

# Bol kao posljedica ozljede leđne moždine

---

Miškec, Ines

Master's thesis / Diplomski rad

2017

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:163:143787>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-05**



Repository / Repozitorij:

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



Ines Miškec

Bol kao posljedica ozljede leđne moždine

## DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2017.

*Ovaj diplomski rad prijavljen je na kolegiju Farmakologija Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Zavodu za farmakologiju pod stručnim vodstvom izv. prof. Lidije Bach-Rojecky.*

*Zahvaljujem mentorici izv. prof. Lidiji Bach-Rojecky na pruženoj pomoći, uloženom trudu, ljubaznosti, susretljivosti i strpljenju prije svega kod mog povratka studiju i naravno, kod pisanja ovog diplomskog rada. Za svaku Vašu riječ koja me dizala kad sam padala veliko Vam hvala.*

*Također, zahvaljujem svojim roditeljima, bratu, baki i dečku koji su utišali sve moje strahove, podnijeli suze i nervoze pred ispite, bili tu kada mi je bilo najteže. Bodrili me na svakom koraku i nisu mi dopustili da odustanem, a prepreka je bilo mnogo. Vi ste moj polet, moja hrabrost i veliko srce. Hvala vam.*

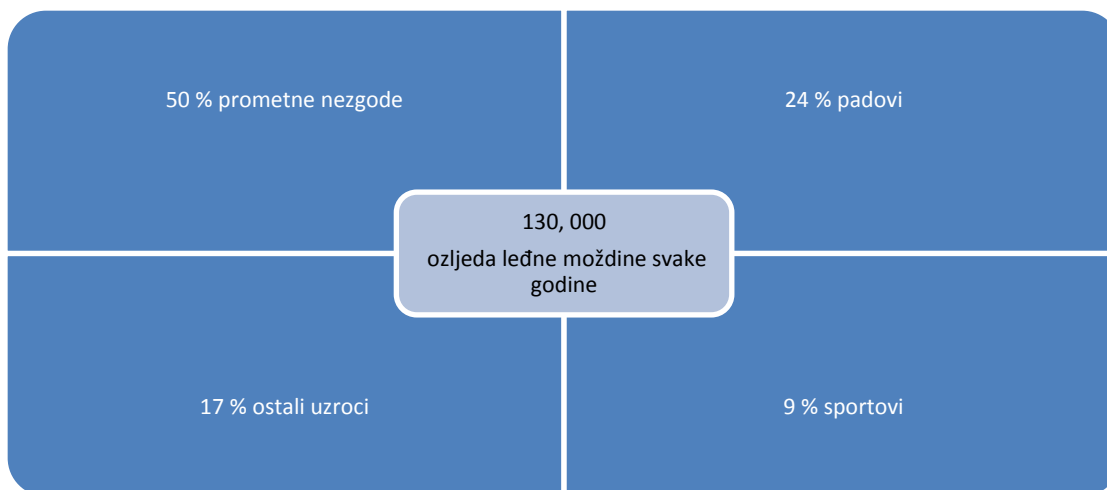
# SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. ANATOMIJA KRALJEŽNICE.....	2
1.2. ANATOMIJA I FIZIOLOGIJA LEĐNE MOŽDINE .....	4
1.3. PATOGENEZA OZLJEDE LEĐNE MOŽDINE .....	7
1.3.1. KLASIFIKACIJA OZLJEDE .....	7
1.3.2. ZNAKOVI I SIMPTOMI OŠTEĆENJA LEĐNE MOŽDINE .....	8
2. OBRAZLOŽENJE TEME .....	10
3. MATERIJALI I METODE .....	11
4. REZULTATI I RASPRAVA .....	12
4.1. BOL.....	12
4.1.1. PATOFIZIOLOŠKE I ANATOMSKE OSNOVE BOLI.....	12
4.1.2. RECEPTORI ZA BOL I PUTOVI PRIJENOSA BOLNIH SIGNALA U SREDIŠNJI ŽIVČANI SUSTAV .....	13
4.1.3. KEMIJSKE TVARI KOJE SUDJELUJU U PRIJENOSU BOLI.....	19
4.2. PODJELA BOLI PREMA MEHANIZMU NASTANKA.....	20
4.2.1. NOCICEPTIVNA BOL.....	20
4.2.2. NEUROPATSKA BOL.....	21
4.2.2.1. PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI NEUROPATSKE BOLI .....	22
4.2.2.2. SIMPTOMI I KLINIČKI ZNAKOVI NEUROPATSKE BOLI .....	26
4.3. DRUGE VRSTE BOLI .....	28
4.3.1. BOL SREDIŠNJEG PORIJEKLA .....	28
4.3.2. VISCERALNA BOL (UTROBNA BOL).....	29
4.4. BOL KAO POSLJEDICA OZLJEDE LEĐNE MOŽDINE .....	30
4.5. NAČINI PROCJENE BOLI .....	32
4.5.1. MJERENJE INTENZITETA BOLI .....	33
4.6. LIJEČENJE BOLI.....	38
4.6.1. NEFARMAKOLOŠKE METODE .....	38
4.6.1.1. FIZIKALNA TERAPIJA .....	38
4.6.1.2. KOMPLEMENTARNE METODE.....	39
4.6.1.2.1. KOGNITIVNE TEHNIKE.....	40
4.6.2 . FARMAKOLOŠKE METODE LIJEČENJA BOLI NASTALE KAO POSLJEDICA OZLJEDE LEĐNE MOŽDINE .....	42
4.6.2.1. NEOPIOIDNI ANALGETICI.....	44

4.6.2.1.1. ANALGOANTIPIRETICI .....	45
4.6.2.1.2. NESTEROIDNI ANTIINFLAMATORNI LIJEKOVI (NSAIL).....	47
4.6.2.2. OPIOIDNI ANALGETICI (opioidi) .....	51
4.6.3. ADJUVANTNA TERAPIJA.....	58
5. ZAKLJUČAK .....	63
6. LITERATURA.....	64
7. SAŽETAK / SUMMARY .....	70

## 1. Uvod

Ozljeda leđne moždine je kompleksna ozljeda koja djelomično ili potpuno ometa komunikaciju između mozga i periferije tijela, a može rezultirati promjenom normalne autonomne, motorne i senzorne funkcije (Šimunović, 2008). Ozljede leđne moždine rezultat su oštećenja kralježnice, ligamenata, diskova kralježnice ili same leđne moždine. Najčešći uzroci su: prometne nezgode, pad s visine, skokovi u vodu, ubodne i strijelne rane, sportske ozljede, bolesti (osteoporoza, artritis, upala leđne moždine i rak) (slika 1). Postoje traumatske i netraumatske ozljede leđne moždine. Traumatska ozljeda proizlazi iz iznenadnog, traumatskog udarca koji rezultira lomom, nagnječenjem ili iskakanjem jednog ili više kralježaka. Dodatne poteškoće se javljaju zbog krvarenja, upala, oteklina ili nakupljanja tekućine oko leđne moždine. Netraumatske ozljede mogu biti uzrokovane upalom, artritism, rakom ili degeneracijom diska kralježnice. Ukupna pojavnost spinalne ozljede, traumatske i netraumatske, jest između 40 i 80 slučajeva na milijun stanovnika. Temeljena je na procjeni od prije dvije godine, to znači da svake godine između 250 000 i 500 000 ljudi doživi spinalnu ozljedu. Također, statistički gledano, produljuje se dužina života osoba s ozljedom leđne moždine, prije svega u zemljama razvijenog svijeta, gdje je prosječan život osobe s tetraplegijom narastao na 70 % od ukupnog prosječnog života stanovnika tih zemalja. Životni vijek osobe s paraplegijom popeo se na 88 % prosječnog života građana tih zemalja. Nažalost, životni vijek u siromašnim i slabo razvijenim te srednje razvijenim zemljama traje u najvećem broju slučajeva jednu do dvije godine nakon ozljede. Sveukupno starenje čovječanstva povećalo je stopu preživljavanja s netraumatskom spinalnom ozljedom i postoji trend porasta netraumatske spinalne ozljede u ukupnom broju svih spinalnih ozljeda ([www.hupt.hr](http://www.hupt.hr)).



**Slika 1.** Glavni uzroci ozljeda leđne moždine.

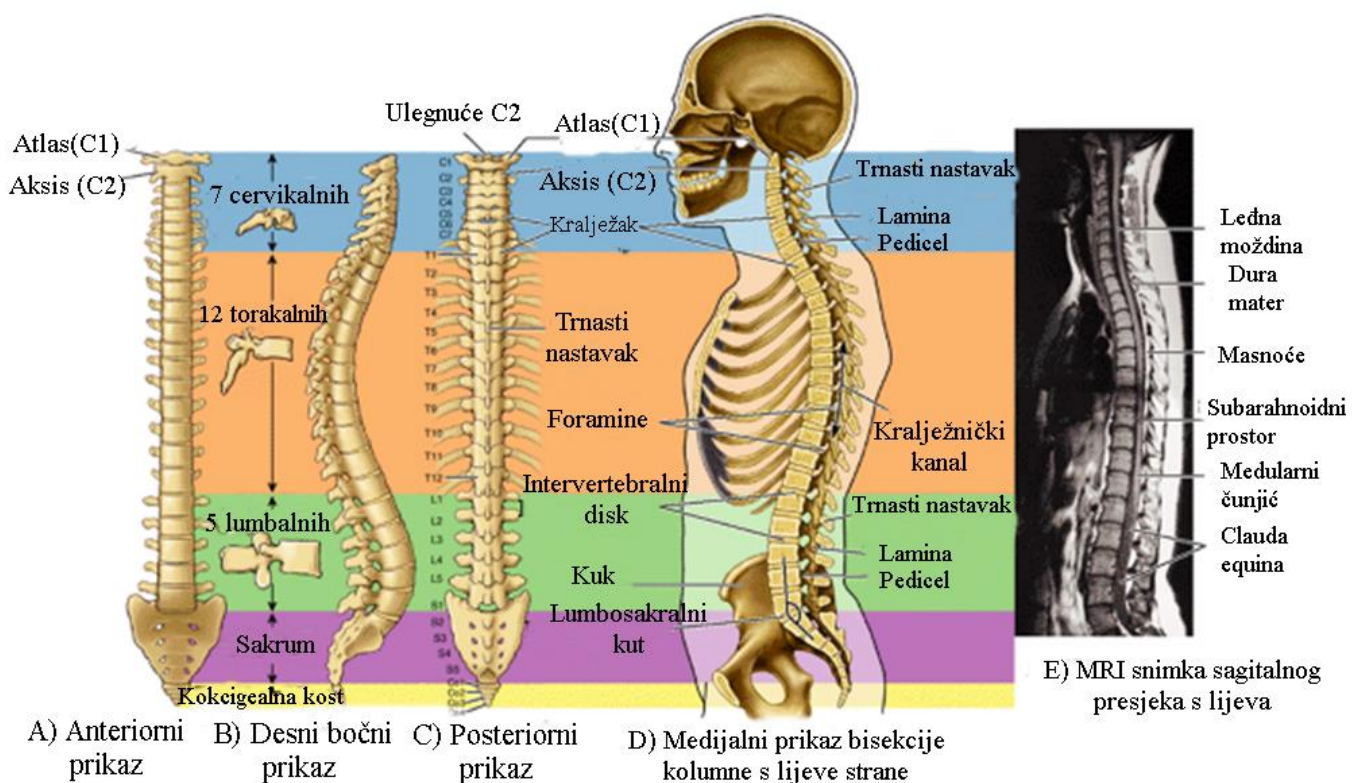
### 1. 1. Anatomija kralježnice

Kralježnica (lat. *columna vertebralis*) je čvrsta i gipka koštana osovina trupa, središnji dio cijelog skeletnog sustava na koji se vežu njegovi ostali dijelovi. Zbog uspravnog stava tijela kralježnica je u čovjeka vertikalni stup, savijen u sagitalnoj ravnini u obliku dvostrukoga slova S. Pruža se posred leđne strane trupa i na kranijalnom dijelu priključuje joj se kostur glave, na grudni dio rebra i prsna kost, a preko njih kostur gornjih udova, dok je lumbalni spojen s kosturom donjih udova izgrađujući sa zdjeličnim kostima čvrsti zdjelični obruč (Keros i sur., 1999).

Kod odraslih ljudi kralježnica se sastoji od 33 kralješka raspoređenih u pet regija: 7 cervikalnih (C1-C7), 12 torakalnih (T1-T12), 5 lumbalnih (L1-L5), 5 sakralnih i 4 kokcigealna kralješka (slika 2). Dva posebna kralješka su C1 (atlas) i C2 (aksis) na kojima se nalazi lubanja koja se može okretati zbog tih kralješka. Prva 24 kralješka su odvojena intervertebralnim diskovima, dok ostalih 9 kralješka sačinjavaju sakralnu i kokcigealnu kost. Intervertebralni disk (lat. *discus intervertebralis*) je malena ovalna pločica između 2 susjedna kralješka. Sastoji se od čvrste ovojnice (lat. *anulus fibrosus*) i elastične sredine (lat. *nucleus pulposus*). Značajni pokreti događaju se samo između 24 superiorna kralješka. Od 9 inferiornih kralježaka, 5 sakralnih kralježaka su stopljeni kod odraslih kako bi se stvorila sakralna os (lat. *sacrum*) i to nakon tridesete godine, a 5 kokcigealna kralješka se stapaju u kokcigealnu kost (lat. *coccygis*) ([http://perpetuum-lab.com.hr/wiki/plab\\_wiki/anatomija-covjeka-enciklopedija/kraljeznica-r22/](http://perpetuum-lab.com.hr/wiki/plab_wiki/anatomija-covjeka-enciklopedija/kraljeznica-r22/)).

Svaki se kralježak sastoji od trupa, korijena, luka, te 7 nastavaka: dva para zglobnih, par poprečnih i jedan trnasti nastavak. Zadaća trupa kralješka je da bude potpora te da nosi tjelesnu težinu, tako da, što se niže ide, trupovi su masivniji. Maksimum težine doseže se odmah superiorno od sakralne kosti, gdje se težina prebacuje na pelvični obruč u sakroilijačnim zglobovima. Kako se težina prenosi na zdjelicu, tako se i kralješci opet smanjuju (Keros i sur., 1999).

Kontinuirana tijela kralježaka i intervertebralni diskovi tvore anteriorni zid kralježničkog kanala (lat. *canalis vertebralis*) kroz koji prolazi leđna moždina. Bočne i posteriorne zidove kanala tvori serija vertebralnih lukova. Intervertebralni otvori se nalaze na bočnom zidu kroz kojeg iz vertebralnog kanala izlaze spinalni živci. Posteriorni zid tvore laminarni luk kralješka (lat. *laminae arcus vertebrae*) i trnasti nastavak (lat. *processus spinosus*) koji se preklapaju poput krova ([http://perpetuum-lab.com.hr/wiki/plab\\_wiki/anatomija-covjeka-enciklopedija/kraljeznica-r22/](http://perpetuum-lab.com.hr/wiki/plab_wiki/anatomija-covjeka-enciklopedija/kraljeznica-r22/)).



**Slika 2.** Anatomija kralježnice. (A) Anteriorni prikaz kralježnice. (B) Desni bočni prikaz kralježnice. Kralješci se postupno povećavaju prema dolje. (C) Posteriorni prikaz kralježnice s krajevima kralježaka i rebrima. (D) Medijalno lijevi prikaz kralježnice s rebrima, lubanjom i pelvisom. (E) Magnetsko rezonantni prikaz sagitalnog presjeka kralježnice s lijeve. Sivo prikazuje vanjsku ovojnicu leđne moždine koja je odvojena od nje tekućinom prikazanom crnom bojom. Bijela boja prikazuje masno tkivo (Prilagođeno i preuzeto sa [www.perpetuum-lab.com.hr](http://www.perpetuum-lab.com.hr)).



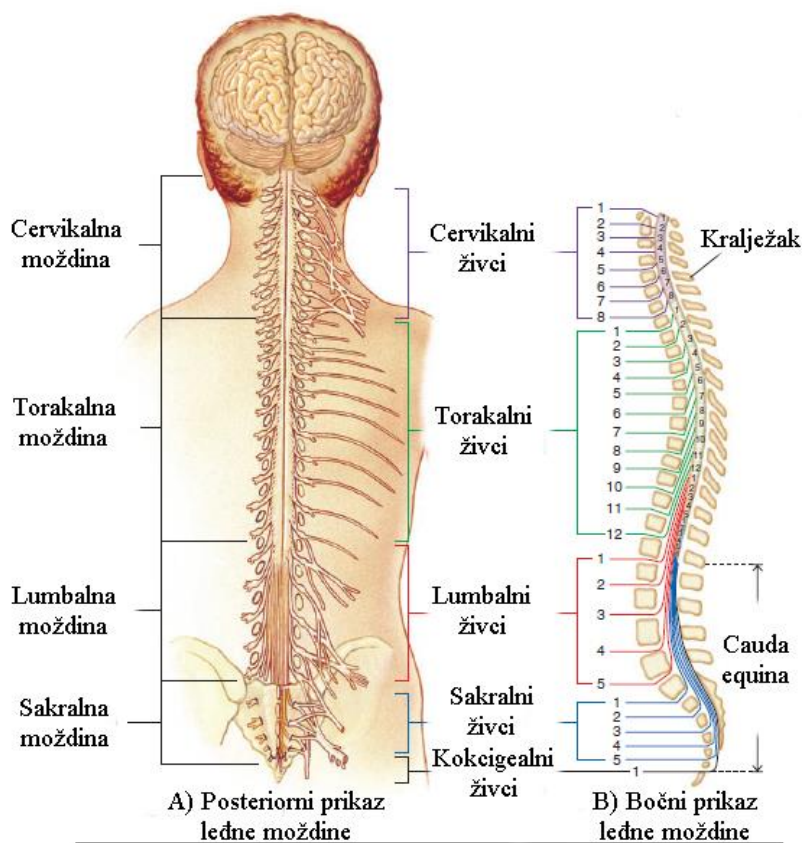
Kralježnički kanal okružuje leđnu moždinu, a ona prolazi kroz otvore kralježaka. Kanal prati različite zavoje kralježnice. Najveći je na dijelovima gdje se dešava najveće pomicanje (cervikalna i lumbalna regija), a najmanji je tamo gdje je limitirano kretanje (torakalna regija) (Sherwood, 2014).

Kralježnica je u svakom segmentu manje ili više pomična budući da su kralješci međusobno pomični praktično u svim smjerovima. Svi su kralješci povezani i učvršćeni vezivnim svezama (ligamentima). Jaki ligamenti također podupiru susjedne kralješke i daju dodatnu potporu i snagu kralježnici. Razni mišići koji su pričvršćeni na kralježnicu omogućuju savijanje i pomicanje u raznim smjerovima (Keros i sur., 1999).

## 1. 2. Anatomija i fiziologija leđne moždine

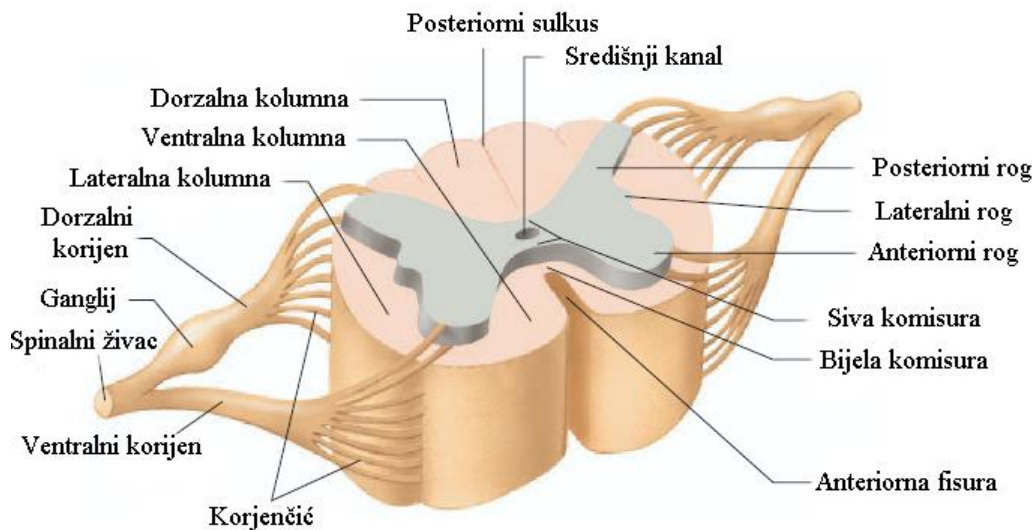
Leđna moždina (lat. *medulla spinalis*) je cilindrično živčano tkivo koje se proteže iz moždanog debla. Dugačka je oko 45 cm i široka 1-1.5 cm kod odraslih ljudi (Sherwood, 2014). Zajedno s mozgom čini jednu cjelinu te pripada središnjem živčanom sustavu (SŽS). Dok je mozak čovjekova svijest, misao i emocija, leđna moždina je veza sa svim dijelovima tijela. Leđna moždina ima dvije zadaće. Prvo, služi za ostvarenje jednostavnih refleksa, poput patelarnog refleksa i refleksa naglog odmicanja ruke od vruće ploče ili uboda igle i složenih refleksa. Drugo, predstavlja put između mozga i tijela, kojim prolaze signali u oba smjera. Spojena je s osjetnim receptorima i mišićima pomoću dugih aksona, koji tvore periferne živce (Keros i sur., 1999).

Leđnu moždinu s periferijom tijela povezuju moždinski živci (lat. *nn.spinales*). Postoji 31 par moždinskih živaca (slika 3) i to osam vratnih, dvanaest prsnih, pet slabinskih, pet križnih i jedan trtični par. Leđna moždina i njeni živci u vratnom dijelu odgovorni su za rad ruku, u prsnom dijelu za rad trupa, a u slabinskom i trtičnom dijelu za rad nogu. **Ako ozljedom nastane prekid ovih veza, bilo djelomičan ili potpuni, gubi se mogućnost prijenosa podražaja od leđne moždine prema mozgu i obrnuto. Kod kompletnog prekida veze između mozga i leđne moždine javlja se potpuni gubitak pokreta i osjeta, to stanje se naziva plegija. Kod djelomičnog prekida veze između mozga i leđne moždine dolazi do pareze gdje su pokreti oslabljeni uz djelomično očuvan osjet** (Keros i sur., 1999).

