

# Multimodalni pristup liječenju boli

---

Mihovljanec, Valerija

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:494109>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-21**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



**Valerija Mihovljanec**

**Multimodalni pristup liječenju boli**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Zavodu za farmakologiju pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Lidije Bach-Rojecky.

*Od srca zahvaljujem mentorici prof. dr. sc. Lidiji Bach-Rojecky na pruženim savjetima, pomoći i stručnosti tijekom izrade ovog diplomskog rada.*

*Zahvaljujem se cijeloj svojoj obitelji, a posebno mami Vesni, sestrama Ivani i Valentini te bratu Goranu na pruženoj podršci, bodrenju i razumijevanju tijekom studiranja.*

*Hvala svim prijateljima koji su obilježili moj studentski život i učinili ga ljepšim, a najviše želim zahvaliti svojoj Marceli na svim riječnima ohrabrenja, što je uvijek bila uz mene i što je bila pravi vjetar u leđa.*

*Posebno hvala mojoj najboljoj prijateljici Sanji, bez koje ništa ne bi bilo ovako posebno kako je bilo. Uz tebe, sve je bilo lakše i ljepše. Hvala što si uvijek vjerovala u mene.*

*Snovi se mogu ostvariti ako ih istinski želimo i ako smo spremni boriti se za njih. Ni jedna borba nije laka, puna je uspona i padova, pa je takva i borba za snove. No na kraju svega, zaista se vrijedi boriti za njih. Ja sam ostvarila jedan san u nizu svojih velikih snova.*

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. OBRAZLOŽENJE TEME .....	4
3. MATERIJALI I METODE .....	5
4. REZULTATI I RASPRAVA.....	6
4.1. ŠTO JE BOL? .....	6
4.2. VRSTE BOLI.....	7
4.3. PATOFIZIOLOGIJA BOLI.....	8
4.3.1. BOLNI PUT .....	8
4.3.2. NOCICEPTORI.....	10
4.3.3. PERIFERNI ŽIVCI.....	12
4.3.4. KRALJEŽNIČKA MOŽDINA .....	13
4.3.5. MOZAK.....	14
4.3.6. AKUTNA BOL .....	16
4.3.7. KRONIČNA BOL.....	17
4.3.8. POSTOPERATIVNA BOL .....	17
4.4. FARMAKOTERAPIJA BOLI.....	18
4.5. ANALGETICI I SKUPINE ANALGETIKA .....	22
4.5.1. NSAIL.....	23
4.5.2. PARACETAMOL.....	26
4.5.3. OPIOIDI.....	28
4.6. LOKALNI ANESTETICI .....	32
4.7. ADJUVANTNI ANALGETICI.....	32
4.8. MULTIMODALNI PRISTUP LIJEČENJU BOLI .....	34
4.8.1. KLINIČKA ISTRAŽIVANJA LIJEČENJA POSTOPERATIVNE BOLI MULTIMODALNIM PRISTUPOM .....	36

4.8.2. KOMBINACIJE LIJEKOVA FIKSNIH DOZA.....	39
4.9. ULOGA LJEKARNIKA U LIJEČENJU BOLI .....	44
5. ZAKLJUČCI.....	46
6. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA.....	48
7. LITERATURA .....	51
8. SAŽETAK / SUMMARY .....	58

# 1. UVOD

Bol je aktualan rastući medicinski problem diljem svijeta koji se intenzivno istražuje, iako je poznata odavnina. Ona je subjektivan doživljaj koji se razlikuje od pojedinca do pojedinca i ovisi o brojnim tjelesnim, psihološkim, duševnim i socijalnim faktorima, odnosno ona je vrlo kompleksne prirode i zahtjeva personalizirano liječenje.

Bol značajno utječe na kvalitetu života pojedinca. Procjenjuje se da 20 % odraslih osoba pati od kronične boli, a svake godine se dijagnosticira velik broj novih pacijenata s boli koja je kroničnog trajanja. Europska studija o boli istaknula je da se bol češće javlja u žena i osoba s nižim ekonomskim statusom, a dugotrajna bol usko je povezana s drugim poremećajima, kao što su depresija, suicidalnost, manjak produktivnosti te poremećajima u međuljudskim odnosima (Varrassi i sur., 2020).

Neliječena i neodgovarajuće liječena akutna bol jedan je od glavnih razloga brojnih zdravstvenih komplikacija, dovodi do rizika od razvoja kronične boli, smanjuje kvalitetu života pacijenata i suradljivost, produžuje vrijeme bolničkog liječenja i dovodi do porasta troškova zdravstvenog sustava. Dakle, ona predstavlja problem za cijelo društvo, za zdravstveni sustav i za gospodarstvo, a u Europi čak 27 % odrasle populacije pati od kronične boli. U Hrvatskoj je 2020. godine, prema Izvješću o potrošnji lijekova koje je objavila Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), potrošeno 236 837 243 kn samo na lijekove za liječenje boli (Varrassi i sur., 2017; [www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjesce-o-potrosnji-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2020](http://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjesce-o-potrosnji-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2020)).

Međunarodna udruga za istraživanje boli (eng. *International Association for Study of Pain*, IASP) u rujnu 2010. godine na 13. svjetskom kongresu o boli u Montrealu donijela je Deklaraciju koja naglašava da je liječenje boli temeljno ljudsko pravo, da svatko ima pravo na ublažavanje i liječenje boli te na ublažavanje patnje. IASP je osnovana 1973. godine, a predstavlja najveće međunarodno udruženje koje se bavi istraživanjem boli te poboljšanjem skrbi o pacijentima koji pate od boli (Jukić, 2014; [www.hdlb.org/o-nama/iasp](http://www.hdlb.org/o-nama/iasp)).

Do sada je postignut velik napredak u razumijevanju fizioloških i patofizioloških procesa koji su ključni za razumijevanje boli kao i u njenom liječenju, no ona i dalje nije primjereno liječena

zbog brojnih medicinskih (npr. nuspojave lijekova) i nemedicinskih (npr. strah od ovisnosti o lijekovima) razloga (Raffa i sur., 2012).

Uz različite nefarmakološke pristupe koji su danas dostupni i aktualni, farmakoterapija je neizbježna za većinu pacijenata. No, visok postotak pacijenata (50 %) koji koriste lijekove za bol (analgetike) i dalje nije odgovarajuće liječeno, što zbog izostanka željenog analgetskog učinka, što zbog lijekovima-uzrokovanih nuspojava. S boljim razumijevanjem kompleksnosti same prirode boli, proizlazi da postojeći analgetici, djelujući specifičnim mehanizmima, teško mogu interferirati s kompleksnim mehanizmima nocicepcije na periferiji (mjestu ozljede) i u središnjem živčanom sustavu, posebice kod nekih vrsta kronične boli, kao što je neuropatska. Uspješno liječenje boli podrazumijeva primjenu analgezije s minimalnim rizikom od štetnih učinaka lijekova. Kod većine pacijenata nesteroidni protuupalni lijekovi i opioidni analgetici glavni su lijekovi za liječenje boli, no i oni imaju svoje nedostatke, poput nuspojava i rizika određenih toksičnosti, te su neučinkoviti kod nekih pacijenata i vrsta boli (Varrassi i sur., 2020; Bach-Rojecky i sur., 2019; Varrassi i sur., 2017; Raffa i sur., 2012).

O problemu upotrebe opioidnih lijekova govori opioidna kriza koja traje više od 20 godina u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD-u). Opioidi su vrlo učinkoviti analgetici ako se propisano koriste, no počeli su se zloupotrebljavati što je dovelo do razvoja ovisnosti, a na kraju i do smrtnih ishoda uslijed predoziranja. Iako su oni lijekovi koji se propisuju na liječnički recept pa ne bi trebali biti lako dostupni, došlo je do njihovog pretjeranog propisivanja što je uveliko pridonijelo razvoju opioidne krize, dok su druge, neopioide opcije liječenja, bile nedovoljno korištene. Pretjerano propisivanje opioidnih lijekova vladu SAD-a koštalo je preko \$700 milijuna godišnje pa su brojne vladine i nevladine agencije predložile strože smjernice kako bi se spriječilo pogoršanje situacije. Mnogi početak krize povezuju s registracijom opioidnog lijeka oksikodona u formulaciji s produljenim oslobađanjem (OxyContin®) 1996. godine koji je predstavljen kao siguran za liječenje kronične boli, s minimalnim rizikom od zluporabe. Navedeni lijek često se propisivao tijekom perioperativnog razdoblja (razdoblje prije, tijekom i nakon operacije) kako bi se smanjila doza kratkodjelujućih opioida, međutim, već 2004. godine postao je najčešće zloupotrebljavana supstanca u SAD-u (Van Zee, 2009). U izvješćima Centra za prevenciju i kontrolu bolesti (eng. *Centers for Disease Control and Prevention*, CDC) SAD-a stoji da se opioidna kriza svake godine smanjuje (iako je još aktualna), ali broj smrtnih slučajeva i dalje raste zbog ilegalne nemedicinske primjene heroina, fentanila i karfentanila pa su tako opioidi navedeni kao vodeći uzrok slučajnih smrti u SAD-u,

a nadmašuje ih jedino broj nesreća uzrokovan motornim vozilima. Ključnu ulogu u stvaranju ovisnosti imaju doza i vrijeme primjene opioida tijekom liječenja. U 2015. godini 822 000 ljudi liječilo se od ovisnosti o analgeticima, a 34 % zlopotrijebljenih opioida bilo je propisano od strane liječnika (Wardhan i Chelly, 2017).

Opioidna kriza još je uvijek jedan od najvećih javnozdravstvenih izazova u SAD-u. Godišnje umre 67 000 Amerikanaca od predoziranja opioidima, a perioperativna analgezija glavni je razlog njihove primjene u kliničkoj praksi. Čak 10 % pacijenata i nakon operacije ima potrebu za dugotrajnim korištenjem opioida. Njihova upotreba prvenstveno se nastoji smanjiti kako ne bi došlo do razvoja ovisnosti, ali i drugih posljedica po pojedinca (nuspojave) i društvo (ovisnost, zlouporaba, veća stopa kriminala, itd.). Stoga društva koja izdaju smjernice za liječenje boli sve više naglašavaju važnost multimodalnog liječenja, odnosno primjenu nižih doza pojedinačnih lijekova s komplementarnim mehanizmima djelovanja u kombinacijama (Singer i sur., 2021).

Koncept multimodalnog liječenja boli, odnosno kombinacije analgetika s različitim mehanizmima i mjestima djelovanja na bol široko je prihvaćen u praksi i opisan u literaturi. Na početku su ga farmakološki proučavali 60-ih godina Houde i suradnici (1965.), 80-ih godina je predložen za korištenje u liječenju postoperativne boli, a nekoliko godina kasnije Kehlet i njegova radna skupina uvode pojam „multimodalne analgezije“ (Varrassi i sur., 2017).

Premda su ulaganja u istraživanje i razvoj novih analgetika velika, na tržištu nema novih molekula s djelovanjem na nove molekularne mete. Dok na animalnim modelima u pretkliničkoj fazi razvoja mnoge molekule pokazuju obećavajuću učinkovitost i sigurnost, u kliničkim fazama to najčešće nije slučaj. Razlozi mogu biti brojni, od kompleksne patofiziologije boli, s mnogo značajnih potencijalnih molekularnih meta za djelovanje lijekova, do neodgovarajućih i prejednostavnih animalnih modela boli (Yekkirala i sur., 2017). U međuvremenu se ulaže u razvoj drugačijih tehnoloških oblika postojećih lijekova kako bi se osigurala njihova jednostavnija primjena, smanjio rizik nuspojava i zlouporabe te tako unaprijedilo liječenje boli.



## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Bol svake vrste i trajanja smanjuje kvalitetu čovjekovog života. Akutna bol može uslijed neodgovarajućeg liječenja dovesti do razvoja one kroničnog trajanja, što se nastoji spriječiti. Ipak, ako dođe do njenog razvoja, kroničnu bol je važno kontrolirati i odgovarajuće liječiti, kako ne bi došlo do nastanka daljnjih komplikacija i trajne patnje. S obzirom da još uvijek ne postoji terapija s optimalnim odnosom koristi i rizika za pacijenta, da se ona mora individualizirati prema potrebama pacijenata i da se novi analgetici ne pojavljuju na tržištu lijekova, multimodalni pristup liječenju boli je vrlo učinkovit i perspektivan, a dugoročno i najisplativiji način liječenja. Na kompleksnu i multimehanističku prirodu boli upućuju brojna istraživanja.

Lijekovi koji se danas najčešće koriste za liječenje boli su analgetici koji imaju jedan osnovni mehanizam djelovanja, ali s vremenom se otkrivaju i ostali učinci koji mogu doprinijeti kako djelovanju na bol, tako i pojavi štetnih učinaka. Primjeri su nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL, npr. ibuprofen), paracetamol, acetilsalicilna kiselina i COX-2 inhibitori (koksibi) za slabu bol, dok se za liječenje umjereno jake do jake boli koriste opioidi. Uslijed neodgovarajuće učinkovitosti, posebice kod neuropatskih bolova kroničnog trajanja, u praksi se često koriste adjuvantni analgetici, odnosno lijekovi iz skupine antiepileptika, antidepresiva, lokalni anestetici.

Sa složenom prirodom boli javlja se i spoznaja kako bi se ona mogla učinkovitije liječiti kombinacijama različitih analgetika. Brojna su istraživanja pokazala da su kombinacije lijekova učinkovitije i sigurnije od dostupnih monokomponentnih lijekova, pri čemu se primjenom nižih doza u kombinacijama postiže sinergistički ili aditivni analgetski učinak, a smanjuju o dozi-ovisne nuspojave svakog lijeka.

Ovaj pregledni rad usmjerit će se na prikaz principa multimodalnog liječenja boli, njegove prednosti i nedostatke te farmakološke karakteristike lijekova koji se koriste u kombinacijama.

### 3. MATERIJALI I METODE

U izradi ovog diplomskog rada korištena je stručna i znanstvena literatura na temu boli i njenog liječenja. Korišteni su različiti preglednici znanstvenih radova kao što su baze podataka PubMed, Science Direct, Cochrane, CROSB i Hrčak, podaci objavljeni u stručnoj literaturi iz područja medicine i farmacije te su pregledavane mrežne stranice sa srodnom tematikom, poput stranice Međunarodnog udruženja za istraživanje boli (IASP) te Agencije za lijekove i medicinske proizvode Hrvatske (HALMED). Pregled baza vršio se prema ključnim riječima na engleskom jeziku i njihovom kombinacijom: *multimodal analgesia, pain, pain mechanism, acute pain, postoperative pain, pain treatment, NSAIDs, opioids, paracetamol, clinical trials, combinations of analgesics, combinations of fixed doses of analgesics, pharmacology and others.*

## 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. ŠTO JE BOL?

Bol je definirana prema IASP-u 2020. godine kao „...neugodno senzorno i emocionalno iskustvo povezano sa, ili nalik onome koji je povezan sa stvarnom ili mogućom ozljedom tkiva“, a ta definicija prihvaćena je u cijelom svijetu te ukazuje na multidimenzionalnu prirodu boli. Na bol utječu biološki, socijalni i psihološki faktori te je vrlo složenog mehanizma nastanka. Od prvih definicija boli do danas, one su se mijenjale i prilagođavale aktualnim saznanjima temeljenim na istraživanjima, a uzimajući u obzir kompleksnost patofizioloških mehanizama boli i ulogu biopsihosocijalnih čimbenika (Sluka i George, 2021).

Bol je pojam koji se ne mora uvijek odnositi na nešto loše, iako je to glavna asocijacija vezana uz nju. Ona ima evolucijski zaštitnu ulogu u organizmu te se takva bol naziva prilagođena. Ona je normalan fiziološki proces koji se javlja kao posljedica nekog štetnog podražaja, a cilj joj je zaštititi organizam od ozljede ili potpomaže cijeljenju ako je do ozljede već došlo. Uz prilagođenu, postoji i neprilagođena bol koja je patološka, odnosno posljedica je patoloških promjena unutar živčanog sustava (Morović-Vergles, 2007).

Iako se na bol gleda prvenstveno kao na biološki proces koji se događa u organizmu, psihosocijalni faktori poprilično doprinose razvoju boli i to uglavnom razvoju kronične boli, o čemu govori i provedena meta analiza. Prema SCOPE (eng. *Stepped Care to Optimize Pain care Effectiveness*) istraživanju, depresija, „katastrofiranje“ boli (sklonost opisivanja bolnih iskustava s pretjerivanjem) i anksioznost najviše utječu na ishod boli. Istraživanjem je zaključeno da se poboljšanjem i ublažavanjem ova tri stanja smanjuje intenzitet boli i uz nju vezano onesposobljenje pacijenta. Liječenje boli danas uključuje multidisciplinarni pristup u koji je uključena farmakološka, fizička i psihološka terapija kako bi liječenje bilo što učinkovitije. Ipak, kad se govori o multimodalnoj analgeziji naglasak je na farmakološkoj terapiji. Do sada su se koristili monomodalni (monokomponentni) analgetici, a danas se sve više potiče analgezija gdje se lijekovima koji djeluju različitim mehanizmima djeluje na različite mehanizme nastanka boli jer je poznato da ne postoji samo jedan uzrok i jedan mehanizam njenog nastanka (Wardhan i Chelly, 2017).

## 4.2. VRSTE BOLI

Fiziološki i patološki procesi mogu dovesti do različitih vrsta boli. Ona se može mijenjati iz jedne forme u drugu te može napredovati tijekom vremena (Raffa i sur., 2012).

Bol se može kategorizirati na nekoliko načina, a najčešće se dijeli prema trajanju, intenzitetu, etiologiji, kvaliteti i patološkim promjenama. Najčešća podjela je na akutnu i kroničnu bol, na nociceptivnu, neuropatsku i upalnu bol, a sve češće se spominje i psihogena bol na koju utječu psihička stanja. Uz sve navedeno, postoji podjela na centralnu i perifernu bol te malignu i disfunkcionalnu bol.

Prema duljini trajanja bol se dijeli na akutnu i kroničnu. Akutna bol je određenog vremena trajanja, nastaje iznenada najčešće ozljedom tkiva, fiziološka je te je praćena emocionalnom nestabilnošću i anksioznošću. Kronična bol traje puno dulje (prema definiciji, najmanje 3 mjeseca), može nastati kao posljedica ozljede tkiva, ali se češće veže uz oštećenje živaca te traje i nakon procesa cijeljenja. Ona je povezana s dugotrajnim bolestima kao što je osteoartritis. Patološka je te je donekle otporna na liječenje. Karakterizira je i epizoda probijajuće boli koja se može javiti spontano ili može biti izazvana nekim događajem, kao što je nagli pokret ili uslijed izostanka primjene nove doze lijeka (Ćurković 2007; Morović-Vergles, 2007).

Prema mehanizmu nastanka, odnosno prema vrsti oštećenja, bol se dijeli na nociceptivnu, upalnu i neuropatsku bol. Nociceptivna bol javlja se kao posljedica oštećenja tkiva, akutna je jer traje do završetka procesa cijeljenja (npr. uganuće gležnja) iako može biti i kronična (npr. artritis), a karakterizira ju proporcionalnost intenziteta i trajanja uzroka. Ona može biti uzrokovana ozljedom kosti, tkiva ili organa bilo da je ozljeda fizička (npr. posjekotina ili lom kosti) ili potiče od bolesti (npr. tumor). Ta bol može biti konstantna i progresivna. Neuropatska bol je posljedica oštećenja živaca, kronična je jer traje mjesecima do godinama. Javlja se zbog oštećenja ili disfunkcionalnosti živaca, uslijed čega dolazi do ometanog prijenosa bolnih signala u i iz mozga te se javljaju abnormalni osjeti (npr. osjet peckanja bez direktnog uzroka). Živci se mogu oštetiti traumom, lijekovima, bolestima (npr. dijabetes), infekcijama (npr. virus humane imunodeficijencije) i drugim uzrocima. Ako su živci oštećeni uslijed oštećenja središnjeg živčanog sustava (SŽS) (mozak, leđna moždina), onda je ta bol centralna, a može biti i periferna ako je posljedica oštećenja perifernih živaca ili živaca koji su zaduženi za slanje signala u SŽS. Primjeri boli uzrokovane oštećenjem živaca su centralni bolni sindrom, dijabetička periferna neuropatska bol, postherpetička neuralgija te neuralgija trigeminusa.

