Kad taj potencijal premaši određeni prag, naglo nastaje brza i reverzibilna salva promjena ionske propusnosti na površini receptora, odnosno akcijski potencijal što uzrokuje istovjetne promjene uzduž provodnog nastavka, nazvane živčani impuls. Pri tome se dio receptora ubrzo prilagođuje i, unatoč djelovanju podražaja, jenjava nadiranje živčanih impulsa, a u sporije prilagodljivih receptora živčani impulsi opstoje još dugo vremena.

U nastanku bolnog osjeta sudjeluju i modalitetno nespecifični prihvatači (receptori za tlak, toplinu, hladnoću, vibracije i drugi). Njihovo intenzivno podraživanje može prouzročiti bolni osjet jer prostorno i vremensko združivanje pojedinih vrsta podražaja također aktivira aferentni sustav provođenja bolnih impulsa kad je premašen prag podražljivosti. Nociceptori redovito imaju izrazito nizak prag podražljivosti za podražaje nastale oštećenjima tkiva uz malu ili nikakvu prilagodljivost, a za ostale je podražaje prag visok.

Tablica 1. raspodjela živčanih vlakana po skupinama

Vrsta vlakna	Djelatnost	Debljina (μm)	Brzina provođenja impulsa (m/sec)
A alfa	motorička te primarna aferentna osjetna vlakna za propiocepciju iz mišićnih vretena i Golgijevih tetivnih tjelešaca te zglobova, za impulse iz receptora doticaja i tlaka.	22	120
A beta	sekundarna aferentna osjetna vlakna za osjet gruba doticaja i tlaka iz mišićnih vretena i Pacinijevih tjelešaca (vibracija, natezanja vlasi)	13	70
A gama	tanka motorička vlakna	8	40
A delta	tanka oskudno mijelinizirana osjetna vlakna za osjet fina doticaja i tlaka, te boli i temperature	1,5 - 5	10 - 20 (4 - 40)
B	tanka oskudno mijelinizirana motorička preganglijska vlakna autonomnoga živčanog sustava	3	14
C	izvanredno tanka motorička postganglijska vlakna autonomnoga živčanog sustava te nemijelinizirana osjetna vlakna za osjet boli i temperature	0 - 2	1 - 2 (0,3 - 4)

Utrobnu bol prenose visceralna simpatetična živčana vlakna putem splanhičnih živaca do kralježnične moždine, gdje bolne impulse dalje provode kratki neuroni sa sinapsama u sivoj masi kralježnične moždine. Riječ je o sporovodećim neuronima koji provode upornu loše lokaliziranu difuznu bol što se može pojaviti i nakon prekida perifernih aferentnih putova. Nutarnji organi imaju malen broj nocicepcijskih vlakana, ali ona u kralježničnoj moždini mogu aktivirati velik broj neurona koji se posredno uključuju u poticanje bolnoga osjeta. To je razlogom rasapa i opsežne rasprostranjenosti bolnih impulsa, pa je reprezentacija

pojedinih organa u SŽS vrlo neprecizna, a istodobno se pobuđuju osjetni, motorički, pa i autonomni sustav.

Prenesena bol također se visceralnim živčanim vlaknima provodi u stražnje stupove kralježnične moždine, ali se dio bolnih impulsa prenosi i u udaljena tjelesna područja putem drugih živčanih vlakana koja u istome segmentu ulaze u kralježničnu moždinu. U mnogim stanjima i pri oštećenjima koja zahvaćaju spinalne živce ili su u blizini njihova početka bol se prenosi u njihova periferna područja, a ako su zahvaćena dva ili više živaca, bolno je područje opsežnije. U dubljim slojevima stražnjih stupova kralježnične moždine uslijedi izrazita konvergencija podražaja primljenih u periferiji te i živčanih impulsa pristiglih iz nutarnjih organa i podražaja primljenih iz kože, pa time možemo protumačiti pojavu prenesene boli. Stoga, primjerice, bol iz srčanog mišića istodobno zahvaća rame i medijalnu stranu lijeve ruke koju inerviraju muskulokutani, ularni i medijalni živac. Razlog je toj pojavi što autonomna inervacija srca i živčana vlakna odgovarajućih dermatoma potječu iz istih odsječaka kralježnične moždine (Th 1-5).

Kauzalgija je primjer simpatetično podupirane boli i redovito je prati refleksna simpatetična distrofija (primjerice u Sudeckove atrofije nakon tupih ozljeda). Postoje i boli što nastaju i bez jasnih bolnih podražaja, pa govorimo o alodiniji koje su primjeri trigeminalne neuralgije, utvarne (fantomske) boli, deaferentacijske boli poslije ozljeda ili hemialgezije u nekih talamičnih sindroma (talamična bol) (5,11,12, 18 – 20).

2.2. Algogene tvari i neurotransmiseri

Živčane su stanice svojevrсни biokemijski stroj što osim osnovnih staničnih djelatnosti u metaboličnim zbivanjima proizvode kemijsku energiju koju potom preinačuju u živčane impulse. Živčane stanice istodobno imaju svojstvo provođenja živčanih impulsa te njihova prijenosa putem kemijskih posrednika – neurotransmitera. Presinaptični živčani završeci dovodnih živčanih stanica u sinaptičnu pukotinu oslobađaju neurotransmitere koji na specifičnim receptorima opne postsinaptičnih neurona uzrokuju ionske i električne promjene (12 – 14).

Kemijski posrednici mogu imati pobuđujuće (ekscitacijske) i kočeće (inhibicijske) učinke. Pritom mnogi kemijski posrednici imaju izravni učinak, pa govorimo o aktualnim

neurotransmitterima, u koje ubrajamo noradrenalin i acetilkolin na simpatetičnim živčanim završecima te dopamin u SŽS. Drugu, veću skupinu čine prilagođivači (modulatori) transmitterske djelatnosti i to su, primjerice, histamin, glutamat i aspartat, gama-aminomaslačna kiselina (GABA) u SŽS i druge slobodne masne kiseline, serotonin itd. U ovu skupinu pripadaju i biologijski aktivni polipeptidi u živčanom sustavu, nazvani neuropeptidi.

Glutamat, odnosno glutamična kiselina, i aspartat među najvažnijim su ekscitirajućim transmitterima i nalaze se u tijelima i vlaknima živčanih stanica stražnjih živčanih korijena, kralježnične moždine i mozga. U nocicepcijskom je sustavu napose važan glutamat kojeg oslobađanje u sinaptičnu pukotinu uzrokuje pojavu brzih ekscitacijskih potencijala na membrani postsinaptičnog neurona.

P-tvar (supstancija P - SP) jest polipeptid (neuropeptid, neurohormon) s jedanaest aminokiselina u lancu i sintetizira se posvuda u tijelu a najzastupljenija je u mozgu i kralješničnoj moždini, gdje je razmještena u mnogim neuronskim sklopovima i putovima. Ona se istodobno nalazi u primarnim osjetnim vlaknima približno 20% spinalnih i trigeminalnih ganglijskih stanica te i u vlaknima facijalnoga, glosofaringealnoga i vagalnog živca, a napose u tankim A delta i C-vlaknima. Aksonski završeci tih aferentnih vlakana oslobađaju P-tvar u priključcima s transmitskim neuronima kralježnične moždine te u spinalnoj jezgri trigeminalnoga živca.

U presinaptičnim se završecima živčanih vlakana P-tvar nalazi u velikim zrnastim mjehurićima i snažni živčani impulsi u živčanom vlaknu potiču oslobađanje (egzocitozu) P-tvari u sinaptičnu pukotinu. P-tvar mijenja ionski i električni potencijal ondje gdje nastaju spori sekundarni ekscitacijski potencijali na specifičnim receptorima stanične membrane postsinaptičnoga neurona. Tako se impulsi dospjeli iz nociceptora u presinaptični završetak perifernoga živčanog vlakna prenose postsinaptičnomu neuronu koji se aktivira. Stoga P-tvar usklađuje i „otvara ulaz“ bolnim podražajima u kralježničnu moždinu, odnosno u SŽS, gdje produžuje postsinaptične ekscitacije.

P-tvar tijelu uzrokuje vazodilataciju i kontrakcije glatkoga mišićja, pa, primjerice, njezino izlučivanje u sluznicama želučano-crijevnoga sustava potiče gibanja, a sudjeluje i u izlučivanju slina i mokraće. U koži P-tvar utječe na tonus malenih krvnih žilica i uzrokuje

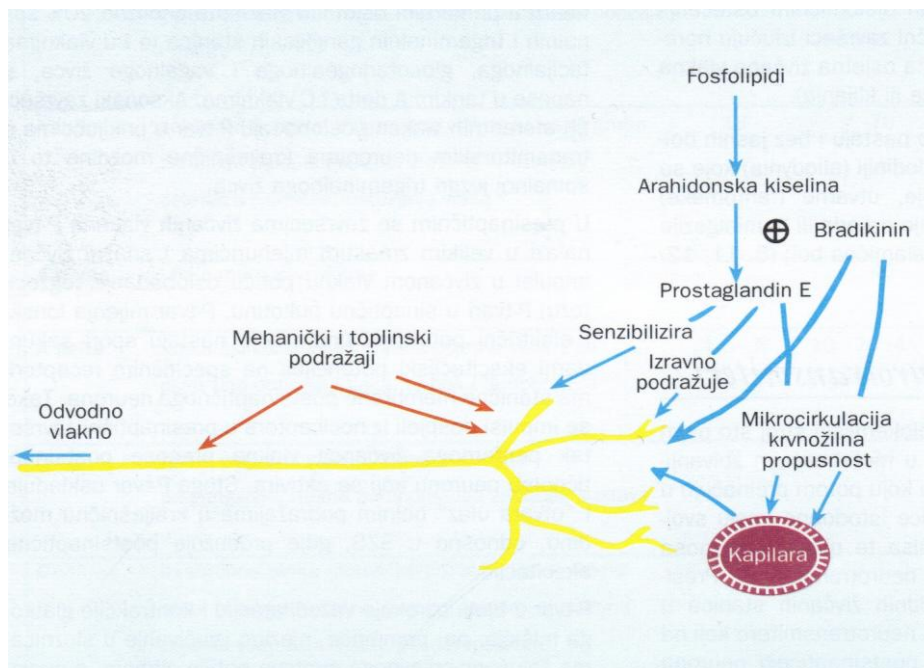
njihovo proširivanje. Istraživanja pokazuju da je taj učinak u sinergičnome suodnošaju s oslobađanjem P-tvari na završecima presinaptičnih vlakana u kralježničnoj moždini, pa vazodilatacija i oslobađanje histamina iz mastocita u koži potencira bolni osjet.

Algogene tvari su svi kemijski spojevi koji djelovanjem različitih utjecaja nastaju ili se oslobađaju u okolini nocicepcijskih neurona te u njima snizuju prag podražljivosti ili izravno uzrokuju akcijski potencijal, a mogu biti specifične i nespecifične. Te tvari redovito utječu i na mikrocirkulaciju i uzrokuju ili povećavaju nocicepciju, a najčešće istodobno potiču i/ili prate upalne promjene.

U područjima oštećenja i/ili upale tkiva redovito nastaje bolna preosjetljivost uzrokovana sniženjem praga podražljivosti nociceptora. Opetovano djelovanje štetnih podražaja snižava prag podražljivosti u okolnim neoštećenim tkivima pa i u njima nastaje bolna preosjetljivost. Istodobno polimodalni nociceptori sudjeluju i u nastanku „akson-aksonskih refleksa“ što u području tkivnoga oštećenja uzrokuju proširenje krvnih žila i lokalnu upalu.

Algogene tvari su kemijski monoamini (noradrenalin, histamin, serotonin) ili polipeptidi (bradikinin) što okružuju nociceptore i redovito mijenjaju mikrocirkulaciju te uzrokuju ili pojačavaju nocicepciju. Iz oštećenih se stanica oslobađaju vodikovi, klorni i kalijeve ioni te acetilkolin i leukotrieni što također imaju algogeni učinak, a upala potiče i tvorbu E-prostaglandina koje sintetiziraju i nocicepcijski završeci. Histamin, bradikinin i serotonin se oslobađaju već u samom početku upale, a potom prostaglandini potiču upalu te u povratnoj sprezi povećavaju senzibilizirajući učinak bradikinina na nociceptore.

Stoga djelovanje tih kemijskih tvari na slobodne živčane završetke uzrokuje bolnu osjetljivost (slika 2).



Slika 1. Učinak algogenih tvari (bradikinin, prostaglandin E) u nastanku bolna osjeta (prema Bonicai)

Noradrenalin je najvažniji posrednik u simpatetičnim ganglijskim neuronima i oslobađa se na njihovim završecima u različitim tkivima. Oslobađanje pak noradrenalina može uzбудiti nociceptore putem kontrakcije glatkoga mišićja vazomotoričkog sustava i oslobađanja algogenih tvari.

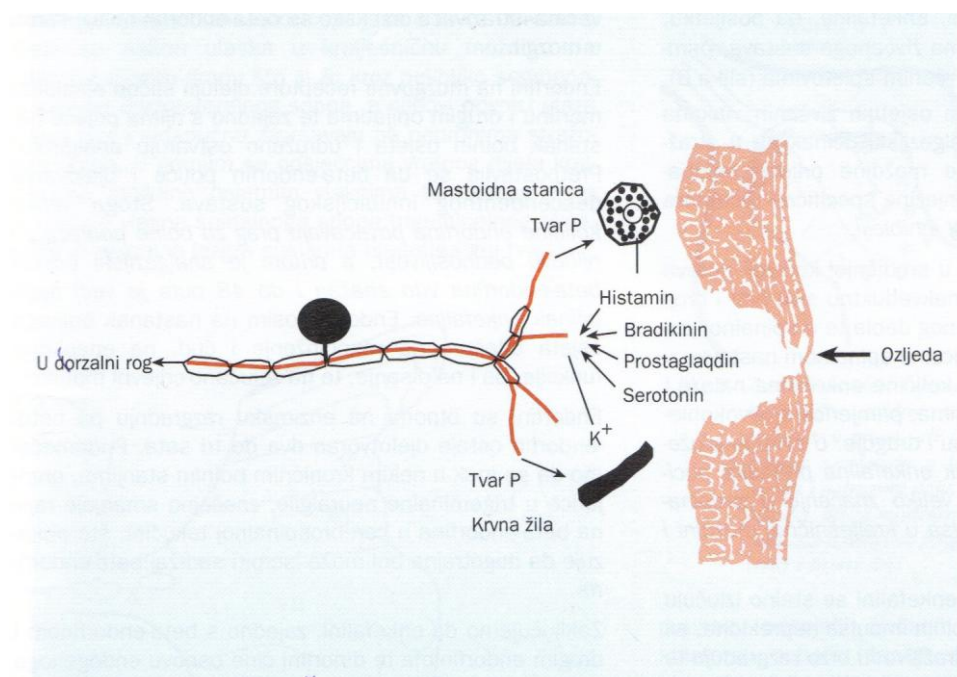
Histamin se nalazi u gotovo svim tkivima, a uzrokuje vazodilataciju i kontrakcije glatkoga mišićja te je važan posrednik u upalama i oštećenjima tkiva.

Serotonin (5 – hidroksitriptamin, 5-HT) široko je rasprostranjen u tijelu i posebice u trombocitima, u crijevnoj stjenci i u SŽS-u, gdje je važan neurotransmiter, a u upalama sudjeluje slično histaminu.

Bradikinin je polipeptid s devet aminokiselina u lancu i, poput ostalih plazmatskih kinina, snažan je vazodilatator, a uzrokuje i kontrakcije glatkoga mišićja. On nastaje u krvnoj plazmi u posebnim uvjetima i ima veliko značenje kao medijator upalnog procesa, primjerice pri oštećenjima tkiva ili pri promjenama temperature, pa i pH krvi.

Somatostatin (ST) oslobađa se u cerebrospinalnu tekućinu nakon stimulacije perifernih živaca, a nalazi se i u cijelome živčanom sustavu te napose u malim ganglijskim stanicama i u osjetnim vlaknima, koja ne sadržavaju P-tvar i vjerojatno koče provođenje bolnih impulsa. U SŽS-u ima djelovanje neurotransmitera i neuromodulatora.

Kolecistokinin (CCK) nalazi se u mozgu, napose u mozgovnoj kori, bademastim tijelima, hipokampusu i periakveduktnoj sivoj tvari, ali njegovo sudjelovanje u nastanku bolnih osjeta još nije u potpunosti istraženo (slika 2).



Slika 2. Oslobađanje i učinak algogenih tvari na nociceptore prigodom oštećenja tkiva (prema Judašu i Kostoviću)

Prirodni endogeni opiodi kemijski su posrednici koji imaju posebno značenje u prenošenju bolnih osjeta. Skupinu tvore dva neovisna neuropeptidrgična polipeptidna sustava, endorfinski i enkefalinski, što se redovito nalaze u mozgu i u kralježničnoj moždini te imaju učinke slične opijatima (opiodni polipeptidi). Traganje pak za prethodnicima leuenkefalina otkrilo je i treću skupinu opiodnih polipeptida nazvanu dinorfini. Te neuropeptide izlučuju hipotalamus, hipofiza, pinealno tijelo (epifiza) i druga živčana vlakna, ali i paratiroidne žlijezde, posteljica te posebne stanice u plućima, pa i mioendokrine stanice srčanih predvorja i klijetki. Enkefaline na posljatku izlučuju i imunoreaktivni interneuroni serotoninergičnoga sustava u ciljnom tkivu (target). Stoga pojedini istraživači govore i o difuzmome neuroendokrinom sustavu koji tvore stanice mnogih tkiva što oslobađaju peptide s neurotransmitterskim djelovanjem (12, 14, 22, 24, 25).

Endogeni se opiodi u SŽS-u vežu na specifične opijatne receptore, te su najgušće i raspoređeni u područjima tih receptora. Istraživanja su istodobno pokazala kako u mozgu, kralježničnoj moždini i u probavnome sustavu postoje proteolipidi posebne kemijske i fizikalne konfiguracije koji su stereospecifični za aktivne izomere opijata. Ti su specifični opijatni receptori raspoređeni sukladno raspodjeli endogenih opioda, a u čovjeka su najbrojniji u bademastom (amigdaloidnom tijelu, prugastom tijelu (corpus striatum) i repastoj jezgri (nucleus caudatus), u talamusu i hipotalamusu te u periakveduktnoj sivoj tvari. U mozgovnoj kori pak vrlo je malo specifičnih opijatnih receptora, a u malome mozgu ih uopće nema.

2.3. Ulaz bolnih impulsa u SŽS

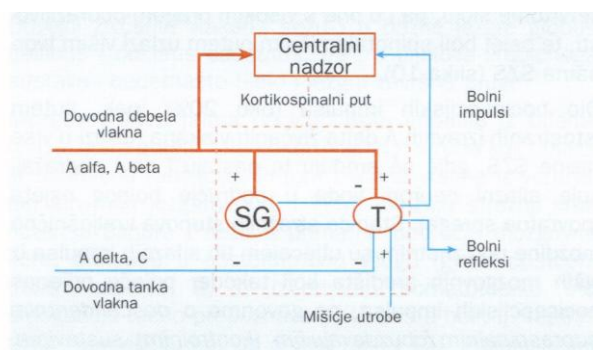
Živčana vlakna dovode osjetne podražaje u stražnje stupove sive tvari kralježnične moždine, gdje se svi primljeni živčani impulsi združuju i upotpunjuju, prilagođuju i usklađuju, pa i preinačuju.

U osnovici se stražnjega stupa nalazi središnja jezgra od koje prema talamusu ulaze ukrižena i neukrižena vlakna što provode bolni i toplinski osjet i tvore spinothalamični put. Najširi dio glave stražnjeg tvori prozirna Rolandova hladetinasta tvar (substantia gelatinosa) koja sadržava vlastitu osjetnu jezgru (nucleus sensibilis proprius). Od hladetinaste tvari prema periferiji je spužvasto područje (zona spongiosa) što završava u vrhu stražnjega stupa, gdje se nalazi i vršna jezgra (nucleus apicalis). Vrh stražnjeg stupa je od površine odijeljen uskim Lissauerovim graničnim pojasom (zona terminalis) što uzduž kralježnične moždine oblikuje dorzolateralni snop.

Dorzolateralni snop tvore nemijelizirana i mijelizirana aferentna vlakna (A delta i C) te suodnošanja vlakna vlastitoga snopa. Tanka nocicepcijska A delta i C-vlakna dijele se nakon ulaska u kralježničnu moždinu na ulaznu i silaznu granu što sežu kroz nekoliko segmenata kao dio dorzolateralnog snopa, a njihovi odvojci ulaze u sivu tvar i sinaptično završavaju na neuronima stražnjeg stupa. U gornjim se odsječcima vratnog dijela kralježnične moždine osjetnim vlaknima terminalne zone priključuju vlakna spinalnoga snopa trigeminalnog živca, kojeg je spinalna jezgra sukladna hladetinastoj tvari.

Temeljem opsežnih istraživanja danas je uvriježena citoarhitektonička podjela sive tvari kralježnične moždine na deset Rexedovih područja prema citološkoj slici, odnosno obliku i veličini te rasporedu i gustoći neurona. Pri tome osjetno područje stražnjega stupa obuhvaća prvih šest slojeva, koji su manje ili više usporedni s prednjom i stražnjom površinom kralježnične moždine. Prva četiri sloja pripadaju glavi stražnjega stupa i glavno su prihvatno područje kožnih primarnih aferentnih neurona i njihovih pobočnih ogranaka. Pritom drugi sloj i cijeli treći ili dio toga sloja tvore tzv. hladetinastu tvar (substantia gelatinosa), gdje se nalaze uklopljeni enkefalinski neuroni (SG- stanice), a vlastita jezgra (nucleus proprius) djelomično pripada trećemu i četvrtomu sloju. Peti i šesti sloj prihvaćaju većinu dovodnih proprioceptijskih živčanih vlakana te silazna i osjetna motorička vlakna iz mozgovne kore i supkortikalnih područja. Postsinaptični pak transmitterski neuroni (T- stanice) oblikuju spinotalamični snop i bolne impulse vode u ventralne stražnje jezgre talamusa. Iz tih slojeva počinju i mnogi istostrani i kontralateralni intrasegmentalni i intersegmentalni polisinaptični uzlazni putovi prema višim središtima SŽS.

Sedmi do desetoga sloja pripadaju sustavu motoričkih djelatnosti. Među svim slojevima sive tvari, a napose u stražnjem stupu postoje kompleksni sustavi sinaptičnih, akson-aksonskih te drugih veza i spojeva koji omogućuju preinaku prispjelih živčanih impulsa. Pritom aksonske kolaterale debelih i tankih aferentnih živčanih vlakana u hladetinastoj tvari pristupaju uklopljenim enkefalinskim neuronima, koji koče prijenos bolnih impulsa u postsinaptične neurone (slika 3). Ulaz se bolnog osjeta u SŽS usklađuje putem stanica hladetinaste tvari u stražnjim stupovima kralježnične moždine.



Slika 3. Izvorni Melzackov i Wallov prikaz „ kontrole ulaza“ bolnih impulsa u središnji živčani sustav: +ekscitacija, - inhibicija, SG – uklopljeni neuroni želatinaste tvari, T – prijenosni (transmitterski) neuroni.

Podražaj nociceptora s niskim pragom podražljivosti pretvara se u živčani impuls koji tanka nocicepcijska vlakna (A delta i C), putem spinalnih ganglija i stražnjih živčanih korijena, provode živčanih stanica u hladetinastoj tvari kralježnične moždine. Pritom C-vlakna prolaze površinski kroz hladetinastu tvar, usmjeravaju se lateralno i stupaju u doticaj s njezinim malim stanicama. A-vlakna pak često oblikuju luk s prednje lateralne strane i postrano ulaze u želatinastu tvar. Obje se vrste vlakana, na posljepku, u četvrtome sloju prekapčaju postsinaptični transmisivni neuron (T- neuron) puta bolnog osjeta. Na prijenos impulsa u tim priključcima djeluju uklopljene inhibicijske stanice hladetinaste tvari (gelatinozni sekretorni interneuroni – SG – neuroni) što oslobađaju enkefalin koji priječi prijenos impulsa T-neuronima. Istovjetno djelovanje imaju i silazna vlakna koja dovode povratne impulse iz viših središta SŽS.

Razlike provodljivosti živčanih impulsa u skupinama A i C živčanih uzrokuju pojavu toničke i fazičke bolnosti. Deblja mijelinizirana živčana vlakna A skupine brzo se prilagođuju na podražaje, pa njihovo kočeće djelovanje prestaje, te govorimo o fazičkoj bolnoj informaciji koja vrlo kratko traje. Tomu nasuprot, tanka se živčana vlakna C-skupine znatno sporije prilagođuju podražajima, i to omogućuje dugotrajniji tonički priljev bolnih impulsa te kontrolni sustav ulaza u SŽS održava razmjerno otvorenim.

Dio nocicepcijskih impulsa (oko 20%) putem istostranih izravnih A delta živčanih vlakana, uzlazi u više razine SŽS, gdje se sređuju te nastaju i novi podražaji koje silazni neuroni vode u područje bolnog osjeta (povratna sprega). Stanice stražnjih stupova kralježnične moždine pod znatnim su utjecajem tih silaznih impulsa iz viših mozgovnih središta koji također priječe prijenos nocicepcijskih impulsa, pa govorimo o descendentnim supraspinalnim obuzdavajućim (kontrolnim) sustavima. Kortikospinalna i bulbospinalna živčana vlakna vjerojatno presinaptično inhibiraju primarne aferentne i postsinaptične neurone. Tako se na ulazu u SŽS zbiva odabir prolaza nocicepcijskih impulsa uz primjeren uzvrat iz viših razina SŽS-a u sklopu prijašnjih iskustava i novih događaja s kojima se organizam sučelio.

2.4. Provodni putovi i neuronski sklopovi bolnog osjeta

U kralješničkoj moždini stanice stražnjega stupa odnosno hladetinaste tvari i vlastite jezgre, daju postsinaptična živčana vlakna koja, ako je ulaz otvoren, provode bolni osjet u viša mozgovna središta. Živčana vlakna većim dijelom ukrižuju strane u prednjoj bijeloj spojnici (commissura alba anterior) ispred središnjeg kanala i prelaze na suprotnu stranu, gdje ulaze u postranu vrpču (funiculus lateralis) i oblikuju spinotalamični put. U sklopu pak uzlaznoga spinotalamičnog puta bolne impulse provode razvojno stariji, medijalnije smješten paleospinotalamični i razvojno noviji, lateralno postavljen neospinotalamični snop te spinoretikularni sustav.

Ekstrallemniskalni je sustav brojnim pobočnim spojnica u blisku doticaju s neuronima retikularne tvorbe mozgovnog debla i tim vezama možemo protumačiti utjecaj bolnih podražaja na krvni optjecaj, disanje i druge autonomne funkcije. Tako su istodobno omogućeni uzlazni (centripetalni) i silazni (centrifugalni) refleksi odgovori. Podraživanje modre jezgre te krovišnih jezgara i drugih retikularnih jezgara u mozgovnom deblu uzrokuje kočenje provođenja živčanih impulsa u neuronima stražnjih stupova kralješnične moždine.