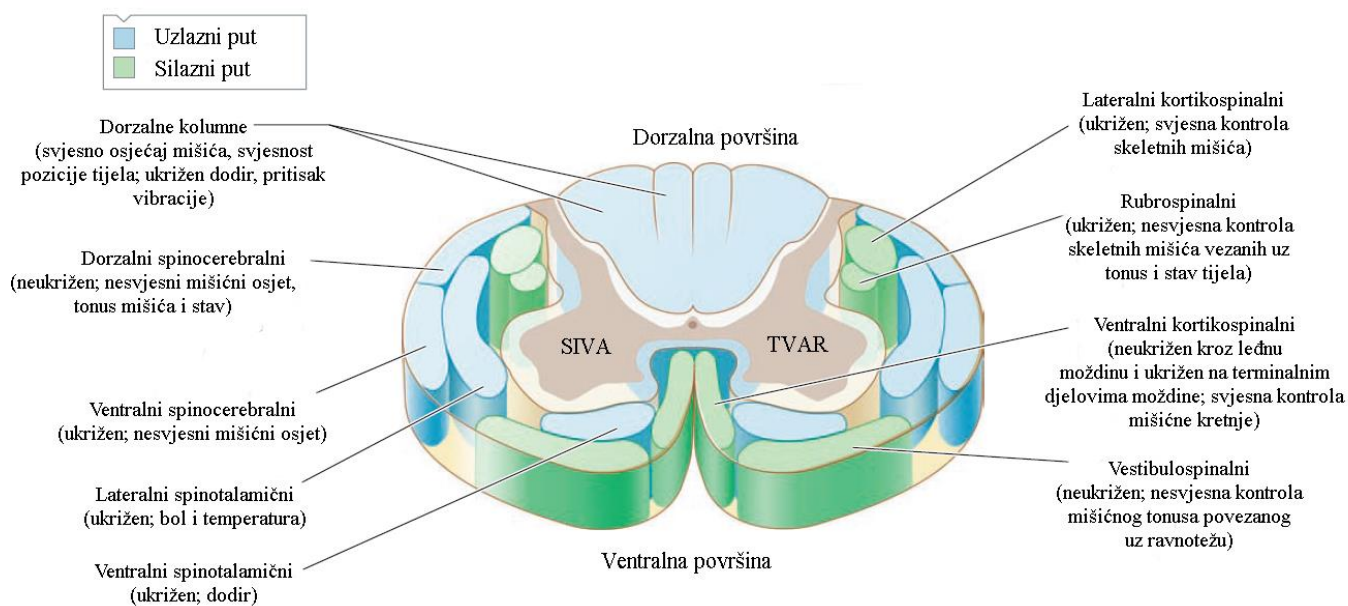


**Slika 3.** Anatomija leđne moždine (Prilagođeno i preuzeto iz Sherwood 2014).

Leđna moždina (slika 4) je smještena u kralježničnom kanalu, a građena je od sive i bijele tvari. U sivoj tvari su smještena tijela i dendriti alfa i gama motornih neurona te interneurona. Centralni kanal ispunjen cerebrospinalnom tekućinom se nalazi u središtu sive tvari. Svaka polovica sive tvari se dijeli na jedan rog. U dorzalnog rogu se nalaze interneuroni i terminacija aferentnih neurona, ventralni rog se sastoji od eferentnih neurona, a lateralni rog od autonomnih živčanih vlakana koja opskrbljuju mišiće i žlijezde. Bijela tvar je građena od mijeliniziranih živčanih vlakana koja grade uzlazne (aferentne) i silazne (eferentne) putove leđne moždine (slika 5). Senzitivni neuroni (aferentni) prenose nadražaj od receptora do odgovarajućih centara u središnjem živčanom sustavu (SŽS), a motorni (eferentni) prenose nadražaj od centara u SŽS-u do efektor. Svi eferentni putevi za motornu kontrolu mišića tijela završavaju u leđnoj moždini. Na taj način se ostvaruje komunikacija između mozga i ostatka tijela (Sherwood, 2014).



Slika 4. Građa leđne moždine (Prilagođeno i preuzeto iz Guyton, 1998).



Slika 5. Svi uzlazni (plava boja) i silazni (zelena boja) putovi leđne moždine. Putevi su nazvani s obzirom na izvor i kraj te položaj u odnosu na leđnu moždinu (Prilagođeno i preuzeto iz Sherwood, 2014).

### 1. 3. Patogeneza ozljede leđne moždine

#### 1. 3. 1. Klasifikacija ozljede

Stupanj oštećenja se klasificira po područjima koja obuhvaćaju kralješke. Krenemo li kralježnicom odozgora prema dolje (najtežeg stupnja ozljede prema lakšim) spinalna ozljeda je klasificirana u kategorije koje su prikazane u tablici 1.

**Tablica 1.** Prikaz gubitaka motornih i senzornih funkcija s obzirom na razinu ozljede.

RAZINA OZLJEDE	MOTORNE FUNKCIJE	SENZORNE FUNKCIJE
C1 – C4	Tetraplegija, gubitak svih motornih funkcija od vrata naniže	Gubitak svih senzornih funkcija u vratu i niže
C5	Tetraplegija, gubitak svih funkcija ispod gornjeg dijela ramena	Gubitak osjeta ispod ključne kosti, većeg dijela ruku i šaka, prsa,abdomen i donji ekstremiteti
C6	Tetraplegija,gubitak svih funkcija ispod ramena i gornjeg dijela ruku	Gubitak svih osjeta kao i u C5,ali postoji više osjeta u rukama i palčevima ruku
C7	Djelomična tetraplegija, gubitak funkcija u dijelovima ruku i šaka	Gubitak osjeta ispod ključne kosti i dijela ruku i šaka
C8	Djelomična tetraplegija, gubitak funkcija u dijelovima ruku i šaka	Gubitak osjeta ispod prsa i dijelovima šaka
T1 – T6	Paraplegija, gubitak osjeta ispod srednjeg dijela prsa	Gubitak osjeta od srednjeg dijela prsa prema dolje
T6 – T12	Paraplegija,gubitak funkcija ispod razine struka	Gubitak osjeta ispod razine struka
L1 – L2	Paraplegija,gubitak većine funkcija u nogama i zdjelici	Gubitak osjeta u donjem abdomenu i nogama
L1 – L3	Paraplegija,gubitak većine funkcija u nogama i zdjelici	Gubitak osjeta u donjem abdomenu i nogama
L3 – L4	Paraplegija,gubitak funkcije u donjim dijelovima nogu,zglobovima,stopalima	Gubitak osjeta u donjim dijelovima nogu,zglobovima i stopalima

### **1. 3. 2. Znakovi i simptomi oštećenja leđne moždine**

Ozljeda leđne moždine bilo koje vrste manifestira se određenim znakovima i simptomima, a to su:

1. bol ili osjećaj peckanja zbog ozljede živčanih vlakana leđne moždine,
2. gubitak pokreta,
3. gubitak osjeta, uključujući toplinu, hladnoću i dodir,
4. gubitak kontrole sfinktera mokraćnog mjehura i crijeva,
5. pretjerani refleksi i spazmi,
6. promjene seksualne funkcije, osjeta i plodnosti,
7. poteškoće s disanjem.

Većina ozljeda leđne moždine rezultira posljedičnom paraplegijom ili tetraplegijom. Paraplegija nastaje kod ozljede leđne moždine u torakalnom, lumbalnom ili sakralnom dijelu. Dolazi do gubitka osjeta i pokreta u prsima, trbuhu i nogama. Tetraplegija nastaje kod ozljede leđne moždine u cervikalnom dijelu. Dolazi do gubitka osjeta i pokreta u rukama, prsima, trbuhu i nogama.

Ozljede leđne moždine mogu biti potpune i nepotpune. U potpunoj ozljedi leđne moždine postoji potpuna blokada prijenosa signala kroz mjesto ozljede. Nema nikakvog osjeta niti pokreta ispod razine ozljede. U pravilu dolazi do poremećaja kontrole mokrenja i stolice. U nepotpunoj ozljedi leđne moždine radi se o djelomičnom oštećenju moždine. Održani su neki pokreti ili osjeti ispod razine ozljede. Količina izgubljenih funkcija ovisi o težini oštećenja leđne moždine. Mijenja se i način funkcioniranja crijeva i mokraćnog mjehura. Kada je leđna moždina iznenada presječena dolazi do nastanka spinalnog šoka u dijelu leđne moždine s potpunim gubitkom motorne, senzorne, refleksne i autonomne funkcije ispod razine ozljede. Može trajati tjednima, pa čak i mjesecima. Prognoza je bolja što se ranije počinju pojavljivati znaci oporavka, ali neurološki deficit može zaostati i trajno. Nakon oporavka od spinalnog šoka, ovisno o stupnju i ozbiljnosti ozljede mogu se razviti brojne komplikacije, a to su: autonomna hiperrefleksija, disfunkcija mokraćnog mjehura, seksualna disfunkcija i autonomna disfunkcija. Ozljeda kralježnice može nastati izolirano ili u kombinaciji s drugim ozljedama, npr. ako su ozljede nastale uslijed velike brzine ili padova. Neka od obilježja ozljeda kralježnice su bol u leđima ili vratu, neurološki ispadi razne lokalizacije i intenziteta i abdominalno disanje. Zbog svega toga vrlo je važna neurološka procjena stanja ozlijeđene osobe. Postoje dvije skupine skala kojima se procjenjuje stanje ozlijeđenog. Skalama prve skupine procjenjuje se neurološki deficit u ranom stadiju koji je nastao zbog samog

ozljeđivanja, odnosno procjenjuje se motorički i senzorički deficit. Najčešće se koriste Frankel skala i ASIA skala (Moslavac i sur., 2011).

Neurološki pregled pacijenata, ocjena razine i potpunosti neurološke ozljede provode se u skladu sa standardnom neurološkom klasifikacijom ozljeda kralježnične moždine i modifikacijom ASIA (engl. American Spinal Injury Association) Frankelove ljestvice (ljestvica ASIA) (Moslavac i sur., 2011).

Razine stanja ozlijeđene osobe prema Frankelovoj skali:

- A. u potpunosti izgubljena funkcija
- B. djelomično očuvan osjet
- C. ostatak motorike – funkcijski nekoristan
- D. ostatak motorike – funkcijski koristan
- E. očuvana motorička i senzorna funkcija.

ASIA skala se koristi najčešće, a daje informacije o intenzitetu i visini lezije moždine. Razine stanja ozlijeđene osobe prema ovoj skali su:

- ASIA A – bez osjetne funkcije i bez pokretljivosti
- ASIA B – dijelom očuvan osjet, bez pokretljivosti
- ASIA C – dijelom očuvan osjet i pokretljivost – ispituje se funkcija određenih mišića ispod nivoa lezije
- ASIA D – dijelom očuvan osjet i pokretljivost – ispituje se funkcija određenih mišića ispod nivoa lezije
- ASIA E – normalna funkcija osjeta i pokretljivosti.

Druga grupa skala procjenjuje funkcionalni status bolesnika, razinu oporavka, radnje koje bolesnik može izvoditi, ovisnost o tuđoj pomoći (Modified Barthel Indeks – MBI, Spinalcordindependencemeasure – SCIM, ...).

## **2. Obrazloženje teme**

Pacijenti s ozljedom leđne moždine (eng. *spinal cord injury, SCI*) mogu osjetiti nekoliko vrsta kronične boli, uključujući perifernu i centralnu neuropatsku bol, bolne mišićne spazme i visceralnu bol, a mogu imati poremećaje i drugih senzornih modaliteta. Takve osobe se moraju suočiti s mnoštvom ograničenja i problema u životu, a odgovarajuća kontrola boli je zasigurno jedan od glavnih ciljeva terapije. Kronična bol koja se javlja nakon ozljede leđne moždine utječe na sve aspekte pacijentovog života. Razumijevanje temeljnih mehanizma nastanka boli bitna je kako bi pacijentu mogli osigurati adekvatnu nefarmakološku i farmakološku terapiju. Danas je dostupan velik broj lijekova koji različitim mehanizmima djelovanja mogu smanjiti ili ukloniti bol, međutim njihova primjena je dugotrajna te je često praćena nuspojavama različitog intenziteta.

Cilj ovog rada je istražiti i opisati načine liječenja boli te ukazati na probleme i izazove kod osoba s ozljedom leđne moždine.

### **3. Materijali i metode**

U ovom teorijskom diplomskom radu korištena je stručna i znanstvena literatura na temu liječenje boli nastale kao posljedica ozljede leđne moždine. Korištene su stručne i znanstvene knjige iz područja medicine, anatomije i fiziologije, patofiziologije, farmakologije, farmakoterapije, te kliničke farmacije. Također su pretraživane mrežne stranice nacionalnih (HDLB) i međunarodnih udruženja za liječenje boli (IASP, International Association for the Study of Pain).

Pretraživanje znanstvenih i stručnih članaka u bibliografskim bazama se radilo prema ključnim riječima: *spinal cord, spinal cord injury, central pain, treatment, mechanism, pain.*



## **4. Rezultati i rasprava**

### **4. 1. Bol**

Bol je subjektivni doživljaj: dok neke osobe nisu sposobne doživljavati bol, kod drugih se ona javlja bez poznatog razloga. Tako poremećaj istog intenziteta može kod jedne osobe uzrokovati jaku bolnu reakciju, dok će kod druge proći neprimijećeno. Definicija Međunarodnog udruženja za istraživanje boli (*eng. International Association for the Study of Pain, IASP*), koju je prihvatila i Svjetska zdravstvena organizacija (SZO), glasi: "Bol je neugodan emocionalni i osjetni doživljaj, povezan sa stvarnim ili mogućim oštećenjem tkiva..." ([www.iasp-pain.org](http://www.iasp-pain.org)).

Bol može biti izazvana podražajem dovoljno jakog intenziteta da aktivira receptore na nekom dijelu osjetnog živčanog sustava, no isto tako može se javiti i spontano, bez nekog očitog razloga. U normalnim okolnostima bol ukazuje na tjelesnu ozljedu ili patološki proces, ali izostaje kod oštećenja velikih površina tijela. Stoga je po intenzitetu bol neproporcionalna težini ozljede, a ponekad zaostaje i nakon kompletnog zalječenja tkiva.

#### **4. 1. 1. Patofiziološke i anatomske osnove boli**

Svaku bol možemo dijeliti prema intenzitetu, trajanju, kvaliteti, uzroku (etiologiji) te patofiziološkim promjenama. Postoje brojne razlike između patofiziologije boli i drugih osjeta. Za bol ne postoje specifični podražaj, već je ona izazvana podražajem koji može biti toplinske, mehaničke, kemijske ili električne prirode.

Kod mnogih osjeta postoji prilagodba receptora uslijed ponovljenog podraživanja, no kod boli toga nema. Vrijeme koje protekne od trenutka primjene ili pojave podražaja do trenutka pojave osjeta duže je nego kod drugih osjeta, pa bol izaziva određene fiziološke reakcije koje nisu karakteristične drugim osjetima. Intenzivna bol može biti praćena povišenim arterijskim krvnim tlakom, proširenjem zjenica, pojačanim znojenjem, ubrzanjem disanja i sl..Ne postoje strogo lokalizirani centri za bol u kori mozga kao što su primjerice, za sluh, vid i druge osjete. Cijeli mozak smatra se središnjim centrom za bol. Mehanizam boli započinje pojavom živčanih impulsa u slobodnim živčanim završecima nakon određene intenzivne stimulacije. Slobodni živčani završeci su ogranci osjetnih živčanih vlakana koji se nalaze u površinskim slojevima kože, pokosnici, stjenkama arterija, zglobnim površinama te mnogim tkivima unutarnjih organa.

Oni nisu specifični receptori za bol, vezani su i uz druge osjete. Kod slabije stimulacije dolazi do pojave osjeta toplog, hladnog, dodira, pritiska, a tek jaki intenziteti podraživanja dovode i do pojave bolnih impulsa. Ti impulsi putuju živčanim sustavom koji je pod utjecajem prošlog iskustva, očekivanja i mnogih drugih faktora. Svi ti mozgovni procesi aktivno sudjeluju u selekciji i sintezi informacija koje čine ukupni „osjetni ulaz“ (Melzack, 1973).

#### **4. 1. 2. Receptori za bol i putovi prijenosa bolnih signala u središnji živčani sustav**

Receptori za bol ili nociceptori su zapravo slobodni živčani završeci koji registriraju štetne podražaje. Lokalizirani su u površinskim dijelovima kože, ali i u unutarnjim organima, krvnim žilama i kostima (Julius i Basbaum, 2001).

Razlikujemo tri skupine nociceptora. Jedni reagiraju na intenzivnu mehaničku stimulaciju – mehanosenzitivni nociceptori, drugi su osjetljivi na različite kemijske tvari – kemosenzitivni nociceptori, a treći reagiraju na intenzivne podražaje hladnog i toplog – termosenzitivni nociceptori (Kandel i sur., 2000).

Nociceptora nema u svim tjelesnim područjima, primjerice nema ih u parenhimu mnogih organa, pa kada se bolni podražaji u njima pojave, bol se očituje u udaljenome mjestu. Pri tome se u reakcije na bolne podražaje uključuje i autonomni živčani sustav, a nastale živčane impulse različita vlakna provode u SŽS (Grbavac, 1997; Barac i sur., 1992; Padovan, 1986; Bullock i sur., 1988).

Prihvatačke značajke nociceptora određene su njihovom ekspresijom prijenosnih ionskih kanalnih receptora. Najvećim dijelom su neselektivni, kationski ili  $\text{Na}^+$  kanali koji se otvaraju kemijskim ligandima, toplinom i mehaničkim pritiskom. Aktivacijom dolazi do utoka  $\text{Na}^+$  i  $\text{Ca}^{2+}$  što uzrokuje depolarizaciju membrane. Ovo može voditi aktivaciji naponom reguliranih  $\text{Na}^+$  kanala kojim započinje prolom akcijskih potencijala koji ogleda intenzitet i trajanje štetnog podražaja (nokse) (Woolf, 2004).

Nociceptori se ne prilagođavaju bolnim podražajima, nego ako podražaj traje dugo povećava im se osjetljivost. Samo kod podražaja visokog intenziteta prelaze u ekscitirano stanje, na taj način mogu registrirati i reagirati samo na potencijalno štetne podražaje. Nastali akcijski potencijali se dalje šalju u dorzalni rog leđne moždine perifernim aferentnim vlaknima koja dijelimo u dvije glavne skupine s obzirom na vrstu podražaja na koju reagiraju:  $\text{A}\delta$ -vlakna i C-vlakna.  $\text{A}\delta$ -vlakna su mijelinizirana vlakna koja sudjeluju u prijenosu akutne, lokalizirane,

oštre, brze boli i prenose impulse brzinom 12-36 m/s. Upravo kao posljedica te brzine, bol se nakon 0.1 sekunde od podražaja karakterizira kao brza, oštra i bockajuća i uzrokuje brzu reakciju kojom bi se uklonio bolni podražaj. A $\delta$ -vlakna dijelimo u dva razreda: tip I i tip II. Tip I reagira na mehaničke i kemijske podražaje, ali ima relativno visok prag podražljivosti za toplinske podražaje (> 50°C). Reagirat će na niže temperature samo ako se takav podražaj održi određeno vrijeme. Za ovaj tip A $\delta$ -vlakana je bitno da se na mjestu ozljede smanji mehanički ili toplinski prag podražljivosti. Tip II A $\delta$ -nociceptora ima puno niži prag podražljivosti na toplinske i znatno veći na mehaničke podražaje. Zbog toga je aktivnost vlakana tipa II odgovorna za prvu reakciju na štetnu toplinu, a tip I A $\delta$ -vlakana povezan je uz mehanički uzrokovanu bol (Basbaum i sur., 2009).

C-vlakna su tanka demijelinizirana vlakna polimodalnog karaktera, odnosno osjetljiva su na više vrsta podražaja, poput mehaničkih, toplinskih i kemijskih (Perl, 2007). Prenose sporu, tupu, difuznu bol brzinom 0,5-1,2 m/s. Takav doživljaj boli obično je povezan s razaranjem tkiva, izaziva patnju bolesnika i narušava kvalitetu života (Bach-Rojecky, 2006).

Obje skupine vlakana ulaze u leđnu moždinu preko spinalnog korijena, odakle se bolni signali prenose do mozga neospinotalamičkim ili paleospinotalamičkim traktom.

**Neospinotalamični trakt** prenosi brzu bol A $\delta$  vlaknima koja završavaju u lamini I dorzalnih rogova i tamo otpuštaju glutamat. Taj otpušteni glutamat pobuđuje neurone drugoga reda koji dalje neospinotalamičnim traktom prenose bolni signal do mozga.

**Paleospinotalamični trakt** prenosi sporu bol nošenu C vlaknima koja završavaju u želatinoznoj tvari dorzalnih rogova leđne moždine (lamine II i III) i tamo otpuštaju neurotransmitere supstanciju P i glutamat. Glutamat djeluje brzo i kratko, dok supstancija P se otpušta sporije. Oni aktiviraju neurone s kratkim vlaknima koji prenose bolni signal do lamine V dorzalnog roga, odakle se prenosi dalje do mozga (Guyton i Hall, 2011).

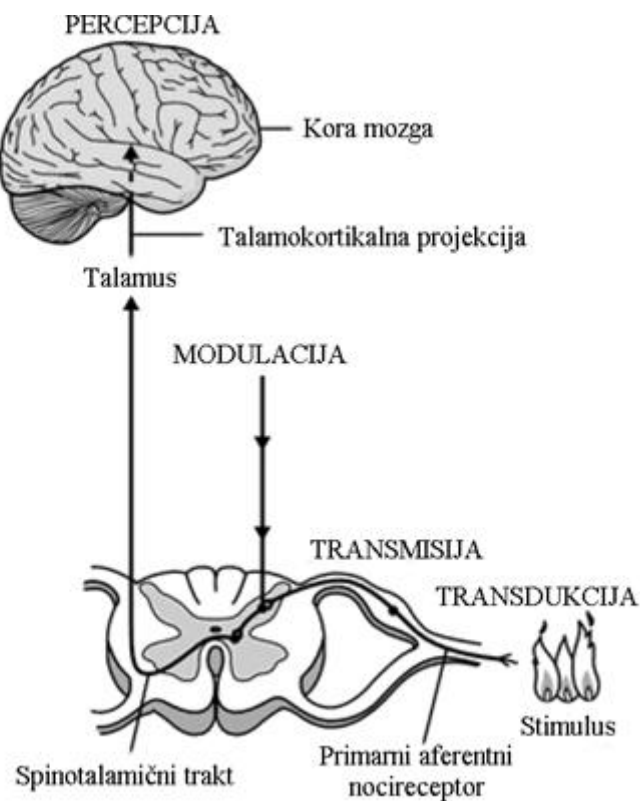
Da bismo postali svjesni osjeta boli, bolni podražaj mora od mjesta ozljede preko perifernih živaca i leđne moždine stići najprije u talamus, a od kuda dalje odlazi do kore velikoga mozga (sfera svjesnog doživljavanja). Ovaj put širenja bolnog podražaja od mjesta ozljede do mozga (**nociceptivni put**) (slika 6), dijeli se u četiri faze: transdukcija (podražaj), transmisija (prijenos), modulacija (obrada) i percepcija (svjesno doživljavanje) (Persoli-Gudelj i sur. 2016).

**Transdukcija** se odvija na periferiji, na mjestu ozljede uslijed aktivacije nociceptora. Oni mogu biti podraženi mehaničkim, kemijskim, toplinskim medijatorima i drugim alogenim tvarima koje se oslobađaju u okolini nociceptora i snižavaju prag podražljivosti. Među alogenim tvarima najčešće se spominju biogeni amini (serotonin, histamin, bradikin) te medijatori upale koji se stvaraju na mjestu ozljede. Kao posljedica upale stvaraju se metaboliti arahidonske kiseline (prostaglandini, leukotrieni, hidroksi-kiseline), koji pojačavaju alogeni učinak histamina i bradikina. Citokini koji se stvaraju tokom upale potiču oslobađanje nekih drugih medijatora upale. Svi ti upalni medijatori na mjestu ozljede snižavaju prag podražljivosti nociceptora i potenciraju razvoj primarne hiperalgezije (pojačane osjetljivosti) oko ozljede. Primarna hiperalgezija se može kod dugotrajnih podražaja proširiti i na nociceptore okolnog neoštećenog tkiva, dolazi do sniženja praga podražljivosti tih nociceptora, odnosno nastaje sekundarna hiperalgezija (Persoli – Gudelj i sur. 2016).