Upalna bol traje satima do danima. Na psihogenu bol utječu psihološki čimbenici kao što su tjeskoba, depresija, strah i stres te ju oni pojačavaju ili produžuju. Disfunkcionalna bol je kronično raširena ili regionalna hiperalgezija čiji je uzrok nepoznat, a traje mjesecima do godinama. Primjer ovog tipa boli je fibromialgija čiji se točni uzroci ne znaju, a karakteriziraju je opća slabost, bol u mišićima i kostima, stalan umor te konstantna bol. Maligna bol je najčešće miješana bol, kontinuirana s probijajućim epizodama. Uzrok boli su nuspojave liječenja, disfunkcija živčanog sustava (neuropatska bol) i promjene do kojih dovodi rast tumora (Puljak i Sapunar, 2014; [www.webmd.com/pain-management/guide/pain-types-and-classifications](http://www.webmd.com/pain-management/guide/pain-types-and-classifications); [www.news-medical.net/health/Types-of-Pain](http://www.news-medical.net/health/Types-of-Pain)).

### **4.3. PATOFIZIOLOGIJA BOLI**

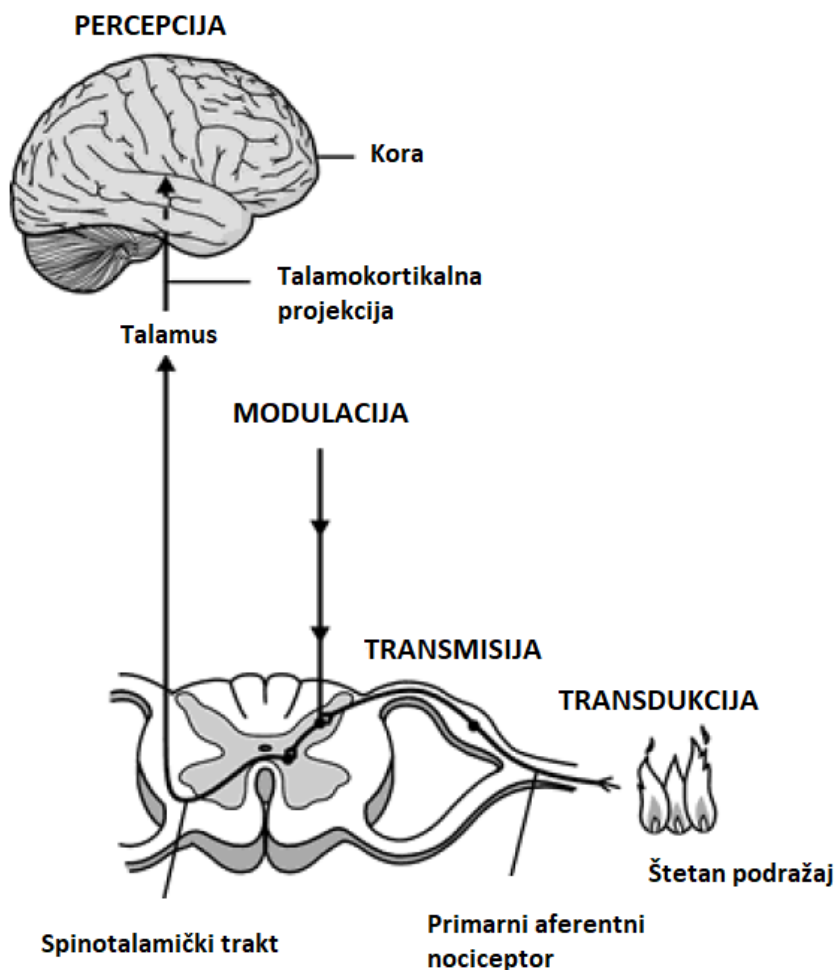
Bol je složen proces koji se odvija na tri razine. Širenje bolnog podražaja započinje na periferiji, prenosi se perifernim živcima preko dorzalnog roga kraljezničke moždine do mozga, centra za bol, gdje se signal obrađuje. Cijeli taj proces prijenosa štetnih signala s periferije odnosno mjesta ozljede, do središnjeg živčanog sustava naziva se nocicepcija.

#### **4.3.1. BOLNI PUT**

Bolni ili nociceptivni put (Slika 1.) je put prijenosa bolnog podražaja od mjesta gdje on nastaje do mjesta gdje se on doživljava. Sastoji se od četiri glavna procesa, a to su transdukcija (podražaj), transmisija (prijenos), modulacija (obrada) i percepcija osjeta boli. Transdukcija započinje na mjestu ozljede (periferiji) gdje se štetni podražaj aktivacijom receptora za bol, nociceptora, pretvara u akcijski potencijal. Aktivacija nociceptora vrši se algogenim tvarima koje se oslobađaju u njihovoj okolini ili nastaju tijekom upale. Te tvari snizuju prag podražljivosti nociceptora i potiču razvoj primarne hiperalgezije (bolne preosjetljivosti) oko mjesta ozljede. Algogene tvari su kemijski amini (serotonin, bradikinin, histamin), tvari oslobođene iz oštećenih stanica (leukotrieni, acetilkolin, kloridni ioni) i drugi medijatori upale kao što su prostaglandini, koji zapravo pojačavaju djelovanje histamina i bradikinina. Ako su podražaji dugotrajni, bolna preosjetljivost može se proširiti i na nociceptore zdravog tkiva kod

kojih također dolazi do smanjenja praga podražljivosti i razvija se sekundarna hiperalgezija (Giroto i sur., 2012; Bach-Rojecky, 2006).

Nastali akcijski potencijal prenosi se od nociceptora kroz akson neurona za bol (C-vlakna i A delta-vlakna) do središnjeg završetka istog neurona (nazvanog i pseudounipolarni neuron) koji se nalazi u stražnjim rogovima kralježničke moždine, a taj proces prijenosa naziva se kondukcija. Transmisija podrazumijeva provođenje bolnog impulsa s jednog neurona na drugi. Dakle, bolni podražaj se s nociceptora putem perifernih živaca prenosi u kralježničku moždinu, a u tom prijenosu sudjeluju i brojni neurotransmitori kao što su glutamat i aspartat (ali i supstancija P, opiodi,  $\gamma$ -aminomaslačna kiselina (GABA), kolekistokinin, noradrenalin...) koji ujedno određuju koliko će se brzo i kvalitetno taj impuls prenositi. Modulacija se odnosi na modulaciju prenošenja podražaja u kralježničkoj moždini koji dalje putuje do različitih regija u mozgu. Zadnji dio bolnog puta je percepcija, odnosno doživljavanje boli, a podrazumijeva projekciju živčanih putova koji prenose bolne impulse u moždanu koru i svjesno doživljavanje boli. Na doživljaj će utjecati i emocionalno stanje pacijenta, a za emotivno doživljavanje boli odgovoran je limbički sustav (Giroto i sur., 2012).



**Slika 1.** Bolni (nociceptivni) put (preuzeto i prilagođeno prema Čulo i Morović-Vergles, (2016) uz dopuštenje izdavača).

#### 4.3.2. NOCICEPTORI

Na periferiji, na koži i u viscelarnim organima, nalaze se nociceptori, odnosno receptori za štetne podražaje u obliku slobodnih živčanih završetaka koji su ogranci osjetnih živčanih vlakana. Aktiviraju se mehaničkim, kemijskim i toplinskim podražajima (Julius i Basbaum, 2001).

Nociceptori nisu prisutni u svim tjelesnim područjima. Nema ih u parenhimu mnogih organa, iako se bol može javiti i u njima. Kada se to dogodi, ona se očituje na udaljenom mjestu te

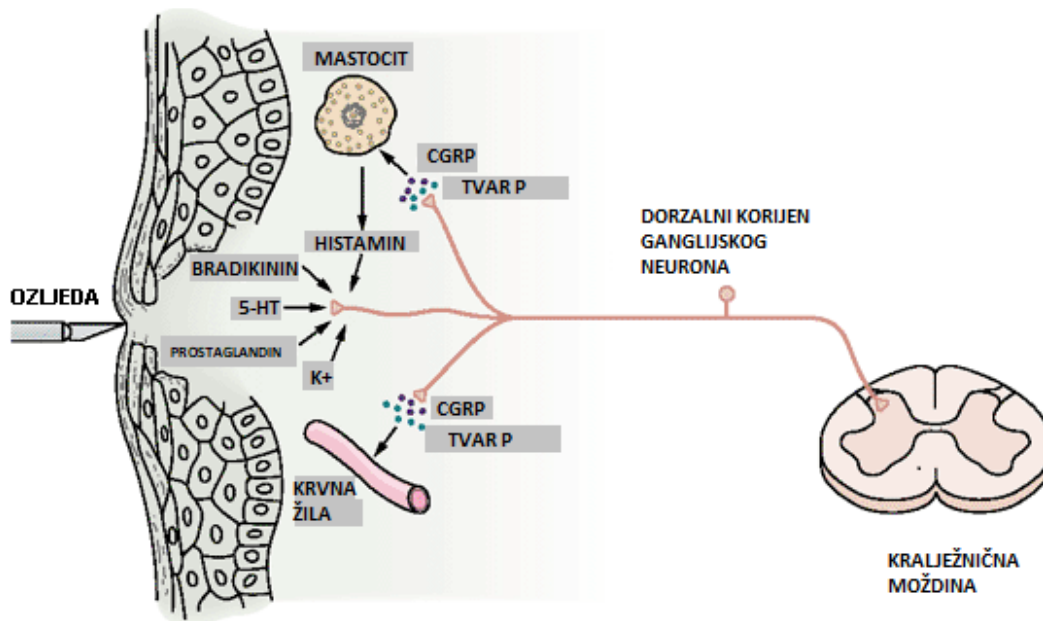
dolazi do uključivanja autonomnog živčanog sustava u reakcije na te bolne podražaje (Grbavac, 1997).

Nociceptori su specifični receptori i razlikuju se od drugih jer se neće prilagoditi štetnom podražaju nego će se njihova osjetljivost povećati proporcionalno dužini trajanja podražaja. Bolni impulsi nastat će uslijed intenzivnijih i dugotrajnijih podražaja kada će receptori prijeći u pobuđeno stanje (Basbaum i sur., 2009).

Nociceptori spadaju u skupinu osjetnih receptora visokih pragova podražaja, dio su somatosenzornog sustava, a za razliku od ostalih osjetnih receptora nisu obavijeni staničnom kapsulom koja bi ih štitila od kemijskih i drugih utjecaja. Stoga su lako podražljivi, što za posljedicu ima nastajanje membranskog, odnosno akcijskog potencijala koji se naziva živčani impuls. Sastoje se od tri dijela - mehanokemijskog dijela koji prima i oblikuje podražaje, pretvorbenog dijela koji primljenu energiju pretvara u električnu energiju i provodnog dijela koji električni impuls predaje nocicepcijskom aksonu. S obzirom da mogu primati različite vrste podražaja, dijele se na mehanoreceptore koji reagiraju na dodir, kemoreceptore koji reagiraju na endogene tvari iz okoline i termoreceptore koji reagiraju na toplo ili hladno (Bach-Rojecky, 2006).

Oštećenje tkiva i upala dovode do lučenja kemijskih tvari, medijatora upale, iz stanica koje su smještene unutar ozlijeđenog područja ili se pak infiltriraju u to područje, a to su mastociti, bazofili, makrofagi, trombociti i druge stanice. Te stanice luče brojne neurotransmitore, kao što su histamin, supstancija P, prostaglandini, serotonin, adenzin, bradikinin, glutamat, leukotrieni i brojni drugi koji imaju svoje receptore na nociceptorima za koje će se vezati i na taj način ga aktivirati (Slika 2.). Neki od receptora su ionotropni, tj. njihovom aktivacijom dolazi do ulaska kationa, natrijevih i kalcijevih iona, u stanicu što dovodi do depolarizacije membrane. Ako je depolarizacijska struja dovoljno jaka da aktivira naponom regulirane natrijeve kanale, onda dolazi do daljnje depolarizacije i pokretanja niza akcijskih potencijala koji ukazuju na intenzitet i trajanje štetnog podražaja. Prisutnost, specifičnost i prag podražaja nociceptora prvi je i najvažniji korak u aktivaciji nocicepcije (Bach-Rojecky, 2006; Woolf, 2004).





**Slika 2.** Različite tvari doprinose povećanoj osjetljivosti nociceptora na mjestu ozljede (preuzeto i prilagođeno prema Turkalj 2014).

### 4.3.3. PERIFERNI ŽIVCI

Nastali električni impulsi putuju dalje putem perifernih živaca, odnosno primarnim osjetnim aferentnim vlaknima koja imaju perifernu i središnju granu, a tijela neurona su u ganglijima dorzalnih korijenova. Središnja grana primarnih aferentnih živaca ulazi u kralježničku moždinu, gdje se aktiviraju naredni neuroni osjetnog sustava.

Prema brzini provođenja akcijskog potencijala periferna se vlakna dijele na mijelinizirana A-vlakna ( $A\alpha$ ,  $A\beta$  i  $A\delta$ ) i nemijelinizirana C-vlakna.  $A\alpha$ -vlakna su mijelinizirana vlakna velike brzine provođenja impulsa, a provode impulse porijeklom iz mišićnog vretena sudjelujući tako u brzom prijenosu informacija između mišića i kralježničke moždine. Primarna  $A\beta$ -vlakna su mijelinizirana vlakna velikog promjera, a njihova stimulacija u koži, mišićima ili zglobovima ne uzrokuje bol. Dva su tipa  $A\delta$ -vlakana: tip I  $A\delta$ -vlakana odgovara na jaki termalni podražaj ( $\sim 52\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) i nije osjetljiv na kapsaicin, dok tip II  $A\delta$ -vlakana, kao i C-vlakna, reagiraju na srednje jaki termalni podražaj ( $\sim 45\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) i kapsaicin. Većina C-vlakana su polimodalni receptori osjetljivi na bolne termalne, mehaničke i kemijske podražaje. C-nociceptore opskrbljuju nemijelinizirana vlakna male brzine provođenja (0,5-1,2 m/s), dok  $A\delta$ -mehaničke nociceptore

opskrbljuju fina aferentna mijelinizirana vlakna veće brzine provođenja akcijskih potencijala (12-36 m/s). Aktivacija A $\delta$ -nociceptora uzrokuje prvu fazu boli kratkog trajanja i visokog intenziteta, dok aktivacija C-vlakana rezultira drugom fazom lošije lokalizirane boli nižeg intenziteta i dužeg trajanja (Puljak i Sapunar, 2014; Basbaum i sur., 2009; Bach-Rojecky, 2006).

Za razliku od onih u koži, većina C- i A $\delta$ -nociceptora iz unutarnjih organa manje su gusto distribuirani, a u normalnim (fiziološkim) uvjetima, odnosno u neozlijeđenom neupaljenom tkivu, su neosjetljivi na bolne podražaje. Aktiviraju se tek upalnim medijatorima i postaju osjetljivi na mehaničke podražaje.

Podražaji dakle, kao niz električnih signala putuju kroz A $\delta$ - i C-vlakna duž perifernih živaca, zatim prolaze kroz spinalne ganglije pa do dorzalnog korijena kralježničke moždine različitim brzinama i frekvencijama.

#### **4.3.4. KRALJEŽNIČKA MOŽDINA**

Impulsi koji su stigli u dorzalni rog kralježničke moždine završavaju na interneuronima i sekundarnim osjetnim neuronima. U dorzalnom rogu kralježničke moždine bolni signali se prenose na sekundarni živac koji se na taj način aktivira i prenosi signale dalje u mozak.

Elektrofiziološke analize prikazale su da neuroni kralježničke moždine unutar lamine I i lamine II reagiraju na štetne podražaje koje donose A $\delta$ - i C-vlakna. Neuroni koji reagiraju na bezopasne signale nošene A $\beta$ -vlaknima nalaze se u laminama III i IV, a neuroni u lamini V primaju i štetan i bezopasan podražaj putem direktnih A $\delta$ - i A $\beta$ -vlakana te indirektnih C-vlakana (Basbaum i sur., 2009).

U dorzalnom rogu postoje tri vrste neurona na koje, izravno ili neizravno, djeluju primarna aferentna vlakna, a to su inhibicijski interneuroni, ekscitacijski interneuroni i projekcijski sekundarni osjetni neuroni. Inhibicijski neuroni moduliraju prenošenje bolnih signala od prvog do drugog neurona, a ekscitacijski prenose pristigle osjetne informacije na projekcijske neurone. Ekscitacijski neurotransmitori koji se luče u dorzalnom rogu su glutamat, supstancija P, aspartat i drugi. Glutamat je najvažniji neurotransmitor, luče ga sva periferna aferentna vlakna, a on aktivira svoje ionotropne receptore na postsinaptičkom neuronu, čijom aktivacijom dolazi do otvaranja kanala za katione te do brzog ulaska struje natrija i kalcija u postsinaptički

neuron te depolarizacije i nastajanja akcijskog potencijala. Dva su tipa ionotropnih glutamatnih receptora, i to: AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol-propionska kiselina) i NMDA (N-metil-D-aspartat). Glutamat je glavni neurotransmiter za prijenos bolnih impulsa u SŽS-u. Osim ekscitacije, odnosno prenošenja signala u sinapsama, može doći i do inhibicije prijenosa signala u više centre, pri čemu opioidni peptidi (preko  $\mu$ -opioidnih receptora) i GABA (preko GABA-A receptora) imaju najvažniju ulogu (Puljak i Sapunar, 2014; Basbaum i sur., 2009).

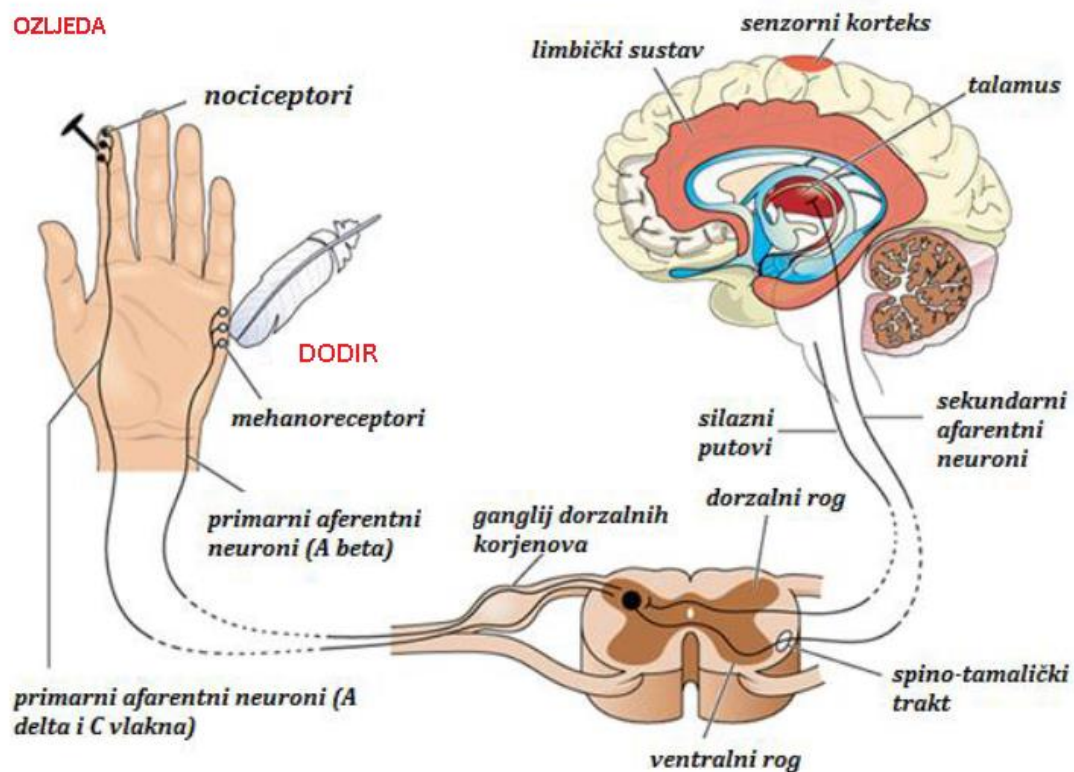
Nocicepcija (Slika 3.) se može inhibirati aktivacijom inhibicijskih interneurona u dorzalnom rogu kralježničke moždine pri čemu dolazi do lučenja inhibicijskih neurotransmitora endorfina, enkefalina i GABA-e koji smanjuju prijenos bolnih impulsa, a djeluju na presinaptične i postsinaptične neurone. Do njihove aktivacije dolazi istovremenim podraživanjem nenociceptivnih mehanoreceptora ( $A\alpha$ - i  $A\beta$ -vlakana) (Melzack i Wall, 1965).