U mozgu se bolni impulsi pristigli u mrežastu, preinačuju i putem talamusa usmjeravaju obrubnome (limbičnom) sustavu kao najvišem području autonomnoga živčanog sustava te mozgovnoj kori. Pritom je u SŽS, odnosno u somatskom i limbičnom korteksu, iskazana tjelesna shema osjeta (somatotopika), što omogućuje prepoznavanje tjelesnoga područja u kojemu je izvor bolnog doživljaja.

U rombičnom mozgu (rhombencephalon) glavna multimedijatorna retikularna središta jesu velika šavna jezgra i medijalna retikularna tvorba, a njihovi neuroni sadržavaju serotonin, P-tvar, encefaline, dinorfin i druge neurotransmitere.

U srednjem mozgu (mesencephalon) neuroni sive tvari oko Sylvijeva vodovoda te dorzalne šavne i klinaste jezgre sadržavaju serotonin, GABA, P-tvar, enkefaline, dinorfin, neurotensin, kolekistokinin i druge kemijske posrednike.

Istraživanja pokazuju da u modulaciji boli u mozgovnom deblu također sudjeluju i lateralne retikularne jezgre (nuclei reticulares laterales), dvojna jezgra (nucleus ambiguus) i osamljena jezgra (nucleus solitarius), pa i zbiti dio crne tvari (pars compacta substantie

nigrae). Sve te tvorbe razmjenjuju aksone koji sadržavaju serotonin, P-tvar, metenkefalin, endorfine i druge neuromedijatore. Senzorni dio retikularne tvari upućuje živčane impulse difuzno u mozgovnu koru, a u snažnih je nocicepcijskih impulsa taj utjecaj ograničen na uska područja što omogućuje spoznaju bolnog osjeta u projekcijskim poljima.

U području brežuljka (thalamus) nocicepcijski neuroni završavaju u stražnjim dijelovima talamusa i pritom u ventralnoj stražnjoj lateralnoj jezgri (nucleus ventralis posterolateralis- VPL) završavaju spinotalamični put i spinalni lemnisk.

Mozgovna kora prima nocicepcijske impulse iz talamičnih jezgara putem talamokortikalnih neurona koji oblikuju talamičnu radijaciju. Pritom živčana vlakna iz ventralnih stražnjih jezgara (VPL i VPM) ukrižuju stražnji krak nutarnje čahure i sežu u primarno područje mozgovne kore, odnosno u postcentralnu vijugu (gyrus postcentralis – area 1,2,3) uz održanu somatotopiku, što omogućuje točno prepoznavanje izvorišta boli, tj. „epikritičku“ percepciju bolnog osjeta. Projekcijskim su pak putovima intralaminarne talamične jezgre spojene s razasutim područjima mozgovne kore što pripadaju sekundarnom somatosenzornom području, a ponajprije polju 43 kore tjemnog režnja. Suodnos pak ventralnoga posterolateralnog talamusa s kortikalnim asocijacijskim dijelovima tjemnog režnja spoznaji boli pridodaje prijašnja bolna iskustva (iskustvena percepcija). Središnji su intratalamični predjeli povezani još i s hipotalamusom te s limbičnim sustavom što potiče emocionalni doživljaj i boli pridodaje patnju. Pri tome tonička sastavnica boli upućuje na nužnost odmora i zaštite oštećena dijela tijela, što pridonosi cijeljenju.

Nocicepcijski impulsi se preoblikuju (facilitiraju ili inhibiraju) na svim razinama SŽS prije nego što dosegnu viša mozgovna središta, gdje na modifikaciju bolnog osjeta i njegov doživljaj utječu i psihologijski činitelji.

Središnji nadzorni sustav (SNS) obuhvaća dva spoznajna podsustava, te specifično usklađuje senzorno-diskriminacijsku i motivacijsko-afektivnu spoznaju boli. Taj sustav tvore debela brzovodeća vlakna koja trenutačno selektivno preoblikuju ili koče bolne impulse prije nego što dosegnu razinu mozgovne kore. Istodobno se između stimulacije i odgovora mogu uključiti središnje kontrolne aktivnosti, primjerice nesabranost, tjeskoba, strah. Pri tome se aktiviraju silazna odvodna vlakna iz mozgovne kore i iz retikularnih tvorbi mozgovnog debla u kojima se inhibiraju somatski, vidni i slušni impulsi.

Bol je, općenito, primitivan osjet, pa je njegova žarišna reprezentacija u mozgovnoj kori vrlo ograničena, a njegovo je tumačenje u talamusu filogenetski starije. Pretpostavlja se da bol dolazi u svijest već u razini talamusa, a mozgovna kora samo preobražava bolne impulse.

Prema izvorištima razlikujemo: površinsku (kutanu) bol, koja je redovito primarna (epikritička), duboku (somatsku) bol iz potpornih tkiva (vezivo, pokosnica itd.), koja je obično sekundarna (protopatska) i utrobnu (visceralnu) bol iz tjelesnih šupljina i unutarnjih organa, koja se može odraziti i u tjelesnim površinama (referirana bol).

Duboka (somatska) bol potječe iz dubokih tkiva, mišićja i zglobova, krvnih žila, ovojnica te utrobnih organa. Bol je široko rasprostranjena (difuzna) i tupa, žareća ili sijevajuća te obično upućuje na ugroženost ili poremećaje unutarnjih organa, pa i životnih funkcija. Stoga je često prate afektivni i autonomni poremećaji (nevoljkost, mučnina, znojenje).

Utrobna bol nastaje poradi grčenja ili rastezanja glatkih mišićnih slojeva u stijenci šupljih organa (crijevo, žučni mjehur, bubreg), premda samo glatko mišićje nije bolno osjetljivo na rezanje, toplinu ili studen (6,7,18,19,21).

Silazni (descedentni) antinocicepcijski sustav posebice je važan u prilagodbi prijenosa bolnih impulsa, a počinje već u mozgovnoj kori i u supkortikalnim tvorbama, napose u mozgovnoj deblu, te seže do ulaza bolnih podražaja u središnji živčani sustav. Pri aktivaciji tog endogenoga neuromodulacijskog sklopa, odnosno silaznih antinocicepcijskih snopova, redovito su uključena najmanje dva međusobno neovisno djelujuća transmitterska sustava, i to serotoniniski i adrenergični. Serotoniniski sustav počinje neuronima smještenim u periakveduktnoj sivoj tvari i u mostu, a adrenergični sustav proistječe iz postranih dijelova retikularne tvorbe srednjeg mozga.

Mozgovna kora upućuje silazne neurone prema talamusu, baznim jezgrama i sivim tvorbama mozgovnog debla te i izravno u stražnje stupove kralježnične moždine (kortikospinalni neuroni). Ventralne stražnje jezgre talamusa (VPL i VPM) također imaju i povratnu projekciju, a to vrijedi i za bazne jezgre te središta u limbičnome sustavu i hipotalamusu.

Periakveduktna siva tvar u srednjem mozgu prima živčana vlakna iz osjetne mozgovne kore čeonoga režnja i iz pojasne vijuge (gyrus cinguli), iz bademastih tijela i hipotalamusa kojega snopovi vlakana donose histamin i endorfin te iz brojnih retikularnih jezgara. Odvodna živčana vlakna periakveduktne sive tvari silaze u rombecafalična središta, a dijelom izravno u kralješničnu moždinu. U rombencefalonu ona, putem ekscitacije retikularne tvorbe i posebice šavnih jezgara uvelike inhibiraju prijenos bolnih impulsa uz očuvanje osjeta doticaja, tlaka, vibracije, propriocepcije te toplinskih osjeta.

U rombičnom mozgu iz mrežaste tvorbe tegmentuma počinje nekoliko skupina silaznih vlakana koja sežu u kralježničnu moždinu, gdje inhibiraju nocicepcijske neurone stražnjih stupova. U gornjem dijelu mosta lateralna mrežasta jezgra (nucleus reticularis lateralis pontis) daje pontoretikulospinalni snop (tractus pontoreticulospinalis) što ukrižuje stranu i postranom vrpcom (funiculus lateralis) silazi uzduž kraljžnične moždine, a vlakna završavaju na neuronima 1. i 2. te 5. i 6. sloja stražnjih stupova. Jezgre modrog područja (nucleus caeruleus i nucleus subcaeruleus) daju ceruleospinalni snop vlakana koja silaze postranom vrpcom i završavaju u dubini sive tvari kralježnične moždine. U središnjem području rombičnog mozga velika šavna jezgra (nucleus raphae magnus) u donjem dijelu mosta te tamna i blijeda šavna jezgra (nuclei raphae obscurus et pallidus) u produženoj moždini daju retikulospinalni snop (tractus bulboreticulospinalis) koji se spušta postranom vrpcom kralježnične moždine. Dio tih vlakana završava već u rombičnom mozgu, a veći dio završava na istoj strani ili na suprotnoj strani u 1. i 2. te u 4. i 7. sloju stražnjih stupova kralježnične moždine na uklopljenim neuronima (tzv. rafespinalni put). Velike šavne jezgre i medijalne retikularne tvorbe daju istodobno bulboretikulospinalna vlakna što silaze u spinalnu jezgru trigeminalnoga živca i njezin spinalni nastavak, pa uzduž kralježnične moždine silaze i kroz želatinastu tvar.

Retikularna tvorba je uključena u sve somatosenzorne sustave, pa i u „ulazni“ mehanizam. Descendentni neuroni retikularnih tvorbi sadržavaju istovjetne neuromedijatore te gama-aminomaslačnu kiselinu (GABA-neuroni), a neprijeporno je da sve te tvari usklađuju prolaz bolnih živčanih impulsa. Silazna vlakna iz periakveduktne sive tvari te bulbarna i bulboretikulospinalna vlakna na spinalnim završecima oslobađaju serotonin kao suprimirajući neurotransmitter (serotoninergična vlakna). Silazni pak retikulospinalna i ceruleospinalna vlakna iz lateralnih dijelova retikularne tvorbe adrenergične su naravi ili

sadržavaju met-enkefalin ili P-tvar, GABA i druge neuromodule što sudjeluju u pretvorbi i usklađivanju (integraciji i modulaciji) bolnoga osjeta.

Endogeni opiodi, putem μ -receptora na presinaptičnim završecima aferentnih nocicepcijskih vlakana u stržnjim rogovima, priječe oslobađanje glutamata, P-tvari i drugih neurotransmitera (presinaptična inhibicija). Istraživanja pokazuju da endogeni opiodi potiču djelatnost serotoninskih i noradrenalinskih neurona u šavnim jezgrama i u modroj jezgri kojih silazna vlakna oblikuju rafespinalne i ceruleospinalne putove. Neuroni tih putova u stražnjim stupovima kraljeznične moždine putem sinapsa s dendritima spinotalamičnih neurona izravno koče prenošenje bolnih osjeta, a istodobno potiču i djelatnost uklopljenih enkefalinskih neurona (postsinaptična inhibicija). Endogeni opiodi putem receptora koče i djelatnost GABA-e koja inhibira neurone šavne i modre jezgre pa oni nesmetano djeluju (posredni opijadni učinak) (3,14,17,20,22). Prijenos bolnih osjeta iz velikog dijela glave i vrata uključuje inervacijska područja trigeminalnoga, facijalnoga i glosofaringealnoga živca, a sustav je gotovo istovjetan onomu iz drugih dijelova tijela.

3. NEUROGENA BOL

Bol nastalu oštećenjem ili prijetećim oštećenjem tkiva nazivamo nociceptivnom boli. No bol može nastati i u organskim, funkcionalnim i farmakologijskim oštećenjima neuralnog supstrata nocicepcijskog i antiocepcijskog sustava (26,27,28). Takvu bol nazivamo neurogenom. U angloameričkoj literaturi ova se bol uglavnom naziva neuropatskom, dok se neurogenom naziva iznimno.

Prema izvorištu i razini patofiziologijskog zbivanja neurogenu bol možemo podijeliti na somatsku i autonomnu, a ove opet na centralnu i perifernu. Centralna bol može nastati na različitim razinama središnjeg živčanog sustava, počevši od razine kraljeznične moždine, preko retikularne formacije i talamusa do moždane kore.

3.1. Fenomenologija neurogene boli

U načelu su neurogene boli dosta neugodnije za bolesnika nego one uzrokovane nociceptivnim mehanizmom. Mogu se pojavljivati u trajnijem obliku, ali i nastupati epizodički u kratkotrajnim paroksizmima. Slabo reagiraju na primijenjenu terapiju, posebno na analgetike. Na njihovo izvoriste zaključujemo prema istodobno prisutnim kliničkim pojavama neurološkog deficita ili hiperfunkcije (npr. hemisferalni senzorni ili motorički deficit u cerebralnim oštećenjima, talamičkom sindromu, neurološki ispadi u transverzalnim oštećenjima kralježnične moždine, neuropatski tip distribucije osjetnih i motoričkih ispada, atrofičke pojave kože, mišićja, veziva i demineralizacija kosti sa sudomotornim i vazomotornim promjenama kože u refleksnoj algodistrofiji itd.).

Za dijagnozu neurogene boli od velikog su značenja pojave alodinije (izazivanje boli nebolnim podražajima), hiperalgezije i hiperpatije (vrlo neugodno pojačanje postojeće boli ili boli izazvane često nebolnim podražajima sa širenjem daleko od mjesta aplikacije podražaja), tzv. „wind up“ pojave kada ponavljani podražaji izazivaju sve jaču bolnu reakciju i naknadne bolne senzacije koje se javljaju nakon prestanka aplikacije podražaja sa stanovitom latencijom.

Posebno značenje ima pojava tzv. fantomske boli, koja se projicira na mjesto amputiranog uda (rjeđe dojke, oka, penisa itd.). Doživljava se kao trajna bol, s oscilacijama ili bez njih, ili epizodička duljeg trajanja ili u obliku kratkotrajnih bolnih paroksizama. Fantomske senzacije se mogu javljati i u drugim modalitetima osjeta (dodir, kinestezija, termički osjet). Kao i drugi tipovi centralne boli fantomska se bol može javljati na ograničenu mjestu (najčešće distalno), zahvaćati cijeli teritorij izgubljenog organa ili samo dijelove. U organskom oštećenju neuralnih struktura može u anestetičnom području nastupiti pojava jakih boli opisanih značajki (transekcija perifernog živca ili korijena, avulzija plexusa). Ova se pojava naziva anaesthesia dolorosa. Slično se može dogoditi i u anestetičnom području izazvanom oštećenjem kralježnične moždine. Tada se radi o tzv. spinalnom fantomu.

Oštećenja autonomnog živčanog sustava, odnosno kombinacije oštećenja autonomnog i somatskog živčanog sustava mogu izazvati sindrom izuzetno neugodnih boli. Ako je aficiran periferni živčani sustav (somatski i autonomni), kao što je to najčešće slučaj u parcijalnim lezijama živaca medianusa, ulnaris i tibijalisa, govorimo o sindromu

kauzalije. Boli su najčešće poput žarenje i pečenja. Mogu oscilirati u jačini, iridiraju iz mjesta primarne lokacije, a provociraju ih dodir, pokretanje uda, emocije, afekti. Sličnu pojavnost mogu imati i boli u tzv. talamičkom sindromu. Kao funkcijski poremećaj vide se boli slične kvalitete u primarnim glavoboljama tzv. „cluster“ tipa.

3.2. Patofiziologija neurogene boli

Zadnjih desetljeća učinjen je velik korak naprijed u razumijevanju nastanka neurogene boli, zahvaljujući u prvom redu eksperimentalnim neuroznanstvenim istraživanjima u području neurobiokemije i molekularne biologije. Međutim razumijevanju ovih pojava pridonijelo je i uvažavanje kliničkog iskustva s neurogenom boli, kako onog fenomenološkog tako i dijagnostičkog i terapijskog. U literaturi je izražena tendencija da se neurogena bol izjednačava u svom nastanku s mehanizmom deafferentacijskog odnosno denervacijskog hipersenzitiviteta (27,29,30).

Jedan od najdrastičnijih primjera denervacijskog hipersenzitiviteta kao patofiziološke podloge nastanka neurogene boli svakako je klinički sindrom fantomske boli. U amputaciji dolazi do fizičkoga gubitka inerviranog organa, a dio bolesnika svejedno osjeća prisutnost izgubljenog organa u raznim osjetnim modalitetima, nerijetko baš u modalitetu boli. Logički je zaključak da je izvoriste obrazaca koji su podloga kvalitetama osjetnog iskustva u neuralnoj mreži središnjega živčanog sustava, u prvom redu mozga.podražaji mogu pokrenuti i postaviti obrasce, ali ih ne mogu stvoriti. Mi ne učimo kvalitete osjetnog iskustva, naš je mozak građen da ih proizvodi. Središnji je živčani sustav kontinuirano aktivan, generirajući i modificirajući osjetno iskustvo, čak i u odsutnosti perifernih podražaja. Kliničko iskustvo tzv. kongenitalnoga fantomskog uda u osoba s prirođenim nedostatkom uda ili dijela uda nedvojbeno upućuje na to da je značajni dio neuralnog supstrata naše senzorne slike tijela genetski određen i razvijen tijekom rane razvojne faze formiranja središnjega živčanog sustava.

No kako nastaje denervacijski hipersenzitivitet kao podloga neurogene boli u organskim i funkcijskim oštećenjima perifernog živčanog sustava? Naime najčešće se radi o parcijalnim oštećenjima putova algoformnih vlakana u nociceptivnom sustavu, odnosno decedentnih inhibicijskih putova antinocicepcijskog sustava. Tomu treba pridodati oštećenja drugih osjetnih vlakana različite jačine proširenosti, aferentnih i eferentnih vlakana

autonomnoga živčanog sustava, pa i na refleksnoj razini motoričke somatske centrifugalne putove. Različita kombinacija ovih čimbenika dovodi do raznolikosti u kliničkim manifestacijama, pa i u terapijskom odgovoru u različitim slučajevima neurogene boli.

Presijecanjem aferentnih vlakana nastaju sljedeće neposredne patofiziološke promjene:

1. sadržaj tvari P u neuronima ipsilateralnog stražnjeg roga kralježnične moždine drastično se smanjuje,
2. u istoj regiji nastaje proliferacija receptora za tvar P („up regulation“),
3. reaktivnost neurona drugog reda značajno raste na kemijske i električke podražaje i
4. nastaju pseudoepileptički fokusi, i to ne samo ipsimetamerički deaferentaciji nego i na ostalim relejima, uključujući i talamičku razinu.

Neuralna plastičnost i reorganizacija dostatne su za održavanje nociceptivne homeostaze, ako je deaferentacija pogodila samo pojedina vlakna koja su međusobno prostorno odvojena.

Postoje shvaćanja da je za pojavu neurogene boli nužno potrebno organsko ili funkcijsko oštećenje spinothalmičkog ili kvintotalamičkog puta, pa čak i kada se radi o perifernoj neurogenoj boli.

Općenito je prihvaćeno da su za nastanak neurogene boli odgovorni:

1. mehanizam proširenja receptivnih polja neurona stražnjeg roga kralježnične moždine, odnosno neurona senzornih jezgara kranijalnih živaca,
2. hiperaktivnost nociceptivno specifičnih i multireceptivnih neurona iste razine,
3. uklanjanje inhibicijskih mehanizama.

Slične patofiziološke promjene pretpostavljaju se i na višim razinama središnjega živčanog sustava (retikularna formacija, talamus, pa i moždana kora).

Najdistalnija razina na kojoj su djelatni mehanizmi descendne i propriospinalne inhibicije stražnji rog kralježnične moždine. Stoga je drukčija geneza neurogene boli uzrokovane oštećenjem perifernih živaca, spinalnih ganglija i stražnjih korijena, koji su strukture ispod razine utjecaja inhibicijskih mehanizama.

Deafferentacija izaziva proširenje receptivnih polja multireceptivnih neurona i nociceptivno specifičnih neurona. Ova je pojava praćena gubitkom segmentnih inhibicijskih mehanizama. Čini se da je u njezinoj osnovi denervacijski hipersenzitivitet s pojačanjem produkcije ekscitacijskih neurotransmitera (glutamat i tvar P) te pojačana ekspresija neuralnih faktora rasta, za što je deprivacija ulaska osjetnih informacija najjači podražaj. Kao i noksična stimulacija, deprivacija algoformnih vlakana u oštećenjima živčanog sustava inducira ekspresiju transkripcijskih faktora c-fos obitelji na razinama moždine, periakveduktne sive tvari, parabrahijalnih jezgara i talamusa. C-fos i c-jun pripadaju skupini tzv. trenutnih ranih gena (Immediate Early Genes – IEG) s brzom i prolaznom ekspresijom. Do c-fos aktivacije dovode ekscitacijski neurotransmiteri kao što su glutamat i tvar P te porast koncentracije Ca^{++} . Fos – pozitivni neuroni u normalnim su uvjetima ograničeni na Rexedove lamine 1 i 2, dok se u kroničnoj i neurogenoj boli nalaze u laminama 3 i 4.

Najvjerojatnije su neuralni faktori rasta glavni čimbenici inflamacijske preosjetljivosti u nociceptivnoj boli, ali i centralne senzitivizacije u neurogenoj boli. U animalnom eksperimentu s inflamacijskim modelom nađen je ekscres neuralnih faktora rasta koji je doveo do hiperalgezije izravnom senzitivizacijom nociceptora, povećanom razinom tvari P i CGRP (calcitonin gene related peptide – peptid srodan calcitoninskom genu) i lokalnim učincima. Sistemska primjena neuralnih faktora rasta u zdravih ljudi može izazvati pojavu hiperalgezije.

Kako u osnovi razvoja neurogene boli leže regenerativni procesi, razumljivo je da su neuralni faktori rasta odlučujući čimbenici s obzirom na njihovu ulogu u sinaptičkoj plastičnosti i time u stvaranju organske osnove za proširenje receptivnih polja. Tako promijenjeni mehanizmi prostorne i vremenske sumacije i centralne inhibicije dovode do promjena u podražljivosti multireceptivnih i nociceptivno specifičnih neurona i konačno do neurogene boli.

3.3. Terapija neurogene boli

Kako su složeni mehanizmi nastanka neurogene boli i različita mjesta funkcijskog i organskog oštećenja neuralnog supstrata za primanje i obradu signala boli, tako je složen i terapijski pristup. Najjednostavniji pristup ovom problemu je medikamentna terapija (31,32, 33). Kliničko iskustvo primjene lijekova u neurogenoj boli pokazuje da su često analgetici i

perifernog i centralnog djelovanja nedjelotvorni. U ovoj indikaciji su se međutim afirmirala adjuvantna analgetska sredstva s neurotrofnim djelovanjem. Adjuvantni medikamenti koji su se pokazali uspješnim u sindromima neurogene boli pripadaju različitim skupinama lijekova: antidepresivima, antiepilepticima, kortikosteroidima, antiaritmikima, centralnim mišićnim relaksancijama, neurolepticima i vegetativno aktivnim farmacima.

Među antidepresivima najčešće se rabe triciklički spojevi (amitriptilin, doksepin, imipramin, klomiparin). Analgetsko djelovanje ovih lijekova se temelji, kao i njihovo antidepresivno, na pojačanju funkcije inhibitorskih neurotransmitora kočenjem njihova ponovnog preuzimanja iz sinaptičke pukotine. Za nabrojene antidepresive taj je neurotransmitor serotonin (5 – HT). Desipramin se u tom smislu angažira sprječavajući ponovno preuzimanje noradrenalina.

U nekim tipovima neurogene boli, posebno onim s epizodičkim ili paroksizmalnim nastupom boli (neuralgija trigeminusa i glosofaringeusa, fantomska bol) lijekovi izbora su u kliničkoj praksi antiepileptici (posebno karbamazepin, ali i hidantoinati, benzodiazepinski derivat klonazepam, derivati valproičke kiseline). Beta-adrenergični blokator propranolol afirmirao se kao profilaktičko sredstvo u migreni. Kolinergička sredstva, primjerice inhibitori acetilkolinesteraze i agonisti muskarinskih receptora povisuju prag za bol i nakon sustavne i spinalne primjene. Pretpostavlja se da svoj učinak postižu djelovanjem na razini interneurona kralježnične moždine.

Lokalni anestetici i antiaritmici iskušavaju se u dijabetičkoj polineuropatiji, postapoplektičkoj neurogenoj boli, neuralgiji trigeminusa te refleksnoj algodistrofiji i Raynaudovu sindromu. Pretpostavlja se njihovo periferno i centralno djelovanje. Intravenska regijska blokada simpatičkoga živčanog sustava i lokalna blokada simpatičkih živaca rabe se u refleksnoj algodistrofiji i kao dijagnostičko i terapijsko sredstvo.

Psihotropna sredstva iz reda benzodiazepina i neuroleptika fenotiazinskog reda često se rabe kao adjuvantna medikamentna terapija, iako nemaju analgetsko djelovanje u užem smislu.

U kliničkoj praksi liječenja nerijetko se postiže uspjeh ako se prvotno danom analgetiku, nakon izostanka pozitivnoga terapijskog učinka, doda neko od adjuvantnih sredstava odabrano prema specifičnostima fenomenologije i geneze konkretnog slučaja neurogene boli.

U nemedikamentne postupke liječenja neurogene boli pripadaju stimulacijske metode (primjerice TENS i akupunktura, traumatske stimulacije kralježnične moždine, odnosno duboka moždana stimulacija) te ablativne kirurške metode liječenja (destrukcija perifernih živaca ili dijelova kralježnične moždine, moždanog debla)

4. PSIHOLOŠKI ASPEKTI BOLI

Kompleksnost boli upućuje na to da psihički čimbenici imaju bitnu ulogu u svim oblicima boli i važno mjesto u njezinoj prevenciji i liječenju (34). Psihologiju boli posebno zanimaju odnosi između središnjeg i perifernog živčanog sustava.

Prve teorije o nastanku boli bile su vezane uz vjerovanje o Božjem utjecaju na njezin nastanak, prisutnost nekoga magijskog fluida, nezadovoljenih želja ili se smatralo da su za bol odgovorni problemi u cirkulaciji. Platon je vjerovao da su srce i jetra središta svih senzacija. Za njega bol nije samo periferna senzacija nego i odgovor duše kojoj je sjedište u srcu. Aristotel nije vjerovao da bi mozak mogao biti središte senzibilnosti. Tek je Galen upozorio na funkciju mozga i perifernih živaca, među kojima su, po njemu, i oni koji prenose bol. Danas se, u razumijevanju boli, opet vraćamo njezinoj duševnoj komponenti (35).

Bol se definira kao složeni doživljaj koji uključuje perceptivno-kognitivnu, emocionalno-motivacijsku i ponašajnu sastavnicu.

Bol je, uglavnom, negativni doživljaj. Zašto „uglavnom“? postoji i ugodna percepcija boli u mazohistički usmjerenih osoba. Bol je, zapravo, odgovor na posebni podražaj. Postanak boli povezuje se s vrlo intenzivnim podražajem ili oštećenjem tkiva u organizmu (nociceptivni podražaj). Riječ je o subjektivnoj pojavi koja se, uglavnom, osniva na tjelesnom podražaju, znači ascedentno. Zašto opet: „uglavnom“? postoje i psihogene boli. Pri tome se ne misli na duševnu bol. Duševna je bol dvojbene definicije. Kod duševne je boli vjerojatno riječ o depresiji ili stresnom odgovoru. Za bol se može reći da je, ipak, neugodna senzacija i da signalizira aktualno ili predstojeće oštećenje tkiva.