**Transmisija** podrazumijeva prijenos podražaja s nociceptora u leđnu moždinu perifernim živcima. U prijenosu tih podražaja sudjeluju neurotransmitori (glutamati, aspartati, supstancija P i drugi) koji utječu na brzinu prijenosa bolnog impulsa (Giroto i sur., 2012) .

**Modulacija** je dio bolnog puta u leđnoj moždini. Vršiti se obrada i transformacija informacija o boli s periferije, odnosno modulira se podražaj koji tada tada pomoću specijalnih mehanizama putuje u centar za bol u mozgu (talamus) (Giroto i sur., 2012) .

**Percepcija** ili doživljavanje boli četvrta je etapa bolnog puta. U njoj dolazi do projekcije živčanih putova za prijenos boli u moždanu koru i svjesnog doživljavanja boli. Na doživljavanje tog podražaja utječe i trenutno emocionalno stanje osobe te doživljavanje okoline. Osjećaj žalosti, straha, ljutnje, zatim nesanica ili osamljenost mogu ga pojačati, a veselje, nada, odmorenost ili socijalno blagostanje mogu ublažiti doživljaj bola. Dakle, bol nije isključivo rezultat prijenosa bolnih impulsa od mjesta ozljede do mjesta osjeta u mozgu, već na njeno oblikovanje utječu kvantitativni, kvalitativni i osjećajni čimbenici, iskustvo uz kulturne, društvene i ekonomske čimbenike. Somatosenzoričko područje nalazi se u sljepoočnom režnju, a za patnju i emotivni doživljaj boli odgovoran je limbički sustav (Giroto i sur., 2012) .



Slika 6. Dijagram bolnog puta (Prilagođeno i preuzeto iz Saunders 2007).

### Modulacija nocicepcije

Stupanj boli koji uzrokuje reakciju razlikuje se od osobe do osobe, zbog mogućnosti mozga da potiskuje ulazak bolnih signala u središnji živčani sustav aktivacijom sustava za kontrolu boli (analgezijski sustav) (Guyton i Hall, 2011).

Silazni (descendentni) sustav kontrole boli dijelimo na inhibicijski i facilitacijski (slika 7).

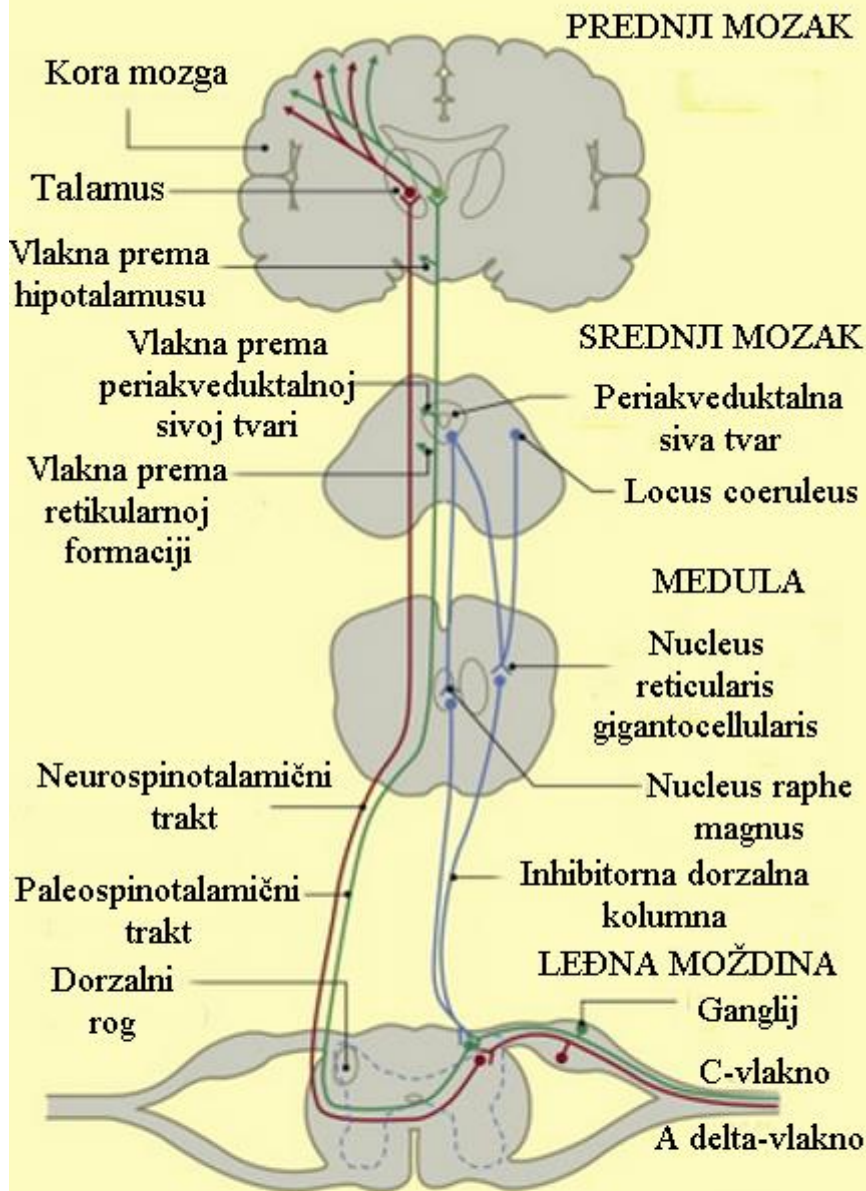
*Inhibicijski* sustav za suzbijanje boli sastoji se od nekoliko putova uključenih u endogenu analgeziju. Najznačajniji utjecaji inhibicije počinju u moždanom deblu, odnosno u periakveduktalnoj sivoj tvari (PAG) i dijelovima rostralne ventromedijalne jezgre (RVM) – velike jezgre rafe i paragigantocelularne jezgre. Sam proces počinje širenjem impulsa iz kortikalnih i subkortikalnih centara do periakveduktalne sive tvari. Descendentni putovi iz PAG-a uglavnom se šire do rostroventralne medule, a manjim dijelom direktno do spinalnih neurona (Millan, 2002). Aktivacijom tzv. „off“ stanica u RVM-u, signali drugog reda prenose se serotoninergičkim i noradrenergičkim neuronima silaznom putanjom, ostvarujući veze s inhibitornim interneuronima dorzalnog roga. Serotoninski inhibicijski sustav počinje u velikoj jezgri rafe, a noradrenalin u locus ceruleusu. Serotonin i noradrenalin preko receptora na

interneuronima, ili izravno, inhibiraju aktivaciju neurona drugog reda. Otkriveno je da se vezanjem noradrenalina samo na  $\alpha_2$  adrenoreceptore ostvaruje antinociceptivni učinak (Silveira i sur., 2010). U samoj analgeziji posebno se ističu serotonin i enkefalini. Mnoga vlakna koja potječu iz paraventricularnih jezgara na svojim završecima luče enkefaline. Oni se oslobodaju u jezgri rafe iz mnogih živčanih završetaka. Vlakna koja završavaju u stražnjim rogovima leđne moždine, a potječu iz te jezgre luče na svojim završecima serotonin, koji potiče lokalne neurone moždine na lučenje enkefalina. Važniji inhibicijski interneuroni su kolinergički, opioidni i interneuroni koji djeluju putem GABA-e (Bach-Rojecky, 2006). Opioidni receptori smješteni su na neuronima superficijalnih lamina (I i II) dorzalnog roga (Marvizon i sur., 2010). Ekspresija opioidnih receptora ovisi o stanju boli, pa je tako u neuropatskoj primijećeno smanjenje broja  $\mu$ -opioidnih receptora, dok je ekspresija  $\kappa$ -receptora povećana (Pan i sur., 2008).

Enkefalini svoj utjecaj u dorzalnom rogu ostvaruju na dva načina: presinaptički inhibicijom otvaranja kalcijevih ionskih kanala na aferentnim vlaknima koja pristižu s periferije i postsinaptički povećanjem provodljivosti kalijevih ionskih kanala na neuronima drugog reda (Guyton i Hall, 2011). Time se smanjuje oslobađanje ekscitacijskog neurotransmitora glutamata, a postsinaptičkom inhibicijom dolazi do posljedične hiperpolarizacije (Khaelfa i sur., 2012).

*Facilitacijski* put počinje iz rostralne ventromedijalne medule, odnosno iz populacije neurona tzv. „*on*“ stanica, čija se aktivnost povezuje sa spinalnom nocicepcijom. Aktivacijom silaznog serotonininskog puta, serotonin vezanjem preko 5-HT1A, 5-HT2A i 5-HT3 u dorzalnom rogu djeluje pronociceptivno aktivirajući mikroglija stanice i astrocite, te smanjuje lučenje endogenih opioida, čime se dokazuje njegova uloga u neuropatskoj boli (Guo, 2014). Pokazano je također da pronociceptivno djelovanje može ostvariti noradrenalin preko  $\alpha_1$  adrenoreceptora (Silveira i sur., 2010).

## Spinalni i supraspinalni put boli



Uzlazni brzi nociceptivni (crveno) i spori (zeleno) put. Silazni putevi (plavo).  
 NA=noradrenalin; 5-HT=5-hidroksitriptamin.

**Slika 7.** Uzlazni i silazni sustav kontrole boli (Prilagođeno i preuzeto sa <http://physiologyplus.com/nociceptors-and-the-transduction-of-painful-stimuli>).

#### **4. 1. 3. Kemijske tvari koje sudjeluju u prijenosu boli**

Živčane su stanice poput biokemijskog stroja koji osim osnovnih staničnih djelatnosti u metaboličkim zbivanjima proizvodi kemijsku energiju koju potom pretvori u živčane impulse. Živčane stanice istodobno imaju svojstvo provođenja živčanih impulsa te njihova prijenosa putem kemijskih posrednika (neurotransmitora). Presinaptični živčani završeci dovodnih živčanih stanica u sinaptičku pukotinu oslobađaju neurotransmitore koji na specifičnim receptorima postsinaptičkih neurona uzrokuju promjene (Kostović i Judaš, 1997).

Neurotransmitori mogu imati pobuđujuće (ekscitacijske) i inhibicijske učinke. Ekscitacijski neurotransmitori, primjerice acetilkolin, glutamat i aspartat, uzrokuju depolarizaciju stanice i nastanak akcijskog potencijala, dok inhibicijski, poput dopamina, glicina, opioida i GABA-e uzrokuju hiperpolarizaciju i težu podražljivost stanice. Neki neurotransmitori, poput serotonina, djeluju ekscitacijski i inhibicijski, ovisno o tipu receptora na koji se vežu i vrsti stanice/tkiva. Glutamat, odnosno glutamična kiselina i aspartat su najvažniji ekscitirajući neurotransmitori, nalaze se u tijelima i vlaknima živčanih stanica stražnjih korijena leđne moždine i u mozgu. U nocicepcijskom sustavu posebno je važan glutamat, čije oslobađanje u sinaptičku pukotinu i vezanje za ionotropne NMDA i AMPA receptore uzrokuje pojavu brzih ekscitacijskih potencijala na membrani postsinaptičnog neurona (Rengachary i sur., 1994).

P-tvar (supstancija P) je peptid (neuropeptid) s jedanaest aminokiselina u lancu i sintetizira se posvuda u tijelu, a najzastupljenija je u mozgu i leđnoj moždini, gdje je razmještena u mnogim neuronskim putovima. Nalazi se u primarnim osjetnim vlaknima približno 20% spinalnih i trigeminalnih ganglijskih stanica i u vlaknima facijalnoga, glosofaringealnoga i vagalnog živca, a napose u tankim A-delta i C-vlaknima. U presinaptičkim završecima živčanih vlakana P-tvar nalazi se u velikim zrnastim mjehurićima i snažni živčani impulsi u živčanom vlaknu potiču oslobađanje (egzocitozu) P-tvari u sinaptičku pukotinu. P-tvar mijenja ionski i električni potencijal nakon vezanja za specifične neurokininske receptore na staničnoj membrani postsinaptičnoga neurona. Tako se impulsi iz perifernoga živčanog vlakna prenose na postsinaptički neuron koji se aktivira. P-tvar tako omogućava ulaz bolnim podražajima s periferije u leđnu moždinu, odnosno u SŽS, gdje produžuje postsinaptičku ekscitaciju (Rengachary i sur., 1994; Fields, 1987; Wall i Melzack, 1994).

P-tvar u ne-neuronalnim tkivima uzrokuje vazodilataciju i kontrakcije glatkoga mišićja. U koži P-tvar utječe na tonus tankih krvnih žilica i uzrokuje njihovu dilataciju. Istraživanja pokazuju da je taj učinak u sinergistički s oslobađanjem P-tvari na završecima presinaptičnih



vlakana u leđnoj moždini, pa vazodilatacija i oslobađanje histamina iz mastocita u koži potencira bolni osjet (Fields, 1987; Wall i Melzack, 1994).

Alogene tvari su svi kemijski spojevi koji djelovanjem različitih utjecaja nastaju ili se oslobađaju u okolini nocicepcijskih neurona te u njima snižavaju prag podražljivosti ili izravno uzrokuju akcijski potencijal, a mogu biti specifične i nespecifične. Te tvari redovito utječu i na mikrocirkulaciju, uzrokuju ili povećavaju nocicepciju, a najčešće istodobno potiču i/ili prate upalne promjene. U područjima oštećenja i/ili upale tkiva redovito nastaje bolna preosjetljivost uzrokovana sniženjem praga podražljivosti nociceptora. Ponavljano djelovanje štetnih podražaja snižava prag podražljivosti u okolnim neoštećenim tkivima, pa i u njima nastaje bolna preosjetljivost. Istodobno polimodalni nociceptori sudjeluju i u nastanku “akson-aksonskih refleksa”, što u području tkivnoga oštećenja uzrokuju proširenje krvnih žila i lokalnu upalu (Fields, 1987).

Alogene tvari su kemijski monoamini (noradrenalin, histamin, serotonin) ili polipeptidi (bradikinin) koji okružuju nociceptore i mijenjaju mikrocirkulaciju te uzrokuju ili pojačavaju nocicepciju. Iz oštećenih se stanica oslobađaju vodikovi, klorni i kalijevi ioni te acetilkolin i leukotrieni, a upala potiče i stvaranje prostaglandina E. Histamin, bradikinin i serotonin oslobađaju se već u samom početku upale, a potom prostaglandini potiču upalu te u povratnoj sprezi povećavaju senzibilizirajući učinak bradikinina na nociceptore. Zbog takvih složenih interakcija između brojnih kemijskih posrednika, njihovo djelovanje na slobodne živčane završetke uzrokuje bolnu preosjetljivost (Fields, 1987; Wall i Melzack, 1994).

## **4. 2. Podjela boli prema mehanizmu nastanka**

### **4. 2. 1. Nociceptivna bol**

Prema definiciji Međunarodnog udruženja za bol, akutna bol je svako neželjeno senzorno i emocionalno iskustvo povezano s aktualnim ili prijetećim oštećenjem tkiva ili opisano u uvjetima takvoga oštećenja. Akutna bol normalan je, predvidljiv fiziološki obrambeni odgovor na mehanički, kemijski ili temperaturni podražaj izazvan kirurškim postupkom, povredom ili akutnom bolesti (<https://www.iasp-pain.org>).

Akutna je bol intenzivna, jasno lokalizirana, javlja se iznenada, nastaje unutar 20 min od ozljede. Najjačeg je intenziteta na samom početku, a s vremenom intenzitet se postupno smanjuje. Uklanjanjem uzročnika oštećenja tkiva prestaje i bol, ali, ukoliko se to ne postigne,

u vrlo kratkom vremenskom razdoblju, zbog razvoja centralne i periferne senzitivacije, akutna bol može prijeći u kroničnu. Akutna bol traje do 3 mjeseca. Najčešće ju pacijenti opisuju kao oštru i probadajuću. Ima adaptivno – zaštitnu funkciju, ozlijeđeno ili upalno područje i okolno tkivo čini preosjetljivim na sve podražaje.

Akutna je bol rezultat aktivacije perifernih bolnih receptora (**nociceptora**) na mjestu oštećenja tkiva i specifičnih senzornih živčanih vlakana (A delta i C vlakna). Odgovori na akutnu bol uključuju povišenu tjelesnu temperaturu, krvni tlak i frekvenciju disanja, proširene zjenice i znojenje. Neadekvatnim zbrinjavanjem akutna bol prelazi u kroničnu, te može dovesti do brojnih negativnih fizičkih i psihičkih posljedica za pacijenta (Lončar i Rotim, 2016).

Akutna bol nakon ozljede kralješnice česta je, a kod više od 90% bolesnika komplicira se kroničnom neuropatskom boli (Loeser i Treede, 2008). Od 20 do 90% bolesnika osjeća bol i nakon dva tjedna od ozljede (Siddall i sur., 2002). Ta je bol povezana s ozljedom niza struktura pridruženih leđnoj moždini, kompleksne je etiologije te učestalo prelazi u kroničnu bol (Siddall i sur., 2002).

#### **4. 2. 2. Neuropatska bol**

Procjenjuje se da 7–8% stanovnika Europe ima neuropatsku bol (Torrance i sur., 2006). Neuropatska bol nastaje zbog oštećenja središnjeg i/ili perifernog živčanog sustava. Po definiciji IASP-a iz 2007. godine neuropatska bol nastaje kao izravna posljedica lezije ili bolesti somatosenzornog sustava, često je popratna pojava mnogih bolesti i ozljeda perifernog i središnjeg živčanog sustava. Međutim, često se pojavljuje i u kombinaciji s nociceptivnom boli, posebno kod malignih bolesti ([www.iasp-pain.org](http://www.iasp-pain.org)).

Neuropatska bol je rezultat abnormalne aktivnosti neurona zbog bolesti, ozljeda ili disfunkcije. Ova vrsta boli podrazumijeva oštećenje neurona i posljedične promjene u živčanom sustavu koje mogu rezultirati kroničnim bolovima i u odsutnosti daljnjih podražaja. Neuropatska bol klasificira se kao centralna ili periferna prema lokalizaciji oštećenja ili bolesti (tablica 2). Klasični primjeri ovakve vrste boli su bolna dijabetička polineuropatija, postherpetička neuralgija, trigeminalna neuralgija, radikularna bol, bol nakon moždanog udara, **bol zbog ozljede leđne moždine** te postkirurška bol (Torrance i sur., 2006).

**Tablica 2.** Najčešće bolesti i oštećenja s neuropatskom boli.

<b>PERIFERNA NEUROPATSKA BOL</b>	<b>CENTRALNA NEUROPATSKA BOL</b>
Bolna dijabetička polineuropatija	Bol nakon moždanog udara
Postherpetička neuralgija	Multipla skleroza
Trigeminalna neuralgija	Parkinsonova bolest
Radikulopatija	Postiradijacijska mijelopatija
Paraneoplastične neuropatije	<b>Bol nakon ozljede leđne moždine</b>
Polineuropatija kod kemoterapije	Postishemička mijelopatija
Postiradijacijska pleksopatija	Kompresivna mijelopatija kod spinalne stenozе
Kompresivne neuropatije	
Posttraumatske neuralgije	
Fantomska bol	
Upalna demijelinizacijska poliradikuloneuropatija	
Alkoholna polineuropatija	
Kompleksni regionalni bolni sindrom	
Senzorna neuropatija kod infekcije HIV-om	

Prema trajanju neuropatska je bol akutna (do mjesec dana), subakutna (do 3 mjeseca) i kronična (duža od 3 mjeseca). Procjenjuje se da oko 35 % bolesnika s kroničnim bolnim sindromima pati od neuropatske boli (Bouhassira i sur., 2008). Kod neuropatske boli možemo govoriti o mononeuropatiji kada je zahvaćen jedan živac, višestrukoj mononeuropatiji kada je uključeno više živaca u različitim područjima i polineuropatiji kada su simptomi difuzni i bilateralni (Persoli- Gudelj, 2016).

Za pojavu neuropatske boli nije nužno oštećenje tkiva, već se može pojaviti i bez perifernog štetnog podražaja kao rezultat patoloških promjena u različitim strukturama (ionski kanali, receptori) koje su odgovorne za prijenos i obradu bolnog podražaja. Prema mehanizmu nastanka razlikujemo tri skupine neuropatske boli: deaferencijacijska bol, periferna neuropatska bol i bol koja podražava simpatičku aktivnost .

#### **4. 2. 2. 1. Patofiziološki mehanizmi neuropatske boli**

Patofiziologija neuropatske boli uključuje promjene na periferiji, te na spinalnoj i supraspinalnoj razini živčanog sustava. Na mjestu ozljede neurona dolazi do upalnog odgovora i lučenja medijatora upale, poput serotonina, ATP-a, NO, prostaglandina, citokina, uključujući acidozu i infiltraciju stanicama imunog sustava. Upalni medijatori mogu povećavati bol izravnim ili neizravnim putem.

**Periferna senzitivacija** nastaje sniženjem praga podražaja nociceptora pod utjecajem neuropeptida (supstancija P). Oštećena C-vlakna ektopičnim izbijanjem uzrokuju akcijske potencijale koji se šire do perifernih živčanih završetaka gdje dovode do otpuštanja neuropeptida, što ima za posljedicu tzv. neurogenu upalu i senzitivaciju nociceptora. Za perifernu senzitivaciju nociceptora karakteristična je pojava hiperalgezije, mehaničke alodinije ili termalne alodinije (Baron i sur., 2010).

Ektopična neuronska izbijanja zasnivaju se na patološkoj podražljivosti natrijskih kanala koji se nalaze u membrani živčanih stanica. U oštećenim vlaknima dolazi do promjena koje dovode do povećanja broja natrijskih kanala. Ti su novonastali kanali prepodražljivi, a posljedica toga je da se akcijski potencijal može stvoriti i spontano, bez odgovarajućega fiziološkog podražaja ili kao rezultat podražaja koji u normalnim okolnostima ne bi doveo do znatne promjene potencijala stanične membrane. Smatra se da su ektopična izbijanja dominantan patofiziološki mehanizam simptoma neuropatske boli koja se doživljava kao paroksizmalna, a opisuje se kao bol „poput električnog udara“ i sl. Može se reći da su ektopična izbijanja sigurno dokazana kod oštećenja perifernih živaca, no misli se da je to važan mehanizam nastanka boli i kod patoloških promjena u središnjem živčanom sustavu (Matzner i Devor, 1994).

**Centralna senzitivacija** i reorganizacija nastaju zbog patoloških promjena u stražnjim rogovima leđne moždine, kao i na višim razinama središnjega živčanog sustava. Nastaje facilitacijom boli zbog amplifikacije nociceptivnih impulsa ili njihove spontane pojave. U člancima često se spominje uloga NMDA receptora i patološka reorganizacija u području stražnjih rogova leđne moždine (Terman, 2001).

**U leđnoj moždini** dolazi do značajnih promjena kao posljedica hiperaktivnosti nociceptora, nakon periferne ozljede živca. Dakle, može nastati brza ili odgođena senzitivacija.