Inhibicijski silazni putovi iz mozga preko serotonina i noradrenalina smanjuju lučenje ekscitacijskih neurotransmitora jer mogu izravno inhibirati središnje ogranke aferentnih neurona ili mogu inhibirati ekscitacijske neurone. S druge strane, ekscitacijski silazni putovi ovise o vrsti neurona na koji djeluju i podtipovima receptora preko kojih djeluju neurotransmitori (Bach-Rojecky, 2006). Dakle, bolne signale duž cijelog bolnog puta moduliraju brojni ekscitatorski, ali i inhibitorški živčani impulsi i neurotransmitori, a uslijed interakcije tih modulatora dolazi do pojačane ili smanjene percepcije bolnih odgovora ([www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/neurologija/bol](http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/neurologija/bol)).

#### **4.3.5. MOZAK**

Nociceptivne informacije obrađuju talamus i kortikalne regije velikog mozga. Prijenos bolnog impulsa do mozga nije direktan nego postoje usputne stanice, odnosno postoje mnogobrojne monosinaptičke i polisaptičke veze između kralježničke moždine i supraspinalnih struktura. Signali iz projekcijskih neurona koji su smješteni u lamini I i V u dorzalnom rogu kralježničke moždine odlaze uzlaznim putovima (najčešće spinotalamičkim i retikulospinalamičkim), koje tvore postsinaptička vlakna koja se križaju, do moždanog debla i talamusa pa do kore velikog mozga gdje se informacija „obrađuje“. Ne postoji jedan centar za bol nego signali odlaze u više regija mozga. Aksoni prvo završavaju na specifičnim talamičkim jezgrama gdje se nalazi treći

neuron osjetnog bolnog puta. Neuron talamičkih jezgara se projeciraju u somatosenzorni korteks, a u projiciranju sudjeluje i cingularni korteks koji je dio limbičkog sustava (procesuirana emocionalna stanja povezana s boli) te inzularni korteks u kojem dolazi do integracije kognitivne, senzorne i afektivne komponente boli. Integracijom signala dolazi do aktivacije moždane kore. Smatra se da se neuralna aktivnost koja je odgovorna za stvaranje osjet boli događa subkortikalno, dok aktivirana moždana kora doprinosi samo modulaciji boli. U novije vrijeme pokazuje se i aktivacija regija koje nisu inače vezane uz obradu boli, a to su bazalni gangliji i mali mozak, a dolazi i do aktivacije prefrontalnih kortikalnih područja (Turkalj, 2014; Basbaum i sur., 2009; Treede i sur., 1999).

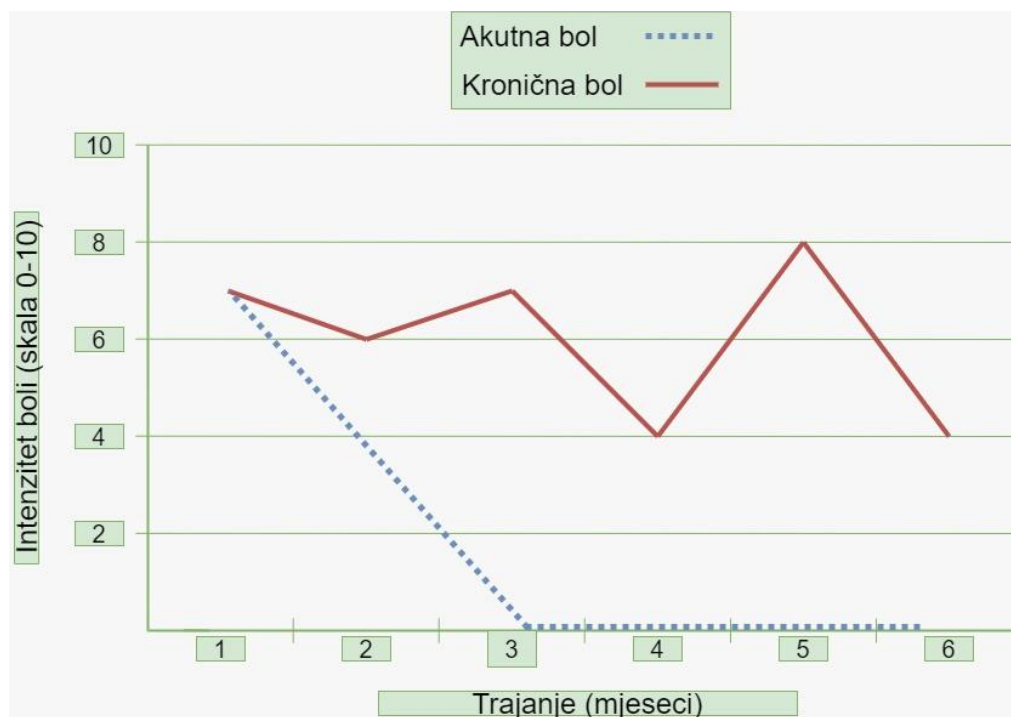


**Slika 3.** Nocicepcija (preuzeto i prilagođeno prema [www.hillsphysiotherapy.com.au/pain-is-it-in-your-brain](http://www.hillsphysiotherapy.com.au/pain-is-it-in-your-brain)).

#### 4.3.6. AKUTNA BOL

Akutna bol je danas najčešći razlog samoliječenja te odlaska liječniku. Javlja se iznenada te je najjačeg intenziteta na početku, a sa smirivanjem ozljede u kratkom vremenu (do 3 mjeseca) slabi i intenzitet (Slika 4.). Gotovo uvijek je jasno lokalizirana te dobro reagira na liječenje. Uklanjanjem uzročnika oštećenja bol prestaje, a ako se to ne dogodi, zbog razvoja periferne, a poslije i središnje senzitivacije, akutna bol prelazi u kroničnu. Akutne bolesti, bol kod opekлина, posttraumatska bol i perioperativna (uključujući i postoperativnu) bol, samo su neki od primjera akutne boli ([www.hdlb.org/wp-content/uploads/2013/01/Bol-glasilo-br-6-2013.pdf](http://www.hdlb.org/wp-content/uploads/2013/01/Bol-glasilo-br-6-2013.pdf)).

Akutna bol javlja se kao posljedica aktivacije nociceptora na mjestu oštećenja tkiva i senzornih živčanih vlakana (A $\delta$ - i C-vlakana), a neki od odgovora organizma na akutnu bol su povišena tjelesna temperatura, znojenje, proširene zjenice, povišena frekvencija disanja te povišeni krvni tlak.



**Slika 4.** Intenzitet i trajanje akutne i kronične boli (preuzeto i prilagođeno prema [www.aneskey.com/definition-and-classification-of-chronic-pain](http://www.aneskey.com/definition-and-classification-of-chronic-pain)).

#### **4.3.7. KRONIČNA BOL**

Kronična bol nema protektivnu ulogu, ona je patološka te je uzrok dugotrajne nesposobnosti pacijenta pa je tako značajan zdravstveni problem pojedinca i cijelog društva. Ona je posljedica dugotrajnog podraživanja nociceptora, ali na nju utječu i brojni okolišni, psihološki te socijalni čimbenici. Traje dulje od 3 ili 6 mjeseci (Slika 5.) iza početka cijeljenja ili iza očekivanog trajanja cijeljenja (Ćurković, 2007). Bol je kontinuirana, stalno prisutna ili rekurentna i nije oštro lokalizirana.

Kronična nociceptivna bol započinje ozljedom ili nekom bolešću koja dovodi do promjena koje se očituju kao upalni odgovor. Glutamat i supstancija P preko svojih receptora duž nociceptivnog puta u SŽS-u uzrokuju snažan i dugotrajan bolni podražaj te uz ostale medijatore dovode do središnje senzitivacije, aktiviraju se ostale stanice, poput mikroglije te dolazi do kronifikacije boli (Bach-Rojecky, 2006).

Središnja i periferna senzitivacija karakteriziraju kroničnu bol. Periferna senzitivacija nastaje kao posljedica upale, odnosno promjene u funkciji perifernih receptora zbog promjene kemijskog okruženja živčanog vlakna. Osjetljivost živčanog vlakna za npr. toplinu i dodir se povećava zbog porasta njegove ekscitabilnosti koja je posljedica interakcije receptora na nociceptoru i upalnih medijatora kojih je sve više zbog ozljede, odnosno dolazi do snižavanja praga podražljivosti perifernih receptora za različite podražaje. Središnja senzitivacija podrazumijeva pojavu hiperekscitabilnosti u SŽS-u, što dovodi do poboljšane obrade bolnih podražaja, odnosno raste podražljivost neurona dorzalnog roga kraljezničke moždine. Ona je često praćena i drugim fiziološkim i strukturnim promjenama u SŽS-u (Basbaum i sur., 2009).

Središnja senzitivacija dovodi do nastanka alodinije i hiperalgezije. Alodinija je preosjetljivost na podražaje koji u normalnim okolnostima ne uzrokuju bol, a hiperalgezija je pojačana osjetljivost na uobičajne bolne podražaje (Puljak i Sapunar, 2014).

#### **4.3.8. POSTOPERATIVNA BOL**

Postoperativna bol je akutna nociceptivna bol koja se javlja nakon operativnih zahvata. Nociceptivni signali prenose se s mjesta zahvata gdje je nastala ozljeda A $\delta$ - i C- senzornim aferentnim vlaknima. Na mjestu ozljede luče se upalni medijatori koji snižuju nociceptivni prag

i olakšavaju aferentni transport bolnih podražaja. Nociceptivni signal širi se do kralježničke moždine gdje može potaknuti funkcionalne promjene i dovesti do hiperekscitabilnosti koja je patogenetski čimbenik u razvoju kronične postoperativne boli. Na razini kralježničke moždine endogeni inhibitorni putovi iz moždanog debla mogu modulirati bolne podražaje.

Postoperativna bol je često neadekvatno kontrolirana, a jedan od razloga je nedostatak analgetskih režima koji uzimaju u obzir interindividualne razlike među pacijentima. Pozornost se usmjerava na bol prisutnu prije operacije, a nastavlja se tijekom cijelog postoperativnog razdoblja. Akutna postoperativna bol nastoji se učinkovito liječiti kako ne bi došlo do niza štetnih posljedica, a prvenstveno se nastoji prevenirati mogućnost njenog prelaska u kroničnu bol (Dunwoody i sur., 2008).

Kronična postkirurška bol traje najmanje tri mjeseca nakon kirurškog zahvata, a prisutni su i neuropatski simptomi pa se može nazvati dugotrajnom neuropatskom boli. Može se javiti nakon većih, ali i manjih operativnih zahvata. Razvija se kroz složene mehanizme, a posljedica je upale ili nakon kirurške ozljede glavnih perifernih živaca. Na nju utječu brojni čimbenici, kao što su vrsta i trajanje kirurškog zahvata, tehnike i mjesto na tijelu gdje se zahvat obavlja, psihosocijalni čimbenici, prisutnost prijeoperativne boli te neadekvatno liječenje postoperativne akutne boli. Još uvijek ne postoje učinkovite strategije za liječenje kronične postoperativne boli pa se nastoji spriječiti njen nastanak djelovanjem na bol u samom početku. Koncept postoperativne analgezije treba uključivati prijeoperativno i postoperativno razdoblje (Akkaya i Özkan, 2009).

Postoperativna bol česti je model kliničke boli na kojoj se ispituju različiti terapijske mogućnosti liječenja, pa je tako najčešće korišten model za ispitivanje multimodalnog pristupa liječenja boli.

#### **4.4. FARMAKOTERAPIJA BOLI**

Da bi liječenje boli bilo što kvalitetnije, prvi korak je procjena intenziteta boli. Procjena intenziteta boli vrši se brojnim jednodimenzionalnim i multidimenzionalnim skalama, a najčešće se koristi vizualno-analoga jednodimenzionalna skala (VAS). Uz nju, postoje i skala izraza lica te verbalna i numerička skala, pomoću kojih pacijent procjenjuje svoju bol kako bi se mogli odabrati odgovarajući analgetici za liječenje. Liječenje boli može biti nefarmakološko

(psihosocijalna terapija, fizikalna terapija, kirurško...) i farmakološko (primjena lijekova za liječenje boli). Lijekovi za liječenje boli dijele se u dvije skupine, neopioidne i opioidne analgetike. Međutim, koriste se i lijekovi iz drugih skupina za koje se empirijski pokazalo da olakšavaju bol u određenih pacijenata.

Nefarmakološke mjere također su važan sastavni dio multimodalnog liječenja boli. Ovisno o uzroku boli i zahvaćenom području primjenjuje se fizikalna terapija, masaže, oblozi, ali i psihološka terapija. U nedavnoj studiji dokazano je da glazba, edukacija pacijenta o njegovom stanju i terapiji te relaksacija postignuta dubokim disanjem pozitivno utječu na ublažavanje boli (Polomano i sur., 2017).



**Slika 5.** Skala za određivanje jačine boli (preuzeto s [www.zdravlje.eu/2011/07/04/metode-ispitivanja-analgezije](http://www.zdravlje.eu/2011/07/04/metode-ispitivanja-analgezije)).

Svjetska zdravstvena organizacija (eng. *World Health Organisation*, WHO) je 1986. godine objavila „trostupanjku ljestvicu“ (Slika 6.) za racionalno propisivanje analgetika. Tri su ključna koraka – u prvom se primjenjuju neopioidni analgetici, zatim slabi opioidi ukoliko se bol ne može ublažiti primjenom neopioidnih lijekova te u trećem stupnju jaki opioidi. Kod slabe do umjerene boli koriste se neopioidni analgetici kao što su nesteroidni anti-inflamatorni lijekovi, NSAIL (ibuprofen, ketoprofen, diklofenak i dr.) i paracetamol, no njihova analgetska učinkovitost je ograničena nuspojavama i efektom „stropa“ (eng. *ceiling effect*), gdje se kod određene doze lijeka daljnjim povećanjem ne pojačava analgetski učinak, dok rizik od štetnih učinaka raste. U slučaju neučinkovitosti terapije te za liječenje srednje jake boli koriste se slabi opioidi (tramadol, kodein, dihidrokodein...). Treći stupanj ljestvice čine jaki opioidi (morfin,

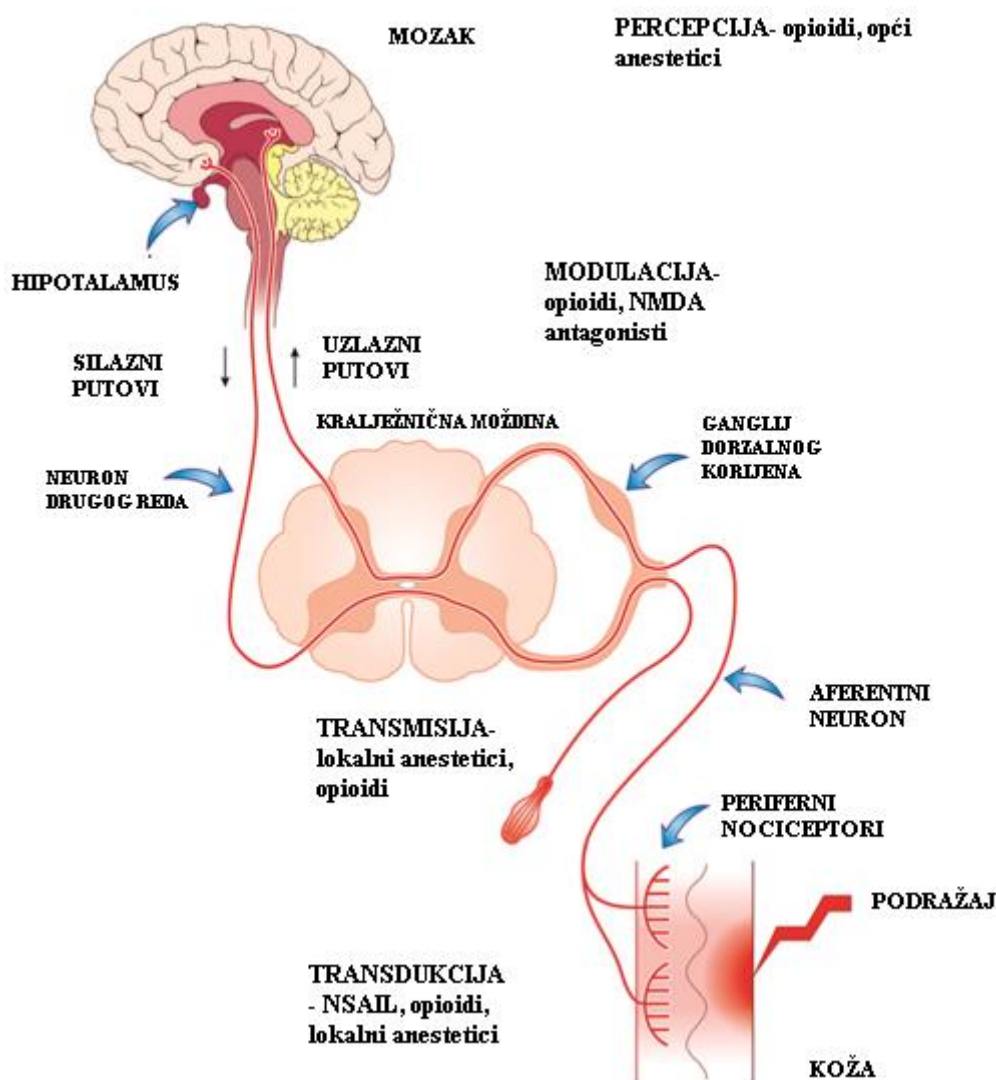


buprenorfin, oksikodon, fentanil...) koji se koriste za liječenje jake boli, a morfin se smatra zlatnim standardom. Opioidi nemaju učinak „stropa“ i koriste se za potpuno uklanjanje boli, ali mogu uzrokovati ozbiljne nuspojave pa je njihova upotreba ograničena. Također, terapijski učinak može se postići i kombinacijom neopioidnog analgetika i slabog opioida te neopioidnog analgetika i jakog opioida. Adjuvantni analgetici (antidepresivi, antiepileptici, kortikosteroidi, lokalni anestetici...) mogu se dodati svakom stupnju „trostupanjske“ ljestvice (Knaggs i Hobbs, 2012).



**Slika 6.** Trostupanjska ljestvica za propisivanje analgetika (preuzeto i prilagođeno prema [www.teachmesurgery.com/perioperative/general-complications/pain](http://www.teachmesurgery.com/perioperative/general-complications/pain)).

Kod mnogih bolnih kroničnih stanja klasični analgetici nisu djelotvorni pa se koriste drugi lijekovi koji primarno nisu analgetici, a to su lokalni anestetici, antiepileptici, antidepresivi, NMDA antagonisti, kortikosteroidi. Oni utječu na nastanak i provođenje bolnih impulsa na periferiji i u SŽS-u te na taj način stabiliziraju funkciju nociceptora i drugih neurona. Također, sve češće su kod liječenja boli zastupljene kombinacije više lijekova različitih mehanizama i mjesta djelovanja, ali kontinuirano se, usprkos brojnim izazovima, istražuju i novi lijekovi (Bach-Rojecky, 2006).



**Slika 7.** Mjesta djelovanja različitih skupina lijekova u bolnom putu (preuzeto i prilagođeno prema Dureja i sur., (2017) uz dopuštenje izdavača).