Doživljeni intenzitet boli rezultat je složene interakcije neurofizioloških, psiholoških i sociokulturnih čimbenika. Osjet boli postaje doživljajem kada podražaj završi u tjemenu dijelu kore velikog mozga, ali i u nekim drugim dijelovima središnjega živčanog sustava.

Razvoj fiziološke psihologije doveo je do punog razumijevanja sustava boli. Percepcija boli slično percepciji svjetla ili zvuka jest subjektivni doživljaj koji je posljedica fizikalnog stimulusa. Godine 1970. bihevioralni teoretičari počinju analizirati bolna ponašanja nastojeći vezati odgovarajuće ponašanje za određeni bolni podražaj. Godine 1980. kognitivni teoretičari proučavaju kontrolu boli. Percepcija boli ovisi i o spolu te o dobi, religijskoj pripadnosti i sociogospodarskom statusu. Bol i drugi simptomi imaju uz svoju organsku sastavnicu i svoju emocionalno - psihološku, društvenu i duhovnu sastavnicu (Cicely Saunders, 1967.)

Zanimljivo je i proučavanje čimbenika koji pojačavaju bolni doživljaj kao što su mišićni tonus i optok krvi na koje se može utjecati i iz središnjega živčanog sustava.

Teorija senzorne interakcije pretpostavlja postojanje sustava ubrzane i usporene bolne transmisije. Prema teoriji Melzacka i Walla (1965.g.) (36), iz kore velikog mozga i nekih područja u moždanom deblu stižu živčani impulsi u leđnu moždinu. Oni su smješteni u stražnjem rogu svake razine leđne moždine. Taj descedentni put pripada periakvaduktalnoj sivoj supstanciji. Uz pomoć neurotransmitora (encefalina) impulsi u spomenutom ustroju kontroliraju količinu živčanog uzbuđenja koja će se prenijeti do kore velikog mozga i tako moduliraju intenzitet boli. Riječ je o teoriji kontrolnih vrata kojom se djelomično može protumačiti djelovanje psihičkih čimbenika na doživljaj boli.

Bol obično rezultira različitim oblicima ponašanja kojih je imperativni cilj prekidanje bolnog doživljaja, odnosno uklanjanje uzroka boli. Refleks povlačenja najčešći je oblik toga ponašanja. Kada se bol ne može ukloniti određenim ponašanjem, uključuje se medicina liječenjem boli.

Bol može biti površinska i dubinska, što ovisi o mjestu bolnoga podražaja; zatim razlikujemo ostru i muklu bol. Najčešće se razlikuje akutna bol od kronične. Akutna je bol relativno kratkotrajna. Prate je različite promjene u vegetativnom sustavu kao što su: ubrzani puls, povišeni krvni tlak, povećani tonus mišića i drugo. Akutna je bol upozorenje osobi da se zaštiti od oštećenja. Kronična bol traje šest mjeseci i više i najčešće je znak neke kronične bolesti. Kronična se bol dijeli na onu koja je vezana uz karcinom i nemalignu kroničnu bol. O kroničnoj je boli riječ i kada se ona ponavlja; kod kronične boli dolazi, katkad, i do njezina povlačenja. Kronična bol utječe u velikoj mjeri na bolesnikove socijalne funkcije: bračni život postaje manje kvalitetan, a nerijetko bolesnik mijenja posao ili tendira napuštanju rada – bol

je, naime, često vezana uz sekundarnu dobit. Sekundarna dobit pripada mehanizmima gratifikacije na osnovi bolesti uz nesvjesno podržavanje bolesti ili simptoma, u ovom slučaju boli.

Psihogena bol jest pojava kada intenzitet bolnoga podražaja ne odgovara objektivnim pokazateljima oštećenja.

Psihalgija je prisutnost različitih boli koje se ne mogu objasniti patofiziološkim organskim procesima ili tjelesnim poremećajima, već su povezane s emocionalnom konfliktom i psihosocijalnim problemima. Boli kod psihalgije obično ne odgovaraju anatomskom rasporedu živčanih završetaka (receptori boli) a mogu biti udružene s osjetnim i motoričkim simptomima kao što su parestezije, spazmi i drugo. Analgetici ne pomažu kod psihalgije. Ti poremećaji mogu trajati i godinama.

Nije jednostavno ocijeniti intenzitet boli. Najčešće se oslanjamo na subjektivnu izjavu pojedinaca; u obzir, međutim dolazi i promatranje njegova ponašanja i primjena upitnika. Ocjena intenziteta boli važna je i u procjeni pri sudskom vještačenju.

Tolerancija na bol, tj. na intenzitet podražaja koji se percipira kao bolan i vrijeme kroz koje osoba može podnositi bol zanimljiva je za znanstvena istraživanja i za praktičnu primjenu. Ta tolerancija ovisi o crtama ličnosti. Ekstrovertirane osobe su tolerantnije od introvertiranih. Tjeskoba i depresija smanjuju stupanj tolerancije na bol. Različite kulture u različitom stupnju potiču toleranciju na bol. U sredinama u kojima se bol više izražava veća je vjerojatnost da će je pojedinac verbalnim izjavama i ponašanjem izražavati. Kada je riječ o sekundarnoj dobiti koja se odnosi na materijalnu korist ili pažnju okoline, subjekt će nastojati bol ekspresivnije prikazati.

Smanjeni doživljaj boli nalazimo u slučajevima perceptivne kontrole nad bolnim podražajima. Bolni je doživljaj povezan i sa značenjem koje pojedinac pridaje promjenama u organizmu, kao i s razumijevanjem čimbenika boli.

Osim nesanice popratni simptomi boli mogu biti mučnina, znojenje i dijareja.

U proučavanju boli ne smije se zaobići uloga obitelji kako u percepciji boli njezina člana tako i njezina uloga u liječenju.

Pored tjeskobe važan je čimbenik bolnih senzacija i depresija. Depresija se nerijetko očituje kao glavobolja; antidepressivi su, u takvim slučajevima, nezaobilazna terapija. Nedvojbeno otkrivanju te veze pomaže psihoanalitički pristup bolesniku.

Posebno su zanimljiva ispitivanja koja određuju, osim analgetika, čimbenike koji smanjuju intenzitet boli. Doživljaj boli je manjega intenziteta kod osoba kod kojih je djelatnost usmjerena na neke, za njih, zanimljive sadržaje.

Psihološke intervencije u smanjenju i uklanjanju boli mogu imati oblik individualne ili grupne psihoterapije te biti asocirane u interdisciplinarni program suzbijanja boli.

Bol je vrlo važan medicinski problem. Osnivaju se posebni centri za proučavanje i tretman boli.

Tehnike opuštanja i hipnoza smanjuju intenzitet boli. Kako je najčešća asocijacija s boli nesanica, to se iste metode upotrebljavaju za obje psihopatološke pojave.

Radi traženja putova liječenja bolnih senzacija potrebno je: razumijevanje boli i njezinih posljedica, poznavanje psihologije boli, poznavanju utjecaja pažnje na bol te pridavanje značenja straha i uvažanja uloge stresa.

U liječenju boli suvremene su tehnike: biofeedback i relaksacija.

Biofeedback tehnika rabi fiziološke informacije: bolesnik vježba, uz pomoć elektromiografije, elektroencefalografije, termometrije i galvanometrije za odgovor koji odgovara relaksaciji.

Relaksacija, kao samoregulativna tehnika, najčešće ima oblik autogenog treninga. Riječ je o antistresnom programu. U autogenom se treningu autosugestijom utječe na relaksaciju te obuhvaća šest osnovnih usmjerenja: težina i toplina u udovima, regulacija ritma disanja i srčane aktivnosti, osjećaj topline u trbuhu i svježine u čelu. Uvježbana osoba može postići brzo „prekopčavanje“ u autogeno stanje samo usmjerenjem pozornosti na mirno i duboko disanje. Za viši stupanj autogenog treninga – što je imaginativna tehnika – preporučuju predodžbe mirnoga ozračja i ugodnih tjelesnih senzacija. Nedirektivna relaksacija obuhvaća vježbanje gospodarenja intruzivnim mislima čime se ublažava bolna percepcija; pri tome se posebna pozornost usmjeruje sadašnjim doživljajima. U suzbijanju boli se još, od tehnika relaksacije, upotrebljava i progresivna mišićna relaksacija. Relaksacija

ne dovodi samo do psihičkih promjena; fiziološke promjene očituju se smanjenjem metaboličke aktivnosti.

Meditacija, kao oblik liječenje boli kojoj je svrha opuštanje tijela i duševni mir, prelazi granice znanstvene medicine.

Među terapijskim tehnikama nalazimo još i fizikalnu terapiju, okupacijsku terapiju, a neki upotrebljavaju akupunkturu pod pretpostavkom da se njome izaziva inhibicija bolnog podražaja.

Hipnoza se dugo vremena upotrebljavala u suzbijanju intenzivnog doživljaja boli. Hipnoza izaziva intenzivnu opuštenost i sugestibilnost. Može biti u kombinaciji s lijekovima. Za liječenje hipnozom bolesnika treba najprije pripremiti. Uz pomoć jedne od tehnika relaksacije bolesnik se uvodi u koncentraciju misli na određen misaoni sadržaj (uglavnom onaj koji opušta), zatim se daje sugestija analgezije. Posthipnotička sugestija se rabi za brzo i učinkovito uvođenje u hipnotičko stanje. Hipnoza ne izaziva stvaranje endorfina, već, putem sugestivnog sadržaja, aktivira frontalno-limbički sustav koji inhibira prijenos bolnog impulsa iz talamusa u korteks.

Kognitivno – bihevioralna terapija edukativnim procesom nastoji zamijeniti misli i ponašanje vezane uz bolni doživljaj novim oblicima. Pri tome se obilno koristi i tehnikom relaksacije. Mehanizam djelovanja kognitivno – bihevioralne terapije sličan je hipnotičkomu, dakle preko fronto-limbičkog sustava. Kognitivno – bihevioralna smanjuje depresivnost i tjeskobu, čimbenike koji pojačavaju subjektivni doživljaj boli. Tom se tehnikom pomaže bolesniku da poveća samokontrolu bolesnog stanja osposobljavajući ga za rad s vlastitim bolnim osjećajem.

Bihevioralna tehnika i relaksacija smanjuju spremnost za bol, a hipnoza reducira bolnu percepciju.

Duhovni i religiozni pristup liječenju boli imaju svoje uporište u psihičkoj komponenti bolnih doživljaja.

Za sve tehnike liječenja terapeut mora biti primjereno educiran te uvažavati kulturne razlike i bolesnikov kapacitet prihvatanja određenog oblika liječenja.

Humor je stoljećima bio sredstvo za suzbijanje boli. Aristotel je smatrao da humor smanjuje bol. Henri Bergson je 1900. godine govorio da je humor prirodni, spontani odgovor koji odvraća pozornost s bolnog sadržaja. Za Sigmunda Freuda humor je infantilna gratifikacija kojom se razara svijet odraslih. Humor služi smanjenju napetosti, on povećava količinu endorfina i time smanjuje osjećaj boli; istodobno humor smanjuje depresiju i tjeskobu. Liječenje bolesnika s akutnom ili kroničnom boli, nedvojbeno, može i mora biti multimodalno. Ne liječi se samo bol nego i bolesnik u cijelosti (37). Cilj rada s bolesnikom mora postati poboljšanje kvalitete njegova života. Psihosocijalna intervencija kod boli treba postati dio jedinstvene medicinske službe. Takav rad treba standardizirati stvaranjem algoritama.

KRONIČNA I MALIGNOMSKA BOL

Irena Benko

Zdravstveno veleučilište

Zagreb, Mlinarska 38

Sažetak:

U cijelome svijetu kroničnu bol trpi 20 – 30% ljudi. Trajne im boli uzrokuju ozbiljne fizičke, psihičke, kognitivne, psihološke i psihosocijalne teškoće. Zbog toga je kronična bol veliki zdravstveni, ekonomski i socijalni problem.

Kronična bol je patološka bol koja traje dulje od uobičajenog vremena cijeljenja ozljede ili liječenja bolesti. Uzroci kronične boli mogu biti kronični patološki događaji u somatskim strukturama i organima ili kronični poremećaji u dijelu perifernoga ili središnjega živčanog sustava (SŽS-a) ili oboje. Zbog tih sekundarnih promjena kronična bol više nije simptom bolesti ili ozljede, nego je samostalna bolest, koju označuju vlastiti simptomi, znakovi i komplikacije (38, 39).

Liječenje kronične boli planira se na temelji pravilne procjene boli. Bol mora biti ocijenjena iz multidimenzijske perspektive. Uz određivanje vrste boli moraju biti u procjeni boli određeni fizički, psihički i psihosocijalni činioci, ponašanje bolesnika i utjecaj boli na normalne životne funkcije. U liječenju kronične boli upotrebljavaju se različiti adjuvantni analgetici. Ti lijekovi djeluju na različitim mjestima nociceptivnog sustava. Upotreba im je ograničena nuspojavama. U liječenju kronične boli koriste se i fizioterapijske, psihologijske i farmakoterapijske metode liječenja. Sve više dobivaju na važnosti i neuromodulacijski načini liječenja. Možemo ih svrstati u elektrostimulacijske metode (transkutana električna stimulacija, električna stimulacija kralježnične moždine, mozga i moždane kore) i spinalna neuromodulacija lijekovima (uglavnom intralikvorska primjena opioda). Zadnji izbor za liječenje kronične boli jesu invazivne, destruktivne metode: radiofrekventne lezije, neuromikrokirurški zahvati i veće operacije na središnjem živčanom sustavu (45).

Malignomska je bol oblik kronične boli, koja se javlja u završnoj fazi neke teške bolesti (tumori, imunodeficijencija). Često je ona prvi simptom koji upućuje pacijenta da zatraži liječničku pomoć. Mnogi je poistovjećuju s boli uzrokovanom tumorskim procesima.

Većina bolnih sindroma bolesnika s malignom bolesti uzrokovana je prodorom tumora u bolno osjetljive strukture – somatska i visceralna nociceptivna bol, ili izravnim oštećenjem centralnih i perifernih živčanih niti – neurogena bol.

KRONIČNA BOL

U cijelome svijetu kroničnu bol trpi 20 – 30% ljudi. Trajne im boli uzrokuju ozbiljne fizičke, psihičke, kognitivne, psihološke i psihosocijalne teškoće. Zbog toga je kronična bol veliki zdravstveni, ekonomski i socijalni problem.

Kronična bol je patološka bol koja traje dulje od uobičajenog vremena cijeljenja ozljede ili liječenja bolesti. Uzroci kronične boli mogu biti kronični patološki događaji u somatskim strukturama i organima ili kronični poremećaji u dijelu perifernoga ili središnjega živčanog sustava (SŽS-a) ili oboje. Zbog tih sekundarnih promjena kronična bol više nije simptom bolesti ili ozljede, nego je samostalna bolest, koju označuju vlastiti simptomi, znakovi i komplikacije (38, 39).

Promjene u živčanom sustavu za bol su najčešće nepopravljive. Liječenje boli u većini je slučajeva samo ublažavanje komplikacija, a ne liječenje osnovne promjene u živčanom sustavu. Suvremeno liječenje kronične boli temelji se na egzaktnom znanju o fiziologiji i patofiziologiji boli i na upotrebi provjerenih metoda liječenja. Tehnološke mogućnosti i razvoj molekularne biologije omogućuju nam danas bolje razumijevanje patofizioloških promjena u nocicepciji. Organiziranje stručnjaka koji se bave proučavanjem i liječenjem boli omogućuje bržu izmjenu informacija o kroničnoj boli i primjenu provjerenih metoda liječenja. Liječenje boli, koje je dugo bilo sporedni empirijski dio medicine, konačno postaje priznato medicinsko usmjerenje. Mogućnosti liječenja kronične boli su opsežne, a najviše su ograničene i ekonomskim mogućnostima.

Patofiziologija i vrste kronične boli

Zbog razumijevanja nastanka kronične boli moramo dobro poznavati mehanizme bolnog podražaja. Shvaćanje da je bol specifičan osjet kojemu intenzitet ovisi o veličini ozljede nije prihvatljivo. Na osjećaj boli utječu pozornost, očekivanje, učenje, tjeskoba, strah, stanje svijesti i brojni činioci iz okoline poput ekonomskih, kulturnih i vjerskih.

Redoslijed događaja od aktiviranja perifernih živčanih niti za provođenje boli i provođenja boli u središnjem živčanom sustavu do moždane kore koji dovodi do svjesnog kvalitativnog osjećaja i lokalizacije boli, nazivamo nocicepcija.

Nocicepciju dijelimo u četiri faze (40, 41):

1. **Transdukcija** – prenošenje mehaničkog i kemijskog podražaja u živčanu aktivnost,
2. **Tansmisija** – provođenje živčanog impulsa do drugog neurona u kralježničnoj moždini,
3. **Modulacija** – obrada i transformacija informacija o boli u kralježničnoj moždini i višim centrima, koji ublažuju živčani prijenos u mozak,
4. **Percepcija** – projekcija živčanih putova za prijenos boli u moždanu koru i svjesno osjećanje boli.

Klinički značajan noksični podražaj uzrokuje promjene u tkivu, koje poznajemo kao upalni odgovor. Upalni odgovor tkiva ovisi o jakosti, trajanju, fizičkim i kemijskim karakteristikama noksičnog podražaja. Zbog djelovanja kemijskih tvari iz oštećenog tkiva – algogena (histamin, bradikinin, serotonin, prostaglandini itd.) primarni nociceptori postaju osjetljivi, snizuje im se prag podražaja, aktiviraju se. Sami nociceptori počinju izlučivati neurotransmitore (tvar P – SP, peptid srodan kalcitoninskom genu – CGRP) koji dodatno djeluju na izlučivanje algogena i pojačavaju upalu (neurogena upala i primarna hiperalgezija). Baraža nocicepcijskih izbijanja aktivira sinapse u kralježničnoj moždini i postsinaptički neuron. Uz to se podražaji šire u okolicu, tako da područje boli postane opsežnije od primarnoga (sekundarna hiperalgezija).

Ako podražaj postsinaptičkog neurona traje duže, nastupi produžena depolarizacija njegove stanične membrane i promjene u stanici, koje uzrokuju povećanje prijamnog polja, spontano odašiljanje signala, pojačan odgovor na mehaničke i terminalne podražaje

(spontana bol, hiperalgezija, alodinja). To stanje prenadraženosti neurona u kralježničnoj moždini nazivamo središnjom hiperalgezijom. Glavnu ulogu pri nastanku središnje hiperalgezije ima aktivacija N-metil-D-aspartatnog receptora (NMDA) s neurotransmitorskim aminokiselinama glutamatom i aspartatom i uz aktivaciju neurokininskih receptora.

Aktivacija NMDA – receptora može uzrokovati ireverzibilna promjene sinaptičke i stanične organizacije. Te promjene ostanu nakon prestanka bolnog podražaja i uzrokuju kroničnu patološku bol (42, 43).

U spinalnom dijelu prijenosa nociceptivnog podražaja, u stražnjem rogu kralježnične moždine analizira se i modulira aferentna aktivnost. Glavni inhibitorni mehanizmi na spinalnoj razini su opioidergički i GABAergički sustav. Iz supraspinalnih se centara descedentnim putovima podražaji u kralježničnoj moždini dodatno inhibiraju (opioidergični, GABAergički, adrenergički, serotoninergički sustavi). Modularni podražaj provodi se u više centre i do moždane kore gdje bolni osjet dobiva perцепijske lokalizacijske kvalitete te oblik odgovora i ponašanja na bol.

Spinalna analiza ovisi o perifernoj aferentnoj aktivnosti i descedentnoj aktivnosti iz supraspinalnih centara. Međusobno djelujući spinalni i supraspinalni mehanizmi neprestano analiziraju stanje oštećenog tkiva, integriraju periferne i supraspinalne dotoke i formiraju osnove za normalnu i patološku bol. Taj je proces trajan i evolucijski konzervativan. Zbog toga promjene nociceptivnog živčanog sustava uslijed bolesti ili oštećenja mogu s patološkim provođenjem impulsa pogrešno informirati spinalne i supraspinalne centre i uzrokovati kaskadu nepravilnih odgovora na podražaj. Te nepravilnost koje rezultiraju u patološkoj, kroničnoj boli mogu nastati i zbog bolesti ili oštećenja u SŽS-u. Klinički takve patološke boli poznajemo pod imenima perifernih i centralnih neuropatija. Mogućnosti liječenja patološke boli usmjerene su na sva mjesta poznate ili potencijalne abnormalnosti provođenja bolnog podražaja.

Kronična bol zbog dugotrajnog podražaja nociceptora

Bol nastane zbog dugotrajnog noksičnog podražaja i perifernih mehanizama upalne tkivne reakcije. Takve boli mogu biti i neurogene.

Kronična bol zbog patofiziologije primarnog aferentnog živca bez prekida živca

U normalnim prilikama primarni aferentni nociceptori postaju osjetljivi i aktivni u oštećenom i upalnom tkivu. Kada tkivo cijeli i upala prolazi, ti se senzitivirani nociceptori vraćaju u normalno stanje. U nekim slučajevima nociceptori ostanu osjetljivi i kada nema upale tkiva. Bol može biti prisutna bez bolnog podražaja. Zbog sniženog praga podražaja nociceptori se lako aktiviraju i uzrokuju osjet boli (primjer: refleksna simpatička distrofija, dijabetička neuropatija).

U normalnom tkivu simpatički živčani sustav ne utječe na nociceptivni sustav. U upalnoj sredini noradrenalin može nadražiti i aktivirati nociceptor (primjer: postherpetička neuralgija, dijabetička neuropatija, trauma živaca). U takvim slučajevima adrenoreceptorski blokatori mogu ublažiti bol.

Kronična bol zbog patofiziologije primarnog aferentnog živca s prekidom živca

Prekid aksona perifernog živca uzrokuje njegovu disfunkciju i posljedične boli. Bol se javlja bez bolnog podražaja. Na prekinutom aksonu mogu pupati mladice koje su patološki osjetljive na norepinefrin, hladnoću i mehaničke stimulacije. Takva patološka svojstva ima i tijelo živčane stanice s prekinutim aksonom u gangliju stražnjeg korijena. Patološka osjetljivost nociceptivnih živčanih vlakana na norepinefrin uzrokuje simpatički posredovane boli (primjer: kauzalgija, postherpetička neuralgija, metaboličke neuropatije, ishemičke neuropatije).

Patološko aktiviranje perifernog živca zbog njegove ozljede uzrokuje preosjetljivost postsinaptičkog neurona u stražnjem rogu kralježnične moždine zbog aktivacije NMDA receptora. Aktiviranje NMDA-receptora uzrokuje burne promjene u neuronu koje mogu samu stanicu uništiti (ekscitotoksičnost). Uništenje stanica u stražnjem rogu uzrokuje slabljenje inhibitorne kontrole za provođenje bolnog impulsa i jačanje bolnog osjeta. Govorimo o centralizaciji boli. Pri gubitku stanica za inhibitornu kontrolu neuromodulatorno

će liječenje TENS-om biti uspješno. Boli zbog aktivacije NMDA-receptora možemo ublažiti antagonistima NMDA-receptora.

Liječenje kronične boli

U liječenju kronične boli susrećemo se s brojnim problemima:

- uspješno liječenje uzrokuje nuspojave koje ga često ograničuju
- pojava placebnog odgovora na liječenje
- nedovoljno iskustvo terapeuta
- jednosmjerna obrada bolesnika
- entuzijastički pristupi pojedinaca izabranom načinu liječenja

Na osnovi provjerenih načina liječenja formuliraju se suvremene smjernice za liječenje kronične boli. Veliku ulogu u postavljanju tih smjernica ima koordinirana obrada podataka o načinima liječenja kronične boli.

Liječenje kronične boli planira se na temelju pravilne procjene boli. Bol mora biti ocijenjena iz multidimenzijske perspektive. Uz određivanje vrste boli moraju biti u procjeni boli određeni fizički, psihički i psihosocijalni činioci, ponašanje bolesnika i utjecaj boli na normalne životne funkcije.

Za ublažavanje kronične nociceptivne boli prikladni su nesteroidni protuupalni analgetici (NSA) i opioidni analgetici. Izbor lijeka ovisi o vrsti i nuspojavama lijeka. Među NSA odabiremo lijekove koji su selektivniji u blokadi induktivne ciklooksigenaze (COX 2) i zbog toga manje utječu na fiziološke prostaglandine (ibufren, diklofenak (Volteren), naproksen, etodolak, meloksikam, dipiron, paracetamol) (44).

Općenito se smatra da opioidni analgetici nisu prikladni za liječenje neuropatske boli. Njihov je učinak od bolesnika do bolesnika različit. Ako opioidni analgetici uzrokuju nuspojave bez ublažavanja boli, tada zaista nisu prikladni. U slučajevima uspješnog ublažavanja kronične boli treba ih upotrebljavati. Uglavnom se upotrebljavaju oni s produženim djelovanjem.

U liječenju kronične boli upotrebljavaju se različiti adjuvantni analgetici. Ti lijekovi djeluju na različitim mjestima nociceptivnog sustava. Upotreba im je ograničena nuspojavama. U liječenju kronične boli koriste se i fizioterapijske, psihologijske i farmakoterapijske metode liječenja. Sve više dobivaju na važnosti i neuromodulacijski načini liječenja. Možemo ih svrstati u elektrostimulacijske metode (transkutana električna stimulacija, električna stimulacija kralježnične moždine, mozga i moždane kore) i spinalna neuromodulacija lijekovima (uglavnom intralikvorska primjena opioda). Zadnji izbor za liječenje kronične boli jesu invazivne, destruktivne metode: radiofrekventne lezije, neuromikrokirurški zahvati i veće operacije na središnjem živčanom sustavu (45).

MALIGNOMSKA BOL

Malignomska je bol oblik kronične boli, koja se javlja u završnoj fazi neke teške bolesti (tumori, imunodeficijencija). Često je ona prvi simptom koji upućuje pacijenta da zatraži liječničku pomoć. Mnogi je poistovjećuju s boli uzrokovanom tumorskim procesima.

Učestalost i jačina karcinomske boli najčešće ovise o stupnju i vrsti bolesti. Općenito 30 – 40% bolesnika oboljelih od raka ima prisutnu bol već kod postavljanja dijagnoze. U uznapredovanoj fazi bolesti čak 75 – 90% bolesnih trpi bol. Porazna je činjenica da je svega 50% tih pacijenata adekvatno zbrinuto, i to u razvijenim zemljama svijeta, dok je kod zemalja u razvoju ta statistika još poraznija (46). Tony O'Brien tvrdi da se ova bol može lakše liječiti nego ostali prateći simptomi ako joj se pravilno pristupi. Njegovu tvrdnju potkrepljuju iskustva stečena u ustanovama palijativne medicine diljem svijeta u kojima se pokazalo da se primjenom pravilne terapije bol može kontrolirati čak u 95% slučajeva. Prilikom klasifikacije prioriteta u onkologiji SZO je stavio terapiju boli na četvrto mjesto, iza prevencije, rane detekcije i uspješnog liječenja (47).