### **Brza senzitivacija**

Nakon bolne stimulacije, dolazi do lučenja neuropeptida i glutamata iz središnjih aksona primarnih aferentnih neurona u dorzalnog rogu. Postsinaptički, neuroni drugog reda dorzalnog roga abnormalno eksprimiraju Na<sup>+</sup> kanale, dok se presinaptički smanjuje prag podražljivosti za otpuštanje glutamata i supstancije P (Hains i sur., 2007). Svoj ekscitacijski

učinak glutamat ostvaruje preko postsinaptičkih NMDA receptora, a u dorzalnom rogu može se vezati i presinaptički, čija je posljedica dodatno lučenje neurotransmitora u središnje sinapse. U navedeni proces je uključen i glicin, kao modulator agonističkog učinka glutamata na NMDA receptor. Aktivacijom NMDA receptora povećava se koncentracija glutamata i aspartata u sinaptičkoj pukotini, čime se održava centralna senzitivizacija. Povećanje broja i podražljivosti NMDA receptora ostvaruje se indirektno, preko kalcijevih iona, SP-a i ostalih kinina koji postsinaptički aktiviraju protein kinaze A i C, što rezultira fosforilacijom samih receptora (Coull i sur., 2003). Posljedično, dolazi i do aktivacije neuronalne NO sintaze koja katalizira stvaranje NO. Difuzijom kroz membranu u presinaptičku stanicu, NO aktivira kaskadu NO-cGMP (ciklički gvanozin monofosfat), što vodi k povećanom lučenju ekscitacijskih aminokiselina i SP-a u središnje sinapse. Osim toga, dolazi i do redukcije inhibicijskih mehanizama uslijed gubitka inhibicijskih interneurona, kao i do smanjenja sinteze inhibicijskih neurotransmitora GABA-e i glicina u dorzalnom rogu, odnosno do tzv. središnje dezinhibicije. Istraživanja pokazuju da smanjenjem ekspresije molekule transportera  $K^+/Cl^-$  u lamini I, dolazi do narušavanja homeostaze gradijenta aniona u neuronima. Posljedično, GABA svoje inhibicijsko djelovanje paradoksalno mijenja u ekscitacijsko, pojačavajući centralnu senzitivizaciju (Bach-Rojecky, 2006; Coull i sur., 2003).

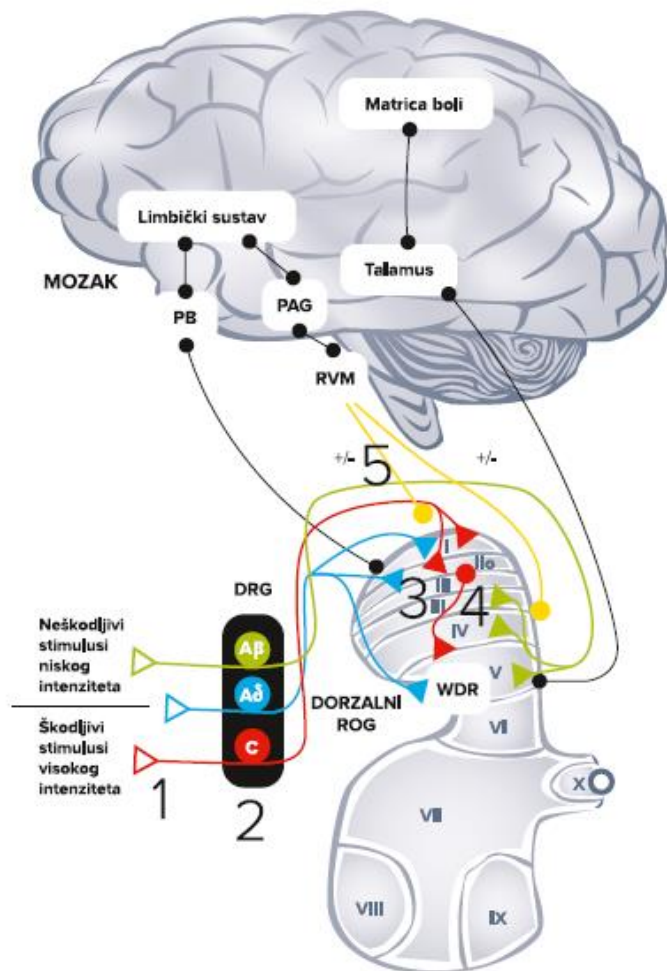
### **Odgodena senzitivizacija**

Nastaje kao posljedica različitih transkripcijskih promjena u neuronima dorzalnog roga. Aktivacijom i oslobađanjem različitih transkripcijskih faktora (npr. citokina iz glija stanica) povećava se ekspresija gena za *c-fos* i ciklooksigenazu2 (COX2). Povećava se i ekspresija gena za neurokinin, različite receptore i prodinorfin. Povećanom sintezom prostaglandina i njihovim djelovanjem presinaptički i postsinaptički dolazi do redukcije inhibicijskog djelovanja i povećanja ekscitacijskog djelovanja. Smatra se da se aktivacijom kinaza aktiviranih mitogenom (MAP kinaza) povećava bolna transmisija, a uključene su i u transkripcijske promjene (Ji i Woolf, 2001). Uočena je i anatomska reorganizacija vlakana malog i velikog promjera. Ozljedom perifernog živca, dolazi do širenja A $\beta$  vlakana velikog promjera iz dubljih lamina u laminu II, već prvi tjedan nakon ozlijede. Unatoč regeneraciji perifernih neurona, promjene organizacije vlakana velikog promjera su postojane. Kao rezultat navedenog, neuroni drugog reda kraljezničke moždine, koji inače primaju signale jačeg podržaja, počinju primati signale niskog podržaja i interpretiraju ih kao bolne (Woolf i sur., 1999). Smatra se da ovaj fenomen objašnjava alodiniju. Ponavljana stimulacija C vlakana pospješuje transmisiju kroz stražnje robove leđne moždine („wind up“ fenomen), što

rezultira produženim oslobađanjem glutamata, povećanom osjetljivošću NMDA receptora i smanjenim pragom odgovora sekundarnih neurona (Bach-Rojecky, 2006). Ovaj fenomen mogao bi biti uzrok hiperalgezije.

Uz neurone, kao glavne funkcionalne i strukturne stanice živčanog sustava imamo i **glija stanice**. Brojnost glija stanica prema neuronima je mnogo veća, radi se o omjeru 10:1. One imaju ulogu u održavanju homeostaze i zaštite neurona, a istraživanja su pokazala da hiperalgezija i alodinija uzrokuju aktivaciju glija stanica. Produkti lučenja glija stanica, primjerice citokina izravno doprinose patofiziologiji neuropatske boli. Jednu od glavnih uloga u neuropatskoj boli imaju mikroglia stanice. To su specijalizirani makrofagi koji imaju mogućnost fagocitoze, nalaze se u svim regijama mozga i leđne moždine, a čine 5-10% ukupnih glija stanica. Narušavanjem homeostaze dolazi do njihove aktivacije, odnosno do promjena u morfologiji, genskoj ekspresiji, funkciji i broju. Aktivacija mikroglia posredovana je različitim putovima koji uključuju citokine, kemokine, faktore rasta i druge neuromodule. Neki imaju aktivacijsko, drugi inhibicijsko djelovanje, a sama aktivacija je reverzibilan proces. Osim što fagocitiraju oštećene stanice, mikroglia otpušta različite medijatore, koji mogu promijeniti funkciju neurona (Guo i sur., 2014).

**Descendentna dezinhibicija** podrazumijeva nedostatnu endogenu inhibiciju nociceptivnog prijenosa ili njegovo patološko pojačanje. Descendentni sustav za kontrolu boli djeluje na razini stražnjih rogova leđne moždine putem serotoninergičkog i noradrenergičkog prijenosa zajedno s GABA-ergičnim i opioidnim interneuronima (Terman, 2001). Na svaki od navedenih neurotransmitora može se farmakološki utjecati u smislu potenciranja njegova fiziološkog učinka, stoga to čini teorijsku osnovu za terapiju neuropatske i nociceptivne boli. Mehanizmi odgovorni za nastanak neuropatske boli (slika 8) uvijek su u interakciji s mehanizmima koji osjet boli mogu modulirati, rezultat modulacije boli može biti njezino ublažavanje ili pojačavanje.



**Slika 8.** Temeljni patološki mehanizmi neuropatske boli; 1. Periferna senzitivacija, 2. Ektopična izbijanja, 3. Reorganizacija Aβ-vlakana, 4. Centralna senzitivacija, 5. Centralna dezinhibicija (Preuzeto s <http://www.plivamed.net/medicus/clanak/11792/Neuropatska-bol.html>).

#### 4. 2. 2. 2. Simptomi i klinički znakovi neuropatske boli

Uz neuropatsku bol vežemo mnogo senzornih simptoma. Osjetu boli svojstveno je da uslijed ponovljenog i učestalog podraživanja nociceptora dolazi do pojačanja osjeta, odnosno dugotrajnijim podraživanjem nociceptora bol prelazi iz akutne u kroničnu. Neuropatska bol spontana je bol (bolni simptomi nisu izazvani podražajem), bolesnici je **doživljavaju poput žarenja, sijevajuće boli, udara struje ili uboda igle**. Neuropatska je bol i evocirana bol (izazvana podražajem, senzornom preosjetljivošću). Evocirana bol uključuje mehaničku preosjetljivost (mehanička alodinija) i preosjetljivost na vrućinu i hladnoću (termička alodinija). Gotovo uvijek postoji područje abnormalnog osjeta, a bolesnik osjeća najjaču bol u području senzornog deficita, što je važna dijagnostička pojava. U tom pogledu važni klinički znakovi jesu **alodinija i hiperalgezija** (Bennett, 2001).

**Alodinija** podrazumijeva bolnu reakciju na nenociceptivni neškodljivi podražaj, kod koje čak i nježno doticanje kože može uzrokovati snažnu bol. Osim mehanički, alodiniju može izazvati hladnoća. Mehanizam nastanka uključuje aktivaciju A $\beta$  vlakana, središnju senzitivaciju, reorganizaciju neurona u dorzalnog rogu, promjene u ekspresiji različitih medijatora i njihovih receptora i dr. (Bach-Rojecky, 2006).

**Hiperalgizija** je povećana bolna osjetljivost na bolni podražaj. Može nastati na mjestu ozljede živca – primarna ili na mjestu izvan ozljede – sekundarna. Primarnu hiperalgiziju izazivaju termalni, mehanički i kemijski podražaji, a može biti posljedica ozljede tkiva, dugotrajnih bolnih podržaja ili upalnih medijatora. Mehanizam nastanka veže se uz promjene fizioloških i farmakoloških svojstava perifernih C i A $\delta$  vlakana. Sekundarnu hiperalgiziju izazivaju mehanički podražaji, a mogu je uzrokovati ozljeda tkiva ili ozljeda živca. Mehanizam nastanka objašnjava se povećanom podražljivošću središnjih neurona, a djelomično je neovisna o ulazu impulsa preko C i A $\delta$  vlakna s periferije (Bach-Rojecky, 2006).

Među evocirana svojstva neuropatske boli spada i **sumacija**, radi se o postupnom pogoršavanju boli izazvano polaganom ponavljanoj stimulacijom uz lagano škodljivi podražaj, primjerice bockanje. Premda ovi simptomi i znakovi nisu univerzalno prisutni kod neuropatske boli niti služe kao apsolutni dijagnostički pokazatelj neuropatske boli, u njihovoj je prisutnosti njezina dijagnoza vjerojatna (Barada, 2014).

Intenzitet i učestalost neuropatske boli izraženiji je u mirovanju, pritom remeti san pacijenta, umanjuje radnu energiju i narušava cjelokupnu kvalitetu života. Uz kroničnu neuropatsku bol, zbog patnje bolesnika javlja se reaktivna tjeskoba i depresija. Time se zatvara krug kronične neuropatske boli, poremećaja spavanja, tjeskobe i depresije u kojem jedno potencira drugo. Klinička ekspresija oštećenja živaca može biti slična kod različitih bolesti, no isto tako pojedina bolest može imati više različitih jasno definiranih neuropatskih oštećenja, što ovisi o proširenosti, intenzitetu, naravi i trajanju neuralne lezije (Barada, 2014).



### **4. 3. Druge vrste boli**

#### **4. 3. 1. Bol središnjeg porijekla**

Bol središnjeg porijekla jest neurološki poremećaj najčešće povezan s moždanim udarom, multiplom sklerozom, ozljedom leđne moždine ili tumorima mozga. Bol središnjeg porijekla također se može razviti nakon neurokirurških postupaka koji uključuju mozak ili kralježnicu. Bol nastaje zbog oštećenja putova prijenosa boli od razine leđne moždine do korteksa. Može se razviti mjesecima ili godinama nakon ozljede ili oštećenja SŽS-a (<https://rarediseases.org/rare-diseases/central-pain-syndrome/>).

Nedavne studije otkrile su da je bol središnjeg porijekla uzrokovana poremećenom komunikacijom između osjetilnog talamusa i senzornog korteksa. Talamus je struktura duboko u mozgu koja djeluje kao ključni koncentrador u senzorskoj obradi, u sinkronizaciji s korteksom. Kada je ta sinkroniziranost poremećena neuronskim oštećenjem korteksa "zaključava" talamus u promijenjenom stanju djelovanja (<https://rarediseases.org/rare-diseases/central-pain-syndrome/>).

Uobičajeni simptomi uključuju bol, pruritis i gubitak osjeta, obično u licu, rukama i/ili nogama. Bol je često konstantna (ali može biti povremena) i može biti blaga, umjerena ili teška u intenzitetu. Pogođene osobe mogu postati preosjetljive na bolne podražaje. Ova vrsta boli karakterizirana je osjećajem stalnog pečenja. Taj osjećaj se može pogoršati samim laganim dodirima.

Bol središnjeg porijekla može biti ograničena na određeno područje tijela kao što su ruke ili noge ili može biti raširena preko velikog dijela tijela. Neka područja tijela mogu biti intenzivnije pogođena u odnosu na druga područja. Bol se može mijenjati tijekom dana, a može biti pod utjecajem nekoliko čimbenika, uključujući dodir, emocije kao što su stres, određena kretanja ili ukupna razina aktivnosti i promjene temperature, osobito hladnoće (<https://rarediseases.org/rare-diseases/central-pain-syndrome/>).

Karakteristike (klinički fenotip) boli mogu se razlikovati od pojedinca do pojedinca na temelju uzroka boli. U nekim slučajevima simptomi boli središnjeg porijekla mogu biti nejasni i teško ih je karakterizirati: može se opisivati kao pečenje, probadanje, lomljenje, gnječenje, trzanje ili trnci. Bol može biti konstantna i nepopustljiva ili se može javljati isprekidano, u obliku napadaja oštre boli. U većini slučajeva bol je konstantna i obično umjerena ili intenzivna. U nekim slučajevima bol je opisana kao agonizirajuća (<https://rarediseases.org/rare-diseases/central-pain-syndrome/>).

#### 4. 3. 2. Visceralna bol (utrobna bol)

Visceralna bol nastaje zbog ozljede unutarnjih organa koje inervira simpatički živčani sustav. Tu bol prenose visceralna simpatička živčana vlakna putem splanhičnih živaca do leđne moždine, gdje bolne impulse dalje provode kratki neuroni sa sinapsama u svojoj tvari leđne moždine. To su takozvani spori neuroni koji provode upornu, nelokaliziranu, difuznu bol, koja se može pojaviti i nakon prekida perifernih aferentnih putova. Unutarnji organi imaju malen broj nocicepcijskih vlakana, ali ona u leđnoj moždini mogu aktivirati velik broj neurona koji se mogu uključiti u nastajanje bolnog osjeta. To je razlog loše lokalizacije visceralne boli, ona se dakle rasipa, odnosno širi, te prenosi na različita udaljena područja od izvor boli (Guyton, 1998).

Prenesena bol (eng. *referred pain*) (tablica 3) je ona koja se pojavljuje na površini tijela bez oštećenja/ozljede, a javlja se u slučaju bolesti simpatički inerviranih visceralnih (utrobnih) struktura. Ona se također visceralnim živčanim vlaknima provodi u stražnje rogove leđne moždine, ali se dio bolnih impulsa prenosi i u udaljena tjelesna područja putem drugih živčanih vlakana koja u istome segmentu ulaze u leđnu moždinu. U mnogim stanjima i pri oštećenjima koja zahvaćaju spinalne živce ili su u blizini njihova početka bol se prenosi u njihova periferna područja, a ako su zahvaćena dva ili više živaca, bolno je područje veće. U dubljim slojevima stražnjih rogova leđne moždine događa se konvergencija podražaja primljenih u periferiji i živčanih impulsa pristiglih iz unutarnjih organa i podražaja primljenih iz kože, pa time možemo djelomično protumačiti fenomen prenesene boli (Grbavac, 1997; Barac i sur., 1992; Padovan, 1986; Bullock i sur., 1988).

Segmentalnu projekciju korjenova leđne moždine na površini tijela nazivamo dermatom (tablica 3). **Intermitentna visceralna bol je ona koja se javlja povremeno, s prekidima, vrlo je jaka i najčešće uzrokovana intestinalnom (crijevnom) opstipacijom i urogenitalnim spazmima** (Persoli – Gudelj , 2010).

**Tablica 3.** Prenesena bol iz unutarnjih organa na kožu (Preuzeto s Persoli-Gudelj, 2010 ).

PRENESENA BOL		
ORGAN	SEGMENT	REGIJA NA TIJELU
srce	Th 1-5	Th 3, 4, lijeva strana grudnog koša
jednjak	Th 5-6	iza prsne kosti
želudac	Th 6-10	Th 8, lijeva strana grudnog koša
jetra + žuč	Th 6-10	desno, između prsne kosti i kralježnice
gušterača	Th 6-10	pojasasto prema lijevo
tanko crijevo	Th 6-10	Th 10, oko pupka
debelo crijevo	Th 11-12	Th 11, donji dio trbuha
bubreg + mokraćovod	Th 10-L2	sijeva u prepone
mokraćni mjehur	Th11+L2	oko simfize

#### 4. 4. Bol kao posljedica ozljede leđne moždine

Najčešća nociceptivna bol koja se javlja kod pacijenata kao posljedica ozljede leđne moždine jest mišićno–skeletalna bol. Bol u ramenima je uobičajena u akutnoj fazi nakon povrede, ali i u kasnijoj fazi zbog pretjerane uporabe gornjih ekstremiteta (ako se radi o paraplegiji), lošeg držanja, slabosti mišića i spastičnosti. Često se još javlja bol u zapešću i u leđima. Bol povezanu s grčevima i kontrakcijama mišića često vidamo kod nagnječenja leđne moždine , ali i kod potpunog prekida kada su najviše zastupljeni spazmi (nekontrolirani pokreti mišića) (Brix Finnerup i Bastrup, 2012).

Visceralna bol je zastupljena u abdomenu, prsnom košu ili zdjelici. Kronična bol u trbuhu ili osjećaj nemira javlja se kod jedne trećine bolesnika s dugotrajnim SCI (>10 godina) i može biti ozbiljan problem s velikim utjecajem na kvalitetu života osoba . Bol u trbuhu se često povezuje s mučninom i/ili znojenjem, pacijenti je opisuju kao grčenje/zatezanje, pucketanje. Visceralnu bol pogoršava opstipacija, infekcija mokraćnog sustava, stres i neodgovarajući unos hrane. Ponekad se bol u trbuhu kod pacijenata s ozljedom leđne moždine smatra neuropatskom boli, jer se temeljna visceralna patologija često ne može identificirati usprkos pažljivoj i opsežnoj evaluaciji. Postoji povezanost između rijetke defekacije (konstipacije) i

abdominalne boli. U nociceptivnu bol spada još bol uslijed pritiska čireva te autonomna disrefleksija (Brix Finnerup i Baastrup, 2012).

Nakon povrede leđne moždine pacijenti mogu osjećati centralnu neuropatsku bol zbog lezije leđne moždine kao i perifernu neuropatsku bol zbog lezije korijena spinalnih živaca. Radi lakše klasifikacije neuropatske boli kod pacijenata s povredom leđne moždine IASP je podijelio neuropatsku bol na onu u razini povrede i ispod razine povrede leđne moždine. Neuropatska bol može biti spontana, kontinuirana, povremena ili isprovocirana. Isprovocirana bol uključuje alodiniju (podražaj koji inače ne izaziva bol sada to čini, npr. dodir) i hiperalgeziju (pojačani odgovor na inače bolan podražaj). Javlja se parastezija (abnormalni osjećaj koji nije neugodan ni bolan) i disestezija (neugodan abnormalni osjećaj) (Brix Finnerup i Baastrup, 2012).

Pacijenti s ozljedom leđne moždine senzacije koje osjećaju ne opisuju kao bol, već poput trnaca, električne struje koja im konstantno prolazi dijelom ispod ozljede, žarenjem, peckanjem te bockanje iglicama. Te senzacije su izrazito neugodne iako ih pacijenti ne kategoriziraju kao bol (Brix Finnerup i Baastrup, 2012).

Klinička povijest pacijenta i pažljivi neurološki pregled važni su u adekvatnoj klasifikaciji boli. Dodatni dijagnostički testovi kao što su MRI (*engl. magnetic resonance imaging*), CT (kompjuterska tomografija), EMG (elektromiografija), ENG (elektroneurografija) ili RTG (rendgensko snimanje) mogu biti također potrebni. Kao dio postavljanja dijagnoze vrši se testiranje osjeta (dodir, bockanje, hladno/toplo). Potrebno je zabilježiti kod testiranja i hiposteziiju i hipersteziiju, izazvanu disesteziiju i bol. Međutim, budući da su senzorne abnormalnosti uobičajene kod ozljede leđne moždine, kod takvih pacijenata tijekom senzornog testiranja ne možemo dokazati da je bilo koja prisutna bol neuropatskog porijekla (Brix Finnerup i Baastrup, 2012).

Neuroplastičnost je bitna značajka spontanog oporavka povrede leđne moždine, ali isto tako može biti u podlozi patofizioloških promjena koje karakteriziraju neuropatsku bol, spastičnost i autonomnu disrefleksiju.

Promijenjena ekspresija natrijevih kanala u leđnoj moždini i talamusu, povećanje struje kalcija i povećana ekspresija  $\alpha 2\delta$ -1 podjedinice kalcijevih kanala na neuronima u leđnoj moždini, aktivacija glutamatnih receptora i druge funkcionalne promjene receptora i ionskih kanala pridonose neuronskoj hiperosjetljivost. Dodatno strukturne i funkcionalne promjene u

ionskim kanalima i receptorima, aktivacija glija stanica, otpuštanje kemokina i aktivatora upale doprinose patologiji povrede leđne moždine (Brix Finnerup i Baastrup, 2012).

Gubitak inhibitornih interneurona koji sadrže GABA-u i glicin, te promijenjena funkcija otpuštanja inhibitora mogu pridonijeti povećanoj aktivnosti neurona u putovima boli. Hipofunkcija GABAergičnog puta kod povrede leđne moždine uključena je u nastanak neuropatske boli. Različiti patofiziološki procesi rezultiraju smanjenjem inhibitornog djelovanja GABA-e nakon povrede leđne moždine :

1. gubitak GABAergičnih interneurona u dorzalnom rogu leđne moždine
2. smanjenje regulacijskog djelovanja enzima dekarboksilaze glutaminske kiseline (*eng. glutamic acid decarboxylase (GAD)*) koji ograničava brzinu sinteze GABA iz L-glutamata u neuronima i glija stanicama
3. prekomjerna proizvodnja GABA transportera (*eng. GABA transporters, GAT*) što rezultira smanjenjem izvanstanične koncentracije GABA-e
4. abnormalna funkcija kation-klorid kotransportera.