Današnje smjernice (primjerice, britanske NICE (eng. *National Institute for Health and Clinical Excellence*) za liječenje blage do umjerene akutne boli podijeljene su u 5 koraka. Prva tri koraka uključuju domenu samoliječenja. Preporuke su da se liječenje započinje paracetamolom. Doza se povećava prije nego što se zamijeni s drugim analgetikom (maksimalna dnevna doza je 4 g, 1 g četiri puta dnevno). Drugi korak uključuje nisku dozu ibuprofena, 400 mg tri puta dnevno. Treći korak čini kombinacija paracetamola (1 g) koji se dodaje niskoj dozi ibuprofena (ako pacijent ne podnosi NSAIL, tada se paracetamol dodaje blagom opioidu, ali to više ne pripada

u domenu samoliječenja). Četvrti korak čini paracetamol (1 g) koji se nastavlja, a ibuprofen se zamjenjuje s nekim drugim alternativnim NSAIL (npr. naproksenom 250-500 mg). Tek je peti korak liječenja uvođenje pune terapijske doze slabog opioida kao dodatak na punu dozu paracetamola i/ili NSAIL. Nociceptivnu bol pacijent može uspješno rješavati samostalno, a neuropatsku bol, koja se može razviti ako nociceptivna bol nije uspješno liječena i traje duže od 3 mjeseca, liječi liječnik te mogu biti uključeni i lijekovi iz drugih farmakoterapijskih skupina (adjuvantni analgetici) (Youssef, 2019).

Smjernice za liječenje boli u Hrvatskoj donosi Hrvatsko društvo za liječenje boli (HDLB) koje je član IASP-a. Postoje četiri tipa smjernica HDLB-a, a to su smjernice za liječenje akutne boli, karcinomske boli, neuropatske boli i smjernice za liječenje kronične nekarcinomske boli. U svim tim smjernicama spominje se i naveden je princip multimodalne terapije navedenih vrsta boli ([www.hdlb.org/publikacije/publikacije-za-zdravstvene-djelatnike/smjernice-hrvatskog-drustva-za-lijecenje-boli](http://www.hdlb.org/publikacije/publikacije-za-zdravstvene-djelatnike/smjernice-hrvatskog-drustva-za-lijecenje-boli)).

#### **4.5. ANALGETICI I SKUPINE ANALGETIKA**

Analgetici su skupina lijekova koja se koristi za liječenje boli jer dovode do smanjenja bolnog osjeta, a pritom ne djeluju na svijest. Razlikuju se prema mehanizmu i mjestu djelovanja, farmakokinetičkim karakteristikama, farmaceutskim oblicima u kojima se primjenjuju te po profilu nuspojava i riziku toksičnosti.

Neopioidni analgetici su prvi izbor liječenja blage do umjerene boli te se koriste za liječenje akutne, kronične i nociceptivne boli. Dije se na nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL) i druge neopioidne analgetike poput paracetamola i metamizola (Mimica Matanović, 2014).

Nazivaju se i perifernim analgeticima jer djeluju na perifernim nociceptorima (u tkivu), međutim, značajan doprinos ukupnom analgetskom učinku daje i njihovo djelovanje u SŽS-u. Dije se na derivate propionske kiseline (ibuprofen, (deks)ketoprofen, naproksen), derivate octene kiseline (diklofenak, indometacin, acemetacin), acetilsalicilnu kiselinu (ASK), aminofenole (paracetamol), oksikame (piroksikam, meloksikam, tenoksikam), koxibe (celekoksib, etorikoksib) i pirazolone (metamizol) ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

Opioidni analgetici koriste se za liječenje umjerene do jake boli, za liječenje bolnih polineuralgija, nekih kroničnih i karcinomskih boli, a temeljni su lijekovi u liječenju akutne

postoperativne boli. Oni su sistemski analgetici, a djeluju na način da blokiraju prijenos bolnog podražaja od periferije do mozga te smanjuju i mijenjaju percepciju boli. Osim podjele na slabe i jake opioide, dijele se na prave agoniste (morfin, kodein, tramadol, tapentadol, fentanil, metadon, oksikodon), parcijalne agoniste (buprenorfin), te agoniste-antagoniste (pentazocin) opioidnih receptora (Majerić-Kogler, 2014; [www.hdlb.org/wp-content/uploads/2013/01/Bol-glasilo-br-6-2013.pdf](http://www.hdlb.org/wp-content/uploads/2013/01/Bol-glasilo-br-6-2013.pdf)).

Opioidi smanjuju osjetnu i emocionalnu komponentu boli, dok NSAIL najviše utječu samo na osjetnu komponentu boli.

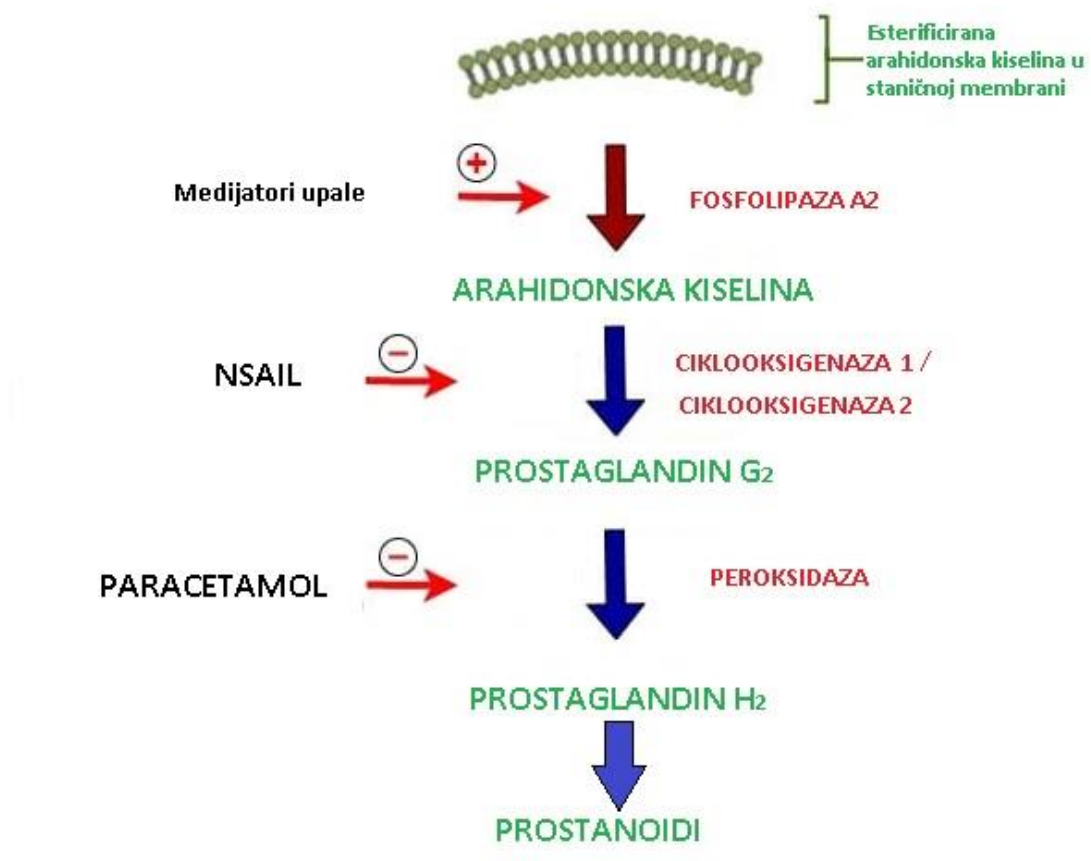
#### **4.5.1. NSAIL**

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL) najčešće su korišteni bezreceptni lijekovi u svijetu koji imaju analgetsko, protuupalno i antipiretičko djelovanje. Djeluju na periferiji, iako mogu prijeći krvno-moždanu barijeru i djelovati na razini kralježničke moždine i mozga. Primarno smanjuju perifernu, a posljedično i središnju senzitivaciju u nociceptivnom putu. Dijele se na neselektivne i selektivne inhibitore enzima ciklooksigenaze (COX).

Glavni mehanizam djelovanja ovih lijekova je inhibicija COX (prostaglandin-endoperoksid sintaza), enzima koji sudjeluju u nastanku prostanoida (prostaglandina), medijatora upale i boli. Postoje dva glavna izoenzima COX, a to su ciklooksigenaza 1 (COX-1) i ciklooksigenaza 2 (COX-2). COX-1 vezana je uz endoplazmatski retikul, konstitutivno je prisutna u endotelnim stanicama, monocitima, trombocitima, renalnim sabirnim kanalčićima te sudjeluje u sintezi prostanoida koji imaju važnu ulogu u brojnim fiziološkim procesima. Doprinosi zaštite sluznice želuca, utječe na agregaciju trombocita te je važna kod regulacije protoka krvi kroz bubreg. COX-2 vezana je uz nuklearnu membranu, ima konstitutivnu ulogu u renalnoj fiziologiji, endotelu krvnih žila, reprodukciji, a inducibilna je u monocitima, makrofagima, vaskularnom endotelu. Induktori COX-2 su proupalni faktori (npr. interleukini, faktor rasta), a u upaljenom tkivu dovodi do sinteze proupalnih prostanoida (Bach-Rojecky i sur, 2019). O COX-3 izoformi enzima kod ljudi, koja je izolirana kod pasa, ne zna se mnogo, premda se pretpostavlja da je prisutna u SŽS-u te da nastaje posttranslacijskim modifikacijama nakon transkripcije COX-1 gena.

Glavni prekursor u nastanku prostanoida je arahidonska kiselina. Arahidonska kiselina je ugrađena u stanične membrane kao fosfolipidni ester, a djelovanjem upalnih medijatora i

enzima fosfolipaze A2 dolazi do njenog oslobađanja te postaje supstrat za COX-1 i COX-2. Prvo nastaje nestabilan međuprodukt prostaglandin G<sub>2</sub> (PGG<sub>2</sub>) kao posljedica ciklooksigenazne aktivnosti COX enzima, koji se uslijed peroksidaznog djelovanja COX u drugom koraku reducira u stabilniji prostaglandin H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>). Iz PGH<sub>2</sub> u stanicama djelovanjem tkivno selektivnih prostaglandin-sintaza nastaju prostaglandini (PGE<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub>, PGI<sub>2</sub>), te tromboksan A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) koji imaju različite tkivno specifične učinke (Slika 8.) (Bacchi i sur., 2012).



**Slika 8.** Nastajanje prostanoida iz arahidonske kiseline i mjesta djelovanja nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL) i paracetamola.

U upaljenom tkivu upalni medijatori PGE<sub>2</sub> i PGI<sub>2</sub>, većinom nastali djelovanjem COX-2, vežu se za specifične receptore na membrani i dovode do porasta osjetljivosti nociceptora za ostale upalne medijatore (oni su pojačivači učinaka drugih medijatora upale) i tako dovode do periferne senzitivacije i hiperalgezije, a sama COX-2 sudjeluje u nastanku i središnje senzitivacije. Oni dovode i do vazodilatacije te pridonose stvaranju edema, povećavaju protok

krvi i vaskularnu permeabilnost. Porast razine PGE<sub>2</sub> dovodi do porasta temperature jer djeluje na neurone hipotalamusa koji su odgovorni za termoregulaciju. PGE<sub>2</sub> (u njegov nastanak uključena je COX-1) štiti sluznicu gastrointestinalnog trakta (GIT), ali je bitan i za renalnu regulaciju krvnog tlaka (u nastanak uključene i COX-1 i COX-2), a T<sub>X</sub>A<sub>2</sub> (u nastanak uključena COX-1) potiče agregaciju trombocita (Ricciotti i Fitzgerald, 2011).

NSAIL, osim ASK, djeluju na način da kompetitivno i reverzibilno sprječavaju vezanje arahidonske kiseline u katalitičko mjesto COX. Svi lijekovi inhibiraju COX-2, a razlikuju se u tome koliko inhibiraju COX-1 (Tablica 1.).

**Tablica 1.** Selektivnost NSAIL prema COX-1 i COX-2 (preuzeto i prilagođeno prema [www.practicalpainmanagement.com/treatments/pharmacological/non-opioids/ask-expert-which-nsaids-are-most-selective-cox-1-cox-2](http://www.practicalpainmanagement.com/treatments/pharmacological/non-opioids/ask-expert-which-nsaids-are-most-selective-cox-1-cox-2)).

SELEKTIVNIJI ZA COX-1	NESELEKTIVNI	5-50 PUTA SELEKTIVNIJI ZA COX-2	>50 PUTA SELEKTIVNIJI ZA COX-2
Acetilsalicilna kiselina Indometacin Ketorolak Ketoprofen Naproksen Piroksikam	Ibuprofen	Celekoksib Diklofenak Meloksikam	Etorikoksib Lumirakoksib
Rizik gastrointestinalnih nuspojava ←		→ Rizik kardiovaskularnih nuspojava	

S obzirom da lijekovi neselektivno inhibiraju COX, javljaju se brojne nuspojave koje su ponajprije vezane za gastrointestinalni trakt, kardiovaskularni sustav (prvenstveno selektivni COX-2 inhibitori) i bubrege. Nuspojave su vezane uz kroničnu upotrebu lijekova, starije bolesnike, rizične bolesnike s komorbiditetima i interakcije NSAIL s drugim lijekovima. Premda su rizici štetnih učinaka vezani uz dozu i trajanje primjene, nekada i uobičajne doze mogu dovesti do štetnih učinaka. Gastrointestinalne nuspojave posljedica su inhibicije COX-1 i smanjenog stvaranja prostaglandina u GIT-u, a uključuju gastritis, dispepsiju, peptičku ulceraciju i gastrointestinalno krvarenje. U bubrezima može doći do zatajivanja bubrega zbog inhibicije COX-2 i nedostatka prostaglandina bitnih za održavanje perfuzije bubrega krvlju te do nefritičkog sindroma, hiperkalijemije, edema, a mogu smanjiti i učinkovitost terapije antihipertenzivima. Zbog inhibicije COX-1 u trombocitima, može se inhibirati njihova

aktivacija i povećati rizik od krvarenja. No, kratkotrajno liječenje akutne boli niskim dozama NSAIL neće povećati rizik od kardiovaskularnih incidenata. Zbog inhibicije sinteze prostaciklina i COX-2 može doći do infarkta miokarda, hipertenzije, moždanog udara, srčanog zatajenja, tromboze, a trudnice ih ne smiju koristiti u posljednjem tromjesečju jer kod fetusa dovode do kardiopulmonarne toksičnosti (s preranim zatvaranjem ductus arteriosusa i plućne hipertenzije) i poremećaja bubrežne funkcije, a kod majke mogu dovesti do inhibicije kontrakcija maternice i mogu produljiti vrijeme krvarenja (Vađunec i Bach-Rojecky, 2021).

Iako se NSAIL uglavnom koriste samostalno kao monokomponentni pripravci, sve se više istražuju njihove kombinacije s drugim lijekovima (paracetamolom, opioidnim analgeticima i adjuvantnim analgeticima).

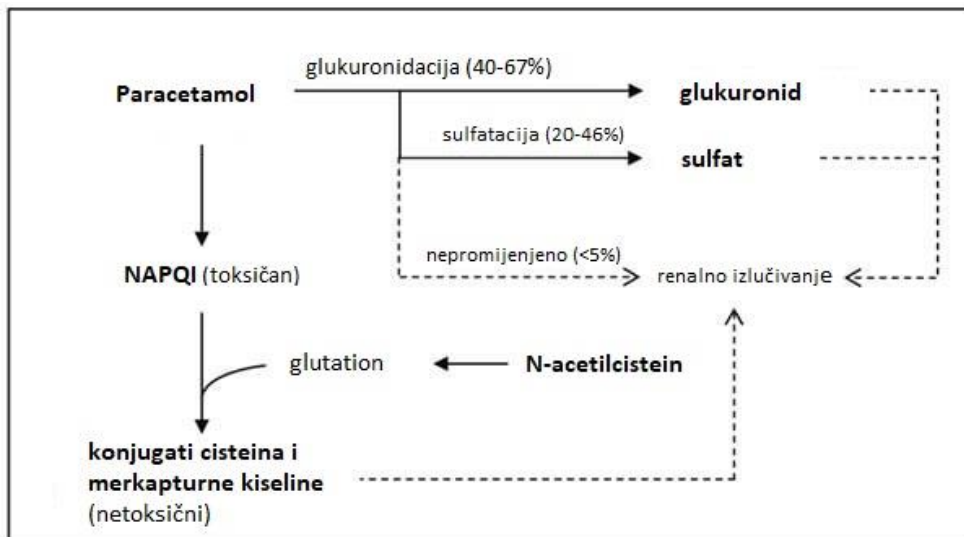
#### **4.5.2. PARACETAMOL**

Paracetamol (acetaminofen) je lijek prvog izbora za liječenje blage do umjerene boli zbog sigurnosti, učinkovitosti i niske cijene. Koristi se diljem svijeta kao bezreceptni lijek, sam ili u kombinacijama, a primjena je poznata preko više od 100 godina. Koristi se kao lijek izbora kod djece (uz ibuprofen), trudnica, ali i ostalih dobnih skupina kod kojih je primjena NSAIL rizična. Paracetamol je analgetik i antipiretik sa slabom protuupalnom aktivnošću, za razliku od drugih NSAIL, pa čini zasebnu skupinu neopiodnih analgetika. Prvenstveno djeluje središnje inhibirajući središnju COX (peroksidaznu aktivnost i nastajanje PGH<sub>2</sub>), dok je periferna COX slabije osjetljiva na njegovo djelovanje. Upravo to slabije djelovanje na periferiji povezuje se s manje izraženih štetnih kardiovaskularnih, gastrointestinalnih i renalnih učinaka. On dakle inhibira peroksidaznu funkciju COX i mijeloperoksidaza s time da selektivnije inhibira COX-2, a COX-1 inhibira u stanicama s niskom razinom peroksida. Antipiretičko djelovanje posljedica je djelovanja na centar za regulaciju temperature u hipotalamusu prilikom čega dolazi do periferne vazodilatacije i smanjenja temperature, a slabo protuupalno djelovanje javlja se zbog visoke razine peroksida u upaljenom tkivu koji smanjuju COX-inhibitornu aktivnost paracetamola. Uz to, na periferiji na mjestu upale blokira bradikininske receptore na koje se veže bradikinin koji je jedan od najvažnijih stimulatora osjeta boli. Metabolizira se u jetri i može dovesti do oštećenja stanica jetre (hepatotoksičnosti) ako se primjenjuje u visokim dozama (više od 10 g). Maksimalna dnevna doza iznosi 4 g, a lijek se često i sve više kombinira

s NSAIL (ibuprofenom) i opioidima (kodeinom, tramadolom) kojima pojačava učinak (Graham i sur., 2013; Klotz, 2012; Kis i sur., 2005).

Druga uloga paracetamola je inhibicija nastajanja prostaglandina iz endokanabinoida u mozgu, jetri i plućima. Uz to, njegov aktivni metabolit AM-404 aktivira i kanabinoidne CB1 receptore te dovodi do porasta endogenih kanabinoida koji djeluju analgetski.

Hepatotoksičnost je posljedica djelovanja toksičnog metabolita paracetamola, N-acetil-p-benzokinonimina (NAPQI). U jetri se prvenstveno stvaraju inaktivni metaboliti paracetamola konjugacijama s glukuronskom ili sa sulfatnom kiselinom, dok se manja količina lijeka (5-10 %) metabolizira djelovanjem CYP enzima u međuprodukt NAPQI (Slika 9.). NAPQI se brzo konjugira s glutationom i izluči urinom, no pri uzimanju visokih doza dolazi do zasićenja puta konjugacija s kiselinama te se sve više paracetamola metabolizira putem CYP enzima i količina toksičnog NAPQI u hepatocitima raste. Kada ponestane glutatona, NAPQI se počinje vezati za proteine stanice jetre te dolazi do nekroze hepatocita. Antidot kod trovanja paracetamolom je N-acetilcistein koji je donor tiolne skupine te se mora primijeniti unutar 8-16 sati od primjene prevelike doze lijeka (Mimica Matanović, 2014).