Patomehanizam i podjela karcinomske boli

Karcinomska bol može se klasificirati prema trajanju, jakosti, kvaliteti, etiologiji. Sve te podjele imaju osnovu u patofiziološkim zbivanjima u organizmu, a svaka od njih ima i svoju kliničku uporabljivost.

Tablica 2. klasifikacija boli u bolesnika s rakom

Vrijeme	Patofiziološki	Etiološki
Akutna	Nociceptivna	Od raka
Kronična	Somatska	Od terapije
Incidentna	Visceralna	Kemoterapija
	Neurogena	Zračenje
	Centralna	Operacija
	Periferna	Dijagnostika
	Simpatička	Druge bolesti
	Psihogeni	Slabost
		Anemija
		Dekubitus
		Neovisno o raku i liječenju

Većina bolnih sindroma bolesnika s malignom bolesti uzrokovana je prodorom tumora u bolno osjetljive strukture – somatska i visceralna nociceptivna bol, ili izravnim oštećenjem centralnih i perifernih živčanih niti – neurogena bol. Manji broj slučajeva neurogene boli posljedica je kirurškog, radijacijskog i kemoterapijskog liječenja. Psihički, socijalni i egzistencijski čimbenici također mogu pojačati fizički prisutnu bol – psihogeni bol.

U većine bolesnika s tumorskom bolesti bol visokog intenziteta mješovitog je tipa. U posljednje vrijeme otkriven je niz novih neurotransmitora, medijatora i receptora koji moduliraju stvaranje i prijenos bolnog podražaja na perifernoj i centralnoj razini i odgovorni su za razvoj fenomena hiperalgezije i alodinije. Ta su saznanja značajno pridonijela razumijevanju djelovanja opioida i drugih inhibitorskih transmitsorskih sustava na doživljaj i značajno proširila farmakoterapiju boli.

Akutna bol ima biološku zaštitnu ulogu. Karakterizira je simpatička hiperaktivnost, znakovi distresa, a često je povezana s pojavom metastaza. Liječi se jakim analgeticima i protuupalnom terapijom. Neliječenje ili neuspjeh liječenja pretvara akutnu bol u kroničnu, koja zapravo postaje bolest za sebe.

Kronična bol karakterizirana je odsutnošću simpatičke hiperaktivnosti, bolesnik živi s boli, javljaju se znakovi depresije i straha.

Klasifikacija boli prema jakosti ima više značenja: pomaže u ocjeni razvoja osnovne bolesti, omogućava uspoređivanje jačine boli među više ispitanika u cilju istraživanja, pojačavanje boli upozorava kliničara na potrebu hitne i agresivnije intervencije. SZO je na osnovu jačine boli postavio algoritam liječenja (tro stupanjska ljestvica).

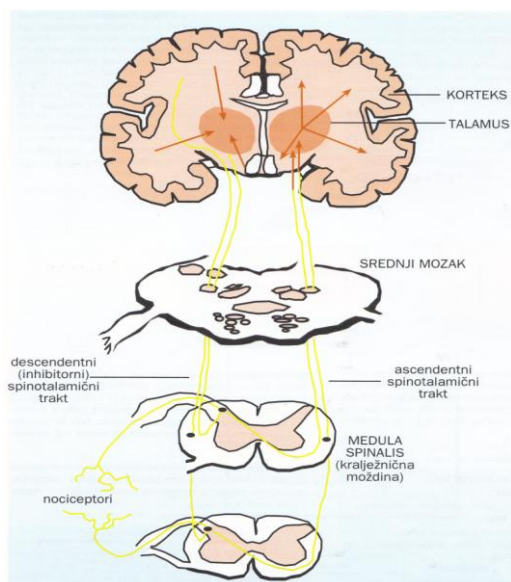
Kvaliteta boli također određuje način liječenja. Za kontinuiranu bol uzimamo analgetike dugog djelovanja, a za povremene bolove brzo djelujuće analgetike.

Somatska bol nastaje podraživanjem perifernih nociceptora u oštećenom tkivu (kosti, vezivno tkivo, mišići, fascija, tetive, zglobovi). Bol je najčešće kontinuirana, dobro lokalizirana, rjeđe iradirajuća. Intermitentno javljanje uzrokovano je aktivnošću lokomotornog sustava ili spazmima muskulature. Uspješno se liječi primjenom opijata i opioda, blokiranjem bolne poruke na presinaptičkim opiodnim receptorima prema preporuci SZO-a. u ovu skupinu pripada i koštana bol iako njezin kompleksni mehanizam nastanka nije u cijelosti razjašnjen. Smatra se da je osteoliza praćena edemom i upalom uzrokovana pojačanom aktivnošću osteoklasta. Pored osnovne terapije opijatima i opiodima potrebna je adjuvantna terapija lijekovima koji inhibiraju osteolizu, smanjuju broj funkcionalnih osteoklasta, blokiraju stvaranje prostaglandina i leukotriena (NSAR, kortikosteroidi), a prema najnovijim saznanjima uspješniji su i lijekovi koji moduliraju descendentnu inhibiciju boli (48).

Visceralna bol nastaje ozljedom simpatički inerviranih unutrašnjih organa. Ti podražaji nastaju mehanizmima distenzije, kontrakcije, ishemije, kemijske stimulacije, torzije, nekroze itd. Kontinuirana visceralna bol je bol organa. Može biti površna ili duboka, loše se lokalizira, često je iridirajuća i značajno udaljena od izvora bolnog podražaja (referred pain). Smatra se da je to posljedica podraživanja centralnih aferentnih niti zbog njihove konvergencije. Intermitentna visceralna bol je vrlo jaka, najčešće uzrokovana intestinalnim i

urogenitalnim spazmima. Uspješno se liječi opijatima i opioidima prema preporuci SZO-a. adjuvantna terapija je potrebna kod pojave hiperalgezije i boli koja nastaje distenzijom posebno kapsule jetre (kortikosteroidi).

Neurogena bol uzrokovana je oštećenjem živčanih struktura (peiferni živci, živčani pleksusi, kompresija spinalne moždine). Duboka oštećenja mijenjaju neurofiziološke i biokemijske karakteristike živčanog tkiva, dolazi do neuroplastičnih promjena, što značajno utječe na mehanizam nastanka, prijenosa i karaktera boli. Smatra se da neurogena bol nije nozološki entitet. Percepcija i detekcija bolnog podražaja su nepredvidive, a učestala je pojava hiperalgezije i alodinije. Po svojim osnovnim karakteristikama bol je kontinuirana ili paroksizmalna, jaka intenziteta i često iridira. Liječenje neurogene boli zahtijeva poznavanje i razumijevanje složenih patofizioloških mehanizama nastanka i prijenosa boli (slika 4) te multimodalni pristup u primjeni lijekova. Terapijski učinak blokiranjem bolne poruke vezanjem na presinaptičke opioidne receptore monoterapijom opijatima je nedostatan. Snažan nocicepcijski podražaj nalaže primjenu visokih doza opijata, što dovodi do javljanja nuspojava. Proboj opijatne blokade bolnog podražaja uzrokovan „wind – up“ fenomenom suzbija se sinergističkim učinkom NMDA (N – metil – D – aspartat) antagonista (ketamin) i opioida.



Slika 4. Dijagram bolnog puta

Posredno smanjivanje aktivnosti NMDA – receptora postiže se spinalnom primjenom lokalnih anestetika (bupivakain) i opioida. Klinički je dokazan povoljan učinak spinalne primjene alfa 2 – receptora (klonidin), GABA (gama-amino maslačne kiseline)

agonista, temeljen na povećanju aktivnosti neopioidnog inhibitornog sustava za prijenos boli. Spinalno primijenjeni ovi lijekovi s opioidima imaju sinergistički učinak.

Lijekovi koji djeluju posredstvom serotoninergičkog i adrenergičkog sustava (triciklički antidepressivi, tramadol) istim mehanizmom djelovanja primijenjeni s opijatima postižu sinergistički učinak.

Ako je hiperalgezija uzrokovana upalom, dostatan analgetički učinak postiže se primjenom opijata i NSAR.

Prema suvremenim stavovima liječenja karcinomske boli opijati i opioidi primjenjuju se epiduralno i intratekalno u strogo određenim kliničkim stanjima.

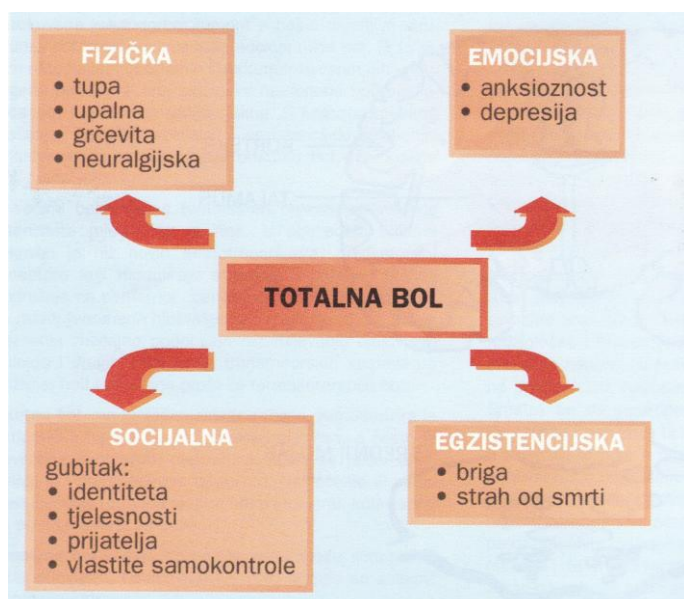
Psihogeni bol je bol za koju nema organske osnove, ali psihološki faktori mogu značajno utjecati i na već postojeću fizičku bol.

Glavnu ulogu u nastanku patološke boli imaju događaji u kralježničkoj moždini, a među njima je osobiti važna aktivacija NMDA – receptora.

Spinalni inhibitorni sustavi nastoje ublažiti i spriječiti centralnu preosjetljivost i prenadražljivost. Među tim sustavima glavnu ulogu imaju endogeni opijati koji vezanjem na presinaptičkim receptorima sprječavaju oslobađanje transmitora iz aferentnih niti. Ozljeda aferentnog živca uzrokuje slabljenje inhibitorne kontrole zbog nedostatka opijatnih receptora. To je i uzrok da opijati nemaju veće uspješnosti u liječenju neuropatske boli. Kod upalne boli je suprotno, opioidi djeluju dobro, i to centralno i periferno. Drugi inhibitorni mehanizmi su noradrenergični i serotoninergični receptorski sustavi. Autonomni živčani sustav ima važnu ulogu u nocicepciji: djeluje na smanjenje upale, na transmisiju i percepciju boli te modificira analgetički odgovor na opioide.

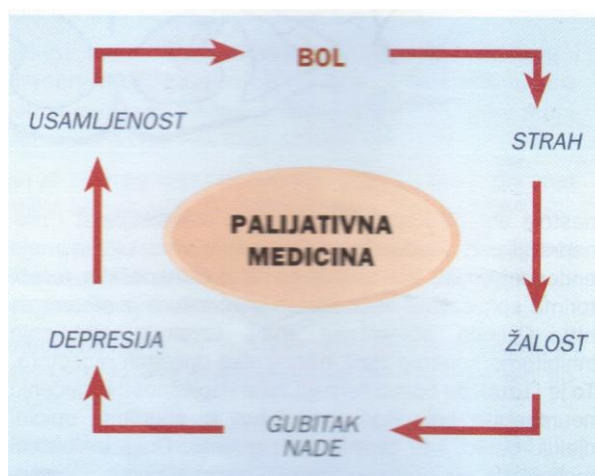
Pristup liječenju malignomske boli

Pravilan pristup liječenju maligne boli zasniva se na osnovnim načelima palijativne medicine, a ona su: brzo i djelotvorno uklanjanje boli, liječenje totalne boli i plansko liječenje. Ova načela prihvatila je SZO. Palijativna medicina na bol gleda kao na kompleksan problem. Ona govori o tzv. totalnoj boli, boli sastavljenoj od četiri osnovne komponente, slika 5. (fizička, psihička, socijalna i egzistencijska), što znači da nije dovoljno ukloniti samo fizički bol, nego je potrebno liječiti i njezinu psihičku, socijalnu i emocijsku komponentu. Samo sagledavanjem svih tih čimbenika postići ćemo zadovoljavajuće rezultate (slika 6).



Slika 5. Totalna bol

Utjecaj psihičkog stanja pacijenta na pojačanje bolnog sindroma prikazan je u tzv. spirali karcinomske boli. Prekidanje ove spirale na bilo kojoj od sastavnih karika dat će pozitivan terapijski učinak.



Slika 6. Spirala karcinomske boli

Plansko liječenje boli podrazumijeva: poznavanje njezina uzroka (točna dijagnoza), psihičkog stanja pacijenta, racionalnu primjenu analgetika i određivanje minimalne djelotvorne doze lijeka. Racionalna primjena analgetika zasniva se na poštovanju preporuke SZO-a koji je 1992.g. izdao tro stupanjski algoritam liječenja karcinomske boli, točno ustvrdivši vrstu lijekova i način njihove primjene te vrednovanje i način praćenja terapijskih učinaka. Ovaj algoritam poznat je pod nazivom „Three steps“ model. Prema ovom modelu bol se počinje liječiti protuupalnim analgeticima, analgeticima antipireticima i nesteroidnim

antireumaticima (metamizol – Analgin, salicilati – Andol, diklofenak – Voltaren), prelazi se na slabe opijate (kodein, tramal), pa na male doze jakih opijata (morfin 10 mg, metadon-Heptanon), a u završnoj fazi morfin i metadon u višim dozama, kao i ostali opijati i opiodi jakog djelovanja (tablica 4).

Tablica 4. Analgetske ljestve SZO-a – „trostupanjski model „

uklanjanje boli

↑

III. STUPANJ SZO-a - JAKI OPIOIDI

morfin
hidromorfin
metadon
fentanil
buprenorfin

II. STUPANJ SZO-a - SLABI OPIOIDI					
kodein	30-40 mg	3-4 sata	maks. 240 mg	po.	
	antitusik, opstipacija				
dihidrokodein	retard, 60-90 mg	8-12 sati	maks. 240 mg	po.	
	opstipacija, antitusik				
tramadol	50-100 mg	3-5 sati	maks. 240 mg	po	
	retard	8-12 sati	maks. 120 mg	pr. iv.	
	nuspojave individualne				
Manje upotrebljavani: tilidin, petidin, piritramid, dekstropropoksifen, pentazocin					

I. STUPANJ SZO-a - NEOPIOIDI						
Lijek	doza g	trajanje h	analgetik	anti-piretik	anti-flogistik	spazmolitik
paracetamol	0,5-1	4	+	+	-	-
metamizol	0,5-1	4	++++	++	(+)	+
ASA	0,5-0,7	4	++	+	++	-
ibuprofen	0,4-0,6	4-6	++	++	++	-
diklofenak	0,05	6-8	+++	++	+++	-
indometacin	0,5-1	6-8	++	-	+	-

Napomena: kombinacija dvaju neopioida nije opravdana (nije bolji učinak) izbor prema djelotvornosti

↑

Bol

Potrebno je naglasiti da se lijekovi prvog stupnja mogu kombinirati s opijatnim analgeticima drugog i trećeg stupnja jer se tim kombinacijama povećava analgetski učinak (mehanizmi djelovanja na različitim mjestima). Kombinacija neopioidnih analgetika međusobno ili opijatnih međusobno nije opravdana, jer se ne pojačava analgezija, ali postoji

veća mogućnost nuspojava. Kod opijatnih analgetika zabranjeno je kombiniranje čistih agonista s agonist-antagonistima (morfin-pentazocin), jer im se učinci poništavaju. Postoji i skupina tzv. koanalgetika, lijekova koji po svojem osnovnom djelovanju nisu analgetici, ali u kombinaciji s analgeticima pojačavaju analgetski učinak. Ako svim ovim kombinacijama ne uspijemo postići dobru analgeziju, imamo još na raspolaganju anestetske i neurokirurške metode liječenja boli, pa zatim palijativnu – radiološku terapiju i palijativnu kiruršku terapiju. Osim toga ne smije se zaboraviti psihološka potpora i pacijenta i obitelji (tablica 5).

Tablica 5. Analgetici

NEOPIJATNI		OPIJATNI	
ANTIPIRETICI	NSAR	SLABI	JAKI
Metamizol	ASK (ASA)	Kodein	Morfin
Paracetamol	Dikolfenak Ibuprofen Indomatacin Ketoprofen Naproksen piroksikam	Dihidrokodein Petidin Tramadol Pentazocin (a/a) Nubain (a/a)	Hidromorfin Metadon Fentanil Sufentanil Alfentanil Dipidolor Buprenorfin (a/a)
ADJUVANTNI lijekovi Ketamin – iv.,im. Klonidin – im., iv., PD Lokalni anestetici – infiltracija, provodna a., pleksus, IP, SP, PD Antidepresivi, antikonvulzivi, neuroleptici, relaksansi, kortizon, metoklopramid			

Legenda:

ASA ili ASK = acetilsalicilna kiselina

a/a = antagonist/agonist

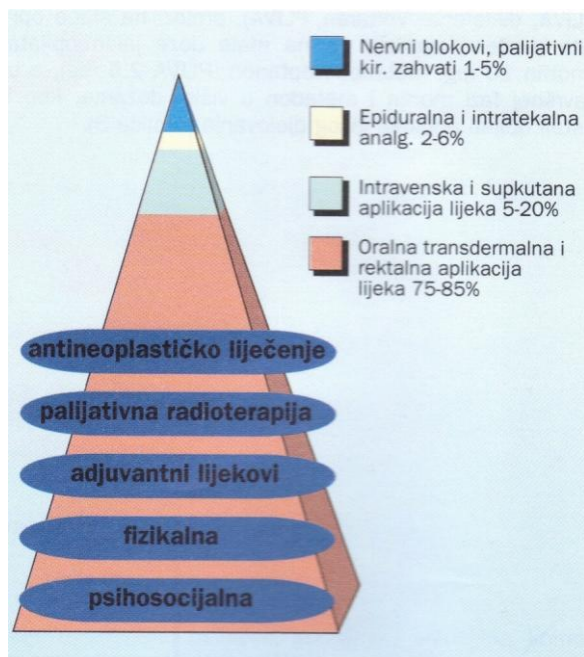
IP = intrapleuralno

SP = spinalna

PD = periduralno

Za određivanje minimalne djelotvorne doze lijeka služimo se metodom titracije, što znači da kod uvođenja opijatnog analgetika u terapiju počinjemo s najmanjim dozama kojima se postiže terapijski učinak i pojačavamo dozu dok ne postignemo zadovoljavajuću analgeziju. Budući da se radi o vrlo diferentnim lijekovima, titracija doze je neobično važna, jer subdoziranjem ne postignemo zadovoljavajući , a predoziranjem imamo previše nuspojava. Inače nuspojave se moraju prevenirati, a kod težih potrebno je uvesti alternativne lijekove.

Lijek se ne smije davati po potrebi, već u pravilnim vremenskim razmacima, a put unosa mora biti na usta (per os). Alternativni putovi (supkutani, transdermalni, rektalni, inhalacijski, intrarektalni) opravdani su jedino ako pacijent ne može uzimati per os. Intravenski put se ne preporuča u palijativnoj medicini, jer ne daje bolju analgeziju, a opasnost od komplikacija je mnogo veća. Potrebno je naglasiti da se peroralnim putem može ukloniti i najjača bol ako se primijeni odgovarajuća doza lijeka.



Slika 7. Piramida tretmana karcinomske boli

Prema izvješću SZO-a 1990. 80 – 90% pacijenata s karcinomskom boli može se uspješno liječiti peroralnom primjenom lijekova. Odnos peroralne primjene analgetika prema ostalim putovima unosa i primjeni invazivnih tehnika prikazan je na tzv. piramidi tretmana (slika 7) iz koje se vidi da na intravensku i supkutanu terapiju otpada 5 – 20%, epiduralnu i intratekalnu 2 – 6%, a na blokove i palijativne kirurške zahvate 1 – 5%. Međutim svi ovi načini liječenja mogu se kombinirati s antineoplastičnim liječenjem, palijativnom radioterapijom, adjuvantnim lijekovima, fizikalnom terapijom i psihosocijalnim pristupom.

Prema tomu pravilan pristup liječenju malignomske boli zasniva se na:

- shvaćanju simptoma kao psihosomatskog fenomena čiju ozbiljnost ne određuje samo stupanj fizičkog oštećenja već i psihičko stanje osobe u to vrijeme,
- postavljanju točne dijagnoze uzroka, kako bi se moglo provesti primjereno liječenje (u palijativnoj medicini simptomi su bolest) i

- primjena analgetičke ljestvice za bol SZO-a, koja je temelj suvremene farmakoterapije (tablica 3).

Primjena lijekova u liječenju malignomske boli

Temeljni lijekovi za liječenje karcinomske boli su analgetici. Dijelimo ih u tri osnovne skupine: neopijatne, opijatne i adjuvantne analgetike.

Algoritam za primjenu je tro stupanjna ljestvica SZO-a, a poželjno je da budu ispunjeni ovi uvjeti:

- kontrola boli tijekom 24 sata,
- mogućnost peroralne aplikacije,
- da nisu prejaki sedativi i da
- imaju što manje nuspojava.

Lijek koji ima sve te osobine i koji se smatra danas najboljim analgetikom u palijativnoj medicini je morfin. No pored svih poznatih učinaka on ima i nuspojave: mučninu, opstipaciju, toleranciju, ovisnost, respiratornu depresiju. Za toleranciju se smatra da ne postoji, jer je potreba za povećanjem doze vezana uz progresiju bolesti, a ne naviku, no ipak se u nekim slučajevima vidjelo da kombinacija s tricikličkim antidepressivima i antiepilepticima ima zadovoljavajući učinak (maprotilin – Ladiomil; karbamazepin – Tegretol).

Psihološka ovisnost (narkomanija) koje s toliko boje i zdravstveni djelatnici i obitelj, kod pacijenata koji trpe bol nije poznata. Smanjivanjem boli postupno se smanjuje i potreba za morfinom bez apstinencijskog sindroma.

Respiratorna depresija nepoželjan je učinak koji koči mnoge liječnike u davanju morfina. Međutim ako se morfin daje peroralno i ako se doza pažljivo titrira, taj se problem ne javlja niti u pacijenata s izrazito pogoršanom respiratornom funkcijom.

Opstipacija pogađa gotovo sve pacijente koji primaju opijatnu analgeziju ako nisu ranije imali dijareju, zato treba odmah djelovati preventivno laksativima koji omekšavaju stolicu ili stimuliraju rad crijeva. Opstipaciju treba shvatiti ozbiljno i prevenirati u samom početku. Povišenjem doze vidjelo se da su simptomi opstipacije sve blaži. Oko 30% svih onih koji primaju morfin prvi put će imati mučninu, ali i ona se javlja kao prolazna nuspojava.

Danas se na tržištu pojavljuju pripravci morfina za peroralnu i parenteralnu primjenu. Parenteralna doza odgovara $\frac{1}{2}$ peroralne, a u posljednje vrijeme izrađuju se i pripravci s produženim djelovanjem – MST kontinus, dok standardne tablete (MST) djeluju svega 4 sata. Smatra se da je uvođenje depo pripravaka morfina u terapiju malignomske boli jedno od najvećih dostignuća u posljednjih 10 godina i da znatno olakšava medikaciju.

Pripravak morfina pod nazivom Kapanol registriran je u Republici Hrvatskoj i od 1997. godine nalazi se na pozitivnoj listi HZZO-a. na tržištu se pojavljuje u obliku kapsula s mikrogranulama u jačini od 20, 50 i 100 mg. Još nije našao svoje pravo mjesto i predrasuda koje prate morfinske preparate.

Titracija doze lijeka kod morfina neobično je važna, jer premalena doza neće dati zadovoljavajući učinak, a prevelika ima previše popratnih nepoželjnih učinaka. Potrebno je početi s dozom od 5mg/4 h koja se u početku povećava za 50-100%, a u visokih doza 30 – 50%. Poseban oprez iziskuju pacijenti visoke dobne skupine kod kojih se preporuča prepoloviti početnu (2,5mg). Kako se ovi pripravci pojavljuju u različitim jačinama (10 – 200mg), doza se može bez problema titrirati i postići zadovoljavajuća 24 satna analgezija.

Potrebno je naglasiti da nema standardne doze morfina za liječenje karcinomske boli. Čimbenici o kojima ona ovisi prikazani su na tablici 6, a osnovna načela koje treba poštovati kod dnevne razdiobe morfina na tablici 7.

Tablica 6. Postizanje 24-satne analgezije

Nema standardne doze morfina za liječenje karcinomske boli.

Doza ovisi o:

- Jačini boli
- Tipu boli
- Individualnim farmakokinetским varijacijama
- Razvoju tolerancije
- Korektna doza je ona koja uklanja bol uz podnošljive nuspojave
- Doza se mora titrirati u svakog pojedinog pacijenta
- Slabi i jaki opioidi imaju iste nuspojave, ali kod manjih koncentracija su slabije
- Primjena *lege artis* ne stvara naviku
- Kod pojave tolerancije mijenjati opioid

NE SMIJE SE:

1. istodobno uzimati više opioida
2. kombinirati agoniste s parc.agonistima i
3. naglo prekinuti uzimanje (smanjenje 20%/48h)

Tablica 7. dnevna razdioba morfina

OSNOVNA NAČELA		
1. Davati u pravilnim vremenskim intervalima (4-6-12-24 h) – NE PO POTREBI		
2. Odrediti minimalnu djelotvornu dozu (titracija doze!)		
3. Kod promjene opioida –odrediti ekvivalentnu dnevnu dozu (DD)		
4. kod promjene načina davanja - odrediti ekvivalentnu DD		
EKVIVALENTNE DD u mg		
Kodein	240 -	po. (peroralno) iv. (intravenski)
Tramadol	150 100	po. iv.
Petidin	- 75	po. iv.
Pentazocin	180 60	po. iv.
Buprenorfin	0,4 0,3	sl. (sublingvalno) iv.
morfin	30 10	po. iv.
metadon	10 5	po. iv.
OMJER EKVIVALENTNIH DNEVNIH DOZA (DD) prema načinu aplikacije		
po: iv/sc	=	2 (3):1 (DD)
iv/sc:PD	=	3-5 : 1 (DD)
PD : IT	=	5 – 10 : 1 (DD)

Morfin je samo predstavnik skupine jakih opijata u kojoj se nalaze njegovi metaboliti i semisintetski pripravci (metadon, buprenorfin, butorfanol, fentanil ...) koji se uvode u terapiju ako pacijent ne podnosi morfin ili ga ne želi uzimati.