Dokazano je da se kod povrede leđne moždine mijenja homeostaza kloridnih aniona, smanjuje se GABAergična funkcija te dolazi do hiperosjetljivosti nociceptivskih putova. Neurotrofni faktor, albumin-oleinska kiselina povećava razinu spinalnog serotonina i smanjuje fosforilaciju glutamatnih receptora i reaktivnost mikroglije (Brix Finnerup i Baastrup, 2012).

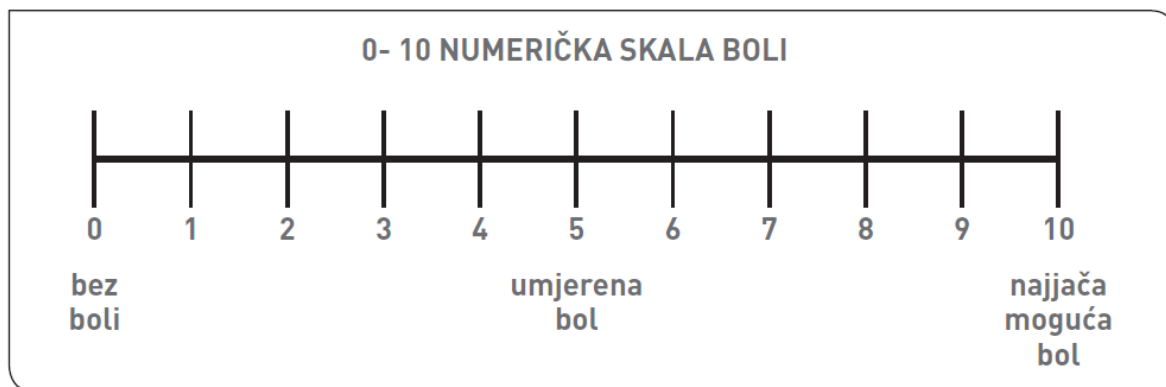
#### **4. 5. Načini procjene boli**

Bol je vrlo osobno i subjektivno iskustvo. Ne postoji test koji može mjeriti i locirati bol s potpunom preciznošću. Zdravstveni djelatnici se oslanjaju na pacijentove subjektivne opise vrste, vremena i mjesta boli. Opisivanje boli kao oštre ili tupe, trajne ili povremene, ponavljajuće, definiranje vremena početka boli, njezinog širenja, mjesta boli, dijela dana u kojem se javlja, ometa li kretanje, prepoznavanje olakšavajućih ili pogoršavajućih čimbenika, djelotvornost prethodne terapije, daje nam dobre smjernice u dijagnosticiranju boli. Ovi opisi su dio onoga što se naziva anamneza, odnosno osobne /subjektivne procjene bolesnika s boli (Fingler i sur., 2006 ).

#### 4. 5. 1. Mjerenje intenziteta boli

Za primjerenu terapiju boli, potrebna je objektivna procjena intenziteta boli. U tu svrhu primjenjuju se različiti podražaji mehaničkog ili kemijskog porijekla te se registriraju evocirani potencijali. Stoga je pri njezinoj procjeni važno uzeti u obzir kulturno i socijalno okruženje bolesnika, vjeru, somatizaciju bolnih senzacija te kognitivni status bolesnika. Mjerenje intenziteta boli i dokumentiranje vrijednosti temelj su učinkovitog liječenja.

Alati za procjenu, jačinu odnosno sam doživljaj i tip boli, uključuju jednodimenzionalne i multidimenzionalne ljestvice za procjenu boli. **Jednodimenzionalne skale** su napravljene sa svrhom da pacijentu olakšaju iskazivanje boli, jer promatraju samo jednu dimenziju, a to je njezin intenzitet. Cilj terapije ublažavanja boli jest postići vrijednost intenziteta boli u mirovanju 3 od maksimalnih 10 ili manje. Skale se dijele na numeričke i vizualne boli. Kod **numeričkih skala** (slika 9) bol se izražava brojčanim vrijednostima od 0 do 10 pri čemu 0 označava stanje bez boli, broj 5 označava umjerenu, a 10 bol najjačeg intenziteta. Kod **vizualne skale** odgovarajući opis jačine boli predstavlja slika. Najčešće je u uporabi **Vizualno-analogni skala (VAS)**. Bolesnik bi trebao na 10 centimetara dugoj crti od 0 što označava da nema boli, do 10 što označava najjaču bol označiti mjesto koje odgovara jačini njegove boli, nakon čega se s druge strane milimetarske ljestvice očitava VAS zbroj. Ako je VAS zbroj 0 - 3, jačina boli ne zahtijeva analgetsku terapiju (Lončar & Rotim, 2016). **Kategorijske skale** omogućuju pacijentu kategoriziranje intenziteta boli primjenom verbalnih i vizualnih opisa. Primjer je skala izraza lica (engl. *face pain scale*) koja nam omogućuje vizualno određivanje boli, percipira se kao jednostavnija skala od numeričke ili vizualno analogne skale. Skala prikazuje deset izraza lica. Svaki izraz lica opisuje određeni intenzitet boli: sretno lice jer nema boli, još uvijek zadovoljno lice – vrlo slaba bol, ravnodušno lice – slaba do umjerena bol, tužno lice – umjerena bol, nezadovoljno lice – jaka bol, suzno lice – vrlo jaka bol. Korisna je kod djece, osoba starije životne dobi, osoba s poteškoćama u komunikaciji te kod pacijenata u jedinicama intenzivnog liječenja. Nedostatci ove skale su mogućnost pogrešne procjene, npr. pacijentova sklonost da pokaže središte skale (slika 10) (Lončar i Rotim, 2016).



**Slika 9.** Numerička skala boli (Preuzeto iz Lončar i Rotim, 2016).



**Slika 10.** Gradacija boli (Preuzeto iz Lončar i Rotim, 2016).

**Multidimenzionalnim skalama** za procjenu boli pratimo promjene parametara koji ukazuju na prisutnost boli, svaki se pojedinačno ocjenjuje, a zbroj daje ukupnu procjenu intenziteta boli. U kliničkoj je primjeni veliki broj skala, a izbor ovisi o vrsti boli (akutna ili kronična) i razini standarda zdravstvenih ustanova koje imaju pisane protokole kako bi uporaba pojedinih alata bila jedinstvena. Detaljna procjena svih dimenzija boli postiže se dobro strukturiranim upitnicima koji obuhvaćaju intenzitet, lokalizaciju, karakteristike i trajanje boli te njezin utjecaj na svakodnevne funkcije pacijenta ( Lončar i Rotim, 2016).

Skraćeni oblik Melzack-McGillov upitnika (slika 11) i Pain Detect upitnik (slika 12) o boli najčešće su korištene. Sastoje se od niza pitanja koja su međusobno povezana u sklopove uključujući i pitanja emocionalne prirode, zatim pitanja o utjecaju boli na svakodnevni život, opću aktivnost, raspoloženje, sposobnost hodanja, odnose s drugim ljudima, spavanje i uživanje u životu (Persoli-Gudelj, 2016). Skraćeni oblik Melzack-McGillov upitnika primarno se koristi kod bolesnika s kroničnom boli malignog ili nemalignog podrijetla. Osmišljen je za procjenu kronične boli koja zahtijeva višedimenzionalni pristup. Njegovi nedostaci svode se

na potrebu da pacijent potpuno razumije značenje riječi koje se nude u upitniku. **Pain Detect upitnik o boli** je razvijen za otkrivanje neuropatskih komponenti boli. Prvo dio u upitniku mjeri intenzitet trenutne boli, najjače boli u zadnja četiri tjedna i prosječne boli u zadnja četiri tjedna. Procjene na ovim pitanjima kreću se na skali od 0 do 10, gdje 0 označava stanje bez boli, a 10 najjaču zamislivu bol. Drugi dio zahtijeva od pacijenta da na predloženim slikama označi glavno područje boli, smjer njezina širenja i procjeni da li bol oscilira i javlja li se u obliku bolnih napadaja. Treći dio sadrži pitanja o težini senzornih simptoma, žarenju, trncima i bockanju, bolnosti laganog dodira, epizodama iznenadne boli, bolnosti na toplinu ili hladnoću, osjećaju umrtvljenosti, bolnosti na lagani pritisak. Odgovori se klasificiraju u pet skupina (od nikada do vrlo jako). Ispunjeni upitnik liječnik ocijeni, pa se prema zbroju dobivenih bodova određuje moguća prisutnost neuropatske boli. S obzirom na ukupno postignuti broj bodova bol se klasificira u sljedeće kategorije: 0-12 negativna bol, 13-18 nejasna bol i 19-38 pozitivna bol (Lončar i Rotim, 2016).



SKRAĆENI OBLIK MELZACK - MCGILL UPITNIKA O BOLI  
(SF-MPQ)

Prezime i ime bolesnika \_\_\_\_\_

Označite znakom X na donjoj skali koje vrste boli obično osjećate i u kojem intenzitetu

Vrsta boli	Intenzitet boli			
	ne osjećam	slabo osjećam	srednje osjećam	jako osjećam
1. Lupajuća	0 _____	1 _____	2 _____	3 _____
2. Isijavajuća	0 _____	1 _____	2 _____	3 _____
3. Probadajuća	0 _____	1 _____	2 _____	3 _____
4. Oštra	0 _____	1 _____	2 _____	3 _____
5. Grči	0 _____	1 _____	2 _____	3 _____
6. Izjedajuća	0 _____	1 _____	2 _____	3 _____
7. Žareća	0 _____	1 _____	2 _____	3 _____
8. Bolna	0 _____	1 _____	2 _____	3 _____
9. Teška	0 _____	1 _____	2 _____	3 _____
10. Osjetljiva	0 _____	1 _____	2 _____	3 _____
11. Prskajuća	0 _____	1 _____	2 _____	3 _____
12. Iscrpljujuća	0 _____	1 _____	2 _____	3 _____
13. Mučna	0 _____	1 _____	2 _____	3 _____
14. Zastrašujuća	0 _____	1 _____	2 _____	3 _____
15. Kažnjavajuća	0 _____	1 _____	2 _____	3 _____

0. Ne osjećam bol \_\_\_\_\_
1. Osjećam slabu bol \_\_\_\_\_
2. Osjećam neugodnu bol \_\_\_\_\_
3. Osjećam bol koja me jako smeta \_\_\_\_\_
4. Osjećam strašnu bol \_\_\_\_\_
5. Osjećam nepodnošljivu bol \_\_\_\_\_

Slika 11. Skraćena verzija McGillova upitnika o boli (Preuzeto iz Lončar i Rotim, 2016).

**painDETECT**
**UPITNIK O BOLI**

Datum: \_\_\_\_\_ Bolesnik: Prezime: \_\_\_\_\_ Ime: \_\_\_\_\_

Kako bi ocijenili Vašu bol **sada**, u ovom trenutku?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
bez boli					najgora bol					

Koliko **jaka** je bila **najjača** bol u zadnja 4 tjedna?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
bez boli					najgora bol					

Koliko je **prosječno** bila jaka bol u zadnja 4 tjedna?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
bez boli					najgora bol					

**Označite sliku koja najbolje opisuje prirodu Vaše boli:**

Trajna bol s blagim oscilacijama

Trajna bol s bolnim napadajima

Bolni napadaji bez prisutne boli između napadaja

Bolni napadaji uz prisutnu bol između napadaja

Molimo označite glavno područje boli

Širi li se Vaša bol u druga područja tijela?   
 da  ne

Ukoliko da, molimo označite strelicom smjer kuda se bol širi.

Patite li u označenim područjima od osjećaja pečenja (žarenja)?

nikada     jedva primjetno     blago     srednje     jako     vrlo jako

Imate li u području boli osjećaj trnaca ili bockanja (poput mravinjanja, peckanja struje)?

nikada     jedva primjetno     blago     srednje     jako     vrlo jako

Je li lagani dodir ovog područja (npr. odjećom, pokrivačem) bolan?

nikada     jedva primjetno     blago     srednje     jako     vrlo jako

Imate li u području boli iznenadne bolne napadaje nalik udaru struje?

nikada     jedva primjetno     blago     srednje     jako     vrlo jako

Je li primjena topline ili hladnoće (npr. voda za kupanje) u ovom području ponekad bolna?

nikada     jedva primjetno     blago     srednje     jako     vrlo jako

Patite li od osjećaja utrnulosti u područjima koja ste označili?

nikada     jedva primjetno     blago     srednje     jako     vrlo jako

Izaziva li lagani pritisak ovog područja, npr. prstom, bol?

nikada     jedva primjetno     blago     srednje     jako     vrlo jako

(ispunjavaj i pečrkit)

nikada	jedva primjetno	blago	srednje	jako	vrlo jako
x 0 = 0	x 1 =	x 2 =	x 3 =	x 4 =	x 5 =

**Ukupan zbroj bodova \_\_\_\_\_ od 35**

T.E. Freynhagen, R. Baron, U. Gohel, T.R. Folk, CurMed Res Opin Vol 22, 2008; 1911-1920 © 2008

PD-Q - Croatia/Crošćian - Mapl Research Institute  
 URL: <http://www.mapl.hr/medicinska-research/pain-deetect>

Slika 12. Pain detect upitnik (Preuzeto iz Lončar i Rotim, 2016)

## **4. 6. Liječenje boli**

### **4. 6. 1. Nefarmakološke metode**

Nefarmakološko liječenje boli podrazumijeva niz metoda koje pomažu pacijentu na tjelesnoj razini smanjiti bolni podražaj ili na spoznajnoj razini utjecati na okolne čimbenike koji mogu pojačavati ili smanjivati doživljaj boli (Fingler, 2011). Smanjenju intenziteta fizičke i psihološke komponente boli može pridonijeti zdrav način života, fizička aktivnost i kontrola tjelesne težine (Berland i Rogers, 2012).

U nefarmakološke načine liječenja boli ubrajamo :

1. fizikalnu terapiju (toplina, hladni oblozi, imobilizacija, itd.)
2. psihološku/psihijatrijsku terapiju (bihevioralna terapija, hipnoza)
3. radioterapiju (analgetička iradijacija)
4. kiruršku terapiju (dekompresija, neurotomija, i dr.)
5. aromaterapiju.

#### **4. 6. 1. 1. Fizikalna terapija**

Općenito, bol nastala uslijed ozljede leđne moždine može se ublažiti redovitom primjenom **fizikalne terapije**. Najbolje rezultate su pokazale ciljane vježbe (npr. kod paraplegičara bol u ramenima) (Saulino i Aversa, 2016). Fizikalna terapija uključuje i primjenu topline, hladnoće, vode, pritiska, elektromagnetskog zračenja i električne struje. Primjena vrućine umanjuje bol i sprječava mišićne spazme, a primjena hladnoće umanjuje otekline. Stimulacijom kože podražuju se periferni živčani završetci, čime se smanjuju ili inhibiraju bolni signali iz drugih dijelova tijela. Vježbama se jačaju određene skupine mišića i time se smanjuje opterećenje kostiju. Masažom se poboljšava cirkulacija, opuštaju mišići i time se smanjuje grč. Masaža ima opuštajući učinak i zbog psihološkog djelovanja dodira i osobne brige. TENS označava transkutanu elektrostimulaciju živaca, odnosno, primjenu struje niskog napona putem elektroda koje se stavljaju na kožu. PENS je slična metoda koja označava perkutanu elektrostimulaciju živaca, metodu kod koje se igle ubadaju u akupunkturne točke ili u meko tkivo oko kosti (Grazio i sur., 2011).

#### **4. 6. 1. 2. Komplementarne metode**

Komplementarno liječenje obuhvaća postupke koji su nedovoljno znanstveno dokazani, odnosno primjenjuju se empirijski. S obzirom da je bol subjektivna i da veliki dio bolnog doživljaja uključuje psihološku, socijalnu i duhovnu komponentu, komplementarna i alternativna medicina se sve češće koriste, iako se najvećim dijelom oslanjaju na vjerovanju bez čvrstih znanstvenih dokaza o djelotvornosti .

U aromaterapiji se koriste eterična ulja i ekstrakti iz biljaka s ciljem opuštanja i umanjivanja stresa, psiholoških faktora koji utječu na doživljaj boli . Rezultati brojnih istraživanja ukazuju na pozitivnu korelaciju smanjenja boli i primjene eteričnih ulja u masaži. Teorijska pretpostavka je da na smanjenje doživljaja boli utječu analgetska (limunska trava, lavanda, mažuran, paprena metvica) i sedativna (kamilica, lavanda, ruža) svojstva eteričnih ulja, kao i pojačano lučenje endorfina i serotonina stimulirano kombinacijom ugodnih mirisnih i taktilnih podražaja (Martinec, 2012).

Akupunktura je starokineska metoda liječenja, jedna od glavnih metoda liječenja u tradicionalnoj kineskoj i ajurvedskoj medicini. Zasniva se na ubodima sterilnih jednokratnih igala na specifičnim lokalnim i udaljenim točkama na koži, čime se uspostavlja ravnoteža (Qi) vitalne energije koja struji tijelom. Pojam Qi uključuje i materijalne i nematerijalne (duhovne), vidljive i osjetilima nedostupne procese u svemiru (makrokozmos) i živom biću (mikrokozmos). Kineska misao ne razlikuje energiju od materije, pa je prema tome Qi istovremeno energija i materija . Tradicionalna kineska medicina smatra da energija prolazi organizmom putem dvanaest meridijana. Glavni meridijani čine zatvoren energetski put kojim kruži vitalna energija kroz vanjsku i unutarnju energetsku putanju. Unutarnja putanja je odgovorna za napajanje pojedinih organa energijom, a vanjska putanja preko akupunkturnih točaka komuniciraju s vanjskim, okolnim svijetom. Duž meridijana poredane su akupunkturne točke. Svaki meridijan ima točno određen broj anatomski strogo lociranih točaka. Na svakom meridijanu postoji određeni broj „glavnih” točaka preko kojih se intenzivnije, lakše i bolje utječe na energiju dotičnog meridijana ili meridijana koji je u energetskom odnosu s tim meridijanom. U tretmanu akupunkturu aplicira se više igala na različite točke na tijelu bolesnika. Liječnik određuje točku plasiranja igle. Ubodno se mjesto označi manualno ili elektrodom aparata za detekciju točaka. Ispravno plasirana igla mora u bolesnika izazvati „akupunkturni fenomen”. Bolesnik osjeća trnce, napuhavanje, težinu ili strujanje (poput električnog udara) na mjestu uboda. U nekih se bolesnika u početku ne može postići Qi-fenomen, pa je potrebno iglu ostaviti neko vrijeme, a zatim ponovno pokušati izazvati

reakciju. Bolesniku prethodno treba objasniti što bi trebao osjetiti. O općoj senzibilnosti bolesnika ovisi da li će on osjećati jače ili slabije, u pravilu reakcija na ubod ni kod istog pacijenta nije uvijek jednaka. U pravilu, terapijski učinak bit će bolji ako je reakcija na ubod brža. Općenito se prihvaća da igla mora ostati najmanje dvije minute, a najduže deset minuta. U akutnim stanjima trebalo bi češće provoditi tretmane, a u kroničnima rjeđe. Smatra se da osam do deset tretmana čini jednu kompletnu kuru. Liječenje se može ponoviti u periodu od šest mjeseci do godine dana. Neke od hipoteza govore da se akupunkturna analgezija ostvaruje putem SŽS. Signali nociceptivnih impulsa se prenose putem tankih nemijeliniziranih (C vlakna) i debelih mijeliniziranih A delta živčanih vlakana od akupunkturnom iglom ubodene točke kroz do SŽS (Lončar i Rotim, 2016).

Provedeno istraživanje na 50 pacijenata je pokazalo da kod dvije trećine pacijenata nakon tretmana akupunkturom dolazi do smanjenja intenziteta neuropatske boli u području ispod razine ozljede leđne moždine. Kliničke studije pokazuju da je akupunktura učinkovitija kod parcijalne ozljede leđne moždine, te mišićno–koštane boli, u usporedbi s potpunom ozljedom, odnosno neuropatskom boli (Saulini i Aversa, 2016).

Američki Nacionalni centar za komplementarnu i alternativnu medicinu (NCCAM) metode liječenja dijeli u pet kategorija:

1. tradicionalna kineska medicina, homeopatska medicina
2. kognitivno-bihevioralna terapija
3. biološke osnove terapije; tvari iz prirode kao što su biljke, hrana i vitamini
4. manipulacija i pokretanje tijela
5. terapije koje utječu na energetska polja ljudi (npr. reiki i terapijski dodir) (<https://nccih.nih.gov/health/integrative-health>)

#### **4. 6. 1. 2. 1. Kognitivne tehnike**

Nekoliko kognitivnih tehnika primjenjuju se za smanjenje intenziteta boli koja se drugim postupcima nije mogla dovoljno smanjiti.

**Kognitivno-bihevioralna terapija** je najbolje proučena psihološka terapija i koristi se u liječenju kronične boli. Uključuje relaksaciju, distrakciju, vizualizaciju i meditaciju. Relaksacija se postiže posebnim tehnikama disanja, smanjuje napetost mišića i pomaže pri

uspavlivanju i smanjivanju umora. Distrakcija preusmjerava pozornost na druge događaje/stanja. Vizualizacija predstavlja zamišljanje nestanka boli pomoću osobnih slika i simbola. Meditacija je vježba za um i tijelo koja ima za cilj psihičko opuštanje i uspostavljanje duhovne i tjelesne ravnoteže. Hipnoza može promijeniti doživljaj boli i smanjiti depresiju (Fingler, 2011).

**Biofeedback ili povratna biološka sprega** je proces koji omogućuje pacijentu da praćenjem i promjenom fizioloških aktivnosti smanji intenzitet boli. Preciznim se instrumentima mjere fiziološke aktivnosti organizma: moždani valovi, funkcija srca, disanje, mišićna aktivnost i temperatura kože. Osoba dobiva preciznu informaciju o fiziološkim promjenama koje nastaju u organizmu djelovanjem autonomnoga živčanog sustava u stanju boli. Rezultati primjene ove metode ovise o mentalnom i bihevioralnom stanju. U sklopu ovog tretmana pacijenti se uče kako da opažaju, kontroliraju i mijenjaju određenu fiziološku reakciju organizma. Fiziološki signali koji se najčešće prate su električna aktivnost mišića (elektromiogramom, EMG), periferna tjelesna temperatura, električna provodljivost kože, puls, disanje, električna srčana aktivnost (elektrokardiogramom, EKG) i električna aktivnost mozga (elektroencefalogramom, EEG). Pacijent dobiva povratnu informaciju na perceptivno prepoznatljiv način, putem video animacije. Rezultati kliničkih studija pokazuju efikasnost biofeedbacka u ublažavanju kronične boli, bilo utjecajem na osnovni uzrok, bilo smanjenjem stresa koji pojačava bol. Psihofiziološka mjerenja često mogu identificirati uzrok boli koji nije moguće odrediti drugim metodama. Primjerice, kod boli u lumbalnom dijelu kralježnice moguće je detektirati abnormalni obrazac kojim mišići u tom dijelu kralježnice međusobno djeluju te je isto tako moguće odrediti preveliku mišićnu tenziju. Biofeedbackom se ciljano djeluje na smanjenje mišićne napetosti, smanjenje osjećaja tjeskobe i na osjećaj kontrole nad vlastitom boli te time smanjiti generalni doživljaj boli. Često se primjenjuje u sklopu cjelovitog programa suzbijanja boli (Lončar i Rotim, 2016).