**Slika 9.** Metabolizam paracetamola (preuzeto i prilagođeno prema <https://www.districtgazette.com.au/2019/03/26/how-does-too-much-paracetamol-cause-liver-toxicity>)



### 4.5.3. OPIOIDI

Opioidi (opioidni analgetici, opijati, narkoanalgetici) naziv je za jednu od najstarijih skupina lijekova. Opij, smola dobivena zarezivanjem nezrelih čaški maka (*Papaver somniferum*, *Papaveraceae*) počeo se koristiti prije 2000 godina za uklanjanje boli, ali i sredstvo za uživanje. Najvažniji sastojak opija je alkaloid morfin koji se tek u 19. stoljeću nakon provedene izolacije iz opija počeo koristiti kao analgetik, a danas je još uvijek jedan od najjačih lijekova za liječenje boli. Danas na tržištu postoje različite strukturno slične, ali i brojne različite molekule sintetskog porijekla sličnog farmakološkog profila morfinu. Opioidi se koriste za liječenje umjereno jake do jake boli, najčešće za liječenje kronične (najviše karcinomske) boli, ali i za ublažavanje postoperacijskih bolova.

Danas se često zlorabljavaju i pretjerano propisuju, što je dovelo i do pojave opioidne krize, kako je opisano u prethodnom tekstu. Uzrokuju brojne periferne i središnje neželjene učinke, a razvoj tolerancije i ovisnosti karakteristika je svih lijekova iz skupine. Prilikom primjene opioidnih analgetika, važno je propisivati učinkovite doze, prilagođavati ih potrebama pacijenta, tretirati nuspojave te spriječiti zlorabu lijekova koja uključuje neracionalnu i neopravdanu primjenu lijekova u previsokim dozama tijekom predugog razdoblja za bol koja se može uspješno liječiti i blažim analgeticima.

Endogeni opioidni sustav ima važnu ulogu u regulaciji prijenosa bolnog signala. Naime, neuroni SŽS-u luče opioidne peptide (endorfine, enkefaline i dinorfine), neurotransmitore koji djeluju kao endogeni analgetici te se vežu za opioidne receptore koji su ujedno glavna mjesta djelovanja egzogenih opioida (opioidnih analgetika), koji oponašaju djelovanje prirodno prisutnih opioidnih peptida. Opioidi djeluju na tri mjesta u organizmu, a to su periferija, kralježnička moždina i mozak. Na periferiji inhibiraju perifernu senzitivaciju, spinalno dovode do inhibicije transmisije boli, a supraspinalno su aktivatori silaznih inhibitornih putova. Aktivacijom opioidnih receptora inhibira se prijenos signala iz periferije u središnji živčani sustav te smanjuju i mijenjaju percepciju boli. Dakle, smanjuju lučenje ekscitacijskih neurotransmitora i podražljivost sekundarnog neurona dorzalnog roga kralježničke moždine, a u mozgu pojačavaju silaznu inhibiciju te na taj način doprinose modulaciji bolnog impulsa (Bach-Rojecky i sur., 2019).

Opioidni receptori nalaze se u perifernim tkivima i u SŽS-u. U SŽS-u ih ima najviše u leđnoj moždini, moždanom deblu i limbičkom sustavu (Knaggs i Hobbs, 2012).

Postoje tri vrste opioidnih receptora koji su različito distribuirani u organizmu te posjeduju i djelomično različite fiziološke učinke. To su mi ( $\mu$ ), kapa ( $\kappa$ ) i delta ( $\delta$ ) receptori. Glavni receptori odgovorni za analgeziju su  $\mu$ -opioidni receptori. Oni su odgovorni i za euforiju, ali i za nuspojave, kao što su respiracijska depresija, konstipacija, mučnina, tolerancija i ovisnost.  $\delta$ -receptori odgovorni su za analgeziju, oslobađanje neurotransmitora, ali i sniženje konvulzivnog praga, konstipaciju te posreduju anksiolitički učinak, dok su  $\kappa$ -opioidni receptori predmet istraživanja jer ne dovode do ovisnosti, ali posreduju analgeziju i imaju manje izražene nuspojave (respiratorna depresija, disforija, sedacija, halucinacije) (Stein 2016; Jukić i sur., 2014).

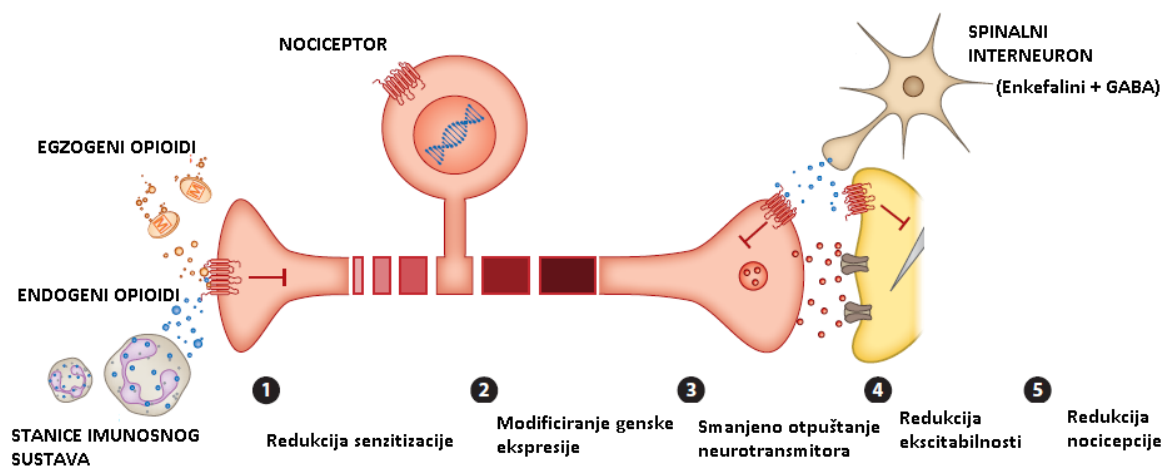
Endogeni opioidi, kao i opioidni analgetici, ne vežu se jednakim afinitetom za sve opioidne receptore. Endorfini imaju najjači afinitet za  $\mu$ -receptore, enkefalini za  $\delta$ -receptore, a dinorfini za  $\kappa$ -receptore. Afinitet i učinci endogenih opioidnih peptida prikazani su u Tablici 2.

**Tablica 2.** Afinitet i učinci endogenih opioidnih peptida i opioidnih receptora.

RECEPTORI	AFINITET ENDOGENIH OPIOIDA	NEKI UČINCI
$\delta$	enkefalini > endorfini = dinorfini	analgezija, respiratorna depresija, konstipacija, konvulzije
$\kappa$	dinorfini >> endorfini = enkefalini	analgezija, manje izražene nuspojave (disforija, sedacija...)
$\mu$	endorfini > enkefalini > dinorfini	analgezija, ovisnost, tolerancija, euforija, respiratorna depresija, konstipacija, mučnina

Opioidni receptori su receptori spregnuti s G-proteinima koji prenose signale od površine stanice do ionskih kanala preko G-proteina. Vezanjem liganda za receptor dolazi do konformacijske promjene receptora te aktivacije unutarstanično vezanog G-proteina koji je zadužen za daljnji prijenos signala.  $G_i$ -protein djeluje na način da blokira adenil-ciklazu ( $\alpha$ -G1 podjedinica) te aktivira o G-proteinu ovisne kalijeve ionske kanale na postsinaptičkim neuronima s posljedičnom hiperpolarizacijom stanice. Izravnim vezanjem  $\beta\gamma$  dimera zatvara se N-tip kalcijevih kanala na završecima presinaptičkih neurona, s posljedičnom smanjenom

egzocitozom ekscitatornih neurotransmitora (Bach-Rojecky i sur., 2019). Ukupni učinak opioida na nocicepciju u kralješničkoj moždini je otežani prijenos bolnih signala uslijed smanjenog otpuštanja neurotransmitora i hiperpolarizacije sekundarnog neurona. Na periferiji opioidi inhibicijom kalcijevog kanala i o kalciju ovisnog otpuštanja proupalnih tvari (npr. tvar P) djeluju protuupalno. Supraspinalno djeluju na način da pojačavaju djelovanje silaznih putova inhibirajući inhibitorno djelovanje GABA-e na silazne „analgetske“ neurone (Stein, 1995).



**Slika 10.** Utjecaj opioida na nociceptivnu signalizaciju (preuzeto i prilagođeno prema Corder i sur., 2018).

Opioidi se dijele prema farmakodinamskim i kemijskim svojstvima. S obzirom da se lijekovi različitim afinitetima vežu za opioidne receptore, mogu biti agonisti (morfin, oksikodon, tramadol, fentanil, kodein, metadon, heroin), parcijalni agonisti/antagonisti (pentazocin, buprenorfin, nalorfin) i antagonisti (nalokson i naltrekson - koriste se za liječenje nuspojava ostalih opioida ili kao antidoti uslijed predoziranja). Prema kemijskim svojstvima dijele se na analoge morfina, odnosno lijekove koji su strukturno slični morfinu, a u tu skupinu spadaju morfin, heroin, kodein, nalorfin i nalokson. Drugu skupinu čine sintetski derivati, odnosno lijekovi koji su strukturno različiti od morfina, a to su lijekovi iz skupine fenilpiperidina (fentanil, sufentanil, meperidin), iz skupine metadona (metadon, dekstropropoksifen) i iz skupine benzomofrina (pentazocin). Treću skupinu opioida čine semisintetski derivati tebaina (buprenorfin) (Mimica Matanović, 2014).

Iako su opioidni analgetici od velike važnosti, ako se dugo i nepropisano koriste mogu dovesti do razvoja tolerancije i ovisnosti, s izraženim simptomima sindroma ustezanja uslijed naglog

prestanka primjene. Do razvoja tolerancije dolazi zbog desenzitizacije receptora, a u pozadini razvoja ovisnosti su brojni i vrlo kompleksni mehanizmi. Tolerancija se razvija češće od ovisnosti te je prilikom prestanka primjene potrebno postepeno smanjivati dozu opioidnih analgetika kako ne bi došlo do sindroma ustezanja (Mimica Matanović, 2014).

Pozitivne strane primjene opioida su snažna analgezija jer utječu na emocionalnu i osjetilnu komponentu boli, izazivaju ugodan osjećaj i smanjuju tjeskobu (dovode do euforije, iako mogu dovesti i do disforije), suprimiraju refleks kašlja (najviše kodein) te reguliraju tjelesnu temperaturu. No, neželjeni učinci su dosta česti, a među njima je najznačajnija depresija disanja do koje dolazi zbog inhibicije centra za disanje u produženoj moždini. Dovode i do sedacije, mioze, rigidnosti trupa (što može dovesti do smetnji disanja), mučnine i povraćanja (jer aktiviraju kemoreptorsku okidačku zonu), bradikardije, tahikardije, smanjenja bubrežne funkcije i pruritisa (zbog izravnog otpuštanja histamina). Uz depresiju disanja, vrlo značajna nuspojava je konstipacija do koje dolazi jer je velika distribucija opioidnih receptora u probavnom traktu, pa uslijed njihove stimulacije dolazi do smanjenja peristaltike, tonus glatkih mišića crijeva je povišen pa se usporava prolazak fekalne mase i raste reapsorpcija vode (Bach-Rojecky i sur., 2019; Mimica Matanović, 2014).

Većina opioida ima samo jednu metu u organizmu na koju djeluju, odnosno oni su monomodalni. Ipak, izuzetak su tramadol i tapendatol koji su analgetici s višestrukim mehanizmima djelovanja, odnosno složenim farmakodinamskim profilom.

Tramadol je slabi/srednje jaki opioidni analgetik koji svoje učinke ostvaruje različitim mehanizmima djelovanja. Niskim afinitetom veže se za opioidne receptore, a za razliku od morfina i kodeina, inhibira i ponovnu pohranu serotonina i noradrenalina na razini kralješničke moždine. Svaki od ova dva učinka zasebno je preslab da bi objasnio analgetsko djelovanje tramadola pa je dokazano da oba mehanizma istovremeno doprinose analgeziji. Ima manje izražene negativne učinke. Jedan enantiomer ima veći afinitet za  $\mu$ -opioidne receptore i serotoninski prijenosni protein, a drugi za prijenosni protein noradrenalina. Inhibicijom tih prijenosnih proteina povećavaju se koncentracije serotonina i noradrenalina u sinapsama dorzalnog roga kralješničke moždine čime se modulira prijenos bolnog signala na spinalnoj razini. O-desmetil metabolit tramadola odgovoran je za njegov opioidni učinak budući da ima do 200 x veći afinitet prema opioidnom receptoru od glavnog lijeka. Tapentadol je lijek koji se s većim afinitetom od tamadola veže na  $\mu$ -opioidne receptore, a djeluje i inhibirajući ponovnu pohranu noradrenalina u kralješničkoj moždini. Ova kombinacija kod tapentadola rezultira

sinergističkim ublažavanjem boli i manjim profilom nuspojava u odnosu na tramadol (Raffa i sur., 2012).

#### **4.6. LOKALNI ANESTETICI**

Lokalni anestetici su pomoćni analgetici koji blokiraju prijenos podražaja duž živčanih vlakana i tako dolazi do djelomičnog ili potpunog gubitka motoričke i senzoričke funkcije. Izazivaju gubitak osjetljivosti onog dijela tijela u čijoj blizini se injiciraju. Djeluju na način da se vežu za otvorene i inaktivne, o naponu ovisne natrijeve ionske kanale smještene na membranama živčanih vlakana te sprječavaju ulazak natrija u stanicu. Na taj način smanjuju val depolarizacije i nastanak akcijskih potencijala, odnosno bolnih podražaja. Također, mogu inaktivirati kalijeve i kalcijeve kanale na neuronskim i drugim staničnim membranama ako se koriste u dovoljno visokim koncentracijama. Dije se na kratkodjelujuće, od kojih je najpoznatiji lidokain i dugodjelujuće, od kojih se koriste bupivakain, ropivakain i levobupivakain. Glavna nuspojava koja se veže uz lokalne anestetike je kardiotsičnost koja je najizraženija kod bupivakaina, a najmanje kod levobupivakaina (Keros i Majerić-Kogler, 2003).

Korištenjem regionalne anestezije za blokadu perifernih ili centralnih živaca, može se smanjiti ili eliminirati potreba za korištenjem opioida u liječenju jake boli. Kontinuiranu infuziju lokalnih anestetika treba koristiti kod pacijenata kojima je potrebna produljena analgezija, a koji su u opasnosti od predoziranja lokalnim anestetikom i kod kojih motorna funkcija treba biti očuvana. Pokazalo se da su ostale prednosti kontinuiranog živčanog bloka ranije otpuštanje iz bolnice i smanjeno korištenje bolničkih usluga, smanjen rizik od mučnine i povraćanja i drugih o dozi-ovisnih nuspojava primjene visokih doza opioida, te poboljšanje zadovoljstva pacijenata (Wardhan i Chelly, 2017).

#### **4.7. ADJUVANTNI ANALGETICI**

Adjuvantni analgetici su svi lijekovi kojima primarna uloga nije liječenje boli nego djeluju kao analgetici u određenim stanjima. Neke vrste boli su neučinkovito liječene pa se klasičnim analgeticima dodaju pomoćni analgetici kako bi zajedno bolje kontrolirali bol. Najviše se ispituju u kombinacijama kod postoperativnih boli, a u ovu skupinu lijekova spadaju, osim

prethodno navedenih lokalnih anestetika, antiepileptici, antidepresivi, kortikosteroidi i blokatori NMDA receptora.

Antiepileptici su lijekovi koji se koriste kao adjuvantni analgetici uglavnom kod neuropatskih boli, a najčešće korišteni su pregabalin, gabapentin, karbamazepin i topiramat. Kod nastanka bolnog impulsa važnu ulogu imaju natrijevi i kalcijevi ioni. Ulaskom natrija u stanicu ona se depolarizira, a ulaskom kalcija dolazi do lučenja neurotransmitora. Antiepileptici su inhibitori natrijevih i kalcijevih kanala.

Gabanoidi - pregabalin i gabapentin su antikonvulzivi, ali i neuromodulatori jer smanjuju neuralnu ekscitabilnost inhibirajući  $\alpha$ -2- $\delta$  podjedinice kalcijevog kanala na presinaptičkom aksonu i tako inhibiraju ulazak kalcija u presinaptički neuron, a posljedično dolazi do smanjenog oslobađanja glutamata, serotonina, noradrenalina, dopamina i tvari P u sinapsu, što je uzrok antikonvulzivnog i analgetskog djelovanja. Gabapentin se koristi za liječenje kronične neuropatske boli, a pokazao je učinkovitost i tijekom perioperativnog razdoblja – umanjio je bol i smanjio korištenje opioida nakon mastektomije, histerektomije te operativnih zahvata na kralježnici. Za pregabalin (analog GABA-e) utvrđeno je da smanjuje postoperativnu uporabu morfina nakon laparoskopske kolecistektomije, estetske operacije grudi i operacije zamjene kuka, no u samo dva od četiri slučaja dokazano je poboljšanje analgezije. Primjena ovih lijekova u multimodalnoj terapiji boli još se istražuje. Klonazepam je agonist receptora GABA-A, blokira natrijeve kanale, ali djeluje i presinaptički te dovodi do inhibicije sinaptičke transmisije i pojačava struju kalija preko kanala ovisnih o naponu (Helander i sur., 2017; Wardhan i Chelly, 2017).

Antidepresivi su lijekovi koji se koriste za liječenje depresije koja se javlja zbog kronične perzistirajuće boli te se koriste kod liječenja vrlo jake nociceptivne i neuropatske boli. Analgetski učinak posljedica je stabilizacije membrana neurona te blokade ponovne pohrane serotonina i noradrenalina pri čemu raste njihova razina u sinapsama, odnosno pojačava se aktivacija descendntnih inhibitornih neurona. Najčešće se koriste triciklički antidepresivi (amitriptilin), inhibitori ponovne pohrane serotonina te inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (duloksetin, venlafaksin) (Saulino i Aversa, 2016).

Duloksetin je inhibitor ponovne pohrane serotonina i noradrenalina koji blokira naponom regulirane natrijeve kanale, a koristi se i kod akutne postoperativne boli. Njegovo korištenje za liječenje postoperativne boli dovelo je do smanjenja potrebe za morfinom, no nužna su daljnja istraživanja (Helander i sur., 2017).

Kortikosteroidi se koriste zbog svojih protuupalnih učinaka, smanjuju edem okolnog tkiva i spontanu živčanu depolarizaciju. Deksametazon je glukokortikoid koji aktivira nuklearne glukokortikoidne receptore smanjujući transkripciju gena za proupalne, a potičući transkripciju gena za protuupalne tvari. Inhibira i učinke proupalnog transkripcijskog faktora  $\kappa$ B. Istražuje se za kontrolu boli u perioperativnom razdoblju, a pokazuje i antiemetičko djelovanje (Helander i sur., 2017).

Blokatori N-metil-D-aspartat (NMDA) glutamatnog receptora također igraju važnu ulogu u kontroli boli. U tu skupinu spadaju ketamin, magnezij, metadon, ali i deksametazon. NMDA receptor važan je kod razvoja središnje senzitivacije koja dovodi do razvoja kronične i/ili neuropatske boli. Vezanjem glutamata na NMDA receptore dolazi do brzog učinka uslijed ulaska struje kationa u stanicu, ali i odgođenih učinaka vezanih za promjene transkripcije gena, primjerice do porasta genske ekspresije za proupalne citokine koji vode do središnje senzitivacije, opioidima inducirane hiperalgezije i opioidne tolerancije. Blokadom tog receptora glutamat ne ostvaruje svoje učinke te se smanjuje mogućnost nastanka središnje senzitivacije što je važno za prevenciju i liječenje kronične, ali i postoperativne boli. Ketamin se pokazao najuspješnijim tijekom perioperativnog razdoblja. Ketamin sam ili dodan morfinu/hidromorfonu pokazao je blago poboljšanje postoperativne analgezije uz smanjenje potrebe za opioidima te je smanjio postoperativnu mučninu i povraćanje. Primijenjen kao intravenski (i.v.) bolus prije zahvata, a zatim kao kontinuirana infuzija, predstavlja učinkovitu opciju za kontrolu postoperativne boli (Wardhan i Chelly, 2017).