Iz ove skupine lijekova treba posebno istaknuti metadon ili svima dobro poznat Heptanon. Riječ je o sintetski proizvedenom opijatnom analgetiku (opioidu) koji se godinama upotrebljavao kao sredstvo izbora u terapiji malignomske boli vrlo jakog intenziteta. Prednost mu je pred morfinom što se na tržištu pojavljuju pripravci za peroralnu primjenu (tablete i kapsule). Od 1997. godine nakon registracije morfinskih kapsula (Kapanol) ta prednost gubi na značenju, ali je još pogodan u pacijenata koji imaju smetnje s gutanjem, kao i za titraciju dnevne doze (DD) morfina, jer se to s retard oblikom kapsula ne

može učiniti. Zbog dugačkog poluvremena života ($t_{1/2} = 15$, a nakon duže primjene 2–3 dana) pogodan je za liječenje narkomana. Upravo zbog dugačkog poluvremena života kod dugotrajne primjene potrebno je dozu smanjivati. Svojstva metadona prikazana su na tablici 8.

Prilikom primjene opijata ili promjene puta unošenja u organizam potrebno je odrediti ekvivalentnu dozu lijeka (EDD) koja je prikazana na tablici 8. Svi ovi lijekovi predvođeni morfinom pripadaju u skupinu jakih opijata i nalaze se na III. Stupnju ljestvice SZO-a.

Tablica 8. Metadon klorid – Heptanon

- Jak opioid, djeluje brzo i dugotrajno
- Stvara aktivne metabolite
- $t_{1/2} = 15 - 40$ sati – kumulacija
- **Svojstva:**
- Minimalna djelotvorna doza 2,5 mg
- Maksimalni učinak 20 minuta
- Trajanje djelovanja – 5 – 7 (12 sati)
- DD mg – nije određena (titrirati)

Način primjene: peroralna, rektalna, parenteralna, periduralna

Farmakološki pripravci:

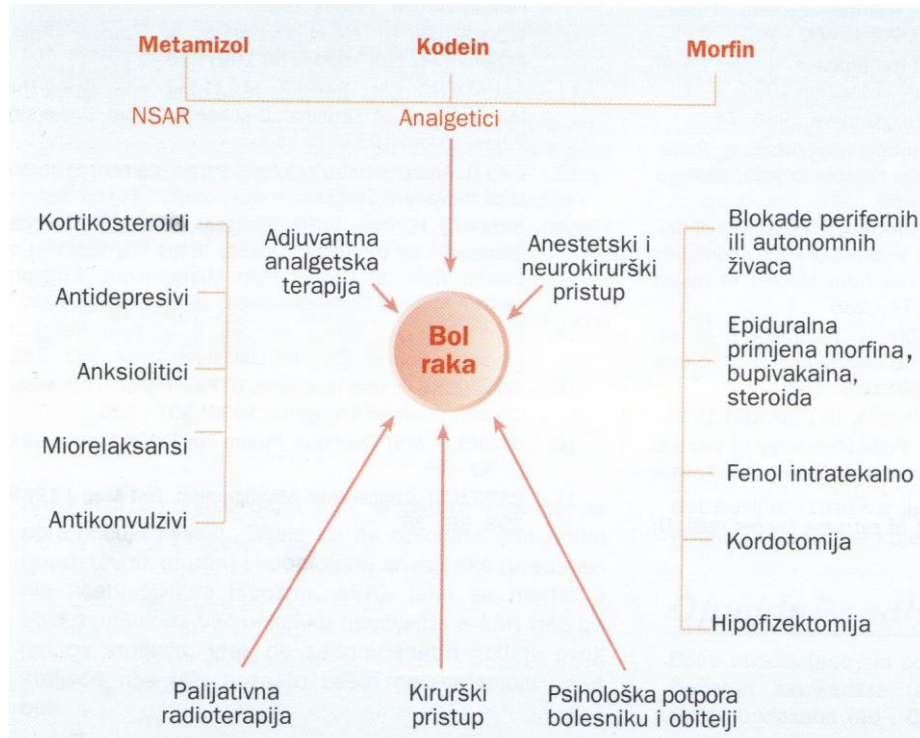
- | | |
|--------------------------------|--------------------------|
| • Tablete 5 mg | davati 1 – 3 puta / 24 h |
| • Kapi 10ml (1ml/10mg/30kapi) | davati 1 – 3 puta / 24 h |
| • Supp. 10mg | davati 1 – 3 puta / 24 h |
| • Amp. 1 ml = 10mg (sc., im.) | davati 1 – 3 puta / 24 h |

Alternativa morfinu umjereno jakoj boli jesu kodein i dihidrokodein, koji se danas također proizvodi u depo obliku (dihidrokodein kontinum). Kodein je sredstvo izbora kod malignoma respiratornog trakta zbog tusisedativnog učinka. Osim kodeina u toj je skupini i tramadol koji manje izaziva sedaciju, mučninu i konstipaciju, a nema niti učinka centralne respiratorne depresije, pa često može biti sredstvo izbora u odnosu na opijate s centralnim analgetskim učinkom. U ovu skupinu pripada i pentazocin, agonist – antagonist morfina. Svi ovi lijekovi nalaze se na II. Stupnju SZO-a.

Blaga bol se liječi metamizolom i paracetamolom (1g / 4 h) te ostalim nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAR).U ovoj skupini treba posebno naglasiti metamizol ili dobro poznat Analgin. Ovaj lijek je zbog svojih nezgodnih nuspojava (agranulocitoza) unatrag 15 godina došao na crnu listu, međutim vidjelo se da su njegovi poznati analgetski učinci mnogo vredniji od nezgodnih ali rijetkih nuspojava. U prilog tomu govori i studija koja je objavljena na 12. međunarodnoj konferenciji farmakoepidemiologa – Amsterdam 1996.g. Tako se danas metamizol vratio na listu najčešće propisivanih lijekova u liječenju malignomske boli u početnoj fazi bolesti (I. stupanj SZO-a).

Ako želimo postići potpuni učinak kod uklanjanja malignomske boli, potrebno je pored analgetika u liječenje uključiti adjuvantne analgetske lijekove, anestetske i neurokirurške postupke, palijativnu radioterapiju i palijativne kirurške zahvate te pružati psihološku potporu bolesniku i obitelji, jer depresija, tjeskoba i drugi prisutni simptomi pogoršavaju iskustvo totalne boli (tablica 9).

Tablica 9 . Moderan pristup liječenju boli



Morfin je danas zaista najbolji jednostavni lijek za suzbijanje malignomske boli, ali on nije potpuno prikladan za uklanjanje svake boli. Kaže se da bol može biti osjetljiva na morfin, neosjetljiva ili ravnodušna. Zapravo bol uzrokovana nociceptorima najbolje reagira na morfin. Bol uzrokovana lokalnim upalnim procesima ili oštećenjima živaca nešto je manje osjetljiva, dok bol koja je vezana za neku fizičku aktivnost (pokret), zahtijeva velike doze koje dovode do sedacija i sna prije nego što postignu analgetski učinak. Bol pod utjecajem snažnih psiholoških čimbenika obično ne reagira na morfin. Stoga se ponovno vraćamo na važnost poznavanja uzroka boli, jer kod nekih morfin nije sredstvo izbora ili je uz njega potrebna i dodatna adjuvantna terapija ili postupci. Tablica 10. pokazuje najčešće karcinomske boli i preporuke za njihovo liječenje.

Tablica 10. Preporuka za liječenje različitih vrsta karcinomske boli

Koštana bol	B, C, E, A, D
Neuropatogena bol	F, A, G
Bol mekih tkiva	H, F, A
Bol izazvana opstipacijom	F
Mišićni spazam	F, G
Bol u križima	F, A, B, C, D
Postoperacijska bol	B, A, F, G
Ukočeno rame	H, G, B, A

Legende:

A = opiodi; B = NSAR; C = radioterapija; D = ortopedska kirurgija; E = pamidronati (inhib. osteoklast. resorp. kosti); F = adjuvantni anal.; G = anestetske tehnike; H = fizikalna
Reprinted from New Ethicals, septembar 1995, Vol.2, Num. 9, 27 – 37

Bol u toku malignomske bolesti je realnost, ali nije neotklonjiva neminovnost s kojom se treba miriti. Potrebno je mijenjati stavove prema karcinomskoj boli, ukloniti strah od medikacije, lijekove činiti pristupačnijima i upozoravati na njihovu pravilnu upotrebu, a u bolesnika i njihove okoline jačati uvjerenje da se karcinomska bol može ukloniti. Napredak medicinskih i tehničkih znanosti omogućio je da pacijentima produžimo život, ali dao je i

obvezu da se poboljša njegovu kvaliteta. „Pravi analgetik u pravoj dozi primijenjen u pravo vrijeme uklanja 80 – 90% bol“.

FARMAKOLOGIJA ANALGETIKA

Analgetici smanjuju osjet boli, a pritom znatnije ne poremećuju svijest. Dijelev se na opioidne analgetike (predstavnik morfin) i neopioide analgetike (predstavnik acetilsalicilna kiselina, ASK). Iako se morfin u obliku opija rabi već nekoliko tisućljeća, a ASK više od jednog stoljeća, ipak do sedamdesetih godina ovoga stoljeća nije bilo poznato zašto oni smanjuju osjet boli.

Početak sedamdesetih godina John Vane (49) sa suradnicima pokazuje da ASK i slični lijekovi inhibicijom sinteze prostaglandina smanjuju bol, za što kasnije dobiva Nobelovu nagradu za medicinu. Nešto poslije jedna škotska istraživačka skupina otkriva u mozgu dva mala peptida (nazivaju ih encefalinima) koji se vežu na iste receptore kao i morfin i djeluju analgetski slično morfinu. Ta su otkrića široko otvorila put novijim istraživanjima mehanizma djelovanja analgetika i nuspojava koje oni izazivaju.

Opioidni analgetici

Bolni impuls (akcijski potencijal) prenosi se s perifernih živčanih završetaka (nociceptori) putem aferentnih živčanih vlakana (Ad i C) u dorzalne rogove kralježnične moždine gdje u supstanciji gelatinozi podliježe kompleksnoj simpatičkoj „obradi“. Nakon toga impuls se putem anterolateralnog funikula projicira u talamus, bilo izravno, bilo preko retikularne formacije, te dalje u senzorni korteks i druge dijelove mozga. Međutim, na svim tim razinama u središnjem živčanom sustavu (SŽS) dolazi do mnogobrojnih sinaptičkih interakcija u što su uključeni endogeni peptidi i različiti neurotransmitori koji moduliraju i inhibiraju prijenos bolnih impulsa (50).

Endogeni opioidni peptidi i opioidni receptori

Danas su poznate tri skupine opioidnih peptida u SŽS-u koji djeluju analgetski: encfalini (metionin i leucin encefalin), endorfini (b-endorfin) i dinorfini (A i B-dinorfin). Oni su smješteni u neuronima opisanih putova kojima se prenose bolni impulsi. Ispitivanja na

eksperimentalnim životinjama, a dijelom i na bolesnicima, pokazala su da električna stimulacija pojedinih od tih putova dovodi do otpuštanja endogenih opioidnih peptida i dugotrajne analgezije. Sličan analgetski učinak postiže se i lokalnom aplikacijom morfina i opioidnih peptida u te regije. To pokazuje da u SŽS-u postoji endogeni opioidni sustav koji nas djelomično štiti od boli te da određene vrste stimulacije (npr.transkutana električna stimulacija ili stimulacija pojedinih moždanih i spinalnih regija) aktivira taj sustav i slično morfinu dovodi do analgezije (51, 52).

Postoji više opioidnih receptora koji se označuju grčkim slovima μ (mi) δ (delta) κ (kapā). Oni su nedavno klonirani te je opaženo da posjeduju sedam transmembranskih segmenata. Morfin i ostali opiodi i opioidni peptidi pokazuju različite afinitete vezanja za pojedine receptore. Neki opioidni analgetici i opioidni peptidi aktiviraju različitim intenzitetom pojedine opioidne receptore pa djeluju kao čisti agonisti, neki lijekovi blokiraju te receptore (nalokson, naltrekson) pa je riječ o antagonistima, dok neki opioidni analgetici (pentazocin, nalofrin) djeluju kao parcijalni agonisti-antagonisti, tj.oni djeluju kao agonisti na receptore δ i κ , a kao antagonisti na receptore μ .

Opioidne analgetike možemo podijeliti na morfin i njegove derivate, na sintetske opioide koji se kemijski razlikuju od morfina te na parcijalne agoniste-antagoniste (tablica 11.). Oni se međusobno razlikuju po analgetskoj potentnosti i dužini analgetskog djelovanja i poluvijeka u plazmi.

Tablica 11. Opioidni analgetici s prosječnom terapijskom dozom (mg), dužinom analgetskog djelovanja (sati) i poluvijekom u plazmi (sati) navedene doze supkutano postižu sličan stupanj analgezije kao 10mg morfin-sulfata.

Analgetik	Doza (mg)	Dužina djelovanja (sati)	Poluvijek u plazmi (sati)
Morfin i njegovi derivati			
Morfin	10	4 – 5	2
Heroin	5	4 – 5	0,5
Kodein	130	4 – 6	2 – 4
hidomorfon	1,3	4 - 5	2 – 3
Sintetski opioidni analgetici			
Metadon	10	4 – 5	15 – 40
Petidin (meperidin)	75	3 – 5	3 – 4
Fentanil	0,1	1 - 2	3 – 4
Parcijalni agonisti-antagonisti			
Pentazocin	40	4 – 6	4 – 5
butarfanol	2	4 - 6	2,5 – 3,5

Farmakološki učinci i nuspojave

Većina opioidnih analgetika djeluje slično kao morfin uz neke specifičnosti.

Analgezija. Morfin smanjuje prijenos bolnih impulsa u SŽS-u i tako djeluje analgetski. Pokazano je da na staničnoj razini djeluje na više načina. Na nekim postsinaptičkim neuronima morfin otvara K⁺ - kanale, što dovodi do hiperpolarizacije i smanjenja podražljivosti tih neurona. Osim toga modulira oslobađanje nekih neurotransmitora iz presinaptičkih živčanih završetaka, a izrazito smanjuje otpuštanje supstancije P, koja je važna za prijenos bolnih impulsa, u kralježničkoj moždini. Sve navedeno moglo bi pridonijeti njegovu analgetskom djelovanju.

Euforija. Uklanjanje bol, morfin u bolesnika izaziva osjećaj euforije i sedacije. Primijenjen prvi put u zdravih ljudi morfin najčešće izaziva suprotan učinak, tj. distrofiju (uznemirenost, mučninu, nelagodu).

Respiracijska depresija. Opioidni analgetici usporavaju disanje i smanjuju njegovu dubinu, što je posljedica smanjene osjetljivosti neurona respiracijskog centra na CO₂ koji je glavni regulator disanja. Oni također deprimiraju refleks kašlja.

Mioza. Opioidni analgetici uzrokuju suženje zjenice, što ima dijagnostičko značenje pri otrovanju ovim lijekovima.

Mučnina i povraćanje. Opioidni analgetici mogu podraživati kemoreceptornu okidačku zonu i tako izazvati mučninu i povraćanje. Pri tome postoji i vestibularna komponenta, jer se u bolesnika koji leže ove nuspojave mnogo rjeđe javljaju.

Periferni učinci. U kardiovaskularnom sustavu opiodi katkad dovode do blage dilatacije arterija i vena s pratećom hipotenzijom, što se pripisuje pojačanom otpuštanju histamina. Većina opioda nema izravnog učinka na srce osim što katkad izazivaju bradikardiju. Morfin povećava tonus glatkih mišića u probavnom sustavu, pa uz pojačane segmentne kontrakcije smanjuje propulzivne kontrakcije. To usporava prolaz fekalne mase i pospješuje apsorpciju vode, što dovodi do konstipacije. U žučnom sustavu opiodi izazivaju spazam glatkih mišića, što može dovesti do žučnih kolika. U genitourinarnom sustavu opiodi povećavaju tonus uretera i mjehura. Povećani tonus sfinktera mjehura može izazvati retenciju urina, ponajprije u operiranih bolesnika. Katkad se ureteralne kolike uzrokovane kamencem mogu pogoršati nakon primjene opioda.

Tolerancija i ovisnost. Tijekom primjene opioda na njih se razvija tolerancija pa se doza mora povećavati, katkad do enormnih veličina. Zbog toga oni nisu pogodni za veoma dugotrajnu uporabu. Isto tako tijekom vremena uporaba opioda dovodi do teške psihičke i fizičke ovisnosti, pa prekid njihova uzimanja izaziva dramatične simptome apstinencije.

Svojstva nekih opioda

Derivati morfina su kodein (dimetilmorfin) i heroin (diacetimorfin), koji su liposolubilniji od morfina, pa lakše penetriraju krvno-mozgovnu barijeru. Kodein je manje djelotvoran analgetik od morfina i rjeđe uzrokuje ovisnost, a upotrebljava se kao antitusik ili kombiniranim preparatima kao analgetik. Upotreba heroina u većini je zemalja zabranjena da bi se iskorijenila njegova zloupotreba u ilegalnoj trgovini. Metadon (Heptanon), jednako je djelotvoran analgetik kao morfin, a može se primijeniti i oralnim putem. Tolerancija i ovisnost na metadon razvija se mnogo sporije nego na morfin. On se dobro veže na plazmatske proteine (90%) i tkiva pa mu je zadržavanje u tijelu duže. U ovisnika o metadonu simptomi apstinencije su blaži, ali dugotrajniji nego u slučaju morfina i heroina. Zbog toga se metadon rabi za odvikavanje od drugih opioda te kao zamjena za heroin u ovisnika. Fentanil je veoma liposolubilna i vrlo potentna pa se rabi u malim dozama.

Parcijalni agonisti-antagonisti (pentazocin, nalorfin) u manjim dozama djeluju slično morfinu, a u većim dozama izazivaju distrofiju i halucinacije, pa rjeđe uzrokuju ovisnost. Ako se daju ovisnicima o drugim opiodima, izazivaju simptome apstinencije, što jasno upozorava i na njihova antagonistička svojstva na receptore.

Terapijska primjena i upozorenja

Opioidni analgetici rabe se za liječenje jake konstantne boli pri čemu se vodi računa o načinu primjene (peroralna ili parenteralna primjena), trajanju učinka i vršnom analgetskom djelovanju te planiranom trajanju terapije. U bolesnika koji imaju karcinom često se postiže bolji analgetski učinak ako se daju određene doze u određenim vremenskim razmacima nego na zahtjev bolesnika kad je bol već izražena. Opioidni analgetici često se daju preoperativno ili u tijeku same anestezije. Intravenska primjena morfina značajno smanjuje dispneju izazvanu akutnim plućnim edemom povezanim sa zakazivanjem lijeve srčane klijetke (53,54).

Postoji biološka vrijednost među bolesnicima s obzirom na potrebnu dozu opioidnih analgetika. Prosječna supkutana doza morfina od 10 mg uklanja bol samo u oko 70% bolesnika, a ostali trebaju veće doze. Čini se da to dijelom ovisi o aktivaciji endogenog opioidnog sustava. Poznati su neki slučajevi teških ranjavanja pri čemu bolesnici ne osjećaju bol, što se pripisuje jakom otpuštanju endogenih opioda u SZS-u.

Osim parenteralne, peroralne i rektalne primjene opioidnih analgetika, neki se od njih primjenjuju transdermalno (u obliku kožnog naljepka) ili intranazalno. Njihovom primjenom epiduralno u lumbalnoj regiji nastoje se izbjeći sistemske nuspojave.

U bolesnika s graničnom respiracijskom rezervom opioidni analgetici mogu tako deprimirati disanje da nastupi apneja. Bolesnici s ozljedama glave ne bi smjeli primiti opioidne analgetike jer oni zbog respiratorne depresije dovode do porasta CO₂ koji uzrokuje cerebralnu vazodilataciju, što uz traumu može uzrokovati opasni porast intrakranijalnog tlaka. U bolesnika sa značajno oštećenom funkcijom bubrega i jetre može doći do akumulacije opioidnih analgetika, pa njihovu dozu treba smanjiti.

Opioidne analgetike treba rabiti s velikim oprezom u bolesnika koji uzimaju depresore SŽS-a (sedativi-hipnotici, antipsihotici, antidepresivi, alkohol i sl.), jer mogu ugroziti vitalne funkcije. Ovi se lijekovi ne bi smjeli rabiti u bolesnika koji primaju ili su posljednja dva tjedna primali inhibitore monoaminooksidaze, jer prijeti opasnost da razvoja hiperpiretičke kome i drugih teških simptoma (53).

Otrovanje prevelikom dozom opioidnih analgetika prati respiracijska depresija (usporeno disanje, Cheyne-Stokesovo disanje, cijanoza), jaka pospanost koja prelazi u stupor i komu, opuštenost mišića, hladna i znojna koža, pojava bradikardije i hipotenzije. Zjenice su sužene kao vršak iglice, a ako nastupi jaka hipoksija, zjenice se šire. Smrt nastupa zbog zatajivanja disanja. U liječenju treba uspostaviti adekvatnu respiraciju i davati umjetno disanje. Intravenska primjena antagonista naloksona omogućuje brzu uspostavu disanja. Kao potporna terapija daje se kisik, intravenske otopine, vazopresorni lijekovi i ostalo prema potrebi.

Neopioidni analgetici

Kao što im samo ime kaže, neopioidni analgetici svoje analgetsko djelovanje ne postižu putem opioidnih receptora. Budući da osim analgetskog posjeduju i protuupalno i antipiretsko djelovanje te da se rabe za liječenje reumatskih bolesti, a nisu steroidni glukokortikoidi, za njih postoje mnogobrojni nazivi: analgetski antipiretici i protuupalni lijekovi. Svi oni imaju jedno zajedničko svojstvo, a to je blokada enzima ciklooksigenaze.

Ciklooksigenaza iz arahidonske kiseline sintetizira različite prostaglandine koji imaju važnu ulogu u fiziološkim i patološkim stanjima. Blokadom tog enzima neopioidni analgetici postižu terapijski učinak, ali na žalost i mnoge nuspojave.

Tablica 12. Glavni farmakološki učinci i poluvijek nekih neopioidnih analgetika

Lijek	Učinci*			
	Analgetski	Antipiretski	Protuupalni	Poluvijek u plazmi (sati)
Salicilati				
Acetilsalicilna kiseline	+	+	+	3 -5
Octene kiseline				
Indometacin	+	+	+++	2
diklofenak	++	+	++	4 - 6
Oksikami				
Piroksikam	+	+	++	45
Tenoksikam	+	+	++	42 - 98
Propionske kiseline				
Ibuprofen	+	+	+	2
Ketoprofen	+	+	+	10
Naproksen	+	+	+	13
Paracetamol	+	+	-	2 - 4

*Intezitet učinka označen je brojem križića (+), a odsutnost učinka crticom (-)

Nuspojave

Pored terapijskih učinaka neopioidni analgetici izazivaju mnogobrojne nuspojave. Najčešće su gastrointestinalne nuspojave kao npr. dispepsija, mučnina i povraćanje te oštećenje mukoze s krvarenjem. Budući da su neopioidni analgetici većinom slabe kiseline ili njihove soli koje se znatnije ne ioniziraju kod kiselog pH želučanog soka, oni vrlo brzo difundiraju u mukoza i ondje postižu veliku koncentraciju. To može uzrokovati iritaciju i

oštećenje epitelnih stanica. S druge strane, pokazano je da PGE1 i PGE2 smanjuju sekreciju solne kiseline u želucu i dovode do vazodilatacije te pospješuju stvaranje citoprotektivne sluzi u crijevu, pa tako štite integritet mukoze u gastrointestinalnom sustavu. Taj je zaštitni prirodni mehanizam narušen nakon primjene neopioidnih analgetika koji blokiraju sintezu prostaglandina. I farmaceutski oblik primijenjenog lijeka mogao bi pri tome imati određenu ulogu. Tako će tablete prije nego otopine, suspenzije ili kapsule uzrokovati oštećenje sluznice, jer raspadnuta tableta na ograničenoj površini sluznice dovodi lokalno do velike koncentracije lijeka, iritacije i oštećenja sluznice uz moguće krvarenje. Aplikacija mizoprostola, sintetskog derivata PGE1, zajedno s nekim neopioidnim analgeticima smanjuje oštećenje sluznice i u pokusnih životinja i u ljudi.

Neopioidni analgetici ne utječu značajno na funkciju bubrega u zdravih ljudi, jer uloga vazodilatacijskih prostaglandina u bubregu (PGE2, i PGEI2) ima malo značenje. No, u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca, cirozom jetre i kroničnim bubrežnim bolestima i onih koji su hipovolemični, uloga prostaglandina mogla bi biti važna za hemodinamiku bubrega.

Neki bolesnici pokazuju preosjetljivost na acetilsalicilnu kiselinu i većinu ostalih neopioidnih analgetika, što se može očitovati kao angioneurotski sindrom, urtikarija, bronhalna astma, hipotenzija i šok. Takva je preosjetljivost kontraindikacija za primjenu bilo kojeg lijeka iz ove skupine.

Neopioidni analgetici produžuju vrijeme krvarenja. Čak i male doze acetilsalicilne kiseline (oko 100mg) produžuju vrijeme krvarenja, pa se zbog te „nuspojave“ rabi profilaktički kod tromboembolijskih poremećaja. Taj se učinak neopioidnih analgetika tumači inhibicijom sinteze tromboksana u trombocitima, koji normalno pospješuje agregaciju trombocita i pridonosi zaustavljanju krvarenja (55).

USPOREDBA ZADOVOLJSTVA BOLESNIKA S TRETMANOM BOLI U ODNOSU NA HITNOST PRIJEMA

Irena Benko

Zdravstveno veleučilište

Zagreb, Mlinarska 38

irena.benko@zvu.hr

Sažetak:

Učinkovito liječenje poslijeoperacijske boli zahtjeva temeljito poznavanje patofiziološkog mehanizma, učestalosti, intenziteta, tipičnog tijeka i psiholoških učinaka poslijeoperacijskih boli za bolesnika. Istraživanja pokazuju da su poslijeoperacijske boli u više od 30% bolesnika tijekom sedam dana čak u mirovanju opisane kao nepodnošljive.

Planirana zdravstvena njega odnosi se na prijeoperacijsku pripremu, intraoperacijsko zbrinjavanje bolesnika uz poslijeoperacijsku zdravstvenu njegu te koordinaciju rada svih potrebnih djelatnosti. Potrebno je učiniti početnu preoperativnu procjenu bolesnika uz planiranje edukativnih metoda a prema potrebi i uključivanje obitelji – intervju, informacije. Očekivanja bolesnika – objasniti postupke i napraviti plan zdravstvene njege.

Prospektivno istraživanje je provedeno na uzorku od 60 bolesnika podijeljenih u dvije skupine, u KB „Sestre milosrdnice” na Klinici za anesteziju, reanimaciju i intenzivno liječenje. U prvoj skupini je 30 bolesnika koji su hitno primljeni u jedinicu intenzivnog liječenja (JIL). U drugoj skupini je 30 bolesnika koji su primljeni na elektivni, unaprijed dogovoreni, operativni zahvat.

LIJEČENJE POSLIJEOPERACIJSKE BOLI – SUVREMENI PRISTUP

„Multimodalna balansirana analgezija“ sintagma je koja označava suvremeni pristup liječenju akutne poslijeoperacijske boli. Primjenjuju se lijekovi različitog mehanizma djelovanja, kako bi se postigao optimalni sinergistički učinak uz minimum nuspojava.

Snažna poslijeoperacijska bol jedan je od najvažnijih čimbenika poremećaja fiziološke poslijeoperacijske homeostaze (tablica 13).