**Placebo** prema Američko udruženju psihologa definira se kao: „farmakološki neaktivna tvar koja se primjenjuje kao kontrola pri mjerenju stvarnog učinka nekog novog lijeka, ili u širem smislu, kao bilo koji medicinski ili psihološki tretman za koji se vjeruje da nema stvarnog učinka u organizmu”. Pretpostavlja se da postoje dva temeljna preduvjeta pojave placebo- učinka: povezivanje podražaja i stvaranje specifičnih očekivanja od tretmana. Brojna su ispitivanja pokazala da ako se pacijentima koji trpe bol (prirodnu ili eksperimentalno izazvanu) najprije primijeni stvarni lijek koji dovodi do smanjenja boli, nakon čega im se

primijeni neaktivna tvar koja je nalik prijašnjem stvarnom lijeku, analgetski učinak je prisutan, i on je jači što je stvarni lijek jači analgetik ( Wampold i sur., 2005).

U pravilu, što je očekivanje od placebo tretmana veće, to će i sam učinak placebo biti veći. Ta očekivanja mogu biti povezana s ranijim pozitivnim iskustvima, utjecajem verbalne sugestije, promatranjem učinka terapije kod drugih ljudi, uvjerenjima o sposobnosti liječnika i sl. Motivacija za ozdravljenje, jaka želja za smanjenjem neugodnih tegoba i emocionalna stanja pacijenata također su važna kod ovog fenomena. Novija istraživanja placebo učinka pokušavaju identificirati dijelove mozga koja sudjeluju u obradi bolnih podražaja primjenom tehnika snimanja aktivnosti mozgovnih struktura. Utvrđen je teoretski mehanizam placebo efekta. Smatra se da se događa zbog aktivacije inhibicijskih sustava koji su potaknuti psihološkim čimbenicima, a uključuju sustave odozgo prema dolje (*top-down* procese). Taj put čine dorzolateralni prefrontalni korteks (DLPFC), anteriorni cingularni korteks (ACC) te specifične subkortikalne regije periakvaduktalne sive tvari (PAG). Zbog očekivanja analgetskog učinka (za to je zadužen prefrontalni korteks) događa se aktivacija u ACC-u koji je povezan s moždanim deblom. Tu se aktiviraju strukture koje su povezane s aktivacijom sustava endogenih opioida koji kad je aktivan postiže djelomičnu ili potpunu kontrolu boli. Pretpostavlja se da su u placebo učinak najviše uključeni sustavi koji djeluju preko endorfina, kateholamina (adrenalin i noradrenalin) i serotonina (Lončar i Rotim, 2016).

**Relaksacija** je dobra tehnika smanjenja psihičke napetosti, a time smanjujemo i tjelesnu napetost. Njezina je svrha kontrola emocionalnih i tjelesnih reakcija na stres. Kronična bol stvara tjelesni i emocionalni stres. Zato su tehnike relaksacije integralni dio svakog tretmana ublažavanja boli. Njihovi su učinci vidljivi i na fiziološkoj i psihološkoj razini. Fiziološki su pokazatelji učinka tehnika relaksacije: normalizacija srčanog ritma, smanjenje krvnog tlaka, uspostavljanje uravnoteženog ritma disanja, smanjenje glukoze, kortizola, kolesterola i adrenalina u krvi, odnosno smanjenje aktivnosti simpatičkoga živčanog sustava, što uključuje smanjenje potrošnje kisika, smanjenje broja otkucaja srca i smanjenje koncentracije laktata u arterijskoj krvi. Psihološki su pokazatelji niža razina tjeskobe, subjektivni osjećaj kontrole, opuštenosti i zadovoljstva. Fokusiranje pažnje na ugodne sadržaje može umanjiti preokupiranost ometajućim mislima o boli (Lončar i Rotim, 2016).

**4. 6. 2. Farmakološke metode liječenja boli nastale kao posljedica ozljede leđne moždine**  
Farmakološko liječenje podrazumijeva primjenu odgovarajućeg lijeka, u odgovarajućoj dozi, na odgovarajući način i u pravo vrijeme. Potrebno je voditi računa o mogućim

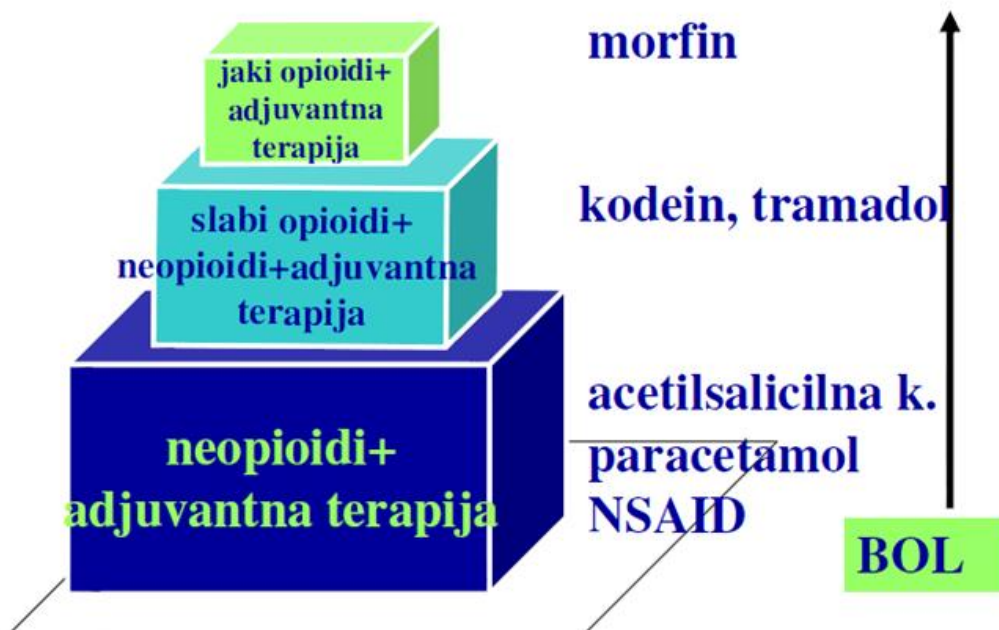
interakcijama i nuspojavama lijekova (Jukić, 2011). Pri odabiru lijeka važno je procijeniti vrstu i intenzitet boli, potencijalnu korist i štetu primijenjenog analgetika, titrirati dozu, paziti na interakcije, uzeti u obzir primjenu nefarmakoloških mjera te ostalu adjuvantnu terapiju lijekovima (Bilušić, 2007). Lijekovi djeluju na različitim mjestima na nocicepciju: periferno, na mjestima gdje bol nastaje te inhibiraju putove kojima se bolni podražaji prenose do leđne moždine i mozga, a mogu djelovati i središnje pojačavajući funkciju naših endogenih analgetskih sustava. Za dobru analgeziju sa što manje neželjenih učinaka preporučena je upotreba najnižih učinkovitih doza lijekova odnosno izbjegava se monoterapija u visokim dozama, a preporuča kombinacija analgetika u nižim dozama. Izbor primjerenog početnog načina liječenja ovisan je o uzroku boli odnosno definiranju boli kao nociceptivne ili neuropatske (Pavlic Bermanec, 2014).

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) je na osnovi **jačine boli** preporučila algoritam liječenja boli (trostupanjku ljestvicu) (slika 13). Prema tom algoritmu liječenje boli započinje s neopioidnim analgeticima, paracetamolom ili nesteroidnim protuupalnim lijekovima. Ukoliko je bol i dalje prisutna primjenjuju se blagi opioidi poput kodeina i tramadola, a ako i njihov učinak nije dovoljan, potrebno je primijeniti jake opioide, na prvom mjestu morfin (zlatni standard), a zatim metadon ili fentanil ([www.who.int](http://www.who.int)). Nove smjernice za liječenje boli uvode model analgetskog lifta, radi se o prilagođavanju terapije prema intenzitetu boli. U tom slučaju kod jake boli koja slabo reagira na terapiju preskače se druga stepenica i prelazi se na liječenje jakim opioidima nakon prve stepenice. Za umjerenu bol preporuča se upotreba malih doza jakih opioida i kasnija titracija, a za jaku bol odmah upotreba jakih opioida. Kod neuropatske boli na svim stepenicama dodaju se lijekovi za ostali liječenje neuropatske boli (Pavlic Bermanec, 2014).

Ciljevi liječenja boli su djelovati na sam uzrok boli, po mogućnosti djelovati u ranim, odnosno akutnim fazama, te spriječiti razvoj patološkog procesa, prelazak boli iz akutne u kroničnu (kronifikacija boli).

Lijek se može primijeniti peroralno, intravenski, intramuskularno, subkutano, rektalno, transdermalno, bukalno i sublingvalno, intranazalno, spinalno, epiduralno i inhalacijom.





Slika 13. Ljestvica liječenja boli Svjetske zdravstvene organizacije (Preuzeto iz Zorc, 2011).

#### 4. 6. 2. 1. Neopioidni analgetici

Za liječenje **blage do umjerene akutne boli** koriste se neopioidni analgetici – NSAIL i analgoantipiretici. Najčešće se koriste u liječenju **mišićno-koštanih bolova**, glavobolje, zubobolje, itd. Razlika između analgoantipiretika i NSAIL-a je ta što analgoantipiretici imaju slabiji protuupalni učinak koji se očituje tek pri višim dozama. Medijatori upale, prostaglandini, podražuju živčane završetke, pridonose perifernoj senzitivaciji neurona i tako uzrokuju bol, a podešavajući centar za regulaciju tjelesne temperature u hipotalamusu na višu vrijednost, uzrokuju povećanje tjelesne temperature. Mehanizam djelovanja lijekova iz ove skupine je smanjenje sinteze proupalnih prostaglandina inhibicijom enzima ciklooksigenaze (COX). Dva su izoenzima ciklooksigenaze COX-1 i COX-2. COX-1 ima konstitutivnu ulogu, pridonosi zaštiti želučane sluznice, utječe na regulaciju protoka krvi kroz bubrege i ima utjecaj na agregaciju trombocita. COX-2 je vezana uz membranu jezge, inducibilna je (potiče upalni odgovor stimulirajući proizvodnju prostaglandina) u vaskularnom endotelu, osteoklastima, sinovijalnim endotelnim stanicama, monocitima i makrofagima. Induktori aktivnosti COX-2 su citokini, faktori rasta, peroksidi i dr. COX-2 sudjeluje u nastanku i pridonosi procesima središnje senzitivacije. Povećana ekspresija ovog enzima u dokazanoj je korelaciji sa stvaranjem prostaglandina u dorzalnom rogu leđne moždine u različitim bolnim stanjima. Inhibicija COX-2 enzima odgovorna je za protuupalno i analgetsko djelovanje NSAIL, dok je inhibicija COX-1 manje važna (smanjuje početnu fazu boli uzrokovane prostanoidima i upale)

(Bach–Rojecky, 2016). Omjer inhibicije COX-1/COX-2 određuje vjerojatnost nuspojava s obzirom da je inhibicija COX-1 odgovorna za gastrointestinalne i bubrežne nuspojave, a inhibicija COX-2 za protuupalno djelovanje (Bilušić, 2007). Antipiretsko djelovanje je posljedica utjecaja na centar za regulaciju temperature u hipotalamusu (Jukić, 2011). Ova skupina lijekova dovodi do razvoja tolerancije i ovisnosti.

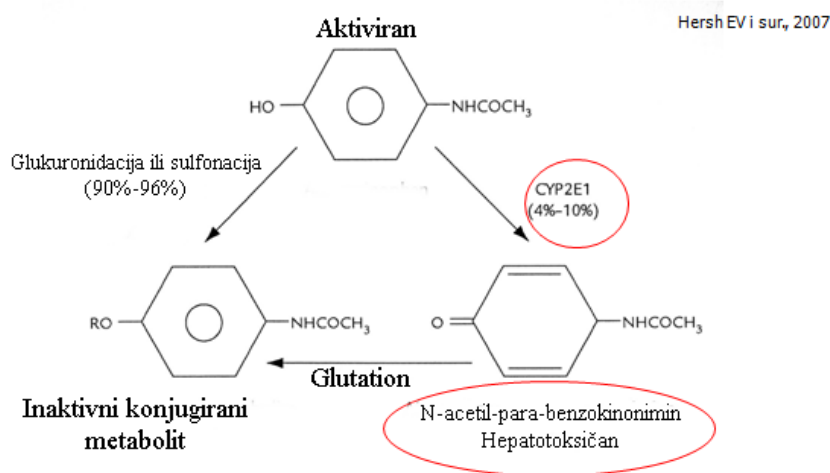
#### **4. 6. 2. 1. 1. Analgoantipiretici**

U ovu skupinu spadaju derivati salicilata (acetilsalicilna kiselina), derivati anilina (paracetamol), derivati pirazolona (metamizol i propifenazon) (Jukić, 2011).

**Acetilsalicilna kiselina (ASK)** je lijek izoliran iz vrbe roda *Salix* (*Salix babylonica*, *Salix alba*). Edward Stone 1763. je uspješno liječio simptome malarije korom vrbe. ASK ima analgetski, antipiretski, antitrombocitni i u višim dozama protuupalni učinak. Mehanizam djelovanja ASK je ireverzibilna acetilacija i inhibicija COX. Primjenjuje se za ublažavanje slabijih i srednje jakih bolova. ASK je u većim dozama podjednako inhibira COX-1 i COX-2, a niske doze ASK (< 100 mg/dan) inhibiraju gotovo isključivo trombocitni COX-1 (Katzung, 2011). Učinkovita je kod glavobolje, **koštane i mišićne boli** i dismenoreje. Rabi se za protuupalnu, analgetsku terapiju u dozi od 300-600 mg , a za sekundarnu prevenciju infarkta miokarda i moždanog udara u manjim dozama zbog antiagregacijskog učinka (80-325 mg). Najčešće nuspojave su gastrointestinalni bolovi i krvarenje, kod kronične primjene visokih doza javlja se salicilizam, karakterizira ga tinitis, omaglica, smetnje sluha, mučnina i povraćanje. Također, moguća je pojava astme inducirane acetilsalicilnom kiselinom zbog stvaranja veće količine leukotrijena. Kontraindicirana je upotreba u djece mlađe od 12 godina zbog mogućnosti pojave iznimno opasnog Reyeovog sindroma (Jukić, 2011).

Visoke doze ASK (više od 4 g dnevno) potiču respiraciju, bubrezi stimuliraju izlučivanje bikarbonata, pa se kao posljedica javlja kompenzirana respiracijska alkalozna. Dodatno povećanje doze dolazi do depresije centra za disanje i nastanka nekompensirane respiracijske acidoze (jer je u krvi već snižena razina bikarbonata). Istodobno se može javiti i metabolička acidoza zbog nakupljanja laktata i piruvata te zbog nakupljanja samih salicilata. Intoksikaciju visokim dozama ASK prati hiperpireksija i smetnje hemostaze. Liječenje intoksikacije svodi se na korekciju acidobaznog disbalansa, održavanje funkcije bubrega i hidriranje bolesnika, a salicilati se iz krvi mogu odstraniti hemodijalizom (Mimica Matanović, 2014).

**Paracetamol** je aktivni metabolit fenacetina, analgetika povučenog s tržišta 80.-tih godina, zbog hemolitičke anemije. Paracetamol se primjenjuje kod blagih do umjerenih neupalnih bolova, zbog dobrog analgetskog učinka i blagih nuspojava. Mehanizam djelovanja paracetamola je periferna inhibicija COX-1 i COX-2, poticanje otpuštanja serotonina, inhibicija serotoninskih 5-HT<sub>3</sub> receptora koji su pronocceptivni i stvaranje dušikova oksida (NO) (Davis, 2012). Paracetamol ima analgetski i antipiretski učinak (inhibira COX-2 u mozgu i leđnoj moždini) jednak acetilsalicilnoj kiselini, ali antiagregacijski i protuupalni učinak nema, jer ne inhibira COX na periferiji (Bilušić, 2007). Iz istog razloga ne dovodi do oštećenja želučane sluznice ili štetnih učinaka na bubrege. S obzirom da je siguran za upotrebu kod djece, paracetamol je jedini analgetik, uz ibuprofen, koji se koristi za snižavanje povišene tjelesne temperature i bolova kod djece. Paracetamol je jedini analgetik koji se smije koristiti tijekom cijele trudnoće. Ne preporuča se uzimanje ovog lijeka uz hranu jer mu ona smanjuje djelovanje (usporava apsorpciju). Preporučeno doziranje je 325-500 mg svakih 6 h, a toksični učinak se javlja u dozi od 4-6 g/dan (Katzung, 2011). U slučaju predoziranja kao antidot koristi se N-acetilcistein. Izrazito je hepatotoksičan kod doza > 8 g/dan, jer dolazi do zasićenja enzima koji kataliziraju konjugaciju, akumulacije toksičnog metabolita N-acetil-para-benzo-kinon-imin (NAPQI) putem CYP2E1 (slika 14) te posljedične nekroze jetre (hepatotoksičan) i bubrežnih tubula (nefrotoksičan). Na našem tržištu postoji u parenteralnom i peroralnom obliku koji često dolazi u kombinaciji s kodeinom čime se analgetski učinak paracetamola povećava do 40 % (Toms i sur., 2009).



**Slika 14.** Biotransformacija paracetamola u terapijskim dozama (Prilagođeno i preuzeto iz Hersh i sur., 2007).

**Metamizol** ima snažno analgetsko djelovanje, primjenjuje se za liječenje jake akutne boli koja ne reagira na liječenje ostalim lijekovima (Jukić, 2011). Nema značajan protuupalni učinak. Upotreba metamizola nije dopuštena u nekim zemljama EU i SAD, zbog rizika od

ozbiljnih nuspojava agranulocitoze i aplastične anemije iako se kod nas koristi na recept u obliku tableta i otopine za injekcije (Francetić, 2015). Maksimalna mu je doza 5 g/dan podijeljena u 2-3 doze. Mehanizam djelovanja metamizola nije dovoljno razjašnjen, ali je vjerojatno riječ o inhibiciji sinteze prostaglandina i u perifernim tkivima i u središnjem živčanom sustavu. Metamizol relaksira glatke mišice cjevastih organa u abdomenu pa se može rabiti i kao spazmolitik. Na masenoj osnovi (npr. 500 mg metamizola oralno) ima veći učinak od paracetamola i acetilsalicilne kiseline, a jednak onomu ibuprofena (Mimica Matanović, 2014).

Upotreba **propifenazona** kao samostalnog lijeka nije dopuštena zbog ozbiljnih reakcija preosjetljivosti. Može se koristiti u kombinaciji s ostalim analgoantipireticima (npr. ASK, paracetamol i propifenazon), s vitaminom C, kofeinom, antitusicima (kodein) ili simpatomimeticima (pseudoefedrin). Kao i metamizol, propifenazon može uzrokovati oštećenje koštane srži (Jukić, 2011).

#### **4. 6. 2. 1. 2. Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi (NSAIL)**

To su lijekovi koji simptomatski djeluju na bol i upalu u reumatskim bolestima, **mišićno koštanim poremećajima** i bolovima različite etiologije. Obuhvaćaju kemijski različite skupine lijekova: derivati octene kiseline (diklofenak, sulindak, indometacin), propionske kiseline (ibuprofen, ketoprofen, fenoprofen), fenamati (flufenamin, meklofenamin), oksikami (piroksikam, meloksikam), koksibi (rofekoksib, celekoksib, etorikoksib) (slika 15) (Jukić, 2011). Te skupine lijekova se međusobno razlikuju prema afinitetu i selektivnosti za COX enzime (Bach–Rojecky, 2016). NSAIL imaju protuupalno, antireumatsko, antipiretsko i analgetsko djelovanje (Jukić, 2011). Najčešće se primjenjuju za liječenje upalne boli somatskog porijekla. Postižu periferni i centralni učinak. Periferno smanjuju stvaranje medijatora upale, a centralno blokiraju COX u leđnoj moždini čime smanjuju prijenos bolnih signala iz leđne moždine u supraspinalne centre. Glavne nuspojave ovih lijekova su gastrointestinalni bolovi i krvarenje te poremećaj bubrežne funkcije (uz edeme i povećani krvni tlak te moguće kardiovaskularne komplikacije). Najmanji rizik za nastanak gastrointestinalnih nuspojava ima ibuprofen u dozi 1200 mg/dan (Bilušić, 2007). Najniži kardiovaskularni rizik ima naproksen.

Svi NSAIL smanjuju osjetljivost krvnih žila na bradikinin i histamin, poništavaju vazodilataciju uzrokovanu upalom i povećavaju kardiovaskularni rizik. Nadražuju sluznicu

gornjeg dijela probavnog sustava, mogu izazvati krvarenja i ulkuse. Nefrotoksični su i hepatotoksični. Jedan od načina da se zaštiti želudac i jetra od štetnih nuspojava te da se ostvari produljen učinak, jest rektalna primjena NSAIL-a u obliku čepića. Može se smanjiti rizik od gastrointestinalnih nuspojava tako da se NSAIL primjenjuju uz H<sub>2</sub>-antagoniste ili inhibitore protonske pumpe (Jukić, 2011).