#### **4.8. MULTIMODALNI PRISTUP LIJEČENJU BOLI**

Svi prethodno opisani lijekovi za liječenje boli imaju uglavnom jedan dominantan mehanizam djelovanja na bol te kao najviše istraživani i najlakše dostupni, najzastupljeniji su u liječenju boli različitog uzroka. Oni blokiraju prijenos bolnih podražaja inhibirajući enzime važne za sintezu proupalnih medijatora npr. COX (NSAIL) ili POX (paracetamol), vežu se za opioidne receptore (opioidi), blokiraju natrijeve ionske kanale (lokalni anestetici), inhibiraju i natrijeve i kalcijeve kanale (antiepileptici), inhibiraju ponovnu pohranu serotonina i noradrenalina (antidepresivi), inhibiraju nastanak proupalnih medijatora inhibicijom NMDA glutamatnih receptora (deksametazon, ketamin). Svi ti lijekovi imaju i neke štetne učinke na organizam, ne djeluju jednako kod svih pacijenata i na sve vrste boli te često ne snize intenzitet boli na željenu

razinu. Uglavnom zbog svojih nuspojava ovisnih o dozi monomodalni analgetici ne mogu postići željene terapijske ishode (Raffa i sur., 2012). Monomodalni analgetici počeli su se istraživati u kombinacijama za efikasnije liječenje boli prije nekoliko desetljeća, a danas na tržištu postoji nekoliko kombinacija lijekova u bezreptonom režimu izdavanja za samoliječenje blage do umjerene boli, te onih koje se propisuju na liječnički recept.

Pacijentu koji pati od boli nastoji se primjenom analgetika maksimalno ublažiti i/ili ukloniti bol i patnja, želi mu se omogućiti zadovoljavajuća kvaliteta života te poboljšati fizičko i psihičko stanje. Bol je po prirodi složen proces koji se učinkovitije liječi ako se na nju djeluje na više načina i na više mjesta duž nociceptivnog puta. Multimodalna analgezija podrazumijeva primjenu pojedinačnih analgetika u optimalnim (uglavnom nižim) dozama kako bi u kombinaciji s drugim komplementarnim lijekom postigli maksimalan učinak, a s minimalnim nuspojavama. Kada se koriste u kombinacijama, neki lijekovi s različitim mehanizmima djelovanja pokazuju sinergističke ili aditivne učinke u preveniranju i/ili liječenju akutne boli koja ne reagira dobro na monomodalne lijekove. Učestalost nuspojava, u usporedbi s nuspojavama koje se javljaju s porastom doze samo jednog lijeka, je manja. Osim kod akutne, istražuju se i za liječenje kronične boli. Akutna bol može vrlo lako prijeći u kroničnu što se nastoji spriječiti. Uz to, nedostatno liječena akutna bol najvažniji je čimbenik koji će dovesti do razvoja snažnog stresnog odgovora te je okidač niza teških komplikacija. Kombinacija različitih lijekova najviše se ispituje kod postoperativne boli, koja se često uzima kao klinički model boli za istraživanje učinkovitosti različitih analgetskih pristupa (Majerić-Kogler, 2014; Špiček Macan, 2014; Young i Buvanendran, 2012).

Postoperativna bol je često nedostatno liječena što može donijeti kratkotrajne i dugotrajne posljedice. Kako bi se ona što učinkovitije liječila, napravljene su ERAS (eng. *Enhanced Recovery After Surgery*) smjernice za lakši i brži oporavak pacijenata nakon operacije. One pružaju na dokazima utemeljen multimodalni pristup kirurškoj skrbi bolesnika kako bi se poboljšali ishodi operacija, odnosno ubrzao oporavak pacijenata te da se smanje komplikacije zahvata. Multimodalni pristup (balansirani pristup ili opioid-štedeći pristup) podrazumijeva plan liječenja akutne boli prilagođen svakom pacijentu koji se priprema za operaciju. Preporuča se u brojnim bolničkim i ambulantnim operativnim centrima, a podrazumijeva primjenu opioida te lijekova koji su njihova zamjena ili njihov dodatak, a to su NSAIL, COX-2 inhibitori, paracetamol, gabapentinoidi, ketamin, lokalni i regionalni anestetici. Svaki od navedenih djeluje na različite procese i dijelove nociceptivnog puta, uključujući transdukciju, transmisiju, modulaciju i percepciju, te na različite receptore, kako na periferiji, tako i u SŽS-u. Korištenjem



kombinacija i dodavanjem neopioidnih lijekova i adjuvantnih analgetika u terapiju omogućuje se izbjegavanje i/ili smanjivanje primjene opioida i s njima povezanih posljedica, koji se tako mogu koristiti tek kao zadnja linija liječenja. Glavni cilj je uspješno kontrolirati bol uz minimalne štetne učinke (Beverly i sur., 2017; Savarese i Tabler, 2017).

#### **4.8.1. KLINIČKA ISTRAŽIVANJA LIJEČENJA POSTOPERATIVNE BOLI MULTIMODALNIM PRISTUPOM**

Niz kliničkih istraživanja ukazuje na učinkovitost multimodalnog pristupa liječenju boli i sve prednosti korištenja te terapije. Kod postoperativne boli ispituje se učinkovitost kombinacija neopioidnih i opioidnih analgetika, ali ispituju se i kombinacije jednog ili više adjuvantnog analgetika dodanog opioidu i/ili opioidu i neopioidu.

Desai i sur. (2018) proveli su studiju na pacijentima starijima od 18 godina koji su patili od jake boli nakon različitih operacija - operacije potpune zamjene koljena, distalnog medijalnog prijeloma, mastektomije i torakotomije. Studija je imala za cilj procijeniti povezanost između multimodalne analgezije nakon otpusta iz bolnice i ishoda liječenja postoperativne boli u dvije različite zdravstvene ustanove. Pacijenti su bili podijeljeni u 4 skupine koje su primale različite lijekove. Nakon otpuštanja iz bolnice propisana im je terapija opioidnim analgetikom, opioidom u kombinaciji s paracetamolom, opioidom u kombinaciji s NSAIL, te kombinacija opioida, paracetamola i NSAIL. Dodatkom paracetamola i/ili NSAIL postoperacijskom opioidnom analgetiku došlo je do smanjenja intenziteta boli te smanjenja potrebe za morfinom, koji se koristio postoperativno kao temeljna terapija, za 10-40 % dnevno.

U svojem istraživanju Buvanendran i Kroin (2009) utvrdili su niz prednosti korištenja multimodalne analgezije u liječenju akutne postoperativne boli. Primjena NSAIL i selektivnih inhibitora COX-2 dovela je do smanjenja postoperativne potrošnje opioida, ali je bitno da se oni kao i paracetamol koriste po principu „*around-the-clock*“, odnosno da se lijekovi daju u redovitim intervalima tijekom dana i noći, a ne po potrebi. U dvostruko slijepoj, placebo kontroliranoj studiji pacijenti koji su bili podvrgnuti velikoj abdominalnoj ili ortopedskoj operaciji bili su podijeljeni u tri skupine, pri čemu je jedna primala 30 mg ketorolaka (NSAIL), druga 10 mg ketorolaka, a treća placebo, a zatim je svima bila dostupna samoprimjena morfina (tzv. *patient controlled analgesia*) sljedećih 40 h. Rezultati su pokazali smanjenu potrošnju morfina tijekom prva 24 h kod pacijenata koji su primali ketorolak, a došlo je i do smanjenja

intenziteta boli tijekom prvih 6 h nakon operacije kod pacijenata koji su primali 30 mg ketorolaka.

Sharma i sur. (2012) su u svom sistematskom pregledu 25 kliničkih studija izvijestili da je većina studija koje su analizirale učinke NSAID ili paracetamola u kombinaciji s opioidnim analgetikom na postoperacijsku bol ukazivala na značajno smanjenje boli u prvom i drugom postoperacijskom danu te je bila smanjena postoperativna potreba za morfinom. Rosero i Joshi (2014) pokazali su veću učinkovitost paracetamola u kombinaciji s NSAID ili COX-2 inhibitorima. Primjenom kombinacije paracetamola (0,5-1 g) i ibuprofena (200-400 mg) nakon stomatološke operacije postignuta je analgezija superiornija učinku svakog lijeka pojedinačno. Zbog pozitivnih učinaka ove kombinacije predlaže se njena primjena kod svih pacijenata s postoperativnom boli ako ne postoje kontraindikacije (Gelman i sur., 2018).

Amin i sur. (2011) pokazali su sinergističko djelovanje NSAID i lokalnog anestetika ili morfina u artroskopskoj operaciji koljena - u njihovoj studiji provedenoj na 45 pacijenata podvrgnutih rekonstrukciji prednjeg križnog ligamenta pod spinalnom anestezijom proučavani su analgetski učinci ropivakaina i morfina, sa ili bez lornoksikama. Dodatkom lornoksikama došlo je do značajnijeg smanjenja boli, smanjenja korištenja opioida u mirovanju i tijekom kretanja te do bržeg oporavka (Gelman i sur., 2018).

Multimodalna analgezija za liječenje postoperativne boli može podrazumijevati i primjenu više od dva/tri lijeka u kombinaciji. Retrospektivna, jednocentrična, pre-post kohortna studija u kojoj je sudjelovalo 620 pacijenata, uglavnom bijelaca dobi 47-50 godina, istraživala je utjecaj multimodalne analgezije na bolničku i izvanbolničku uporabu opioida nakon politraume. Pacijenti su praćeni tijekom hospitalizacije i tijekom 6 mjeseci, a primali su paracetamol 975 mg per os svakih 8 h, ibuprofen 600 mg per os tri puta dnevno ili ketorolak injekcije 15 mg intravenozno svakih 6 h, gabapentin 300 mg per os svakih 8 h i lidokain 5 % u obliku transdermalnih flastera, 1-3 flastera dnevno. Rezultati studije ukazali su na smanjenje ukupne i dnevne potrebe za primjenom opioida hidromorfina i oksikodona, a došlo je do porasta primjene gabapentina (Singer i sur., 2021).

Pregabalin je jedan od najčešće istraživanih i primjenjivanih adjuvantnih analgetika koji pokazuje učinkovitost u liječenju boli. U jednoj kliničkoj studiji, pacijenti podvrgnuti laparaskopskoj kolecistektomiji bili su podijeljeni u skupinu koja je primala pregabalin 150 mg per os 1 h prije operacije i placebo skupinu. Pregabalin je smanjio potrebu za primjenom fentanila po potrebi tijekom 24 h postoperativno (555 µg vs. 758 µg u placebo skupini).

Intenzitet boli također se smanjio, dok se sedacija nije razlikovala u obje skupine. U drugoj studiji provedenoj kod artroplastike kuka uz spinalnu anesteziju, pacijenti su bili podijeljeni u tri skupine. Jedna je primala pregabalina 300 mg 1 h prije operacije, druga pregabalina 300 mg i deksametazon 8 mg, dok je treća primala placebo. Potreba za primjenom morfina po potrebi tijekom 24 h bila je smanjena kod pacijenata kojima je primijenjen pregabalina (24 mg morfina), pregabalina i deksametazon (25 mg vs. 47 mg morfina u placebo skupini). Intenzitet boli tijekom mirovanja i kretanja nije bio različit između grupa, a kod kombinacije pregabalina i deksametazona smanjena je učestalost povraćanja (Buvanendran i Kroin, 2009).

Ketamin, antagonist NMDA receptora, pokazao je također pozitivne učinke kad se primjenjivao kod pacijenata koji su imali operaciju zamjene koljena pod općom anestezijom. Ketamin ili placebo dani su tijekom operacije (2 µg/kg/min) i nakon operacije (10 µg/kg/min). Potreba za primjenom morfina po potrebi bila je smanjena tijekom 48 h postoperativnog perioda u ketaminskoj skupini (50,5 mg) u usporedbi s placebo skupinom (72 mg). Međutim, nekoliko studija s ketaminom nisu pokazale pozitivan opioid-štedeći učinak (Buvanendran i Kroin, 2009).

Preventivna multimodalna analgezija također je vrlo značajna za smanjenje postoperativnih bolova te je učinkovita alternativa konvencionalnoj primjeni morfina s manje izraženim nuspojavama. Prospektivno, randomizirano, kliničko istraživanje ispitalo je utjecaj preventivnog multimodalnog analgetskog režima na smanjenje postoperativne boli i komplikacija nakon operacije kralježnice. 80 pacijenata bilo je podijeljeno u dvije skupine, jedna je primila intravenozno morfin, dok je druga primila preventivnu multimodalnu analgeziju (celekoksib, pregabalina, oksikodon s produljenim oslobađanjem i paracetamol). U obje skupine bol je uspješno kontrolirana, no multimodalna preanestetička medikacija bila je uspješnija u smanjenju boli od morfina (Kim i sur., 2016). Još je jedna studija uspoređivala kliničke ishode (korištenje dodatnih opcija za oslobađanje od boli, nuspojave opioida i zadovoljstvo pacijenata) multimodalnog analgetskog režima u odnosu na klasičnu kontrolu boli kod 61 pacijenta nakon operacije gornjih ekstremiteta. Pacijenti u prvoj skupini primali su multimodalnu analgeziju (celekoksib 400 mg, ibuprofen 800 mg, pregabalina 75 mg preventivno, ali i nakon operacije), a pacijenti u drugoj skupini primali su i.v. opioid (butorfarol) bez preventivne analgezije. Multimodalna analgezija pokazala je superiorniji učinak u kontroli boli, ali i veće zadovoljstvo pacijenata, manje nuspojave u odnosu na opioidnu terapiju (Lee i sur., 2013).

Što se tiče kronične postoperativne boli, sustavni pregled iz 2015. u pacijenata nakon amputacije, mastektomije i torakotomije pokazao je da se korištenjem gabapentinoide, antidepresiva, regionalne anestezije i lokalnih anestetika smanjuje intenzitet i negativne posljedice akutne i kronične boli (Beverly i sur., 2017).

#### **4.8.2. KOMBINACIJE LIJEKOVA FIKSNIH DOZA**

Na tržištu postoje kombinacije fiksnih doza analgetika koje se primjenjuju u jednom obliku. Te kombinacije najčešće uključuju kombinaciju opioidnog i neopioidnog analgetika ili dva neopioidna analgetika, od kojih je jedan paracetamol, a koriste se za liječenje različitih vrsta boli blagog do umjerenog intenziteta. Sve veći broj kombinacija fiksnih doza analgetika na tržištu ukazuju na sve veću zastupljenost multimodalne analgezije u liječenju boli. Kao što je prethodno navedeno, prednosti ovakvih kombinacija su primjena lijekova u dozama nižim od pojedinačnih, pri čemu se postiže sinergistički/aditivni učinak uz bolji profil podnošljivosti i manji rizik od toksičnosti. Osim toga, smanjenjem broja pojedinačnih lijekova koje pacijenti primjenjuju, pozitivno se utječe na njihovu suradljivost i adherenciju prema terapiju (Du i sur., 2018).

Da bi se lijekovi mogli kombinirati, moraju biti zadovoljeni određeni preduvjeti. U farmakodinamskom smislu opravdano je kombinirati lijekove s različitim mehanizmima djelovanja i /ili mjestima djelovanja u organizmu. Farmakokinetički ne smije doći do promjena farmakokinetičkih parametara, odnosno lijekovi međusobno ne smiju utjecati na apsorpciju, distribuciju, metabolizam i eliminaciju.

Prvo se mora odrediti odnos doza-učinak svakog pojedinačnog lijeka za željeni i štetni učinak, a onda se kreće s ispitivanjima očekivane učinkovitosti i sigurnosti takve kombinacije lijekova. Američka agencija za hranu i lijekove (eng. *Food and Drug Administration*, FDA) daje smjernice za regulatorno odobrenje lijekova u kombinacijama fiksnih doza. One uključuju pretkliničke podatke koji daju fiziološki-utemeljeno opravdanje za konkretnu kombinaciju, a za klinička ispitivanja podaci o dozi i učinku trebaju postojati za svaki pojedini lijek, osim ako jedan od njih ima smanjenu djelotvornost ili je uopće nema. Odnos doza-učinak treba se utvrditi testiranjem više doza oba lijeka kako bi se odredio najbolji u smislu koristi i rizika (Raffa i sur., 2012).

Načelno, mnoga medicinska stanja, uključivo i bol, mogu se liječiti primjenom više lijekova istodobno. To podrazumijeva kompleksan režim primjene, dodatno opterećenje pacijenta s velikim brojem oblika koje moraju primijeniti, pri čemu se smanjuje njihova suradljivosti i povećava neadherencija prema terapiji. Stoga, osim prethodno navedenih prednosti kombinacija lijekova u jednom obliku, treba spomenuti i jednostavnost primjene te veću kvalitetu života bolesnika (Varrasi i sur., 2017).

Neke kombinacije analgetika fiksnih doza koje se koriste za liječenje umjerene do jake boli su tramadol/paracetamol, tramadol/diklofenak, tramadol/deksketoprofen, oksikodon/paracetamol, kodein/paracetamol i kodein/ibuprofen, odnosno uključuju primjenu srednje jakog opioidnog analgetika tramadola ili kodeina, te paracetamola ili NSAIL. Ponekad se kao adjuvantna tvar dodaje i kofein, budući da povećava apsorpciju ostalih lijekova u kombinaciji, ali ima i analgetsko djelovanje (kod viših doza).

Brojne kliničke studije pokazale su prednost fiksnih kombinacija koje uključuju opioidni i neopiodni analgetik u liječenju boli pred monokomponentnim pripravcima. U randomiziranom, dvostruko slijepom, multicentričnom ispitivanju kod pacijenata koji su bili na operaciji ruke uspoređivana je učinkovitost kombinacije fiksne doze tramadola/paracetamola 37,5 mg/325 mg i tramadola 50 mg. Pacijenti su bili randomizirani u dvije skupine (132 pacijenta primalo je kombinaciju tramadola/paracetamola, a 129 tramadol) te su primili jednu dozu prije operacije, jednu dozu poslije operacije te jednu do dvije tablete/kapsule svakih 6 h tijekom dva dana. Analgetske učinkovitosti bile su slične u obje skupine, većina pacijenata bila je zadovoljna svojim lijekovima (83,6 % za kombinaciju tramadol/paracetamol prema 75,7 % za tramadol), a rezultati procjene boli prema VAS skali, kao i potreba za „spasonosnom“ dozom opioida bila je podjednaka u obje skupine. Ovi rezultati, kao i rezultati brojnih studija provedenih na pacijentima s dijabetičkom neuropatijom, mišićno-koštanih boli, kao i kod migrenske glavobolje, pokazali su da tramadol u nižoj dozi u kombinaciji s paracetamolom može postići iste terapijske ciljeve, ali uz manji rizik od o dozi-ovisnih nuspojava u odnosu na višu dozu samog tramadola (Dhillon, 2010).

Prospektivna, multicentrična studija procjenjivala je učinkovitost fiksne kombinacije tramadola/diklofenaka (75 mg/50 mg), a uključivala je 351 pacijenta s mišićno-koštanom boli, bolovima u zglobovima, boli uzrokovanom traumom i postoperacijskom boli. Na početku pacijenti su ocijenili bol sa 9,3 +/- 1,09, drugi dan liječenja ocjena je iznosila 5,6+/-1,27, a peti dan je pala na 2,8 +/- 1,73. Postotak pacijenata s jakom boli na početku (100 %) smanjio se na

18,3 % (2. dan primjene), odnosno na 6,97 % (5. dan primjene). U usporedbi s fiksnom kombinacijom tramadola/paracetamola (37,5 mg/325 mg), ispitivana kombinacija tramadol/diklofenak imala je značajnije učinke na intenzitet boli, rjeđe se dozirala (tramadol/diklofenak uzima se dva puta dnevno, a tramadol/paracetamol 2 tablete svakih 6-8 h, maksimalno 8 tableta dnevno) te je zadovoljstvo pacijenata bilo veće. Kombinacija tramadol/diklofenak 75 mg/50 mg preporuča se kod jake akutne boli uzrokovane traumom, nakon operacije, kod mišićno-koštane boli i križobolje, jedna tableta dva puta dnevno nakon jela, ne dulje od 5 dana (Shah i Sorathia, 2020).