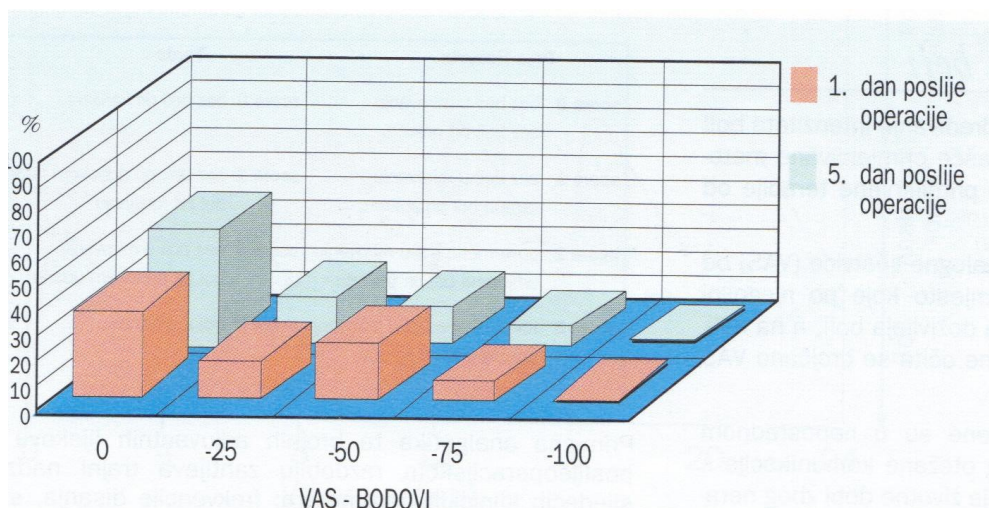
Tablica 13. Sistemske učinci poslijeoperacijske boli

Kardiovaskularni	Porast koncentracije kateholamina Porast kontraktilnosti i tahikardija Porast srčanog rada i potreba za kisikom Smanjenje tkivne perfuzije Razvoj duboke venske tromboze
Respiratorni	Pad funkcionalnoga rezidualnog kapaciteta Smanjenje brzine strujanja zraka (peak flow rate) Poremećaj refleksa kašlja Kolaps malih dišnih putova
Gastrointestinalni	Smanjenje protoka krvi kroz splanhnički bazen Porast sekrecije i tonusa sfinktera Smanjenje ukupnog motiliteta Dilatacija želuca i paralitički ileus
Renalni	Porast koncentracije renina, aldosterona, kortizola, vazopresina i kateholamina Gubitak kalija, zadržavanje vode i natrija
Metabolički	Porast katabolizma, gubitak dušika, rezistencija na inzulin
Psihološki	Napetost, strah, nesanica

Učinkovito liječenje poslijeoperacijske boli zahtjeva temeljito poznavanje patofiziološkog mehanizma, učestalosti, intenziteta, tipičnog tijeka i psiholoških učinaka poslijeoperacijskih boli za bolesnika. Iz podataka predloženih na slici 9.vidljivo je da su poslijeoperacijske boli u više od 30% bolesnika tijekom sedam dana čak u mirovanju opisane kao nepodnošljive.

Suvremena učinkovita analgezija podrazumijeva:

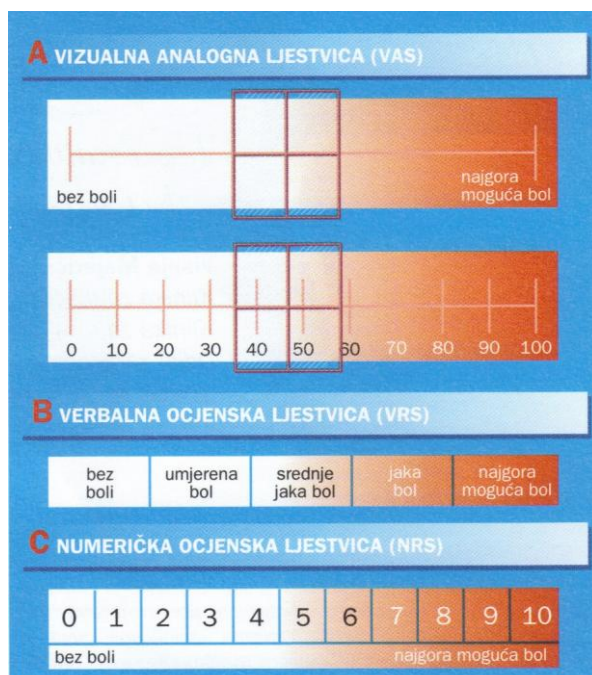
- kontinuiranu analgeziju
- analgeziju titriranu prema intenzitetu boli
- uravnoteženu kombiniranu primjenu lijekova i tehnika
- minimalni učinak na mobilizaciju bolesnika
- minimalni broj komplikacija



Slika 9. Intenzitet boli poslije općih kirurških zahvata (n=580)

Mjerenje intenziteta boli

Jednodimenzijske ljestvice za određivanje intenziteta boli prikazane na slici 10, tri su najčešće primjenjivane metode ocjene jačine boli te učinka primjenjene terapije od samog bolesnika. Na 10 cm dugoj crti vizualno analogne ljestvice (VAS) od bolesnika se traži da označi mjesto koje po njegovoj procjeni odgovara jačini njegova doživljaja boli, a na milimetarskoj ljestvici s druge strane očitava se brojčano VAS score.



Slika 10 . Ocjenjska skala boli

Teškoće primjene VAS-a izražene su u neposrednom poslijeoperacijskom tijeku zbog otežane komunikacije s bolesnikom te u bolesnika starije životne dobi zbog nerazumijevanja zadatka koji se od njega traži. Prednost je metode da se upute za primjenu mogu napisati na više različitih jezika.

Numerička ocjenska ljestvica vrlo je slična VAS-u, no lakše primjenjiva u bolesnika starije životne dobi te znatno preciznija i osjetljivija od verbalno ocjenske ljestvice.

Verbalnoj ocjenskoj ljestvici nedostaje osjetljivost, a ponuđene opcije nemoguće je precizno definirati (56).Ocjenjivanje intenziteta boli nužno je provesti u mirovanju i pokretu bolesnika. Prys Robertsova i Tordina ljestvica dvije su najčešće primjenjivanje ljestvice za određivanje intenziteta poslijeoperacijske boli od liječnika ili medicinske sestre. Ljestvica se primjenjuje u četverosatnom vremenskom razmaku. Score 2 i 3 zahtijeva primjenu terapije (57).

Prys Roberts		Torda	
Score 0	bez boli u mirovanju bez boli pri pokretu	Score 0	bez boli pri kašljanju
Score 1	bez boli u mirovanju lagana bol pri pokretu	Score 1	bez boli pri dubokom udahu bol pri kašljanju
Score 2	povremena bol u mirovanju umjerena bol pri pokretu	Score 2	bez boli u mirovanju bol pri dubokom udahu
Score 3	kontinuirana bol u mirovanju snažna bol pri pokretu	Score 3	bol u mirovanju

Primjena analgetika te brojnih adjuvantnih lijekova u poslijeoperacijskom razdoblju zahtijeva trajni nadzor sljedećih kliničkih parametara: frekvencije disanja, sistoličkog tlaka, frekvencije srca, oksigenacije bolesnika (najčešće saturacije arterijske krvi kisikom) te pojavu iznenadnog nemira, grčeva, mučnine i povraćanja.

Primjena opioda nužno zahtijeva određivanje scorea sedacije a primjena epiduralne analgezije procjenu motorike, senzibiliteta, retencije urina i inkontinencije stolice u točno određenim vremenskim razmacima.

Sistemska primjena opioida

Sistemi primijenjeni opiodi kamen su temeljac liječenja poslijeoperacijske boli. Osnovni problem sistemske primjene opioida je održavanje minimalne učinkovite koncentracije lijeka u takozvanom analgetskom koridoru, posebno pri režimu doziranja u čvrsto određenim vremenskim intervalima.

Slike 11. i 12. pokazuju koncentraciju u krvi tipičnog opioida (morfija ili meperidina) s poluvremenom života oko 3 sata primijenjenog u istoj dozi u četverosatnim intervalima. Iz slika je vidljivo da količina opioida potrebna za postizanje analgetskog učinka nije identična onoj za održavanje. Valovita razina koncentracije, posebno pri intravenskoj primjeni neizbježna je posljedica takvog načina primjene. Preciznom titracijom i individualnim odabirom doze moguće je postići zadovoljavajući analgetski učinak i udobnost bolesnika te mobilizaciju (58, 59).

Preporuka za odabir intramuskularne i supkutane doze morfija

Približna dnevna doza (24 h) morfija za osobu stariju od 20 godina = 100 – godine starosti. Pojedinačna doza = dnevnoj dozi podijeljenoj s 8. Protokol primjene morfija može biti dvojak: svaka tri sata u točno određenim razmacima ili na zahtjev bolesnika, ali ne u razmacima kraćim od dva sata, pri čemu dobro obučeno medicinsko osoblje veličinu pojedinačne doze može znatno učinkovitije prilagoditi potrebama bolesnika.

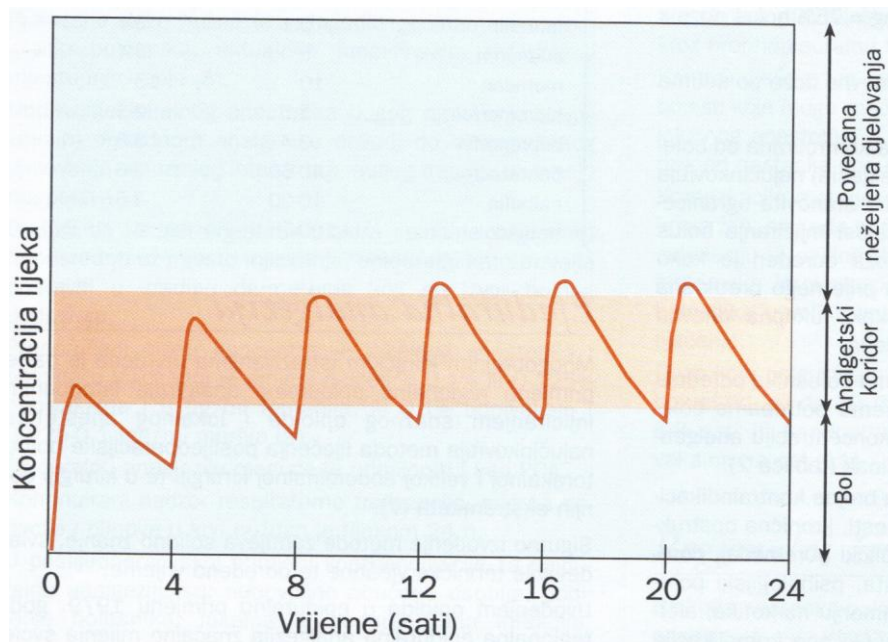
Pri intramuskularnoj primjeni morfija dovoljno je dva sata da lijek bude resorbiran, dosegne maksimalnu koncentraciju u krvi te postigne maksimalni učinak u središnjem živčanom sustavu.

Praćenje scorea analgezije i sedacije, frekvencije disanja te nuspojava nužno je u času primjene pojedinačne doze opijata te jedan sat nakon pojedinačne primjene . Osnovni nedostatak intramuskularne i supkutane primjene opijata je polagani nastup djelovanja koji onemogućava postizanje dostatnog analgetskog učinka u kratkom vremenskom razmaku (58, 59).

Preporuka za odabir intermitentne intravenske doze morfija:

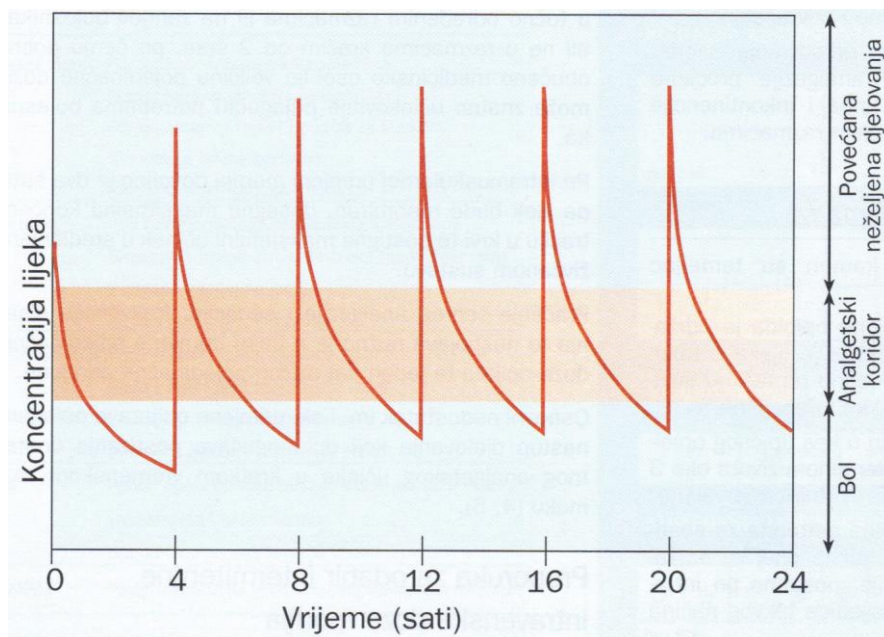
1. odabir pojedinačne doze za bolesnike
 - < 70 god. 1 mg, 2 mg ili 4 mg
 - > 70 god. 0,5 mg, 1 mg ili 2 mg
2. postupno titriranje doze u vremenskim razmacima od 3 – 5 minuta
3. praćenje scorea analgezije, sedacije, frekvencije disanja te nuspojava

Odabir sljedeće doze određuju titracijom utvrđene potrebe bolesnika. Terapijski su ciljevi postizanje dostatnog analgetskog učinka, udobnosti bolesnika, mobilizacije uz score sedacije < 2 te respiratornu frekvenciju > 8.



Slika 11 . Koncentracija tipičnog opioida primijenjenog peroralno

Kontinuiranom intravenskom primjenom opijata nastoji se izbjeći pojava vrlo visokih i niskih koncentracija opijata u krvi, no kako prilagođavanje doze jačini boli pri standardnoj primjeni nije moguće, a poluvrijeme života analgetika značajno se razlikuje u pojedinim bolesnika, česta je pojava ozbiljnih komplikacija i predoziranja.



Slika 12 . Koncentracija tipičnog opioda primijenjenog intravenski

Kontinuirana primjena započinje injiciranjem bolus doze, a infuzija se nastavlja tek nakon postizanja zadovoljavajućeg analgetskog učinka. Dnevna doza izračunava se po sljedećoj formuli: dnevna doza u mg = 75% bolus doze x 24/PV (poluvrijeme života). Brzinu infuzije određuje raspored dnevne doze po satima te stanje bolesnika. Kontinuirana intravenska analgezija kontrolirana od bolesnika, tzv. PCA (patient control analgesia) najučinkovitija je metoda sistemske analgezije. Uz stanovita ograničenja bolesnik sam određuje učestalost injiciranja bolus doze. Najkraći razmak između doza određen je kako sljedeća doza ne bi bila injicirana prije nego prethodna dostigne maksimalni učinak te kako ukupna dnevna određena doza ne bi bila prekoračena.

Početnu dozu prilagođenu potrebama bolesnika određuje liječnik. Titriranjem satne doze prema potrebama bolesnika moguće je postići stabilnu koncentraciju analgetika u plazmi te trajni analgetski učinak (tablica 14.). Praktični problem primjene PCA su brojne kontraindikacije: vrlo mala djeca, poremećaj svijesti, kronična opstruktivna plućna bolest, težak metabolički poremećaj, poremećaj bilance tekućine i elektrolita, psihologijski poremećaji, anamnestički podaci o uzimanju narkotika, alergija na propisane analgetike te neočekivane komplikacije tijekom liječenja. 10 mg morfija primijenjenog parenteralno ostaje zlatni standard s kojim se uspoređuje jačina trajanja analgetskog učinka jakih i slabih opijatnih analgetika.

Tablica 14 . Jednako vrijedne analgetske doze opijata

Analgetik	Im/iv. mg	Sati
Morfij	10	2 – 3
Meperidin	100	3 – 4
Papaveretum	15	2 – 3
Oksikodon	15	2 – 3
Kodein	130	3 – 4
Fentanil	0,1	3 – 4
Diamorfin	5	3 – 4
Metadon	10	15
Hidromorfon	1,5	2 – 3
Buprenorfin	0,4	3 – 5
Pentazocin	40 – 60	3 – 6
Nalbufin	10 – 20	3 – 6
Tramadol	100	4

Epiduralna analgezija

Mnogobrojnim kliničkim istraživanjima utvrđeno je da je primjena regionalne epiduralne analgezije istodobnim injiciranjem snažnog opioida i lokalnog anestetika najučinkovitija metoda liječenja poslijeoperacijske boli u torakalnoj i velikoj abdominalnoj kirurgiji te u kirurgiji donjih ekstremiteta (60).

Sigurno izvođenje metode zahtijeva solidno znanje, svladavanje tehničke vještine te određeno vrijeme. Uvođenjem opioida u epiduralnu primjenu 1979. god. regionalna epiduralna analgezija značajno mijenja svoje kliničke karakteristike. Jak, dugotrajan analgetski učinak, neopterećen sedacijom, s vrlo malo tipičnih opioidnih nuspojava postiže se značajno nižim dozama opioida nego pri parenteralnoj primjeni. Ne javlja se gubitak motoričke niti senzoričke funkcije, a isključena je i simpatička blokada.

Analgetska doza, brzina nastupa djelovanja te dužina analgezije ovisi o osnovnim karakteristikama pojedinog opioida, posebno o topljivosti u mastima te o osnovnim mehanizmima djelovanja epiduralnih opioida. Opioidi manje topljivi u mastima ostaju duže n mjestu djelovanja, djelovanje u odnosu na broj segmenata je šire, trajanje djelovanja je dulje, učinkovita doza u usporedbi s parenteralno primijenjenim opioidima značajno niža, a nuspojave blaže. Povećanjem topljivosti u mastima smanjuje se razlika u veličini doze primijenjene epiduralno i parenteralno. Zbog relativno kratkog trajanja analgezije za opioide dobro topljive u mastima – fentanil i sufentanil – za učinkovitu kontinuiranu poslijeoperacijsku analgeziju preporuča se kontinuirana primjena, dok se morfij uglavnom vrlo uspješno primjenjuje u bolus dozama (tablica 15.). Zbog vrlo dobrog segmentnog širenja analgetskog učinka odabrani segment punkcije i uvođenje katetera mogu udaljeni od mjesta izvora boli, što omogućava vrlo visoko postotak uspješno uvedenih katetera. (lumbalni segment).

Tablica 15 . Preporučene bolus i infuzijske doze epiduralnih opioida

Opioid	Bolus mg	Javljanje analg.min	Trajanje h	Infuzija mg/h	Topljivost U mastima
Morfij	1 – 6	30 – 60	6 – 24	05 – 0,75	1
Meperidin	20 – 50	5 – 10	1 – 6	10 – 30	30
Fentanil	0.025 – 0,1	5 – 10	1 – 4	0,025 – 0,1	800
Sufentanil	0,01 – 0,05	5 - 10	1 - 4	0,01 – 0,05	1500

Prikazane doze nužno je prilagoditi godinama i općem stanju bolesnika, aktualnim medicinskim uvjetima i mjestu injiciranja. Dodavanje lokalnog anestetika dugog djelovanja (bupivakain) opioidnom analgetiku dovodi do sinergističkog djelovanja, snažnijeg intenziteta , duljeg trajanja te manje nuspojava.

Budući da lokalni anestetik blokira spinalne segmente neposredno uz mjesto injiciranja, epiduralni kateter valja postaviti u sredinu dermatoma koji su izvor bolnog podražaja. Preporučeni omjer koncentracije lokalnog anestetika i opioida u injiciranoj je smjesi najčešće 0,1% ili 0,1125% bupivakaina i 5 □ g/ml fentanila, ili 0,1% bupivakain i 0,025 – 0,1 mg/ml morfija.

Epiduralnu analgeziju moguće je primijeniti i kao PCA. Kontinuirani nadzor respiratorne frekvencije, scorea sedacije i plinova u krvi nužan je tijekom 24 sata. U poslijeoperacijskoj primjeni kontraindikacije za epiduralnu analgeziju su: nedovoljno obučeno osoblje, odbijanje bolesnika, lokalna ili generalizirana infekcija, poremećaji koagulacije, uzimanje antikoagulancija u punoj dozi, bolesti središnjega živčanog sustava ili kralježničke moždine, hipovolemija i punkcija dure.

Ova vrlo učinkovita metoda analgezije nalaže strogo poštivanje protokola uvođenja katetera, dnevnog nadzora bolesnika, posebno neurološkog, uvažavanje kontraindikacija te prilagođavanje postupka medicinskoj doktrini posebno u bolesnika na antikoagulantnoj terapiji.

Intrapleuralna analgezija

Intrapleuralna analgezija prvi je put primijenjena u liječenju akutne boli 1984.god. Lokalni anestetici injicira se u intrapleuralni prostor između parijetalne i visceralne pleure, najčešće kroz kateter za epiduralnu analgeziju. Lokalni anestetik nakuplja se u najnižoj točki pleuralne šupljine i širi se u intrapleuralnom prostoru kapilarnim krvotokom, difundira u interkostalne prostore te višekratno blokira interkostalne živce. Moguće je širenje duž torakalnoga simpatičkog lanca, splahnhičkih živaca i frenikusa, no primjena preporučenih doza ne izaziva dodatne komplikacije. Lokalni anestetik, najčešće bupivakain, može biti injiciran u bolus dozama, ili u kontinuiranoj infuziji. Intrapleuralno injiciran morfij nije pokazao veću učinkovitost od sistemski primijenjenoga. Osim sistemske toksičnosti lokalnog anestetika, spinalna, epiduralna ili cerebralna blokada živaca nije opisana nakon intrapleuralne analgezije.

Intrapleuralni kateter može se postaviti na otvorenom toraksu na kraju operacije ili perkutano. Najčešći uzroci neučinkovitosti metode su gubitak anestetika kroz torakalni dren, neadekvatan položaj katetera u odnosu na izvor boli, razrjeđenje lokalnog anestetika u cirkulaciju, stanja koja povećavaju rizik od nastanka pneumotoraksa te lokalne infekcije.

Komplikacije metode su: pneumotoraks, ozljeda živca ili krvne žile, blokada n.frenikusa, uštrcavanje anestetika u cirkulaciju ili plućno tkivo, Hornerov sindrom, infekcija i sistemska intoksikacija lokalnim anestetikom, što čini bolesnika u velikoj mjeri ovisnim o odjelu za

intenzivno liječenje. Doze koje osiguravaju učinkovitu analgeziju najčešće su bolusi od 20 do 30 ml 0,25% - 0,5% bupivakaina svakih 6 – 8 sati ili kontinuirana infuzija 6 – 10 ml 0,25% bupivakaina na sat.

Regionalni živčani blokovi

Blokada nastanka bolnog podražaja lokalnim injiciranjem anestetika osigurava posve bezbolno poslijeoperacijsko razdoblje bolesnika operiranih na gornjim i donjim ekstremitetima, a ispravnim odabirom lokalnog anestetika i anestetičke koncentracije moguća je precizna titracija intenziteta i dužine analgezije bez rizika od javljanja motoričke, senzoričke ili simpatičke disfunkcije.

Blokada n. ishijadičusa i femoralisa injiciranjem 15 – 20 ml 0,5% - 0,75% bupivakaina osigurava 12h – 24h posve bezbolnog poslijeoperacijskog razdoblja. Injiciranjem lokalnog anestetika kroz periferni kateter u bolus dozama ili kontinuiranoj infuziji moguće je osigurati idealne uvjete za ranu mobilizaciju te rehabilitaciju bolesnika.

Od posebnog je kliničkog interesa postizanje učinkovite analgezije već prije operacije perifernom blokadom u bolesnika u kojih će se amputirati ekstremitet, budući da je nizom kliničkih istraživanja utvrđeno znatno rjeđe javljanje fantomske boli poslije operacije.

Supraklavikularna blokada brahijalnog pleksusa s 30 ml 0,5% bupivakaina osigurava analgeziju u trajanju od 6 do 8 sati, dok se lokalni blokovi n.medianusa, radialisa i ulnarisa u laktu i zapešću sigurno izvode sa samo 3-5 ml 0,5% bupivakaina u trajanju od 10 – 14 sati.

Upravo te sigurne i učinkovite metode lokalne analgezije, praktički bez nuspojava nalaze široko indikacijsko područje u dnevnoj kirurgiji posebno gornjih ekstremiteta.

Interkostalna blokada

Interkostalna i paravertebralna blokada živaca lokalnim anestheticima dugog djelovanja učinkovita je i jednostavno primjenjiva metoda analgezije torakotomiranih bolesnika. Cjelovitu blokadu interkostalnog živca moguće je učiniti tijekom operacije, neposredno prije zatvaranja torakotomijske rane, pod kontrolom oka, ili poslijeoperacijski

intermitentno i kontinuirano postavljanjem katetera u odgovarajući interkostalni prostor. Kroz postavljene kateter analgetik, najčešće bupivakain injicira se u dozi od 5 do 8 ml svakih 6 – 8 sati ili se primjenjuje kontinuirano u infuziji. Uobičajena je poslijeoperacijska blokada triju interkostalnih živaca.

Hemodinamski poremećaji uzrokovani djelovanjem većih doza lokalnog anestetika te simpatička blokada ozbiljne su komplikacije spomenutih metoda. Nastanak totalnoga spinalnog bloka, premda izuzetno rijedak, izazvan je širenjem lokalnog anestetika u subduralni prostor. Migracija katetera čini metodu neučinkovitom.

Adjuvantni lijekovi u liječenju poslijeoperacijske boli

Najčešće primjenjivani adjuvantni lijekovi u liječenju poslijeoperacijske boli su nesteroidni antireumatici (NSAID), alfa 2 – adrenergički agonisti, NMDA – antagonisti, triciklički antidepresivi, anksiolitici te antikonvulzivni lijekovi.

Primjena adjuvantnih lijekova zahtjeva poznavanje i razumijevanje složenih patofizioloških mehanizama nastanka i prijenosa bolnog podražaja te multimodalnog pristupa u primjeni lijekova (61).

NSAID heterogena su skupina lijekova sa snažnim protuupalnim te prema novijim istraživanjima perifernim i centralnim analgetskim učinkom. Njihovom adjuvantnom primjenom moguće je znatno smanjiti sistemsku primjenu opijata čak do 60%. Ne utječu na intenzitet stresa te nisu učinkoviti u preemptivnoj analgeziji. Nalaže se oprezna primjena nakon laparoskopske kirurgije, a učestalost gastrointestinalnog krvarenja kolerira s uzimanjem NSAID > 5 dana u bolesnika > 70 godina.

Snažan nocicepcijski podražaj uzrokovan wind-up fenomenom i razvojem hiperalgezije suzbija se sinergističkim učinkom antagonista NMDA- receptora – ketamina i opijata.

Klinički je dokazan povoljan terapijski učinak sistemski i spinalno primijenjenog alfa2– agonista klonidina u liječenju snažne poslijeoperacijske boli temeljen na modulaciji

descendentnih putova prijenosa bolnog podražaja. Zbog teških nuspojava klonidin se primjenjuje isključivo kao adjuvantni lijek.