**Tablica 4.** Moguće nuspojave NSAIL.

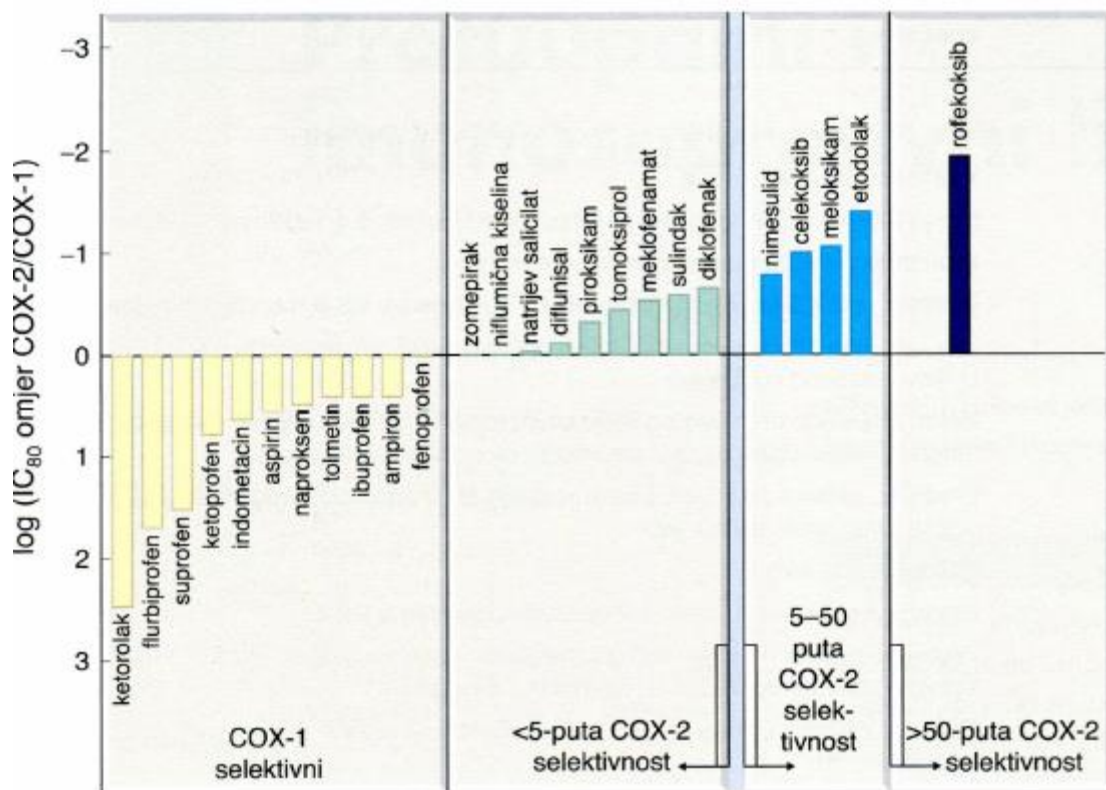
SUSTAV	MANIFESTACIJE:
GASTRO-INTESTINALNI	Abdominalna bol, mučnina, dijareja, anoreksija, erozije/ulceracije, anemija, GI hemoragija, perforacija
TROMBOCITI	Inhibicija aktivacije trombocita, povećan rizik krvarenja
BUBREG	Retencija soli i vode, edem, pogoršanje renalne funkcije u bolesnika s renalnim/srčanim/jetrenim bolestima, smanjena učinkovitost AH terapije, smanjeno izlučivanje urata, hiperkalemija
KARDIOVASKULARNI	Zatvaranje <i>ductus arteriosusa</i> , srčani infarkt, moždani udar, tromboza
SŽS	Glavobolja, vrtoglavica, konfuzija
UTERUS	Produženje trudnoće, odgađanje poroda
HIPERSENZITIVNOST	Vazomotorni rinitis, astma, urtikarija, hipotenzija, crvenilo lica

**Ibuprofen** je podjednako aktivan prema COX-1 i COX-2, uz uobičajeni analgetski i antipiretski učinak u dozi od 2400 mg/dan ima i protuupalni učinak (Katzung, 2011). U niskim dozama (200-400 mg) nalazi se na tržištu i kao bezreceptni lijek. Primjenjuje se oralno i lokalno (u obliku kreme ili gela). Ibuprofen kod istodobne primjene može smanjiti antiagregacijski učinak acetilsalicilne kiseline. Stoga liječenje ibuprofenom kod bolesnika s povećanim kardiovaskularnim rizikom može smanjiti kardioprotektivni učinak acetilsalicilne kiseline. Ova se potencijalna interakcija može izbjeći primjenom ASK pola sata prije ibuprofena ili osam sati nakon ibuprofena (Mimica Matanović, 2014).

**Diklofenak** je relativno neselektivni COX inhibitor. Iako pokazuje i do 30 % veći afinitet prema COX-2. Zbog brze apsorpcije često se primjenjuje. Pošto se kod dugotrajne primjene javljaju gastrointestinalne nuspojave, preporuča se uzimati uz inhibitore protonske pumpe ili H2 inhibitore. Koristi se peroralno, rektalno (u obliku supozitorija), transdermalno (u obliku gelova), parenteralno za intramuskularnu i intravensku primjenu (Francetić, 2015). Diklofenak ima analgetska, antipiretska i protuupalna svojstva. U dozi od 150 mg može smanjiti protok kroz bubrege i brzinu glomerularne filtracije (nefrotoksičnost). Novija istraživanja zbog selektivnosti diklofenaka prema COX-2 koja je slična onoj celekoksiba zaključuju da se gastrointestinalne nuspojave rijetko javljaju, a kardiovaskularan rizik je veći nego se pretpostavljalo (Mimica Matanović, 2014). Diklofenak može doći u fiksnoj kombinaciji s omeprazolom kako bi se zaštitio probavni sustav od mogućeg krvarenja. Dolazi i u obliku kapi za oči, gela za lokalnu primjenu, injekcija za intramuskularnu primjenu, rektalnih čepića i u obliku tekućine za ispiranje usne šupljine.

**Ketoprofen** je neselektivni inhibitor COX enzima (s malo jačim afinitetom za COX -1). Nuspojave koje se javljaju vezane su uz središnji živčani i gastrointestinalni sustav (mogu se umanjiti primjenom lijeka s hranom). Uz primjenu ovog lijeka potrebno je pratiti bubrežnu funkciju pacijenta (Mimica Matanović, 2014).

**Piroksikam** se kemijski razlikuje od ostalih NSAID. Ima dugo djelovanje, pa se dozira samo jednom dnevno. Kod dugoročnog liječenja preporučena je doza od 20 mg dnevno (Francetić, 2015).



Slika 15. NSAIL – relativna inhibicija COX-1 i COX-2 (Preuzeto iz Zorc, 2013).

Tablica 5. Usporedba farmakokinetičkih svojstava neopioidnih analgetika, preporučene i maksimalne doze (Preuzeto i prilagođeno iz Katzung, 2011).

Lijek	Poluvijek eliminacije (h)	Vrijeme do postizanja vršne koncentracije u plazmi (h)	Preporučena dnevna doza/Maksimalna doza
acetilsalicilna kiselina*	0,25	0,39 ± 0,21	500 – 1000 mg 3 – 4 x na dan; maks. 4000 mg
celekoksib	11	2,8 ± 1,0	200 mg 1 x na dan; maks. 400 mg/dan
diklofenak	1,1	EC 2,5 SR 5,3	ukupno 100 – 150 mg na dan, podijeljeno u 2 – 3 doze; maks. 200 mg
ibuprofen	2	1,6 ± 0,9	200 – 400 mg 3 – 4 x na dan; maks. 3200 mg
indometacin	2,5	1,3	ukupno 50 – 150 mg na dan; maks. 200 mg
ketoprofen	1,8	1,4	ukupno 100 – 150 mg na dan; maks. 200 mg
meloksikam	20	5 – 9	ukupno 7,5 – 15 mg na dan; maks. 15 mg
naproksen	14	IR 2 – 4 CR 5	ukupno 550 – 1100 mg na dan, podijeljeno u 3 – 4 doze; maks. 1650 mg
paracetamol	2	0,33 – 1,4**	500 – 1000 mg 3 – 4 x na dan; maks. 4000 mg
piroksikam	57	3 – 5	ukupno 10 – 20 mg na dan; maks. 20 mg

#### 4. 6. 2. 2. Opioidni analgetici (opioidi)

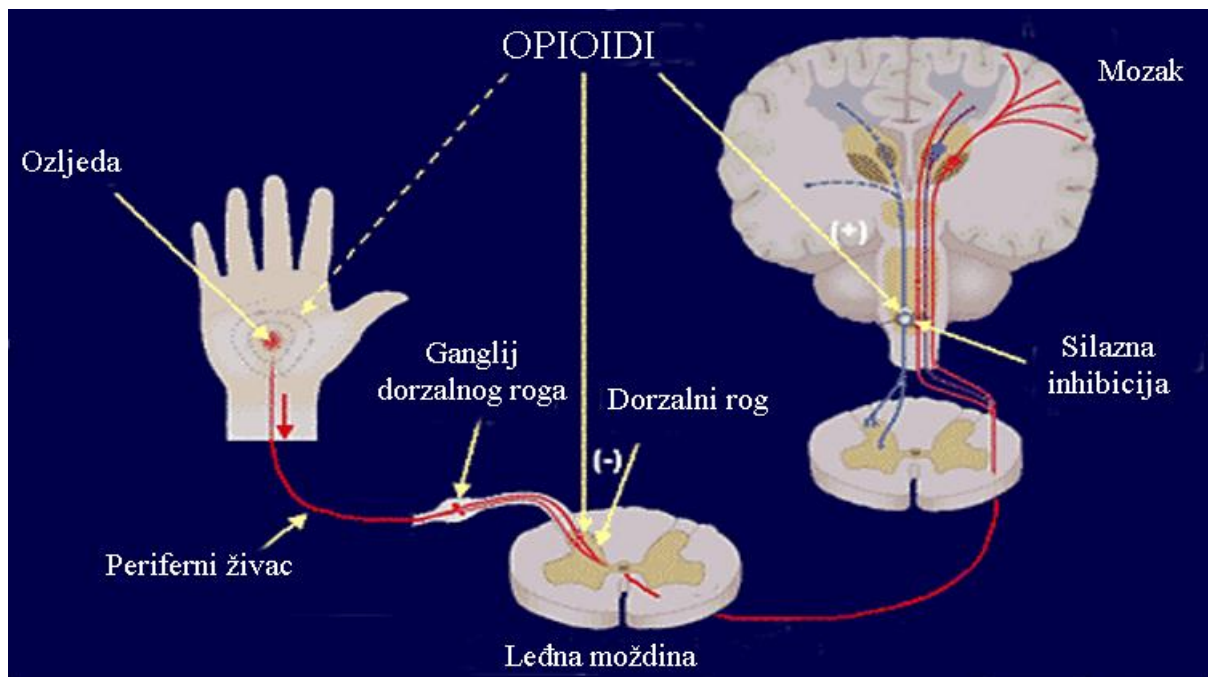
Opioidi se primjenjuju kod snažne akutne maligne boli, jake kronične nemaligne i maligne boli, **liječenja neuropatske boli**. Dok NSAID najviše utječu na osjetnu komponentu boli, a opioidni analgetici umanjuju i osjetnu i emocionalnu komponentu boli. Opioidni analgetici sprječavaju prijenos bolnih impulsa iz periferije u SŽS, te smanjuju i kvantitativno mijenjaju percepciju boli. Bol ima najjači intenzitet neposredno nakon javljanja, a kasnije se zbog privikavanja organizma na bol njezin intenzitet smanjuje zbog utjecaja endogenih analgetika (enkefalini, endorfini i dinorfini) koje luče neuroni. Ti se endogeni analgetici vežu na opioidne receptore i time ublažavaju i blokiraju daljnju bol. Taj mehanizam naziva se unutrašnji-endogeni analgezijski sustav.

Egzogene opioide dijelimo na:

1. agoniste opioidnih receptora (morfin, oksikodon, kodein, metadon, fentanil, tramadol)
2. parcijalne agoniste/antagoniste opioidnih receptora (pentazocin, buprenorfin)
3. antagonisti opioidnih receptora koji nemaju analgetski učinak već se koriste kod predoziranja opioidima ili u liječenju nuspojava su nalokson i naltrekson.

Razlikujemo tri mjesta djelovanja opioidnih analgetika (slika 16): periferija gdje inhibiraju perifernu senzitivaciju; spinalno inhibiraju transmisiju boli, te supraspinalno aktiviraju silazne inhibicijske putove boli (Katzung, 2011).





**Slika 16.** Mehanizam djelovanja opioidnih analgetika (Prilagođeno i preuzeto sa <http://www.medscape.org/viewarticle/469428>).

Opioidi imaju dva izravna djelovanja na neurone u dorzalnom rogu leđne moždine, odnosno u presinaptičkim neuronima inhibiraju otvaranje kalcijevih ionskih kanala, a u postsinaptičkim povećavaju provodljivost kalijevih ionskih kanala.

Tim povećanjem propusnosti kalijevih ionskih kanala opioidi izravno inhibiraju „on“ stanice ( facilitatorne puteve), a aktivnost „off“ stanica posredno povećavaju inhibirajući inhibicijsko djelovanje GABA-e (Katzung, 2011).

Opioidni analgetici ispoljavaju svoje djelovanje vezanjem za specifične receptore koji su uglavnom rasprostranjeni u mozgu i u leđnoj moždini. Vezanjem na  **$\mu$  receptore** opioidni analgetici postižu većinu terapijskih i neželjenih učinaka (depresija disanja, euforija, sedacija i ovisnost), vezanje na  **$\kappa$  receptore** pridonosi analgeziji, sedaciji i disforiji, a  **$\delta$  receptori** su odgovorni za periferno djelovanje opioidnih analgetika. Nuspojave opioidnih analgetika navedene su u tablici 6.

**Tablica 6.** Nuspojave opioidnih analgetika.

<b>Središnji</b>	<b>Posebности</b>
sedacija	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 60% pacijenata</li> <li>- češće u starijih</li> <li>- češće kod morfina</li> <li>- kod uvođenja lijeka i povećanja doze</li> </ul>
depresija disanja	<ul style="list-style-type: none"> <li>- svi opioidi</li> <li>- ovisna o dozi</li> <li>- inhibicija respiracijskog centra u moždanom deblu</li> </ul>
mučnina i povraćanje	<ul style="list-style-type: none"> <li>- svi opioidi</li> <li>- aktivacija kemoreceptorske okidačke zone</li> <li>- osjetljivost vestibularnog sustava</li> </ul>
Ostali:	- supresija kašlja, euforija, disforija, mioza...
<b>Periferni</b>	<b>Posebности</b>
konstipacija	<ul style="list-style-type: none"> <li>- djelovanje na enterički sustav</li> <li>- nije ovisna o dozi</li> <li>- ne razvija se tolerancija</li> </ul>
pruritus	<ul style="list-style-type: none"> <li>- periferno oslobađanje histamina</li> <li>- češći nakon i.v. primjene</li> </ul>
Ostali:	- bradikardija, hipotenzija, kontrakcija glatkih mišića u bilijarnom sustavu i ↑ tonusa sfinktera...

Opioidni analgetici imaju izrazito jako djelovanje i zato su odlični kod liječenja jake boli. Kod dugotrajne uporabe razvija se ovisnost i tolerancija. **Ovisnost** se javlja vrlo rijetko uz prilagođenu dozu, a nastaje kao posljedica interakcija između dopaminergičnog, opioidnog, noradrenergičnog, serotonergičnog, gabanergičnog te glutamatnog neurotransmitorskog sustava u dijelu mozga koji nazivamo centrom ugone i nagrade (engl. *reward center*). Tolerancija nastaje zbog receptorske desenzitizacije. Odnosno, uz ponovnu primjenu lijeka javlja se postupno smanjenje učinka, zbog čega je potrebno za jednak učinak primjenjivati sve višu dozu lijeka. Visok stupanj tolerancije javlja se na učinak analgezije, euforije, depresije disanja, dok se primjerice tolerancija ne javlja na konstipaciju, konvulzije i miozu. Uz toleranciju se javlja i tjelesna ovisnost, zbog toga je potrebno postepeno ukidanje opioida jer nagli prekid terapije može dovesti do sindroma ustezanja (mučnina, povraćanje, umor,

znojenje) odnosno znakova ovisnosti. Kod ovakvih slučajeva SZO preporuča rotaciju opioida. Rizik od nastanka tolerancije smanjuje se ako se daju niže doze lijeka uz povećan interval između doza (Katzung, 2011).

Kontraindikacije kod svih opioidnih analgetika su granična respiracijska rezerva i ozljeda glave. Potreban je oprez kod pacijenata s oslabljenom funkcijom jetre i bubrega.

Moguće nuspojave kod primjene ovih lijekova su depresija disanja (depresija samog respiratornog centra u mozgu), depresija centra za kašalj, ekscitacija, euforija, sedacija, mioza, mučnina, povraćanje, konstipacija i porast tonusa glatkih mišića. Za prevenciju konstipacije povezane s opioidima koriste se lijekovi koji specifično blokiraju periferne opioidne receptore, a za prevenciju mučnine i povraćanja antiemetici kao što je metoklopramid (Zorc, 2013).

Opioidni analgetici se kod većine bolesnika primjenjuju peroralno zbog jednostavnosti unosa i dobre učinkovitosti. Danas su zastupljene i invazivne metode unosa lijeka (periduralno i epiduralno) u kombinaciji s lokalnim anestheticima. Kod ovakve primjene smanjuje se intenzitet i učestalost mogućih nuspojava te se povećava bioraspoloživost lijeka. Također je moguća parenteralna, transdermalna, sublingvalna, rektalna i intranazalna primjena.

Titracija opioidnih analgetika uključuje uvođenje jakog opioida u terapiju prema „opioidnom statusu“ oboljelog. Provodi se kod nekontrolirane boli i kada je VAS skor veći od 4, a izvodi se sa kratkodjelujućim peroralnim morfijem i intravenoznim morfijem. Kod titracije je potrebno obratiti pažnju na status bolesnika s obzirom na uporabu opioida, pa tako razlikujemo opioidno naivne bolesnike, bolesnike na slabim opioidima bez analgetskog odgovora, bolesnike na jakim opioidima bez analgetskog odgovora i bolesnike koji trpe jake bolove (Pavlic Bermanec, 2014).

Dugotrajna primjena opioidnih analgetika može povećati osjećaj boli, to jest uzrokovati stanje **opioidne hiperalgezije**. U mehanizam nastanka ovog fenomena uključen je središnji glutamatni sustav preko NMDA receptora (kronična primjena morfina uzrokuje neurotoksične učinke glutamata i to rezultira apoptozom stanica u dorzalnog rogu), te povišene razine endogenih dinorfina. Liječenje se provodi postupnim ukidanjem opioida, opioidnom rotacijom i primjenom NMDA antagonista.

Kako bi se umanjila potencijalna toksičnost opioidnih lijekova u praksi se koristi **rotacija opioidnih lijekova**, gdje se jedan opioidni lijek zamjenjuje drugim uz adekvatnu prilagodbu doze. Primjenjuje se kada propisani opioid izaziva nuspojave koje narušavaju kvalitetu života pacijenta te kada unatoč visokom dozama primjenjivanog lijeka ne postizemo željeni opioidni učinak. Kod rotacije dozu primjenjenog opioidnog lijeka smanjimo za polovinu ili 2/3 propisane doze, te je konvertiramo u ekvivalentnu analgetsku dozu novopropisanog dugodjelujućeg opioidnog analgetika. Novu dozu je potrebno titrirati tijekom naredna 24 sata, te kod neučinkovite analgezije ići na 100 % ekvivalentnu analgetsku dozu ili je povećavati ako je potrebno. Ukoliko je potrebno dodaje se kratkodjelujući morfin za liječenje probijajuće boli (<http://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/25838/Lijecenje-boli.html>).

Kod umjerene do srednje jake boli koja ne reagira na neopioidne analgetike, u terapiju se uvodi blagi opioid, najprije kodein ili tramadol. Pri tom odabiru tramadol ima prednost, često je u upotrebi zbog svog djelomičnog opioidnog učinka, te za njega ne vrijedi poseban režim propisivanja. Koriste se i kombinacije, npr. NSAIL s kodeinom, ili kombinacija paracetamola i tramadola. Ako je nakon blage opioidne terapije bol i dalje prisutna, u terapiju se uvodi lijek iz skupine jakih opioida, morfin je uvijek prvi u tom odabiru.

Kod opioidne terapije potrebno je praćenje bolesnika, titriranje doze, korištenje najniže djelotvorne doze lijeka, postupno povećavanje ili smanjivanje doze (<http://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/25838/Lijecenje-boli.html>). Najčešće korišteni opioidni analgetici su spomenuti u tablici 7.

**Tablica 7.** Najčešće korišteni opioidni analgetici.

Lijek	Metabolizam	Početak učinka	Približno trajanje učinka
morfin (i.m.)	glukuronidacija morfin-3-glukuronid morfin-6-glukuronid	10-20 min	4-5 h
oksikodon (p.o.)	CYP2D6, 3A4	30-60 min	3-4 h
fentanil (s.l.)	CYP 3A4	7-15 min	1-1,5 h
metadon (p.o.)	CYP2C9, 2C19, 2D6	30-60 min	4-6 h/12-190 h
pentazocin (p.o.)	oksidacija, glukuronidacija	15-30 min	2-3 h

buprenorfin (i.m.)	CYP 3A4	10-20 min	2-3 h
tramadol (p.o.)	CYP 2D6, 3A4 O-desmetiltramadol	<60 min	5-7 h
tapentadol	glukuronidacija	30 min	4 h

**Kodein** se koristi u drugom stupnju trostupanjske ljestvice za liječenje blage do umjereno jake boli, često se uzima u kombinaciji s NSAIL-om. Doza od 60 mg ekvivalentna je dozi od 5 mg morfina. Koristi se i kao antitusik jer smiruje kašalj. Najčešće nuspojave su mučnina, povraćanje, vrtoglavica i opstipacija.

**Tramadol** spada u kategoriju blagih opioida (ima 10 puta slabije djelovanje od morfina) i koristi se na drugom stupnju trostupanjske ljestvice liječenja boli. Pošto se metabolizira u jetri i izlučuje urinom, potreban je oprez kod bolesnika s oštećenom funkcijom jetre i bubrega. Ima dva mehanizma analgetskog djelovanja koja djeluju sinergistički. Dakle, veže se na  $\mu$  opioidne receptore te preko monoaminergičnog descendentnog puta inhibira prolaz boli u leđnoj moždini (inhibira ponovnu pohranu noradrenalina i povećava oslobađanje serotonina). Aktivni metabolit tramadola, O-desmetiltramadol ima 200 puta veći afinitet prema  $\mu$  opioidnim receptorima, dok je tramadol jači inhibitor ponovne pohrane noradrenalina i otpuštanja serotonina (Katzung, 2011). Uglavnom ga pacijenti dobro podnose, iako se kao nuspojave mogu javiti mučnina i povraćanje, nema učinak na tonus uterusa, ni na depresiju disanja te ima manji rizik od stvaranja ovisnost. Dobro analgetsko djelovanje je pokazala fiksna kombinacija tramadola i paracetamola (Zaldiar<sup>®</sup> - tramadol + paracetamol 37,5/325 mg), pri čemu se postiže sinergistički učinak. Tramadol se koristi za liječenje neuropatske ili miješane nociceptivno-neuropatske boli (Francetić, 2015).

**Morfin** je glavni alkaloid koji je 1803. godine izoliran iz opijuma, osušenog soka iscijeđenog iz nezrelih čahura vrtnog maka (*Papaver somniferum* L.). Morfin je postao zlatni standard s kojim se uspoređuje djelovanje svih ostalih opioidnih analgetika, 10 mg morfina intramuskularno jedinica je mjere za jačinu ostalih opioida. Terapijski značajno djelovanje morfina su sedacija i analgezija. Morfin je agonist  $\mu$  opioidnih receptora i snažno ih aktivira, slabiji analgetski učinak postiže kao agonist  $\kappa$  receptora. Posljedica snažne aktivacije  $\mu$  opioidnih receptora jest depresija respiracijskog centra, djelovanje na refleks kašlja,

smanjenje osjećaja straha, gladi i umora i povećani tonus mišića gastrointestinalnog i urinarnog trakta. Na staničnoj razini modulira oslobađanje neurotransmitora, smanjuje oslobađanje tvari P i na postsinaptičkim neuronima otvara kalijeve kanale čime se smanjuje podražljivost neurona (Zorc, 2013). Može se primijeniti intramuskularno, subkutano, intravenozno, subduralno, epiduralno, rektalno, preko sluznice usne i nosne šupljine. Metabolizira se u jetri, sporo prolazi krvno moždanu barijeru, pospješuje oslobađanje histamina zbog čega se kao nuspojave mogu javiti hipotenzija i bronhospazam. Kontraindiciran je kod osoba sa žučnim kolikama, kod roditelja i dojilja, kod osoba s visokim intrakranijalnim tlakom. Kod starijih osoba potreban je oprez zbog bržeg nastupa depresije disanja (Francetić, 2015).

**Buprenorfin** je polusintetski lijek koji ima 30 puta jače djelovanje od morfina. Primjenjuje se u dozi od 0,2-0,4 mg, uzrokuje pospanost i blago sedira, zbog toga je potreban oprez u slučaju terapije bolesnika koji se liječe antidepresivima i bolesnika sa ozljedom glave. Najčešće se primjenjuje transdermalno i sublingvalno. U posljednje vrijeme koristi se kao supstitucijska terapija u liječenju heroinske ovisnosti (Francetić, 2015).