Fiksna kombinacija brzo-djelujućeg NSAID deksketoprofena (25 mg) i dugo-djelujućeg tramadola (75 mg) odobrena je za liječenje umjerene do jake akutne boli. Na bol djeluje periferno i središnje, a ima i protuupalno djelovanje. Odobrena je u Europi u siječnju 2016. godine, na temelju nekoliko kliničkih istraživanja na pacijentima s akutnom postoperativnom boli, gdje se ova kombinacija pokazala superiornijom u odnosu na svaki lijek pojedinačno te na ibuprofen (Varrassi i sur., 2017). Još jedna randomizirana, dvostruko slijepa, paralelna, placebo kontrolirana studija provedena je kod umjereno jake do jake boli nakon histerektomije. Navedena kombinacija deksketoprofena (25 mg) i tramadola (75 mg) uspoređivala se s pojedinačnim dozama lijekova, deksketoprofenom u dozi od 25 mg i tramadolom od 100 mg. Pacijenti su primali 7 uzastopnih doza kombinacije svakih 8 h tijekom 3 dana. Analiza učinkovitosti obuhvatila je 606 pacijenata prosječne dobi 48 godina. Rezultati studije pokazali su superiornost kombinacije u liječenju akutne umjerene do jake boli u usporedbi s monomodalnim analgeticima, uz manje nuspojave (javile su se mučnina i povraćanje) (Moore i sur., 2016).

Kombinacija jakog opioidnog analgetika oksikodona i paracetamola koristi se prvenstveno za liječenje jake kronične, ali i akutne boli. Prospektivna, multicentrična, otvorena studija provedena je na 150 pacijenata koji su patili od umjerene do jake kronične boli (osteoartikularne ili neuropatske), a prethodno nisu reagirali na sistemski ili lokalni analgetik. Pacijentima je primjenjivana kombinacija oksikodona/ paracetamola u dozi od 5 mg/325 mg svakih 8 h tijekom 6 tjedana, a pacijenti s neuropatskom boli dobivali su i gabapentin do 2400 mg/dan. Simptomi vezani uz bol smanjeni su kod 64,3 % pacijenata već 15. dana terapije, te kod 69 % pacijenata na kraju studije. Kombinacija oksikodona/paracetamola pokazala se učinkovita i kod osteoartritisa, reumatoidnog artritisa, kod kronične boli u leđima, ali i kod karcinomske boli (Gatti i sur., 2010).

Kombinacije slabog opioidnog agonista kodeina ili hidroksokodeina s paracetamolom dugo su poznate u kliničkoj praksi. Ovisno o dozi kodeina (od 10 mg do 60 mg), takve kombinacije nalaze se u bezreceptnom (uglavnom doze kodeina niže od 30 mg) ili receptnom režimu izdavanja. Brojni dokazi iz kliničkih studija ukazuju na korist primjene ovakve kombinacije u odnosu na lijekove pojedinačno, posebice u liječenju akutne boli, što je potvrđeno nedavnim sustavnim pregledom dostupnih kliničkih studija na ukupno 3 378 pacijenata s akutnom boli različitog uzroka (zubobolja, glavobolja, mišićna bol). Od 16 studija koje su uspoređivale učinak kombinacije neopioidnih analgetika (paracetamol, acetilsalicilna kiselina ili ibuprofen) s niskim dozama kodeina (niže ili jednake 30 mg), 12 je pokazalo superioran analgetski učinak u odnosu na lijek komparator ili placebo. Također, sigurnost takvih kombinacija pokazala se zadovoljavajućom budući da su prijavljene nuspojave bile blage te nisu dovele do prekida liječenja (Ćelić i sur., 2020).

U 4 randomizirane, dvostruko slijepo, placebo kontrolirane studije na ukupno 443 pacijenta s umjereno jakom do jakom postoperativnom boli i glavoboljom kombinacija ibuprofena 400 mg i kodeina 25,6 mg-60 mg (visoke doze kodeina) u 64 % pacijenata dovela je do značajnog smanjenja boli u odnosu na placebo, a pokazala se učinkovitijom u odnosu na svaki lijek pojedinačno (Derry i sur., 2015).

Sve do sada navedene kombinacije fiksne doze bile su kombinacije neopioidnog analgetika i opioida, no postoje i kombinacije dva neopioidna analgetika, od kojih je najzastupljenija, i u bezreceptnom režimu izdavanja, kombinacija paracetamola (500 mg) i ibuprofena (200 mg).

Nedavna meta-analiza uspoređivala je učinkovitost i sigurnost fiksne doze kombinacije ibuprofen/paracetamol i placebo za akutnu umjereno jaku do jaku bol nakon operacije. U analizu je bilo uključeno sedam dvostruko slijepih, randomiziranih, kontroliranih ispitivanja s ukupno 2947 pacijenata, a analizirane su tri kombinacije doza: 75-100 mg ibuprofena/250 mg paracetamola, 150-200 mg ibuprofena/500 mg paracetamola i 292,5-400 mg ibuprofena/975-1000 mg paracetamola. Kombinacija je pokazala superiornost u smanjenju boli za  $\geq 50\%$  u odnosu na placebo, te je i smanjena potreba za „spasonosnom“ primjenom analgetika. Sigurnosni profil, čak i kod visokih doza oba lijeka nije se razlikovao od placebo. Djelotvornost i sigurnost zadržane su bez obzira na dozu i formulaciju, a čak se i veća doza (400 mg ibuprofena/1000 mg paracetamola) dobro podnosila (Abushanab i Al-Badriyeh, 2021).

Kombinacija ibuprofena/paracetamola 200 mg/325 mg uspoređivana je s monomodalnim neopioidnim analgetikom ibuprofenom. Multicentrično, randomizirano i otvoreno kliničko

istraživanje provedeno je na 80 pacijenata koji su patili od akutne križobolje, a bili su podijeljeni u dvije skupine od kojih je jedna (40 pacijenata) primala kombinaciju, a druga (40 pacijenata) ibuprofen 400 mg. Lijekovi su se primjenjivali 3 puta dnevno tijekom 7 dana, a ispitivala se učinkovitost i podnošljivost kombinacije i samog ibuprofena. Kod obje skupine pacijenata došlo je do smanjenja intenziteta boli, ali je intenzitet bio niži 4. dan kod kombinacije lijekova. Ibuprofen/paracetamol, u usporedbi s monoterapijom, osigurava bržu i dužu analgeziju uz jednako povoljan učinak na pokretljivost i funkcionalnu sposobnost te je slične podnošljivosti kao monoterapija (Ostojic i sur., 2017).

Na hrvatskom tržištu postoje fiksne kombinacije analgetika u receptnom, ali i u bezreceptnom režimu. HALMED je odobrio navedene kombinacije lijekova prikazane u Tablici 3. ([www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/#rezultati](http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/#rezultati)).



**Tablica 3.** Fiksne kombinacije analgetika na hrvatskom tržištu.

FIKSNA KOMBINACIJA LIJEKOVA	TRGOVAČKO IME	OBLIK
Paracetamol/ibuprofen, 500 mg/200 mg	BlokMAX Duo, Combogesic, Imensa duo, Lekofen, Neofen Combo	Filmom obložene tablete
Paracetamol/ibuprofen 1000 mg/300 mg	Paracetamol/ibuprofen Vale	Otopina za infuziju
Tramadolklorid/deksketoprofen 75 mg/25 mg	Skudexa	Filmom obložene tablete
Tramadolklorid/deksketoprofentrometamol 75 mg/25 mg	Skudexa	Granule za oralnu otopinu u vrećici
Tramadolklorid/paracetamol 37,5mg /325 mg	Doreta, Tramadox, Zaldiar, Zaracet, Zotramid	Filmom obložene tablete
Tramadolklorid/paracetamol 75 mg/650 mg	Doreta, Zaracet, Zotramid	Filmom obložene tablete  Tablete
Paracetamol/kodeinfosfat hemihidrat/propifenazon/kofein 210 mg/10 mg/250 mg/25 mg	Plivadon	Tablete
Paracetamol/kodeinfosfat seskvihidrat/propifenazon/kofein 250 mg/10 mg/210 mg/50 mg	Caffetin	

#### 4.9. ULOGA LJEKARNIKA U LIJEČENJU BOLI

Ljekarnici su najdostupniji zdravstveni djelatnici. Oni se svakodnevno susreću s problemom boli i pacijentima koji ih traže pomoć i savjete kako ju liječiti. Najčešće boli na koje se pacijenti žale su glavobolja, zubobolja, menstrualna bol te mišićno-koštane boli, a sve su to primjeri akutne boli koja spada u okvire samoliječenja. Upravo u svakodnevnom savjetovanju o

samoliječenju boli ljekarnik ima najvažniju ulogu. Za procjenu boli od strane pacijenta postoje različite skale, a VAS skala je klinički alat koji može pomoći i ljekarnicima u procjeni boli na koju se pacijent žali. Uz dodatna pitanja o trajanju, mogućim uzrocima boli, drugim bolestima i lijekovima koje pacijent koristi, ljekarnik donosi odluku o započinjanju samoliječenja te u dogovoru s pacijentom odabire prikladan analgetik, dozu i način primjene, prilagođen pacijentovom stanju i potrebama ([www.e-medikus.com/ljekarnicki-kutak/uloga-ljekarnika-u-samolijecenju-boli](http://www.e-medikus.com/ljekarnicki-kutak/uloga-ljekarnika-u-samolijecenju-boli)).

Lijekovi za liječenje boli koje pacijenti mogu dobiti u bezreceptnom obliku i koji se koriste u samoliječenju, nisu bezopasni kao što većina pacijenata misli. Tijekom godina primjene i velikog kliničkog iskustva, profil nuspojava svakog lijeka, kao i posebni rizici neracionalne primjene dobro su poznati. Nuspojave i mjere opreza navedene su, osim u sažetku opisa svojstava lijeka, i u informaciji za pacijente koja dolazi uz svako pakiranje lijeka. Ljekarnik mora biti upoznat s farmakološkim profilom, ali i rizicima primjene svakog lijeka kako bi odabrao pravi lijek u pravoj dozi za svakog pacijenta te pacijente educirao o primjeni lijeka na odgovarajući način, a sve utemeljeno na znanstvenim dokazima i aktualnim kliničkim smjernicama. Ljekarnici savjetuju pacijenta o pravilnoj upotrebi lijeka, doziranju, duljini primjene, ali ih upozoravaju i na interakcije s drugim lijekovima i moguće nuspojave. Također, oni prvi mogu pravodobno prepoznati toleranciju, ovisnost i zlouporabu lijekova te pacijenta uputiti liječniku u slučaju pogoršanja boli i produljenja njenog trajanja.

Kombinacije analgetika koje su dostupne na hrvatskom tržištu nisu, još uvijek, prepoznate od strane pacijenta koji su vjerni monomodalnim i dugo poznatim lijekovima - paracetamolu, ibuprofenu i acetilsalicilnoj kiselini. Ljekarnici imaju važnu ulogu u edukaciji pacijenata o učinkovitosti kombinacija analgetika, pogotovo ako se pacijent žali na neučinkovitost dosad korištenog monomodalnog lijeka.

Ljekarnička skrb najvažniji je dio ljekarnikovog profesionalnog djelovanja pri čemu je pacijent u središtu pozornosti. Uloga ljekarnika u liječenju boli je izuzetno važna i velika. On može prevenirati daljnji razvoj boli, ali i spriječiti komplikacije s obzirom da je bol najčešće prvi simptom mnogih bolesti. Savjetovanje pacijenta koji pati od boli zahtjeva individualan pristup pun empatije, razumijevanja i iskrenih namjera da mu se pomogne. Dajući pravi lijek u prave ruke, pacijentu se ublažava bol i poboljšava kvaliteta njegovog života, što je glavni cilj svih zdravstvenih djelatnika.

## 5. ZAKLJUČCI

Bol, posebice ona kroničnog trajanja, predstavlja veliki javnozdravstveni problem jer je često neadekvatno liječena zbog svog kompleksnog mehanizma nastanka i ograničenih farmakoloških mogućnosti. Bol ne samo da utječe na pojedinca, nego uveliko utječe i na cijelo društvo te ima velike socioekonomske posljedice. Potrebno je istraživati nove opcije liječenja akutne, ali i kronične boli kako bi se smanjila patnja pacijenata i osigurala zadovoljavajuća kvaliteta njihova života.

Opioidi se smatraju najučinkovitijim analgeticima za liječenje umjereno jake do jake boli, ali izazivaju toleranciju, brojne nuspojave, te mogu dovesti do razvoja ovisnosti uslijed neracionalne primjene i zlouporabe. S druge strane, lijekovi koji se najčešće primjenjuju za liječenje akutne i kronične boli blagog do umjerenog intenziteta su nesteroidni protuupalni analgetici te paracetamol. U liječenju određenih vrsta boli korisni mogu biti i lijekovi iz drugih skupina, poput antiepileptika i antidepresiva te lokalnih anestetika.

Multimodalna analgezija je pristup liječenju boli koji podrazumijeva primjenu više lijekova različitog mehanizma djelovanja koji djeluju na različita mjesta duž nociceptivnog puta. Sinergističko ili aditivno terapijsko djelovanje pažljivo odabranih lijekova u kombinacijama omogućuju primjenu lijekova u nižim dozama od pojedinačnih, te bolju podnošljivost i sigurnost. Takav pristup dokazano smanjuje primjenu opioida kao i nuspojave vezane uz njih, uspješno smanjuje intenzitet boli, ubrzava oporavak, smanjuje troškove zdravstvenog sustava i povećava zadovoljstvo pacijenata. Naglasak se stavlja na individualizaciju multimodalne analgezije, odnosno važnost da je prilagođena pacijentu i vrsti boli koju on trpi.

Postoperativna bol primjer je akutne, često neadekvatno liječene boli, gdje se koriste multimodalni pristupi te često služi kao klinički model boli za ispitivanje terapijskih pristupa.

Od lijekova koji se koriste u kombinaciji, a za koje postoje pozitivni rezultati brojnih znanstvenih istraživanja i kliničkih studija, su opioidni (tramadol, kodein, oksikodon) i neopiodni analgetici (ibuprofen, paracetamol, diklofenak i deksketoprofen). Studije pokazuju superiornu učinkovitost te dobru podnošljivost navedenih kombinacija lijekova u ublažavanju boli u odnosu na placebo i lijekove pojedinačno.

Neke od navedenih kombinacija dostupne su i u bezreceptnom režimu izdavanja te se koriste u samoliječenju akutne boli različitog uzroka, pri čemu važnu ulogu ima ljekarnik. Pravilnom

edukacijom pacijenata i odabirom odgovarajućeg analgetika ljekarnik može doprinijeti učinkovitom ublažavanju boli, smanjenju pojave štetnih učinaka lijekova i prevenciji razvoja komplikacija neodgovarajuće liječene boli. Također je u prilici spriječiti neracionalnu primjenu i zlouporabu lijekova.

## 6. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA

### POPIS KRATICA

AMPA-  $\alpha$ -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol-propionska kiselina

ASK (ASA)- acetilsalicilna kiselina

cAMP- ciklički adenzin monofosfat

COX- ciklooksigenaza

CYP- citokrom P-450 enzim

ERAS- Enhanced Recovery After Surgery

FDA- Food and Drug Administration

GABA-  $\gamma$ -aminomaslačna kiselina

GIT- gastrointestinalni trakt

HALMED- Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode

HDLB- Hrvatsko društvo za liječenje boli

IASP- International Association for Study of Pain

i.v.- intravenozno

MME- morphine miligram equivalents

NAPQI- N-acetil-p-benzokinonimina

NICE- National Institute for Health and Clinical Excellence

NMDA- N-metil-D-aspartat

NSAIL- nesteroidni protuupalni lijekovi

OTC- Over-The-Counter

PGI<sub>2</sub>- prostaciklin I<sub>2</sub>

PGG<sub>2</sub>, PGH<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2 $\alpha$</sub> - prostaglandini (G<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>, D<sub>2</sub>, E<sub>2</sub> i F<sub>2 $\alpha$</sub> )

POX- peroksidaza

SAD- Sjedinjene Američke Države

SCOPE- Stepped Care to Optimize Pain care Effectiveness

SŽS- središnji živčani sustav

TxA<sub>2</sub>- tromboksan A2

VAS- vizualno-analogna skala

WHO- World Health Organization

## **POPIS SLIKA**

Slika 1. Bolni (nociceptivni) put.....	10
Slika 2. Različite tvari doprinose povećanoj osjetljivosti nociceptora.....	12
Slika 3. Nocicepcija.....	15
Slika 4. Intenzitet i trajanje akutne i kronične boli.....	16
Slika 5. Skala za određivanje jačine boli.....	19
Slika 6. Trostupanjska ljestvica za propisivanje analgetika.....	20
Slika 7. Mjesta djelovanja različitih skupina lijekova u bolnom putu.....	21
Slika 8. Nastajanje prostanoida iz arahidonske kiseline i mjesta djelovanja nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL) i paracetamola.....	24
Slika 9. Metabolizam paracetamola.....	27
Slika 10. Utjecaj opioida na nociceptivnu signalizaciju.....	30

## **POPIS TABLICA**

Tablica 1. Selektivnost NSAIL prema COX-1 i COX-2.....	25
Tablica 2. Afinitet i učinci endogenih opioidnih peptida i opioidnih receptora.....	29
Tablica 3. Fiksne kombinacije analgetika na hrvatskom tržištu.....	44

## 7. LITERATURA

- Abushanab D, Al-Badriyeh D. Efficacy and Safety of Ibuprofen Plus Paracetamol in a Fixed-Dose Combination for Acute Postoperative Pain in Adults: Meta-Analysis and a Trial Sequential Analysis. *CNS Drugs*, 2021, 35(1), 105–120.
- Akkaya T, Özkan D. Chronic post-surgical pain. *Agri*, 2009, 21, 1-9.
- Amin S, Yosry M, El DI. The effect of the addition of lornoxicam (xefocam) intrarticularly on the WOMAC Scale in patients undergoing arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction. *MEJA*, 2011, 21, 15–21.
- Ask the expert: Which NSAIDs are Most Selective for COX-1 and COX-2?, 2014., <https://www.practicalpainmanagement.com/treatments/pharmacological/non-opioids/ask-expert-which-nsaids-are-most-selective-cox-1-cox-2>, pristupljeno 02. 03. 2022.
- Bacchi S, Palumbo P, Sponta A, Coppolino MF. Clinical Pharmacology of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Review. *Anti-Inflammatory Anti-Allergy Agents Med Chem*, 2012, 11, 52-64.
- Bach-Rojecky L. Antinociceptivno djelovanje botulinum toksina tipa A. Disertacija, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 2006.
- Bach-Rojecky, L. Brzodjelujući oblik ibuprofena u liječenju boli. *Medicus*, 2016, 25(1), 103–106.
- Bach-Rojecky L, Vađunec D, Žunić K, Kurića J, Šipicki S, Gregg R, Mikula I, Primorac D. Continuing war on pain: a personalized approach to the therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and opioids. *Per Med*, 2019, 16(2),171-184.
- Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. *Cell*, 2009, 139(2), 267–284.
- Baza lijekova, <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/#rezultati>, pristupljeno 02. 03. 2022.
- Beverly A, Kaye AD, Ljungqvist O, Urman RD. Essential Elements of Multimodal Analgesia in Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Guidelines. *Anesthesiol Clin*, 2017, 35(2), e115–e143.