Triciklički antidepresivi (Klomipramin – Anafranil) lijekovi su koji moduliraju prijenos bolnog podražaja posredstvom serotoninergičkog sustava. Primijenjeni s opijatima postižu snažan sinergistički analgetski i sedativni učinak.

Posljednjih godina svoje mjesto u liječenju akutne poslijeoperacijske boli manjeg intenziteta ponovno nalazi metamizol (Analgin), posebno kao adjuvantni lijek nesteroidnom antireumatiku, a u intenzivnih visceralnih boli opijatu. Primjenjuje se najčešće parenteralno iv. u bolus dozi od 0,5 do 1 g do najviše dnevne doze od 6g.

Noviji pristupi poslijeoperacijskoj analgeziji koji se intenzivno istražuju jesu:

1. Primjena lokalnog anestetika s retard učinkom u dublje slojeve kirurške rane
2. Periferna primjena nesteroidnih antireumatika u dublje slojeve kirurške rane te intraartikularno
3. Sistemska i lokalna primjena glukokortikoida
4. Intraartikularna primjena klonidina
5. Intranazalna i inhalacijska primjena opijata u dnevnoj kirurgiji djece i bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti.
6. Intraartikularna preemptivna primjena morfija

Profilaktička analgezija

Preemptivna analgezija

Profilaktička analgezija novi je pristup liječenju poslijeoperacijskih boli, blokadom kirurški izazvanog bolnog podražaja regionalnom ili sistemskom analgezijom prije njegova nastanka.

Terapijska primjena profilaktičke analgezije temelji se na sljedećim novijim i eksperimentalnim dokazanim saznanjima o nastanku i prijenosu bolnog podražaja. Pojavu

izrazito jakog doživljaja, hiperekscitaciju i hiperalgeziju moguće je spriječiti ranom blokadom bolnog podražaja. Centralna hiperekscitacija nastaje i bez svjesnog doživljaja boli. Nije proporcionalna jačini bolnog podražaja, nego je određena sekundarnim neuroplastičnim promjenama u središnjem živčanom sustavu.

Potpuni blok prijenosa bolnog impulsa izazvan regionalnom primjenom analgetika znatno je učinkovitiji u sprječavanju hiperalgezije nego sistemski primijenjeni analgetici. Niz kliničkih studija pokušao je utvrditi vrijednost profilaktičke preemtivne analgezije u praktičnom liječenju poslijeoperacijskih boli.

Za sad ne postoji konsenzus o dokazanoj vrijednosti profilaktičke primjene sistemske analgezije, a samo manji broj kliničkih studija utvrdio je manju potrebu za poslijeoperacijskom primjenom analgetika, nakon profilaktičke epiduralne primjene opijata i lokalnog anestetika.

Organizacija liječenja boli

Spoznaja o nedostatnom liječenju akutne poslijeoperacijske boli sredinom devedesetih godina potakla je razvoj novih organizacijskih oblika liječenja.

Služba za suzbijanje akutne boli (slobodni prijevod izvornog naziva Acute Pain Service – APS) danas je najšire prihvaćen organizacijski modus. Prvu takvu službu osnovao je Ready 1986. u Sveučilišnoj bolnici u Seattleu. APS je tim liječnika od kojih je barem jedan anesteziolog obučen za izvođenje konvencijskih i alternativnih tehnika analgezije, usko povezan s operacijskim blokom, salom za buđenje, odjelom za intenzivno liječenje bolesnika te medicinskih sestara posebno obučenih za mjerenje intenziteta, nadzor i liječenje boli.

Djelatnost APS mora biti osigurana tijekom 24 h. stroge upute za organizaciju te sadržaj djelatnosti u odnosu na dokumentaciju, edukaciju i praktičnu primjenu metoda APS dalo je Američko anesteziološko društvo 1995. godine (62, 63).

Općeprihvaćene mjere za učinkovito liječenje akutne poslijeoperacijske boli su:

1. Postojanje i primjena standarda mjerenja intenziteta boli
2. Vođenje standardizirane dokumentacije

3. Postojanje standardiziranih protokola liječenja temeljenih na multimodalnom pristupu liječenju koji se stupnjevito primjenjuju
4. Utvrđivanje najviše dnevne doze diferentnih lijekova
5. Primjena točno određenog protokola primjene liječenja pri nedostatnoj analgeziji
6. Stroga primjena protokola nadzora bolesnika
7. Postojanje APS u bolnici

Preporuke za liječenje poslijeoperacijske boli u odnosu prema vrsti operacije

Laparotomija:	Osnovna analgezija: sistemska primjena opijata tramadola ili morfija u kontinuiranoj infuziji; adjuvantna analgezija: mezamizol (Analgin, Voltaren), butilskopolamin; alternativna metoda: epiduralna analgezija opijatom i lokalnim anestetikom.
Torakotomija:	Osnovna analgezija: epiduralna analgezija opijatom i lokalnim anestetikom; adjuvantna analgezija: kao u laparotomiji; alternativna analgezija: interkostalna blokada, intrapleuralna analgezija, sistemska analgezija kao u laparotomiji.
Hernija, struma:	Osnovna analgezija: tramadol u bolus dozama ili kontinuiranoj infuziji; adjuvantna analgezija: metamizol (Analgin, NSAID, Voltaren).
Operacije na ekstremitetima:	Osnovna analgezija: regionalni blokovi, epiduralna analgezija, prije amputacije profilaktička primjena analgetika, adjuvantna analgezija: NSAID, metamizol.

PRIJEOPERACIJSKA PRIPREMA BOLESNIKA – ZADACI MEDICINSKE SESTRE

Planirana zdravstvena njega odnosi se na prijeoperacijsku pripremu, intraoperacijsko zbrinjavanje bolesnika uz poslijeoperacijsku zdravstvenu njegu te koordinaciju rada svih potrebnih djelatnosti. Potrebno je učiniti početnu prijeoperativnu procjenu bolesnika uz planiranje edukativnih metoda a prema potrebi i uključivanje obitelji – intervju, informacije. Očekivanja bolesnika – objasniti postupke i napraviti plan zdravstvene njege

Prijeoperacijski period. Planirati edukaciju u skladu s potrebama bolesnika, uključiti obitelj u rad s bolesnikom, napraviti potrebne prijeoperacijske pretrage, učiniti neposrednu prijeoperacijsku pripremu: probavni trakt, operativno polje

U operacionoj sali. Identificirati bolesnika, provjeriti dokumentaciju, provjeriti anesteziološku listu

Psihološka priprema bolesnika. Utvrditi psihički status bolesnika, objasniti bolesniku što ga očekuje, primijeniti tehniku psihološke podrške, uključiti ostale članove tima, ako je potrebno.

U intraoperacijskom periodu. Psihološka podrška: objasniti emocionalni status bolesnika osoblju operacione sale, nastaviti promatrati ponašanje bolesnika i pružiti pomoć ako za to postoji potreba, pružiti bolesniku informacije u postupku do indukcije te osigurati mikroklimatske uvjete i aseptične uvjete rada u operacionoj sali.

Prijeoperacijske sestrinske dijagnoze:

1. Anksioznost u/s anestezijom i poslijeoperacijskom boli (prethodna iskustva) i ishodom operativnog zahvata
2. Neupućenost u/s prijeoperacijskom pripremom, operativnim protokolom i poslijeoperacijskim ishodom (poteškoćama i komplikacijama)

Glavni cilj je:

Smanjivanje intenziteta anksioznosti i povećanje znanja o prijeoperacijskoj pripremi, operativnom protokolu, te ishodu operativnog zahvata i mogućim komplikacijama i poteškoćama.

Sestrinske intervencije:

1. Smanjiti intenzitet prijeoperacijske anksioznosti
2. Educirati bolesnika

Tijekom evaluacije važno je:

- Uz pomoć članova obitelji pratiti koliko su provedeni postupci uspješni
- Utvrditi koliko je znanja vezanih uz prijeoperacijsku pripremu i protokol, te moguće komplikacije bolesnik usvojio

Edukacija bolesnika (prilagoditi dobi, školskoj spremi, socio-ekonomskom statusu)

- Identifikacija problema
- Cilja
- Intervencija
- Procjena uspješnosti

Načini edukacije:

- Seansa edukacije “u četiri oka”
- Grupne seanse
- Pojedinačne teme
- Poduke za ovladavanje neke vještine

(uz demonstraciju koristiti video filmove i pisani materijal). Psihološka priprema i edukacija skraćuju trajanje bolničkog liječenja i smanjuje potrošnju lijekova

Medicinska sestra je ta koja pruža obavijesti o predstojećem zahvatu, pruža emocionalnu podršku, daje detaljne upute o prijeoperacijskim postupcima, upute o načinu komuniciranja sa zdravstvenim osobljem, daje obavijesti o načinu komuniciranja i posjetima članova obitelji, provodi prijeoperacijski antistres program s demonstracijama vježbi disanja i opuštanja, provodi psihološku prijeoperacijsku pripremu od trenutka prijema bolesnika na odjel, stvara pozitivan odnos te aktivno uključivanje obitelji u rad s bolesnikom

CILJ RADA

1. Istražiti razinu zadovoljstva bolesnika u terapiji boli u odnosu na hitnost prijema.
2. Istražiti najmanji i najveći intenzitet boli kod hitnih i redovnih bolesnika, te ih usporediti
2. Ispitati koliko prijeoperativna priprema utječe na razinu intenziteta boli

Hipoteza 1.

Bolesnici koji su hitno primljeni na kirurško liječenje imaju kraću prijeoperativnu pripremu i samim tim su učestalost i intenzitet boli izraženiji.

Hipoteza 2.

Bolesnici koji su hitno primljeni na kirurško liječenje će u poslijeoperacijskom periodu tražiti češće i više analgetika u odnosu na bolesnike koji su primljeni na elektivni operativni zahvat (tzv. hladni primitak).

ISPITANICI I METODE

Uzorak 1:

Bolesnici koji su hitno primljeni u JIL (Jedinica intenzivnog liječenja)

Uzorak 2:

Bolesnici koji su primljeni na elektivni operativni zahvat (tzv. hladni primitak)

INSTRUMENT ISTRAŽIVANJA:

- skale za procjenu boli
- dokumentacija praćenja vrste i količine primljene analgezije po jednom bolesniku
- sestrinska dokumentacija – prijeoperativna priprema
- anketni list s pitanjima (dob, spol, zanimanje, socioekonomski status, tko vas je informirao o operativnom zahvatu, da li ste upoznati s ev.komplikacijama, najmanji intenzitet boli, najveći intenzitet boli, zadovoljstvo bolesnika s tretiranjem boli, vrsta analgezije: kontinuirana, bolus doza opioidnih analgetika, neopiodni analgetici).

METODA ISTRAŽIVANJA:

Prospektivno istraživanje pomoću instrumenata istraživanja (gore navedeni), u KB „Sestre milosrdnice” na Klinici za anesteziju, reanimaciju i intenzivno liječenje.

Statistička obrada dobivenih podataka, deskriptivna statistička distribucija, Hi 2 test, analiza Pearsonove korelacije i t- test.

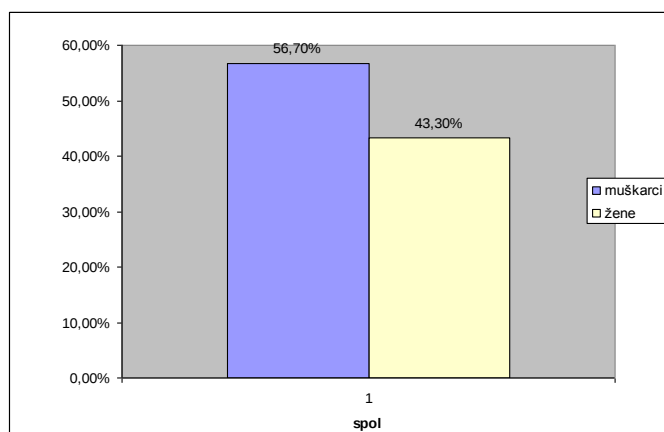
Istraživanje je provedeno na uzorku od 60 bolesnika, podijeljenih u dvije skupine. U prvoj skupini je 30 bolesnika koji su hitno primljeni u jedinicu intenzivnog liječenja (JIL). U drugoj skupini je 30 bolesnika koji su primljeni na elektivni, unaprijed dogovoreni, operativni zahvat.

REZULTATI ISTRAŽIVANJA

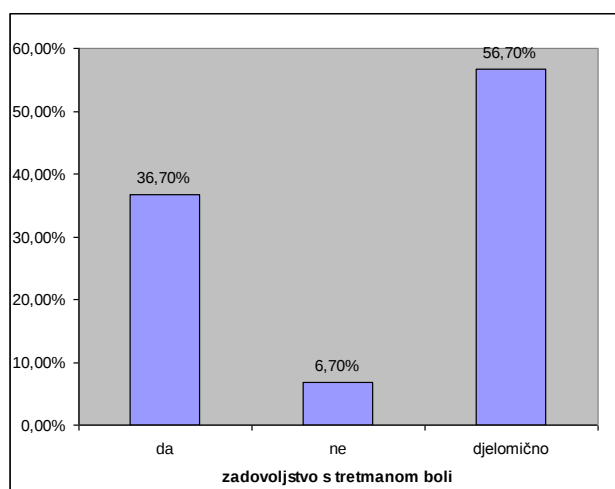
Tablica 1. Srednja vrijednost (M =arit.sred.) i njezino raspršenje (stan.dev) demografskih podataka,intenziteta boli i vrste analgezije s obzirom na redovni prijem pacijenata (uzorak 2)

N=30	Godina Rođenja	Dob	Spol	Najmanji intenzitet boli na Skali 1-10	Najjači intenzitet boli Na Skali 1-10	Zadovoljstvo tretmanom	Kontinuirana analgezija	Bolus doza poidnih analgetika	p.p. neopiodn analgetici
M	1950,07	57	1,43	2,83	9,23	2,20	0,90	0,33	0,53
Stan.dev.	21,370	=	0,504	0,747	0,679	0,961	0,305	0,479	0,507

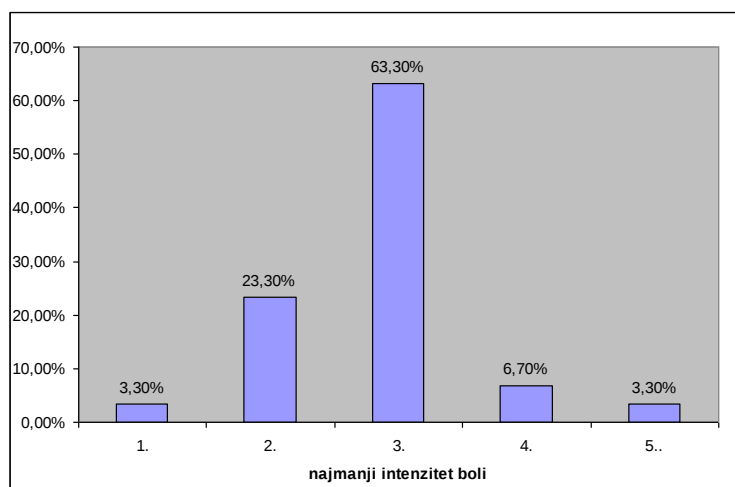
Grafikon 1. Zastupljenost spola s obzirom na redovni prijem pacijenata



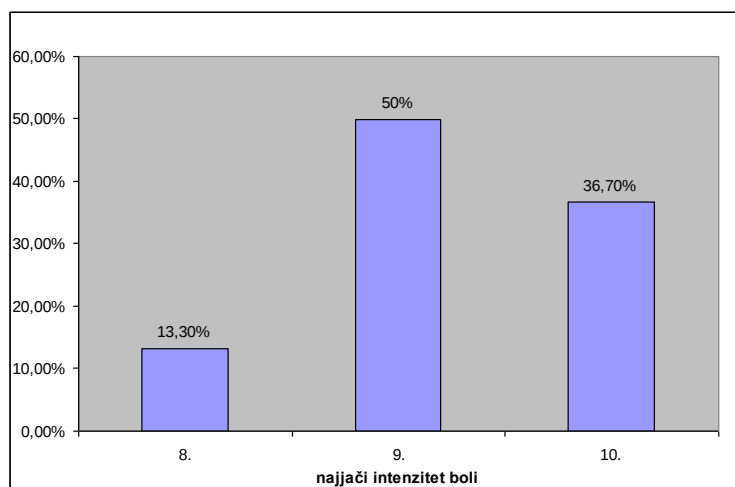
Grafikon 2. Zadovoljstvo s tretiranjem boli obzirom na redovni prijem pacijenata



Grafikon 3. *Najmanji intenzitet boli s obzirom na redovni prijem (na skali od 1-10)*



Grafikon 4. *Najjači intenzitet boli s obzirom na redovni prijem (na skali od 1-10)*



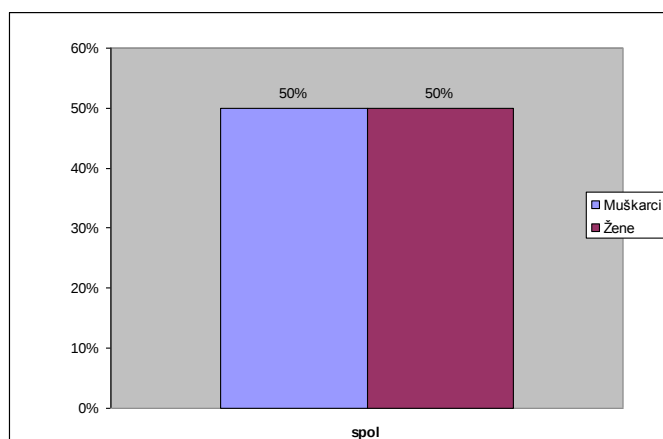
Tablica 2. Zastupljenost vrsta analgezija s obzirom na redovni prijem

N=30	Kontinuirana analgezija	Bolus doza opioidnih analgetika	p.p. ne opioidni analgetici
da	90%	33,3%	46,7%
ne	10%	66,7%	53,3%

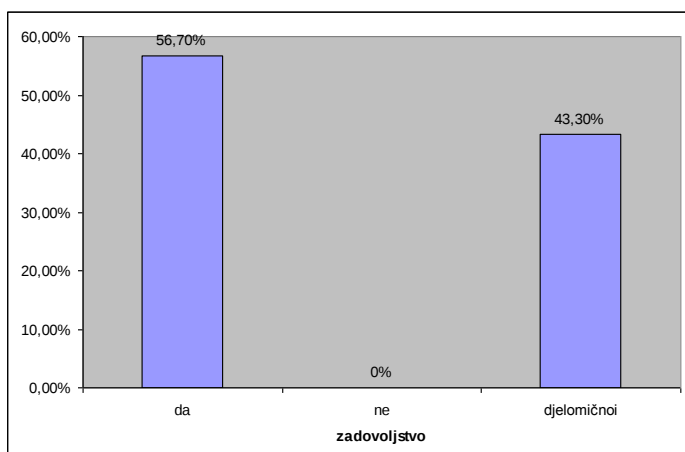
Tablica 3. Srednja vrijednost (M =arit.sred.) i njezino raspršenje (stan.dev) demografskih podataka, intenziteta boli i vrsta analgezije s obzirom na hitni prijem pacijenata (uzorak 1)

N=30	Godina rođenja	Dob	Spol	Najmanji Intenzitet boli Na Skali 1-10	Najjači Intenzitet boli Na Skali 1-10	Zadovoljstvo tretmanom	Kontinuirana analgezija	Bolus Opioidnih analgetika	p.p. neopioidni analgetici
M	1944,33	63	1,50	2,20	8,03	1,87	0,80	0,13	0,63
Stan.dev.	11,920	=	0,509	0,805	1,033	1,008	0,407	0,346	0,490

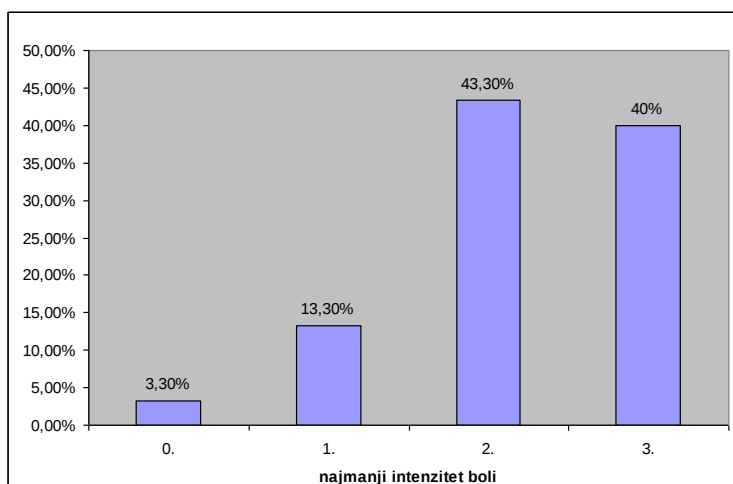
Grafikon 5. Spol s obzirom na hitni prijem pacijenata



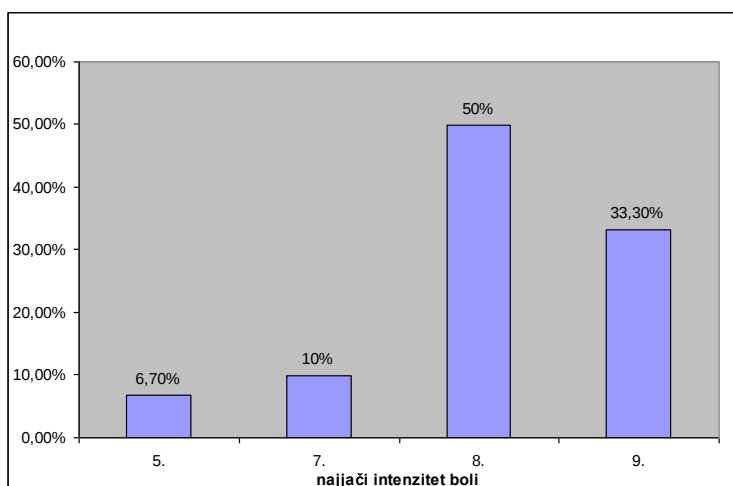
Grafikon 6. *Zadovoljstvo s tretiranjem boli s obzirom na hitni prijem pacijenata*



Grafikon 7. *Najmanji intenzitet boli s obzirom na hitni prijem pacijenata*



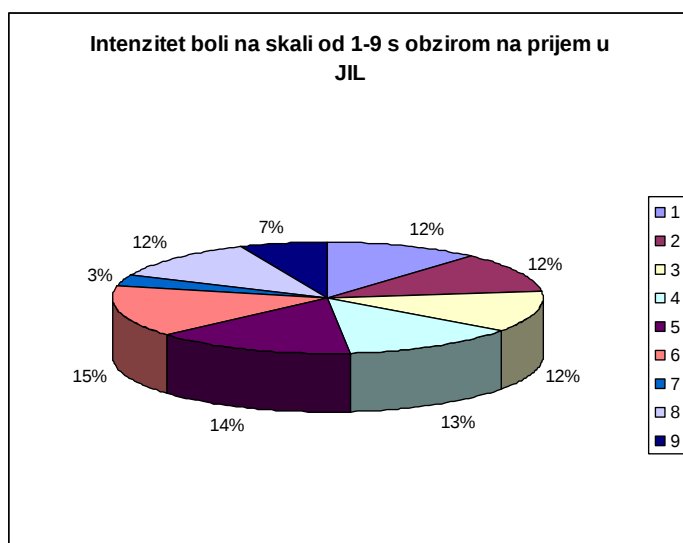
Grafikon 8. *Najjači intenzitet boli s obzirom na hitni prijem pacijenata*



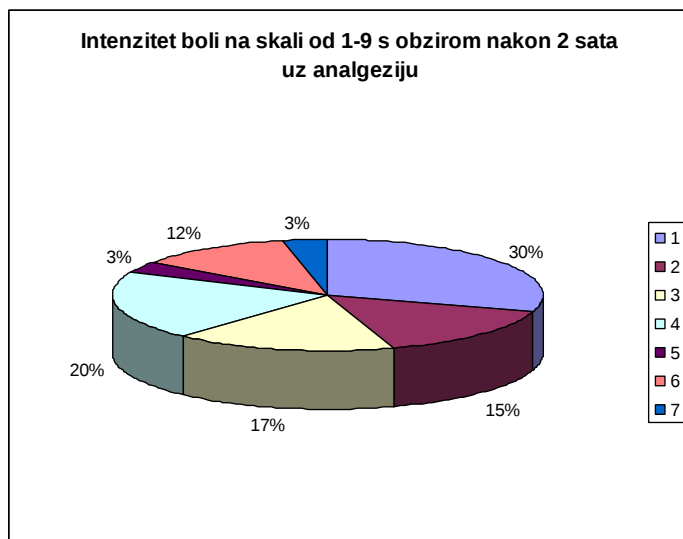
Tablica 4. Zastupljenost vrsta analgezije s obzirom na hitni prijem

N=30	Kontinuirana analgezija	Bolus doza opioidnih analgetika	p.p. ne opioidni analgetici
da	80%	13,3%	63,3%
ne	20%	86,7%	36,7%

Grafikon 9. Intenzitet boli po prijemu u JIL (N=60)



Grafikon 10. Intenzitet boli nakon 2 sata uz analgeziju (N=60)



Tablica 1. Dobiveni rezultati analizom Pearsonove korelacije

N=30	Spol ispitanika	Prijem	Najmanji intenzitet Boli na Skali 1-10	Zadovoljstvo s tretmanom boli	p.p. neopioidni analgetici
Stručna sprema	r = 0,269*				
Najmanji intenzitet boli na Skali 1-10		r = 0,383**			
Najjači intenzitet boli na Skali 1-10		r = 0,572**	r = 0,450**	r = 0,368**	
Kontinuirana analgezija					r = -0,355*

* Razina značajnosti p = 5%

** Razina značajnosti p = 1%

U tablici 1. dobiveni su koeficijenti Pearsonove korelacije, svi su značajni većinom na razini značajnosti p = 1% i dvije korelacije u razini značajnosti p = 5%.

Korelacija spola i stručne sprema iznosi (r = 0,269) te je ona s obzirom da muškarci imaju višu i visoku stručnu spremu u većem postotku od žena, povezanost je srednja i nije iznenađujuća s obzirom na socioekonomski status i obrazovne standarde u Hrvatskoj s obzirom na spol.

Korelacija najmanjeg intenziteta boli i prijema iznosi (r = 0,383) te se ona tumači kao srednja korelacija, najmanji intenzitet boli se pokazao u većem postotku kod hitnih prijema.

Korelacija između najjačeg intenziteta boli i prijema iznosi (r = 0,572) te je ona srednje visoka, što znači da je veća vjerojatnost da će pacijenti jaču bol osjećati u redovnom prijemu.

Također su značajno povezani najmanji i najjači intenzitet boli te korelacija iznosi (r = 0,450). Na temelju toga se može zaključiti da što je veći najmanji intenzitet bola veći će biti i najveći intenzitet boli što je i logično.