- Bol, 2014., <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/neurologija/bol>, pristupljeno 30. 12. 2021.
- Buvanendran A, Kroin JS. Multimodal analgesia for controlling acute postoperative pain. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2009, 22(5), 588–593.
- Corder G, Castro DC, Bruchas MR, Scherrer G. Endogenous and exogenous opioids in pain. *Ann Rev Neurosci*, 2018, 41, 453–473.
- Čulo MI, Morović-Vergles J. Etiologija i patogeneza boli u reumatskim bolestima. *Reumatizam*, 2016, 63, 18-22.
- Čelić I, Bach-Rojecky L, Merćep I, Soldo A, Petrak AK, Bučan A. Resolving Issues About Efficacy and Safety of Low-Dose Codeine in Combination Analgesic Drugs: A Systematic Review. *Pain Ther*, 2020, 9(1), 171-194.
- Ćurković B. Epidemiologija boli. *Reumatizam*, 2007, 54(2), 24-27.
- Definition and classification of chronic pain, 2016., <https://aneskey.com/definition-and-classification-of-chronic-pain/>, pristupljeno 15. 03. 2022.
- Derry S, Karlin SM, Moore RA. Single dose oral ibuprofen plus codeine for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, CD010107.
- Desai K, Carroll I, Asch SM, Seto T, McDonald KM., Curtin C, Hernandez-Boussard T. Utilization and effectiveness of multimodal discharge analgesia for postoperative pain management. *J Surg Res*, 2018, 228, 160–169.
- Dhillon S. Tramadol/paracetamol fixed-dose combination: A review of its use in the management of moderate to severe pain. *Clin Drug Invest*, 2010, 30(10), 711–738.
- Du LP, Cheng ZW, Zhang YX, Li Y, Mei D. The impact of fixed-dose combination versus free-equivalent combination therapies on adherence for hypertension: a meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2018, 20(5), 902-907.
- Dunwoody CJ, Krenzischek DA, Pasero C, Rathmell JP, Polomano RC. Assessment, physiological monitoring, and consequences of inadequately treated acute pain. *Pain Manag Nurs*, 2008, 9, S15-27.

- Dureja GP, Iyer RN, Das G, Ahdal J, Narang P. Evidence and consensus recommendations for the pharmacological management of pain in India. *J Pain Res*, 2017, 10, 709-736.
- Elde R, Arvidsson U, Riedl M, Vulchanova L, Lee JH, Dado R, Nakano A, Chakrabarti S, Zhang X, Loh HH, Law PY, Hökfelt T, Wessendorf M. Distribution of Neuropeptide Receptors: New Views of Peptidergic Neurotransmission Made Possible by Antibodies to Opioid Receptors. *Ann N Y Acad Sci*, 1995, 757(1), 390–404.
- Gatti A, Sabato E, Rita A, Paolo D, Mammucari M, Sabato AF. Oxycodone / Paracetamol. A Low-Dose Synergic Combination Useful in Different Types of Pain. *Clin Drug Investig*, 2010, 30, 3-14.
- Gelman D, Gelmanas A, Urbanaitė D, Tamošiūnas R, Sadauskas S, Bilskienė D, Naudžiūnas A, Širvinskas E, Benetis R, Macas A. Role of multimodal analgesia in the evolving enhanced recovery after surgery pathways. *Medicina (Kaunas)*, 2018, 54(2), 20.
- Giroto D, Bajek G, Ledić D, Stanković B, Vukas D, Kolbah B, Šimić H, Gavranović A, Kolić Z. Patofiziologija bolnog puta. *Med Flum*, 2012, 48(3), 271-277.
- Graham GG, Davies MJ, O. Day R, Mohamudally A, Scott KF. The modern pharmacology of paracetamol: Therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology*, 2013, 21(3), 201–232.
- Grbavac Ž. Neurologija. A. G. Matoš, Zagreb 1997, str. 116-144.
- HALMED, <https://www.halmed.hr/>, pristupljeno 03. 02. 2022.
- Helander EM, Menard BL, Harmon CM, Homra BK, Allain AV, Bordelon GJ, Wyche1 MQ, Padnos IW, Lavrova A, Kaye AD. Multimodal Analgesia, Current Concepts, and Acute Pain Considerations. *Curr Pain Headache Rep*, 2017, 21, 3.
- How Does Too Much Paracetamol Cause Liver Toxicity?, 2019, <https://www.districtgazette.com.au/2019/03/26/how-does-too-much-paracetamol-cause-liver-toxicity/>, pristupljeno 31. 01. 2022.
- IASP, <https://hdlb.org/o-nama/iasp/>, pristupljeno 18. 03. 2022.
- Izvešće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2020. godini, 2021., <https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji->

lijekova/Izvjesce-o-potrosnji-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2020/, pristupljeno 18. 03. 2022.

•Jukić M. Multimodalni/multidisciplinarni pristup u liječenje boli. *Medicus*, 2014, 23(1), 23-30.

•Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature*, 2001, 413, 203-210.

•Keros P, Majerić-Kogler V. Lokalna i provodna anestezija. Zagreb, Naknada Ljevak, 2003.

•Kim SI, Ha KY, Oh IS. Preemptive multimodal analgesia for postoperative pain management after lumbar fusion surgery: a randomized controlled trial. *Eur Spine J*, 2016, 25(5), 1614–1619.

•Kis B, Snipes JA, Busija DW. Acetaminophen and the COX-3 puzzle: Sorting out facts, Fictions, and Uncertainties. *J Pharmacol Exp Ther*, 2005, 315(1), 1-32.

•Klotz U. Paracetamol (acetaminophen) - A popular and widely used nonopioid analgesic. *Arzneimittelforschung*, 2012, 62(8), 355–359.

•Knaggs RD, Hobbs GJ. Pain. U: Clinical pharmacy and therapeutics. Roger W, Whittlesea C, urednici, Elsevier, 2012, str. 519-535.

•Lee SK, Lee JW, Choy WS. Is multimodal analgesia as effective as postoperative patient-controlled analgesia following upper extremity surgery?. *Orthop Traumatol Surg Res*, 2013, 99(8), 895–901.

•Majerić-Kogler V. Akutna bol. *Medicus*, 2014, 23, 83–92.

•Matanović Mimica S. Farmakokinetika i farmakodinamika analgetika. *Medicus*, 2014, 23(1), 31-46.

•Melzack R, Wall P. Pain mechanisms: a new theory. *Science*, 1965, 150, 971-99

•Metode ispitivanja analgezije, 2011., <https://zdravlje.eu/2011/07/04/metode-ispitivanja-analgezije/>, pristupljeno 30. 01. 2022.

•Moore RA, McQuay HJ, Tomaszewski J, Raba G, Tutunaru D, Lietuviene N, Galad J, Hagymasy L, Melka D, Kotarski J, Rechberger T, Fülesdi B, Nizzardo A, Guerrero-Bayón C, Cuadripani S, Pizà-Vallespir B, Bertolotti M. Dexketoprofen/tramadol 25 mg/75 mg:

Randomised double-blind trial in moderate-to-severe acute pain after abdominal hysterectomy. *BMC Anesthesiol*, 2016, 16(1), 1-14.

- Morović-Vergles J. Patofiziologija kronične boli. *Reumatizam*, 2007, 54(2), 28–31
- Ostojic P, Radunovic G, Lazovic M, Tomanovic-Vujadinovic S. Ibuprofen plus paracetamol versus ibuprofen in acute low back pain: a randomized open label multicenter clinical study. *Acta Reumatol Port*, 2017, 42(1),18-25.
- Pain - Is it in your brain?, <https://hillsphysiotherapy.com.au/pain-is-it-in-your-brain/>, pristupljeno 22. 03. 2022.
- Pain Types and Classifications, 2019., <https://www.webmd.com/pain-management/guide/pain-types-and-classifications>, pristupljeno 16. 02. 2022.
- Polomano RC, Fillman M, Giordano NA, Hazard Vallerand A, Wiltse Nicely KL, Jungquist CR. Multimodal Analgesia for Acute Postoperative and Trauma-Related Pain. *Am J Nurs*, 2017, 117, S12-S26.
- Post-Operative Pain Management, 2021., <https://teachmesurgery.com/perioperative/general-complications/pain/>, pristupljeno 15. 03. 2022.
- Puljak L, Sapunar D. Fenomen boli - Anatomija, fiziologija, podjela boli. *Medicus*, 2014, 23(1), 7–13.
- Raffa RB, Tallarida RJ, Taylor Jr R, Pergolizzi Jr JV. Fixed-dose combinations for emerging treatment of pain. *Expert Opin Pharmacother*, 2012,13(9), 1261-1270.
- Ricciotti, E, Fitzgerald GA. Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(5), 986–1000.
- Rosero EB, Joshi GP. Preemptive, preventive, multimodal analgesia: What do they really mean?. *Plastic Reconstr Surg*, 2014, 134, 85S–93S.
- Saulino M, Averna JF. Evaluation and management of SCI – associated pain, anesthetic techniques in pain management. *Curr Pain Headache Rep*, 2016, 20(9), 53.
- Savarese J.J., Tabler N. Multimodal analgesia as an alternative to the risks of opioid monotherapy in surgical pain management. *J Healthc Risk Manag*, 2017, 37(1), 24-30.

- Shah DD, Sorathia ZH. Tramadol/Diclofenac Fixed-Dose Combination: A Review of Its Use in Severe Acute Pain. *Pain Ther*, 2020, 9(1), 113–128.
- Sharma S, Balireddy RK, Vorenkamp KE, Durieux ME. Beyond Opioid Patient-Controlled Analgesia: A Systematic Review of Analgesia After Major Spine Surgery. *Reg Anesth Pain Med*, 2012, 37, 79–98.
- Singer, K. E., Philpott, C. D., Bercz, A. P., Phillips, T., Salyer, C. E., Hanseman, D., Droege, M. E., Goodman, M. D., & Makley, A. T. Impact of a Multimodal Analgesia Protocol on Inpatient and Outpatient Opioid Use in Acute Trauma. *J Surg Res*, 2021, 268(268), 9–16.
- Sluka KA, George SZ. A New Definition of Pain: Update and Implications for Physical Therapist Practice and Rehabilitation Science. *Phys Ther*, 2021, 101(4), 1–3.
- Smjernice hrvatskog društva za liječenje boli, <https://hdlb.org/publikacije/publikacije-za-zdravstvene-djelatnike/smjernice-hrvatskog-drustva-za-lijecenje-boli/>, pristupljeno 02. 03. 2022.
- Smjernice o uporabi opioida za liječenje kronične nekarcinomske boli, 2014, <http://hdlb.hdlb.org/wp-content/uploads/2014/09/Smjernice-o-uporabi-opioida-za-lijecenje-kronicne-nekarcinomske-boli.-pdf.pdf>, pristupljeno 04. 02. 2022.
- Smjernice za liječenje akutne boli, 2013, <http://www.hdlb.org/wp-content/uploads/2013/01/Bol-glasilo-br-6-2013.pdf>, pristupljeno 30. 01. 2022.
- Stein C. The Control of Pain in Peripheal Tissue by opioids. *N Engl J Med*, 1995, 332, 1685-1690.
- Stein C. Opioid receptors. *Annu Rev Med*, 2016, 67, 433-451.
- Špiček Macan J. Liječenje boli. Pliva zdravlje, 2014, pristupljeno 15. 02. 2022.
- Treede RD, Kenshalo DR, Gracely, RH, Jones AKP. The cortical representation of pain. *Pain*, 1999, 79(2–3), 105–111.
- Turkalj L. Bol. *Gyrus Journal*, 2014, 2, 75–79.
- Types of Pain, 2021, <https://www.news-medical.net/health/Types-of-Pain>, pristupljeno 17. 03. 2022.

- Uloga ljekarnika u samoliječenje boli, 2019., <https://e-medikus.com/ljekarnicki-kutak/uloga-ljekarnika-u-samolijecenju-boli>, pristupljeno 17. 03. 2022.
- Vađunec D, Bach-Rojecky L. Čimbenici koji mogu utjecati na učinkovitu i sigurnu primjenu nesteroidnih antiinflamatornih lijekova. *Farm Glas*, 2021, 77(9-10), 479-490.
- Van Zee A. The promotion and marketing of oxycontin: commercial triumph, public health tragedy. *Am J Public Health*, 2009, 99(2), 221-227.
- Varrassi G, Hanna M, Macheras G, Montero A, Montes Perez A, Meissner W, Perrot S, Scarpignato C. Multimodal analgesia in moderate-to-severe pain: a role for a new fixed combination of dexketoprofen and tramadol. *Curr Med Re. Opin*, 2017, 33(6), 1165–1173.
- Varrassi G, Yeam CT, Rekatsina M, Pergolizzi JV, Zis P, Paladini A. The Expanding Role of the COX Inhibitor/Opioid Receptor Agonist Combination in the Management of Pain. *Drugs*, 2020, 80(14), 1443–1453.
- Wardhan, R, Chelly, J. Recent advances in acute pain management: Understanding the mechanisms of acute pain, the prescription of opioids, and the role of multimodal pain therapy. *F1000 Res*, 2017, 6(0), 1–10.
- Woolf CJ. Pain: Moving from Symptom Control toward Mechanism-Specific Pharmacologic Management. *Ann Intern Med*, 2004, 140(6), 441–451.
- Yekkirala AS, Roberson DP, Bean BP, Woolf CJ. Breaking barriers to novel analgesic drug development. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16(8), 545-564.
- Young A, Buvanendran A. Recent Advances in Multimodal Analgesia. *Anesthesiol Cli.*, 2012, 30(1), 91–100.
- Youssef S. Clinical guidelines and evidence base for acute pain management. *The Pharmaceutical Journal*, 2019.

## 8. SAŽETAK / SUMMARY

Bol, posebice ona kroničnog trajanja, predstavlja veliki javnozdravstveni problem jer je često neadekvatno liječena zbog svog kompleksnog mehanizma nastanka i ograničenih farmakoloških mogućnosti. Suвременa terapija i smjernice za liječenje boli zamjenjuju monomodalne pristupe liječenja multimodalnim. Multimodalna analgezija podrazumijeva primjenu više lijekova različitog mehanizma djelovanja koji djeluju na različita mjesta duž nociceptivnog puta. Sinergističko ili aditivno terapijsko djelovanje pažljivo odabranih lijekova u kombinacijama omogućuju primjenu lijekova u nižim dozama od pojedinačnih, te bolju podnošljivost i sigurnost, a smanjuje se i potreba za visokim dozama opioidnih analgetika. Lijekovi koji se koriste u kombinaciji su analgetici i lijekovi kojima analgezija nije primarna funkcija, a na tržištu postoje i kombinacije fiksnih doza analgetika. Sve navedene kombinacije imaju veliki potencijal u liječenju boli te je potrebno daljnje istraživanje multimodalnog pristupa i njegovo korištenje u praksi, kako bi se bol napokon mogla svrstati u kategoriju uspješno liječenih i/ili uspješno kontroliranih zdravstvenih problema. Neke od navedenih kombinacija dostupne su i u bezreceptnom režimu izdavanja te se koriste u samoliječenju akutne boli različitog uzroka, pri čemu važnu ulogu ima ljekarnik. Pravilnom edukacijom pacijenata i odabirom odgovarajućeg analgetika ljekarnik može doprinijeti učinkovitom ublažavanju boli, smanjenju pojave štetnih učinaka lijekova i prevenciji razvoja komplikacija neodgovarajuće liječene boli.

Pain, especially that of chronic duration, is a major public health problem because it is often inadequately treated due to its complex mechanism of occurrence and limited pharmacological possibilities. Modern therapy and guidelines for pain management are replacing the monomodal approach to multimodal treatment. Multimodal analgesia involves the administration of multiple drugs with different mechanisms of action acting at different sites along the nociceptive pathway. The synergistic or additive therapeutic effect of carefully selected drugs in combination allows the use of drugs in lower doses than individual, and better tolerability and safety, and reduces the need for high doses of opioid analgesics. Drugs used in combination are analgesics and drugs for which analgesia is not the primary function, and there are combinations of fixed doses of analgesics on the market. All these combinations have great potential in the treatment of pain and further research is needed on the multimodal approach

and its use in practice, in order to better classify it in the category of successfully treated and / or successfully controlled health problems. Some of these combinations are also available over-the-counter and are used in the self-treatment of acute pain of various causes, with the pharmacist playing an important role. Proper education of patients and selection of the appropriate analgesic pharmacist can contribute to reducing the effectiveness of pain relief, the occurrence of adverse effects of drugs and prevent the development of complications of inappropriately treated pain.



# Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Zavod za farmakologiju  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

## MULTIMODALNI PRISTUP LIJEČENJU BOLI

Valerija Mihovljanec

### SAŽETAK

Bol, posebice ona kroničnog trajanja, predstavlja veliki javnozdravstveni problem jer je često neadekvatno liječena zbog svog kompleksnog mehanizma nastanka i ograničenih farmakoloških mogućnosti. Suvremena terapija i smjernice za liječenje boli zamjenjuju monomodalne pristupe liječenja multimodalnim. Multimodalna analgezija podrazumijeva primjenu više lijekova različitog mehanizma djelovanja koji djeluju na različita mjesta duž nociceptivnog puta. Sinergističko ili aditivno terapijsko djelovanje pažljivo odabranih lijekova u kombinacijama omogućuju primjenu lijekova u nižim dozama od pojedinačnih, te bolju podnošljivost i sigurnost, a smanjuje se i potreba za visokim dozama opioidnih analgetika. Lijekovi koji se koriste u kombinaciji su analgetici i lijekovi kojima analgezija nije primarna funkcija, a na tržištu postoje i kombinacije fiksnih doza analgetika. Sve navedene kombinacije imaju veliki potencijal u liječenju boli te je potrebno daljnje istraživanje multimodalnog pristupa i njegovo korištenje u praksi, kako bi se bol napokon mogla svrstati u kategoriju uspješno liječenih i/ili uspješno kontroliranih zdravstvenih problema. Neke od navedenih kombinacija dostupne su i u bezreceptnom režimu izdavanja te se koriste u samoliječenju akutne boli različitog uzroka, pri čemu važnu ulogu ima ljekarnik. Pravilnom edukacijom pacijenata i odabirom odgovarajućeg analgetika ljekarnik može doprinijeti učinkovitom ublažavanju boli, smanjenju pojave štetnih učinaka lijekova i prevenciji razvoja komplikacija neodgovarajuće liječene boli.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 59 stranica, 10 grafičkih prikaza, 3 tablice i 83 literaturna navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Multimodalna analgezija, bol, mehanizam boli, akutna bol, postoperativna bol, liječenje boli, nesteroidni protuupalni lijekovi, opioidi, paracetamol, klinička ispitivanja, kombinacije analgetika, kombinacije fiksnih doza analgetika, farmakologija i druge

Mentor: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

**Dr. sc. Marijana Zovko Končić**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta

**Dr. sc. Iva Mucalo**, izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: travanj 2022.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Department of pharmacology  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### A MULTIMODAL APPROACH TO PAIN MANAGEMENT

Valerija Mihovljanec

#### SUMMARY

Pain, especially that of chronic duration, is a major public health problem because it is often inadequately treated due to its complex mechanism of occurrence and limited pharmacological possibilities. Modern therapy and guidelines for pain management are replacing the monomodal approach to multimodal treatment. Multimodal analgesia involves the administration of multiple drugs with different mechanisms of action acting at different sites along the nociceptive pathway. The synergistic or additive therapeutic effect of carefully selected drugs in combination allows the use of drugs in lower doses than individual, and better tolerability and safety, and reduces the need for high doses of opioid analgesics. Drugs used in combination are analgesics and drugs for which analgesia is not the primary function, and there are combinations of fixed doses of analgesics on the market. All these combinations have great potential in the treatment of pain and further research is needed on the multimodal approach and its use in practice, in order to better classify it in the category of successfully treated and / or successfully controlled health problems. Some of these combinations are also available over-the-counter and are used in the self-treatment of acute pain of various causes, with the pharmacist playing an important role. Proper education of patients and selection of the appropriate analgesic pharmacist can contribute to reducing the effectiveness of pain relief, the occurrence of adverse effects of drugs and prevent the development of complications of inappropriately treated pain.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 59 pages, 10 figures, 3 tables and 83 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Multimodal analgesia, pain, pain mechanism, acute pain, postoperative pain, pain treatment, NSAIDs, opioids, paracetamol, clinical trials, combinations of analgesics, combinations of fixed doses of analgesics, pharmacology and others.

Mentor: **Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Lidija Bach-Rojecky, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Marijana Zovko Končić, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Iva Mucalo, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: April 2022.