Korelacija između kontinuirane analgezije i p.p. neopioidnih analgetika iznosi (r = -0,355) što je srednje negativna korelacija, pa što se daje više kontinuirane analgezije daje se manje neopioidnih analgetika.

Tablica 2. Hi – kvadrat s obzirom na prijem i zadovoljstvo s tretmanom boli

	Hi - Kvadrat	df	p = 5%
Hitni prijem	0,136	1	p >5%
Redovni prijem	1,646	2	P >5%

Tablica 2. pokazuje Hi – kvadrat s obzirom na prijem i zadovoljstvo s tretmanom boli. Nul hipoteza glasi: Nema statistički značajne razlike između uzorka Hitnog prijema i Redovnog prijema s obzirom na zadovoljstvo s tretmanom boli.

Odgovor na Nul hipotezu: Zadovoljstvo s tretmanom boli se statistički razlikuje u hitnom i redovnom prijemu pa Hi-kvadrat iznosi 0,136 i 1,646 na razini značajnosti p =5% uz stupnjeve slobode (df=1) i (df=2).

Tablica 3. t- test hitnog i redovnog prijema s obzirom na spol i najmanji intenzitet boli

	t	df	p = 5%
Hitni prijem Najmanji intenzitet boli	-0,447	28	p >5%
Redovni prijem Najmanji intenzitet boli	0,902*	28	p <5%

Tablica 3. Nul hipoteza: nema statistički značajne razlike kod spola s obzirom na najmanji intenzitet boli u hitnom prijemu.

Odgovor na Nul hipotezu: Kod spola ne postoji statistički značajna razlika s obzirom na najmanji intenzitet boli na hitnom prijemu.

Nul hipoteza: nema statističke značajne razlike kod spola s obzirom na najmanji intenzitet boli na redovnom prijemu.

Odgovor na Nul hipotezu: Kod spola postoji statistički značajna razlika s obzirom na najmanji intenzitet boli na redovnom prijemu, što znači ako su (Muški=2,94%) i (Ženski=2,69%) da muškarci osjećaju značajnu razliku u najmanjem intenzitetu boli od žena.

Tablica 4. t-test hitnog i redovnog prijema s obzirom na spol i najjači intenzitet boli

	t	df	p = 5%
Hitni prijem Najjači intenzitet boli	-1,249*	28	P <5%
Redovni prijem Najjači intenzitet boli	-0,518	28	P>5%

Tablica 4. Nul hipoteza : Nema statistički značajne razlike u spolu s obzirom na najjači intenzitet boli u hitnom prijemu

Odgovor na Nul hipotezu: postoji statistički značajna razlika po spolu s obzirom na najjači intenzitet boli u hitnom prijemu. Što znači da postoji značajna razlika da žene osjećaju drugačiju najjaču bol od muškaraca. Prema postotku (Muški=7,80) i (Ženski =8,27) žene znači značajno više osjećaju najjači intenzitet boli od muškaraca.

Tablica 5. t-test hitnog i redovnog prijema s obzirom na spol i vrstu analgezije

	T	df	p=5%
Hitni prijem Kontinuirana analgezija	0,894*	28	P<5%
Redovni prijem Kontinuirana analgezija	-0,357	28	P>5%
Hitni prijem Bolus doza opioidnih analgetika	0	28	P>5%
Redovni prijem Bolus doza opioidnih analgetika	1,025*	28	P<5%
Hitni prijem p.p.neopiodni analgetici	0,367	28	p>5%
Redovni prijem p.p. neopiodni analgetici	0,671*	28	p<5%

RASPRAVA

U Tablici 1. prikazani su rezultati dobiveni analizom podataka, trideset ispitanika (N=30) iz uzorka 2, koji su primljeni na redovni operativni zahvat. Dobiveni su deskriptivni podaci (M i Stan.dev.) demografskih podataka koji predstavljaju godinu rođenja, dob i spol. Aritmetička sredina godina rođenja iznosi (M=1950,07) što pokazuje da je prosjek dobi u redovnom prijemu 57 godina. S obzirom da rezultat raspršenja aritmetičke sredine godine rođenja iznosi (s = 21,370), što govori o velikoj razlici ispitanika po dobi pa i zbog relativno malog uzorka. Prosječni rezultat spola iznosi (M = 1,43). Spol je u unosu podataka bio kodiran kao nominalna varijabla s time da su Muškarci označeni sa 1 a Žene sa 2, s toga rezultat govori da u ovoj skupini ispitanika ima nešto više muškaraca u prosjeku jer rezultat M =1,43 zaokružujući na cijeli broj iznosi 1.

Intenzitet boli, najmanje i najjače mjerio se na Skali od 1-10. Prosječni rezultat najmanjeg intenziteta boli iznosi (M=2,83), odnosno zaokružujući na cijeli broj iznosi 3, što znači da su ispitanici u prosjeku ocijenili najmanji intenzitet boli ocjenom 3 na Skali od 1-10. Najjači intenzitet boli iznosi u prosjeku (M=9,23), pa se može zaključiti da su ispitanici u prosjeku ocijenili najjači intenzitet boli ocjenom 9 što se tretira kao visoki rezultat na ovoj skali.

Treći dio koji je analiziran su vrste analgezije s obzirom na redovni prijem. Prosječni rezultat kontinuirane analgezije iznosi (M=0,90), Bolus doze opioidnih analgetika iznosi (M=0,33) i p.p.ne opioidnih analgetika (M=0,53). Rezultati se mogu protumačiti tako što na uzorak od 30 ispitanika u prosjeku se koristi 1 kontinuirana analgezija, 1 ne opioidni analgetik i niti jedna Bolus doza opioidnih analgetika. (U praksi nije tako ali zbog malog uzorka dobiven je ovakav rezultat). Zadovoljstvo s tretiranjem boli kodirano je kao da-1, ne-2 i djelomično-3. Prosječni rezultat zadovoljstva tretmanom iznosi (M=2,20), što pokazuje da u prosjeku ispitanici nisu zadovoljni tretmanom kod boli.

U tablici 3. dobiveni su rezultati analizom trideset ispitanika (N=30) s obzirom na hitni prijem pacijenata. Dobiveni su deskriptivni rezultati demografskih podataka koji

predstavljaju godinu rođenja, dob i spol. Aritmetička sredina godine rođenja iznosi ($M=1944,33$), što znači da je prosječna dob ispitanika s obzirom na hitni prijem 63 godine. Također kao i kod uzorka redovnog prijema, raspršenje aritmetičke sredine je veliko a iznosi ($s = 11,920$). Veliko raspršenje je moguće zbog malog uzorka. Prosječna vrijednost spola iznosi ($M = 1,50$), što znači da je jednaka zastupljenost muškaraca i žena u ovoj skupini ispitanika. Kao i u skupini s redovnim prijemom pacijenata, kodirani podaci su Muškarci-1 i Žene-2.

U ovom uzorku hitnog prijema pacijenata, intenzitet boli, najmanji i najjači ocjenjivan je na Skali od 1-10. Na Skali najmanjeg intenziteta boli, prosječna vrijednost iznosi ($M = 2,20$) što znači da su ispitanici u prosjeku ocjenjivali najmanji intenzitet boli ocjenom 2. Na Skali najjačeg intenziteta boli, prosječna vrijednost iznosi ($M = 8,03$) što znači da su ispitanici u prosjeku ocjenjivali najjači intenzitet boli ocjenom 8 što je visoki rezultat. Nadalje, utvrđene su aritmetičke sredine po vrsti analgezije. Kontinuirana analgezija iznosi ($N=0,80$), Bolus doza opioidnih analgetika iznosi ($N=0,13$) i p.p. ne opioidni analgetici iznose ($N=0,63$).

Znači u prosjeku na 30 ispitanika koristi se 1 kontinuirana analgezija, 1 p.p. ne opioidni analgetik i niti jednu Bolus dozu opioidnih analgetika. (Naravno da u praksi nije tako ali zbog malog uzorka dobiveni su ovi rezultati). Zadovoljstvo s tretiranjem boli kodirano je da-1, ne-2 i djelomično-3. Dobiven je prosječni rezultat zadovoljstva s tretiranjem boli koji iznosi ($M = 1,87$), što govori da u prosjeku ispitanici nisu zadovoljni tretiranjem boli. Također rezultat u uzorku s obzirom na redovan prijem pokazuje nezadovoljstvo s tretiranjem boli ali u ovom uzorku ispitanika s obzirom na hitni prijem nezadovoljstvo je nešto manje ($M_B=2,20$; $M_A=1,87$).

Značajni t –testovi:

Nul hipoteza : nema statistički značajne razlike kod spola s obzirom na kontinuiranu analgeziju pri hitnom prijemu.

Odgovor na nul hipotezu: postoji statistički značajna razlika u spolu s obzirom na kontinuiranu analgeziju pri hitnom prijemu, što znači da muški ispitanici primaju značajno više analgezije ($M = 0,87$; $\bar{Z} = 0,73$).

Odgovor na nul hipotezu: postoji statistički značajna razlika pri redovnom prijemu kod spola s obzirom na bolus dozu opioidnih i neopioidnih analgetika, odnosno muški ispitanici primaju značajno više analgetika.

Uspoređujući dobivene podatke sa ostalima iz stranih istraživanja i literature (Support, 1995., Cleeland, et al., 1994., Ward, et al., 1994.), nailazi se na rezultat koji govori u prilog da je ublažavanje boli na zastrašujućij razini:

- ◆ 50 – 70% postoperativne boli je netretirano
- ◆ 30 % bolesnika sa malignom bolešću izvještava da ih boli
- ◆ 42% bolesnika sa malignom bolešću uopće nije tretirano
- ◆ 50 % svjesnih bolesnika umire u bolovima (Support, 1995)
- ◆ 65 – 85% ima bolove uslijed napredovanja bolesti
- ◆ Akutna bol – 61% bolesnika izvještava da je skala boli 7 – 10 u posljednjih 24 sata.
- ◆ 67% bolesnika s karcinomom izvještava da ih boli (Cleeland, et al., 1994.)
- ◆ 61% bolesnika s akutnom boli izvještava da je intenzitet boli 7-10 u posljednjih 24 sata (Ward, et al., 1994.)

Dobivenim rezultatima vjerojatno pridonosi i nedovoljna preoperativna priprema bolesnika. Prvenstveno se misli na psihološku pripremu i informiranje o postupcima rada i mogućih očekivanja. Bolesnici su nedovoljno informirani, a tek od osobne sklonosti medicinske sestre ili liječnika ovisi koliko će pridonijeti dobroj preoperativnoj pripremi a samim time i pozitivnijem postoperativnom tijeku.

Zanimljiv je podatak da većinu informacija bolesnicima daju liječnici, u malom postotku je to i liječnik i medicinska sestra, a u niti jednom slučaju to nije bila samo medicinska sestra. Vjerojatno je to i najslabija karika koja pridonosi navedenim rezultatima. Kada su u pitanju hitni prijemi, tada je liječnik najbliži pacijentu i daje mu osnovne informacije. Kod redovnog/elektivnog prijema bolesnika, medicinska sestra treba imati planirani pristup bolesniku sa osnovnim informacijama neophodnim za adekvatnu preoperativnu pripremu koja uveliko pridonosi i boljem poslijeoperacijskom tijeku.

ZAKLJUČAK

Rezultati istraživanja pokazuju da je prosječna starosna dob za bolesnike koji su redovno primljeni 57 godina, dok je kod hitnog prijema nešto veća, 63 godine. Uspoređujući distribuciju po spolu, kod redovnog prijema ima nešto više muškaraca nego žena, dok je u hitnom prijemu taj broj podjednak. Nadalje, prosječni najmanji intenzitet boli kod redovnog prijema iznosi 3/10, dok kod hitnog prijema iznosi 2/10. Prosječni najjači intenzitet boli u redovnom prijemu iznosi 9/10, dok u hitnom iznosi 8/10. Obje skupine ispitanika za analgeziju koriste kontinuiranu analgeziju, uz neopioidne analgetike. Muški ispitanici primaju značajno više analgezije od ženskih ispitanica. Zaključuje se da su i jedni i drugi ispitanici nezadovoljni s tretmanom boli. Međutim, oni koji su redovno primljeni nešto su nezadovoljniji.

Pritužba na bol jedna je od najčešćih zajedničkih osobina pacijenata. Vjeruje se da se za bol ima najmanje razumijevanja i da je bol možda najčešći ignorirani medicinski problem. Praktički znači da su terapijski postupci nekritični prema žalbama bolesnika ili su fokusirani isključivo na druge komponente liječenja, što ne doprinosi u potpunosti dobrobiti bolesnika.

Od neprocjenjive je važnosti za učinkovitost terapijskog plana sudjelovanje ostalih članova tima za tretiranje boli koji uključuje: anesteziologa, medicinsku sestru, socijalnog radnika, psihijatra, kliničkog farmakologa, nutricionistu i svećenika.

Učinkovito tretiranje boli polazi od dobre procjene i evaluacije postupaka. Ključni element uspjeha je korištenje skale boli. Treba imati na umu da je jedino bolesnik sam ekspert za svoju bol. Takovim pristupom i načinom rada, bolesnik će očuvati svoje ljudsko dostojanstvo i povjerenje u cjelokupni zdravstveni tim, bez obzira na težinu bolesti i konačni ishod liječenja.

DOKUMENTACIJA PRAĆENJA INTENZITETA BOLI U ODNOSU NA HITNOST PRIJEMA

Upitnik je konstruiran u svrhu izrade diplomskog rada na Zdravstvenom veleučilištu.

1. Dob (godisšte) _____

2. Spol ☐ M ☐ Ž

3. Dijagnoza _____

4. Prijem bolesnika: ☐ redovni ☐ hitni

5. Zanimanje _____

6. Stručna sprema ☐ NKV ☐ KV ☐ SSS ☐ VŠS ☐ VSS

7. Socioekonomski status: ☐ niži ☐ srednji ☐ visoki

8. Tko Vas je informirao o bolesti?

☐ liječnik ☐ med.sestra ☐ članovi obitelji ☐ netko drugi

9. Jeste li upoznati s mogućim komplikacijama bolesti?

☐ Da ☐ Ne ☐ djelomično

10. Odredite najmanji intenzitet boli na skali od 1-10, koju ste osjećali

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

11. Odredite najjači intenzitet boli na skali od 1-10, koju ste osjećali

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

12. Jeste li zadovoljni s tretiranjem boli?

☐ Da ☐ Ne ☐ djelomično

13. Vrsta analgezije obzirom na intenzitet boli (naziv, učestalost i količina analgetika)

☐ Kontinuirana analgezija _____

☐ Bolus doza opioidnih analgetika _____

☐ p.p. neopiodni analgetici _____

15. LITERATURA:

1. Božičević D. Bol. U: Grbavac Ž. Neurologija, 2. izd. Zagreb: AG Matoš 1997: 116 – 138.
2. Božičević D. Bol – opći dio. U: Barac B. i sur. Neurologija. Zagreb: 1992.
3. Božičević D, Keros P. Bol – periferna stimulacijska analgezija. U: Padovan I (ur). Medicinska enciklopedija, 2. Dop. Sv. Zagreb: JLZ 1986: 69 – 71.
4. Bullock Bl, Rosendahl PP. Patophysiology, 2 nd ed. Gienvview, London: Scott Foresman 1988.
5. Bushnell CM, M ved. Marchaud S, Tremblay N, Dubcan G. electrical stimulation of peripheral and central pathways for the relief of musculoskeletal pain. Can J Physiol Pharmacol 1991; 69: 697 – 703.
6. Casey Kl. Pain in central nervous system disease: a summary and overview. New York: Raven Press 1991.
7. Gamulin S, Marušić M i sur. Patofiziologija. Zagreb: Medicinska naklada 2002.
8. Gebhart Gf. Research in pain. Current opinion in neurology and neurosurgery 1990; 3: 255 – 261.
9. Jirousek A. Chirurgie bolesti. Praha: Čehoslovenska akademie ved 1959.
10. Kayea (ed). Essential neurosurgery. New York: Churchill Livingstone 1991.
11. Kalauz S. Zdravstvena njega kirurških bolesnika s odabranim specijalnim poglavljima. Nastavni tekstovi. Zdravstveno veleučilište. Zagreb, 2000.
12. Keros P, Božičević D, Stipić I, Kelović Z. Sustav provođenja<boli. U: Okrugli stol o bolu. Zadar: Krka 1982: 7 – 17.
13. Kostović I, Judaš M. Temelji neuroznanosti. Zagreb: MD 1997.
14. Krmpotić – Nemančić J. Anatomija čovjeka. Zagreb: Jumena 1991.
15. Lacković Z, Relja M, Keros P. „Opatija iz mozga“ i bol. Liječ Vjesn 1985; 107:309 – 313.
16. Lobato Rd. Neurostimulation techniques for the control pain. Neurochir 1991; 2: 272 – 274.
17. Merskey H, Boyduk N. Classification of chronic pain, 2nd ed. International Association for Study of Pain 1994.
18. meyler Wj, de Jongeste Mj, Rolf Ca. Clinical evaluation of pain treatment with electrostimulation. Clin J Pain 1994; 10 (I): 22 – 27.

19. Morley Gk, Erickson Dl, Morley Je. The neurology of pain. Vol 2. Philadelphia: Lippincott 1992.
20. Poeck K. Neurologija. Zagreb; Školska knjiga 1994.
21. Rappaport Zh, Devor M. Experimental patophysiological correlate of clinical sympazology in peripheral neurophatic pain syndromes. Neurosurg 1990; 54–5:90–5.
22. Rengachary Ss, Wilkins Rh (ed). Principles of neurosurgery. Wolfe 1994.
23. Rosenov De. Phisiology of pain. U: Palmer N (ed). Neurosurgery 96. New York, Edinbourgh: Churchill Livingstone 1996; 825 – 830.
24. Talbot Jd, Marrett S, Evans Ac. Multiple representation of pain in human cerebral cortex. Sciencxe 1991; 51: 1355 – 1358.
25. Tollison Cd. Handbook of chronic pain management. Baltimore: Williams Wilkins 1989.
26. Williams Sl, Warwick R, Dyson M, Bannister Lh. Gray's anatomy, 37 th ed. Churchill Livingstone 1989.
27. Melzac R. Central pain syndromes and theories of pain. In: Casey KL. (Ed.) Pain and central nervous system disease. Raven Press, New York, 1991: 59 – 64.
28. Zurak N. Role of the suprachiasmatic nucleus in the pathogenesis migraine attacks (review). Cephalalgia 1997; 17: 723 – 728.
29. Boivie J. Central pain. In: Wall PD, Melzac T. (eds.) Textbook of pain. Churchill Livingstone, Edinbourgh 1994: 871 – 892.
30. Devor M. Patophysiology of injured primary afferent neurons. II Congres of pain European Federation of IASP Chapters. Book of Abstracts Barcelona 1997: 9 – 10.
31. Devor M. Pain mechanisms. The Neuroscientists 1996; 2: 233 – 244.
32. MAO J, Price D.D., Mayer DJ. Mechanisms hiperalgesia and morphine tolerance: a current view of their possible interactions. Pain 1995 b; 62: 259 – 74.
33. Dickenson AH. Spinal Pharmacology of pain. Br J Anaesth 1995;75:193 – 200.
34. Rang HP, Urban L. new molecules in analgesia. Br J Anaesth 1995;75:145 – 156.
35. Prost A. From disease to health: the individual, society, environment and culture. Sante 1995;5 (6):232 – 333.
36. Fields HL. Pain, New York, McGraw-Hill 1987.
37. Wall PD, Melzack R (Eds.). Textbook of pain, 3rd edition, Churchill Livingstone, Edinbourgh 1994.
38. Koyama T. A possible neurophysiological basis for psychological pain. Med Hypotheses 1998; 51 (5):439 – 440.

39. Bonica JJ. The management of pain. Malvern: Lea and Fabiger, 1990: 1 – 208.
40. Weiner RS. Pain management. Boca Raton: St Lucas Press, 1998: 3 – 15.
41. Ferrante MF, Vadeboncouer TR. Postoperative pain management. New York: Churchill – Livingstone, 1993: 17 – 68.
42. Krčevski – Škvarač N. Kronična bolečina. Podiplomsko izobraževanje iz anestezilogije: peti tečaj. Gl.ur. Paver – Eržen V. Ljubljana: Klinični center v Ljubljani. SPS Kirurška<klinika, Klinički oddelek za anestezilogijo in intenzivno terapijo operativnih strok in Medicinska fakulteta v Ljubljani, Katedra za anestezilogijo, 1997: 195 – 209.
43. Dray A. Inflammatory mediators of pain. Brit J Anaesth 1995; 75:125 – 131.
44. Sukiennik AW, Kream RM. N-methyl-d-aspartate receptor and pain. Current Opinion in Anesthesiology 1995; 8:445 – 449.
45. Krčevski – Škvarač N, Pečan M. farmakologija neopioidnih analgetikov. Podiplomsko izobraževanje iz anestezilogije. Šesti tečaj. Paver – Eržen V. Ljubljana: Klinični center v Ljubljani. SPS Kirurška<klinika, Klinički oddelek za anestezilogijo in intenzivno terapijo operativnih strok in Medicinska fakulteta v Ljubljani, Katedra za anestezilogijo, 1998: 77 – 98.
46. Wedley JR, Gauci CA. Handbook of clinical techniques in the management of chronic pain. Singapore: Harwood Academic Publishers GmbH, 1996: 1 - 96.
47. Bonica JJ. Cancer pain. U: The management of pain, Lea Febiger, Pennsylvania 1990; 1: 400 – 460.
48. WHO: Cancer pain relief, WHO, Geneve 1986:74.
49. Patt R. Cancer pain. Philadelphia, JB Lippincott 1993.
50. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. Nature (New Biol) 1971; 231: 232 – 235.
51. Jessell TM, Kelly D.D. Pain and analgesia. U: Principles of neural Science, third edition (ur. Kandel ER i sur.), Appleton and Lange: Norwalk, 1991, str.385.
52. Reisine T, Pasternak G. Opioid analgesic and antagonists. U: Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, ninth edition (ur: Hardman JG i sur.), McGraw-Hill: New York, 1996, str. 521.
53. Way WL, Fields HL, Way EL. Opioid analgesic and antagonists. U: Basic and Clinical Pharmacology, seventh edition (ur. Katzung BG), Appleton and Lange: Stanford, 1998, str. 496.

54. Martindale The Extra Pharmacopoeia, 31st edition (ur. Reynolds JEF), Royal Pharmaceutical Society: London, 1996, str. 75.
55. Drug information for health care professional, 18th edition. United States Pharmacopeial Convention: Taunton, 1998, str. 2184.
56. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Pharmacology, third edition, Churchill Livingstone: Edinburgh, 1995, str. 248.
57. Murphy DF, McDonald A, Power C et all. Measurement of pain: a comparison of visual analogue with non-visual analogue scale. Clinic Journal Pain 1988; 3: 197 – 199.
58. Madej Th, Reeder MK. Monitoring in posoperative pain management. Current anaesthesia and Critical Care 1995; 6:92-97.
59. Ferrante FM. Opioids. In postoperative pain management 1993; (eds Ferrante FM and VadeBoncouer TR) Churchill Livingstone, New York.
60. Jaffe JH, Martin WR. Opioid analgesic and antagonists. In Goodman and Gilman's The Pharmacological basis of therapeutics 1992; (eds Gilman AJ, Rall TW, Nies AJ, Taylor P.) McGraw-Hill International, Singapore.
61. Ready LB, Loper KA, Nesly M, Wild L. posoperative epidural morphine is safe on surgical wards. Anesthesiology 1991; 75: 452 – 456.
62. Kathled H, Dahl J. The value of multimodal or balanced analgesia in postoperative pain treatment. Anesth Anal 1993; 77: 1048 – 1056.
63. Ready LB et all. Practice guidelines for acute pain management in posoperative setting– report of the American Society of Anesthesiologists. Task force on pain management, Acute pain section. Anesthesiology 1995; 82: 1071 – 1081.
64. Rawal N. posoperative pain and its management. An Acad Singapore 1994; 23 (suppl): 56 – 64.
65. Kalauz S. Zdravstvena njega kirurških bolesnika sa odabranim specijalnim poglavljima – nastavni tekstovi. Zagreb, 2000.
66. Ivanec, Ž., Mazul, B., Novotny Z., Halapir, T., Kanski, V., Rajić, B.: Regionalna blok anestezija u karotidnoj endarterektomiji: kombinirani i površinski cervikalni blok; 4. Kongres HDAIL, Dubrovnik, 2003.
67. Ivanec, Ž., Mazul, B., Halapir, T., Kanski, V., Lovričević I.: A comparison of superfitial and combined, deep and superfitial, cervical block for carotid endarterectomy: evalution of hemodinamics, analgetic efficiency and side effects; European Journal of Anaesthesiology 2004., Vol.21, Suppl.32.

67. Zdravčević-Šakić, Nove spoznaje u liječenju boli, Zagreb, 2003.
68. Klinička anesteziologija, medicinska naklada, Zagreb, 2005.
69. Canadian Journal of Anaesthesia 48:1091-1101, 2001.
70. The Journal of the American Medical Association, № 14, April 18, 1998.
71. Algom, D. Psychophysical analysis of pain: a functional perspective. U: Geissle H.G., Link, S.W. & Townsend, J.T. (Ur.). *Cognition, information processing, and psychophysics* (str. 267-291). Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates, Inc. 1992
72. Gescheider, G.A. *Psychophysics. The Fundamentals*. (3rd edition). London: Lea, Publishers. 1997.
73. Havelka, M. i Despot Lučanin, J. *Psihologija boli*. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. 1991.
74. Krupat. E. Health Psychology. Massachusetts College of Pharmacy and Allied Health Sciences.
75. Guyton, A.G. *Medicinska fiziologija*. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga, 1998.
76. Sarafino, E.P. Health Psychology. The College of New Jersey. Third Edition. 1998.
77. <http://www.hdlb.org/strucniclanci.php>
78. www.painpathway.anesthesia.uk
79. http://www.kbd.hr/uploads/media/Kvaliteta_zivota_bolesnika_s_rakom_glave_i-vrata.doc.
80. Ufema, J. Insights on death and dying. Nursing: 1994: 20-21.
81. Keros, P., Paladino, J., Pirker N. Nastanak bolnih osjeta. Medicus. Višestrani pristup boli. Vol. 8. br. 1. Zagreb, 1999.
82. Zurak, N. Neurogena bol. Medicus. Višestrani pristup boli. Vol. 8. br. 1. Zagreb, 1999.
83. Gruden, V. Psihološki aspekti boli. Medicus. Višestrani pristup boli. Vol. 8. br. 1. Zagreb, 1999.
84. Krčevski – Škvarc, N. Kronična bol. Medicus. Višestrani pristup boli. Vol. 8. br. 1. Zagreb, 1999.
85. Persoli–Gudelj, M. Malignomska bol. Medicus. Višestrani pristup boli. Vol. 8. br. 1. Zagreb, 1999.
86. Bulat, M. Farmakologija analgetika. Medicus. Višestrani pristup boli. Vol. 8. br. 1. Zagreb, 1999.
87. Majerić–Kogler, V. Liječenje poslijeoperacijske boli – suvremeni pristup. Medicus. Višestrani pristup boli. Vol. 8. br. 1. Zagreb, 1999.