**Oksikodon** je potentniji od kodeina, pripravci s trenutnim ili kontroliranim otpuštanjem primjenjuju se u visokim dozama za liječenje umjerene do teške boli. Za liječenje blage do umjerene boli primjenjuje se u kombinaciji s paracetamolom. Većinom se primjenjuje peroralnim putem, u tom slučaju djelovanje mu nastupa za 50 minuta, a doza od 30 mg ekvivalentna je dozi od 10 mg morfina intramuskularno. Oxykontin je oksikodon sa postepenim otpuštanjem pa je preporuka doze dva puta dnevno 20-140 mg. Primjena ovog lijeka nije preporučljiva pacijentima koji su istovremeno na terapiji tricikličkim antidepresivima i neurolepticima. Kontraindiciran je kod pacijenata s oslabljenom funkcijom jetre (Francetić, 2015).

**Fentanil** je sintetski opioidni lijek, sto puta je potentniji od morfina. Indiciran je kod kronične boli i bolova koji je reagiraju na ostalu terapiju. Intravenskom primjenom postiže se brzo i snažno djelovanje, daje se u dozi od 2-3 mg /kg, a trajanje analgezije je 30-60 minuta ovisno od dozi. U većim dozama može izazvati depresiju disanja, vrtoglavicu i povraćanje. Primjena ovog lijeka se ne preporuča kod povišenog intrakranijalnog tlaka. Često se koristi u obliku transdermalnih flastera s kojih se postepeno otpušta, pritom se maksimalno djelovanje lijeka postiže za 12-24 sata a traje 72 sata (Francetić, 2015).

**Pentazocin** je jak analgetik sa agonističkim i antagonističkim djelovanjem na  $\kappa$  te slabijim na  $\mu$  opioidne receptore. Djeluje na način da prekida nociceptivni podražaj u leđnoj moždini, za razliku od morfina koji djeluje i supraspinalno. Ima dugo djelovanje i malen rizik od stvaranja ovisnosti. Indiciran je kod srednje jake i jake kronične i akutne boli. Može se primijeniti peroralno ili parenteralno, a supkutana primjena se ne preporučuje zbog mogućeg iritirajućeg učinka. Kod pušača postiže slabiji učinak ovog lijeka jer ga oni brže metaboliziraju uslijed indukcije CYP enzima (Francetić, 2015).

**Nalokson** se koristi kao kratkodjelujući antagonist  $\mu$  opioidnih receptora kod predoziranja opioidima, a **naltrekson** kao dugodjelujući antagonist.

#### **4. 6. 3. Adjuvantna terapija**

Kod neuropatske boli, kada je prisutna jaka, nepodnošljiva bol koju ne ublažavaju ni visoke doze kombinacija opioida, koriste se adjuvantni (pomoćni) lijekovi, lijekovi koji primarno nisu analgetici već antikonvulzivi, antidepresivi, lokalni anestetici i kortikosteroidi. Osim za pojačanje analgetskog djelovanja, primjena ovih lijekova omogućit će smanjenje doze primarnog analgetika, a time i rizika od nuspojava.

**Kortikosteroidi (prednizon, metilprednizon, prednizolon)** imaju jaki protuupalni učinak, smanjuju edeme okolnog tkiva, smanjuju upalu i spontanu živčanu depolarizaciju. Primjenjuju se putem jednokratnih epiduralnih injekcija u kombinaciji s lokalnim anestetikom (Pavlic Bermanec, 2014).

**Lokalni anestetici** su lijekovi koji injicirani u neposrednu blizinu perifernog živca ili živčanog snopa izazivaju prolaznu neosjetljivost u dijelu tijela koji je inerviran tim živcima. Kao posljedica inhibicije prijenosa podražaja duž živčanih vlakana nastaje lokalna ili regionalna anestezija koja se očituje djelomičnim ili potpunim gubitkom senzoričke i motoričke funkcije tih neurona. Molekularnu podlogu neuralnom bloku predstavlja interakcija lokalnog anestetika s natrijskim kanalima smještenim na membranama živčanih vlakana kroz koje ioni natrija ulaze u unutrašnjost živčanih vlakana. U stanju mirovanja membrana je nepropusna za ione natrija, a do kratkotrajne prolaznosti za ione dolazi za vrijeme depolarizacije. Vezujući se za kanale lokalni anestetici ih stabiliziraju u inaktivnoj nepropusnoj konformaciji i tako priječe utok natrija u unutrašnjost vlakna s posljedičnim

smanjenjem nastalog vala depolarizacije. Primijenjeni u dovoljno visokoj koncentraciji lokalni anestetici na sličan način inaktiviraju kalijске i kalcijске kanale.

Učinak lokalnih anestetika nije ograničen samo na membrane živčanih vlakana, već ovi lijekovi mogu djelovati na funkciju svih podražajnih tkiva. Dospiju li u krvotok u visokoj koncentraciji, djeluju na prijenos podražaja u perifernom i središnjem živčanom sustavu, provodnom sustavu srca, na funkciju srčanog, skeletnog i glatkog mišića, autonomnih ganglija i neuromuskularne ploče. Primijenjeni u propisanoj dozi lokalni anestetici ne izazivaju oštećenje tkiva na mjestu primjene, a po prestanku djelovanja slijedi potpuni oporavak svih živčanih funkcija. Temeljno načelo lokalne anestezije je da se upotrijebi tolika doza lokalnog anestetika koja je dovoljna da bi se na željenom mjestu postigao dostatan neuralni blok bez znakova sustavne toksičnosti (Pavlic Bermanec, 2014). Od kratkodjelujućih lokalnih anestetika najčešće se upotrebljava lidokain, a od dugodjelujućih bupivakain, ropivakain i levobupivakain. Kardiotoksičnost je najizraženija kod bupivakaina, zato se on ne smije upotrebljavati kod intravenskih regionalnih anestezija zbog mogućnosti kardiovaskularne depresije. Levobupivakain je najmanje toksičan za srce i mozak ali ima slabiji anestetski učinak i kraće djelovanje, dok je ropivakain dugog djelovanja, manje kardiotoksičnosti i najsigurniji dugodjelujući lokalni anestetik koji nije na Hrvatskoj listi lijekova . Kod lokalizirane neuropatske boli propisuje se lidokainski flaster s 5 % lidokaina koji se primijeni na najbolnije područje na koži. Ako je potrebno, po uputi anesteziologa u subkutanoj infuziji može se primijeniti kombinacija lidokaina i ketamina (Mimica Matanović 2014).

**Lijekovi s djelovanjem u središnjem živčanom sustavu** kao adjuvantna terapija imaju dokazano djelovanje kod neuropatske boli. U ovu skupinu lijekova spadaju antikonvulzivi, antidepresivi, sedativi, anksiolitici i neuroleptici. Osim koanalgetičkog svojstva djeluju povoljno i na popratne psihičke tegobe koje prate kroničnu bol. Analgetski učinak antidepresiva primarno se javlja zbog blokade ponovne pohrane serotonina i noradrenalina, time se povećava njihova razina u sinapsama, odnosno pojačava se aktivacija descendnih inhibitornih neurona.

Neke su studije dokazale kako se uz bol javlja i depresivna stanje koje ograničava pacijentovu sposobnost za komunikaciju i njegovu kvalitetu života, te pojačava bol. Najvažnije je u liječenju boli depresivni poremećaj ne smatrati normalnim pratiteljem bolesti (Pavlic Bermanec, 2014). Za liječenje popratne depresije propisuju se **antidepresivi** (triciklički



antidepresivi, inhibitori ponovne pohrane serotonina i dualni inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina). Antidepresivi pojačavaju silazne inhibicijske putove, a kao lijekovi prvog izbora s najvećom razinom dokaza o učinkovitosti koriste se triciklički antidepresivi (TCA). Zbog antikolinergičnih nuspojava (npr. suha usta, konstipacija, retencija urina), sedacije i ortostatske hipotenzije primjenjuju se s oprezom kod starijih bolesnika (Wall i Melzack, 2006). Kao drugi izbor primjenjuju se inhibitori ponovnog povrata serotonina i noradrenalina (SNRI). Primjena duloksetina kod centralne neuropatske boli pokazala je smanjenje alodinije, dok istraživanje vezano uz venlafaksin pokazalo je poboljšanje nociceptivne a ne neuropatske boli kod ozljeda leđne moždine. Najčešće se koriste triciklički antidepresivi iako selektivni inhibitori serotonina imaju duže djelovanje i bolje se podnose (Saulino i Averna, 2016).

**Antikonvulzivi** (gabapentin, pregabalin, karbamazepin) smanjuju membransku podražljivost ograničenjem ulaska iona kalcija i natrija te jačaju inhibicijsko djelovanje GABA-e u sinapsama. Najčešće korišteni adjuvantni lijek kod neuropatske boli nakon ozljede leđne moždine je **gabapentin**, koji blokiranjem P/Q-tipa  $Ca^{2+}$  kanala utječe na nastanak i provođenje bolnih impulsa na periferiji i u SŽS-u te tako stabilizira i modulira funkciju nociceptora i drugih neurona u osjetnom putu. Terapija se započinje s niskim dozama koje se postupno povećavaju. Provedeno je kliničko istraživanje primjene **pregabalina** (strukturni analog GABA-e) kod neuropatske boli pacijenta sa spinalnom ozljedom. Primijenile su se doze od 150 do 600 mg dnevno u dvije podijeljene doze, rezultati su se promatrali obzirom na grupu pacijenata koja je primala placebo. Rezultat studije pokazao je da pacijentima na pregabalinu bol se smanjila za 50 %, došlo je i do poboljšanja spavanja i smanjene anksioznost, a od nuspojava zabilježena je samo prolazna vrtoglavica (Saulino i Averna, 2016). **Karbamazepin** blokira natrijeve kanale, djeluje i presinaptički i inhibira sinaptičku transmisiju, te također pojačava struju kalija preko kanala ovisnih o naponu. Bitna značajka karbamazepina jest indukcija mikrosomskih enzima jetre zbog čega je ubrzan metabolizam drugih lijekova, ali i njegov vlastiti. Nuspojave su ovisne o dozi, a može se javiti ataksija, probavne smetnje, aplastična anemija, agranulocitoza, a u visokim dozama i pospanost (Mimica Matanović, 2014). Studije su dokazale kako karbamazepin kod pacijenata sa djelomičnom ozljedom leđne moždine dovodi do poboljšanja motorike (Saulino i Averna 2016).

**Anksiolitici**, odnosno benzodiazepini moduliraju djelovanje GABA-e preko GABA-A receptora i tako pospješuju proces otvaranja kloridnih kanala. GABA je glavni inhibicijski neurotransmiter u središnjem živčanom sustavu. Benzodiazepini povećavaju učinkovitost te sinaptičke inhibicije; nisu zamjena za GABA, već alosterički povećavaju učinke GABA. U Hrvatskoj su u upotrebi alprazolam, diazepam, flurazepam, klonazepam, lorazepam, midazolam i oksazepam (Katzung, 2011). Korisni su za liječenje boli gdje je ona udružena s mišićnim spazmom i anksioznosti (Jukić, 2011).

Kod liječenja boli nastale kao posljedica ozljede leđne moždine primjenjuje se i **medicinska marihuana te sintetički kanabinoidi**. *Cannabis sativa* sadži šezdesetak kanabinoida od kojih je najbrojniji delta-9-tetrahidrokanabinol (THC) i kanabidiol (CBD). Iako nema formalnih dokaza za djelotvornost kanabinoida u ovoj indikaciji, mnogi pacijenti ih koriste ilegalno. Trebaju se uzimati s oprezom zbog mogućnosti razvoja ovisnosti (Lončar i Rotim, 2016).

Kod pacijenta s ozljedom leđne moždine javlja se spastičnost. Odnos spastičnosti i boli je kompleksan, ali smanjenje spastičnosti dovodi do smanjenja boli. Smanjenju spastičnosti doprinose **baklofen, tizanidin, diazepam i dantrolen**. Od njih **tizanidin** je najzanimljiviji jer ima dvojno djelovanje; kao  $\alpha_2$ -adrenergični agonist na razini leđne moždine i ima utjecaj na silazne noradrenergične putove. Intratekalni **baklofen** je dobra metoda za smanjenje spastičnosti povezane s ozljedom leđne moždine (Saulino i Aversa, 2016).

Na smanjenje spastičnosti također utječe **botulin toksin tip A (BTX-A)**. Botulin toksin tip A je neurotoksin kojeg proizvode bakterije *Clostridium botulinum* (Katzung i sur., 2011). Male doze botulin toksina tip A se injiciraju u određeni mišić ili parasimpatički inervirani organ čime se postiže dugotrajna reverzibilna paraliza. Osim kod izrazito bolnih stanja primjenjuje se i kod liječenja poremećaja vezanih uz mišićnu kontrakciju te kod poremećaja autonomnog sustava. Kliničke studije su pokazale vrlo poželjno svojstvo BT-A kao analgetika da dugotrajno (višemjesečno) smanjuje bol nakon jednokratne lokalne primjene malih doza (Bach-Rojecky, 2006). BTX-A može smanjiti perifernu osjetljivost nociceptivnih vlakana inhibicijom oslobađanja lokalni neuropeptidi (supstanca P), kalcitonina ili glutamata, čime se bol smanjuje. Provedene su studije s ciljem ispitivanja djelovanja BTX-a na neuropatsku bol, odnosno na distoniju i spastičnost, nakon ozljeda leđne moždine. Pacijenti su primali subkutane injekcije BTX-A, od njih 40, 50 % je nakon 8 tjedana od primanja lijeka još uvijek

osjećalo smanjenu bol, 30 % nakon 4 tjedna, a 20 % pacijenata je osjećalo manju bol i nakon 4 i nakon 8 tjedana od primanja lijeka (Han i sur., 2016).

Nakon otkrića sinergističkog učinka BT-A i morfina (Auguet i sur., 2008; Vacca i sur., 2012) postavilo se pitanje o mogućoj povezanosti BT-A i endogenog opioidnog sustava. Pokazano je da je učinak BT-A na akutnu upalnu i kroničnu neuropatsku bol povezan s  $\mu$  opioidnim receptorima. Rezultati bi se mogli objasniti mehanizmima koji su još u fazi istraživanja, a uključuju povećanu sintezu endogenih opioida ili porast funkcije opioidnih receptora u kralježničnoj moždini. Također postoji i pretpostavka kako ključnu ulogu u stimulaciji  $\mu$  opioidnih receptora ima i inhibicijski sustav GABA-e (Drinovac i sur., 2013).

## 5. Zaključak

Ozljede leđne moždine, bez obzira na uzrok nastanka, u posljednje vrijeme bilježe znatan porast. Ozljede mogu biti potpune i nepotpune, a karakterizirane su različitim patofiziološkim promjenama te se posljedično manifestiraju različitim simptomima i znakovima, od kojih je bol jedna od najvažnijih budući da značajno narušava opće psihofizičko stanje bolesnika. Bol može biti nociceptivna koštano–mišićna bol, visceralna bol, bol središnjeg porijekla te neuropatska bol. Liječenje boli nakon ozljede leđne moždine zahtijeva multidimenzionalan pristup. Najčešće se kombinira nefarmakološki i farmakološki pristup liječenju. Kod odluke o odabiru analgetika važno je procijeniti o kakvoj je vrsti boli riječ, te uzeti u obzir čimbenike koji mogu modificirati odgovor na lijek: npr. oštećenje bubrežne ili jetrene funkcije, dob, postojanje kroničnih bolesti, polimorfizam gena koji sudjeluju u metabolizmu, interakcije lijekova. Treba također prilagoditi lijek pacijentu, njegovim životnim navikama i općem stanju. Farmakološki pristup liječenju boli podrazumije korištenje NSAIL, opioidnih analgetika te ajuvantne lijekove. Često se kombiniraju lijekovi iz sve tri skupine, a primjena nefarmakoloških mjera, od psihoterapije, do različitih fizikalnih terapija poboljšava ishod liječenja.

Liječenje boli temelj je humanosti, pri čemu bi svakom pacijentu trebali omogućiti život bez boli na što bolji način.

## 6. Literatura

1. Auguet M, Favre-Guilmard C, Chabrier P E. Analgesic effects of botulinum toxin A in an inflammatory pain model in rats: comparison of Dysport and Botox; synergistic interaction with morphine. *Toxicol*, 2008, 51, 1-54.
2. Bach-Rojecky L. Antinociceptivno djelovanje botulinum toksina tipa A, doktorski rad. Zagreb, Sveučilište u Zagrebu, 2006, 1-27.
3. Bach–Rojecky L. predavanje: Uvod u farmakologiju središnjeg živčanog sustava, 2016.
4. Barac B. Neurologija. Zagreb, Školska knjiga, 1992, str. 121-132.
5. Barada A. Neuropatska bol. *Medicus*, 2014, 23(2), 139-143.
6. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, patophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol*, 2010, 9, 808-819.
7. Basbaum A. I, Bautista D. M, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*, 2009, str. 139, 267-284.
8. Bennett M. The LANSS pain scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain*, 2001, 92, 141-157.
9. Berland D, Rodgers P. Rational use of opioids for management of chronic nonterminal pain. *Am Fam Physician*, 2012, 86, 252-258.
10. Bilušić M. Smjernice u liječenju boli i primjeni analgetika. Osnove kliničke farmakologije. Zagreb, Medicinska naklada, 2007, str. 264-269.
11. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N i sur. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in general population. *Pain*, 2008,136, 380-387.
12. Brix Finnerup N, Baastup C. Spinal Cord Injury Pain: Mechanisms and Management, *Curr Pain Headache Rep*, 2012, 207-212.
13. Bullock B I, Rosendahl P P. Patophysiology. London, Gienview, Scott Foresman, 1988, str. 25-37.

14. Coull J A, Boudreau D, Bachard K, Prescott S A, Nault F, Sik A, De Koninck P, De Koninck Y. Trans-synaptic shift in anion gradient in spinal lamina I neurons as a mechanism of neuropathic pain. *Nature*, 2003, 424, 938-942.
15. Davis M P. Drug management of visceral pain: concepts from basic research. *Pain Res Treat*, 2012, 265-605.
16. Drinovac V, Bach-Rojecky L, Matak I, Lacković Z. Involvement of m-opioid receptors in antinociceptive action of botulinum toxin type A. *Neuropharmacology*, 2013, str. 2-6.
17. Fields H L. Pain. New York, McGraw-Hill, 1987, str. 13-28.
18. Fingler M. Komplementarne i alternativne metode liječenja boli. Bol - uzroci i liječenje. Zagreb, Medicinska naklada, 2011, str. 312-315.
19. Francetić I. Farmakoterapijski priručnik. Zagreb, Medicinska naklada, 2015, str. 496 -565.
20. Giroto D, Bajek G, Ledić D, Stanković B, Vukas D, Kolbah B, Šimić H, Gavranović A, Kolić Z. Patofiziologija bolnog puta. *Medicina fluminensis*, 2012, 48(3), 271-277.
21. Glasnik HUPT-a Hrvatske udruge paraplegičara i tetraplegičara, lipanj 2014, <https://hupt.hr>, pristupljeno 01.08.2017.
22. Gotzche P C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am Fam Physician*, 2006, 73, 507-508.
23. Grazio S, Nemčić T, Matijević V, Skala H. Fizikalna terapija u liječenju boli. Bol - uzroci i liječenje. Zagreb, Medicinska naklada, 2011, str. 287-311.
24. Grbavac Ž. Neurologija, Zagreb, A. G. Matoš, 1997, str. 116-144.
25. Guo W, Miyoshi K, Dubner R, Gu M, Li M, Liu J, Yang J, Zou S, Ren K, Noguchi K, Wei F. Spinal 5-HT<sub>3</sub> receptors mediate descending facilitation and contribute to behavioral hypersensitivity via a reciprocal neuron-glial signaling cascade, *Mol Pain*, 2014, 10, 35.
26. Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology. 12th edition, Philadelphia, Saunders Elsevier, 2011, str. 583-593.
27. Hains B. C, Waxman S. G. Sodium channel expression and the molecular pathophysiology of pain after SCI, *Prog Brain Res*, 2007, 161, 195-203.

28. Han Z, Heon S, Hyun-Mi O, Chung Eun M. Botulinum toxin type A for neuropathic pain in patients with spinal cord injury. *Ann Neurol*, 2016, 569-578.
29. International Association for the Study of Pain, [www.iasp-pain.org](http://www.iasp-pain.org), pristupljeno 25.08.2017.
30. Ji R-R, Woolf C J. Neuronal plasticity and signal transduction in nociceptive neurons: implications for the initiation and maintenance of pathological pain. *Neurobiol Dis*, 2001, 8, 1-10.
31. Jukić M. Farmakologija analgetika. Bol - uzroci i liječenje. Zagreb, Medicinska naklada, 2011, str. 23-63.
32. Julius D, Basbaum A I. Molecular mechanisms of nociception. *Nature*, 2001, 413, 203-210.
33. Kandel E. R, Schwartz J. H, Jessel T. M. Principles of neural science. 4th edition, McGraw-Hill, 2000, str. 472-490.
34. Katzung B G, Masters S B, Trevor A J. Temeljna i klinička farmakologija. Zagreb, Medicinska naklada, 2011, str. 531-538.
35. Keros P, Pećina M, Ivančić-Košuta M. Temelji anatomije čovjeka. Zagreb, Školska knjiga, 1999, str. 32-54.
36. Khalefa B I, Shaqura M, Al-Khrasani M, Fürst S, Mousa S A, Schäfer M. Relative contributions of peripheral versus supraspinal or spinal opioid receptors to the antinociception of systemic opioids. *Eur J Pain*, 2012, 16, 690-705.
37. Kostović I, Judaš M. Temelji neuroznanosti. Zagreb, Medicinska naklada, 1997, str. 7-21.
38. Loeser J D , Treede R D. The Kyoto protocol of IASP basic pain terminology. *Pain*, 2008, 137(3), 473-477.
39. Lončar Z, Krešimir R. Bol, peti vitalni znak, Zagreb, Zdravstveno veleučilište, 2016, str. 41-55, 65-71, 219-229,
40. Martinec R. Aromaterapija kao komplementarna metoda u terapiji i rehabilitaciji, *Hrvatska revija za rehabilitacijska istraživanja*, 2013, 49(1), 181-193.

41. Marvizon J C, Ma Yao-Ying, Charles A C, Walwyn W, Evans C J. Pharmacology of opioid system. Seattle, IASP Press, 2010, 87-111.
42. Matzner O, Devor M. Hyperexcitability at sites of nerve injury depends on voltage-sensitive Na<sup>+</sup> channels. *J Neurophysiol*, 1994, 72, 349-359.
43. Medscape, <http://www.medscape.org/viewarticle/469428>, pristupljeno 19.9.2017.
44. Melzack R. The Puzzle of Pain. New York, Basic Books, 1973, str. 12-38.
45. Millan M J. Descending control of pain, *Progress in neurobiol*, 2002, 6, 355-474.
46. Mimica Matanović S. Farmakokinetika i farmakodinamika analgetika, *Medicus*, 2014, 31-44.
47. Moslavac S, Kučina M, Koščak Z, Tomičić S, Bunić Z, Šebrek D, Koščak Z, Vugrinec R, Hajduk S, Džidić I. Funkcionalni oporavak u rehabilitaciji pacijenata s ozljedom kralježnične moždine mjeren testom SCIM III (Spinal Cord Independence Measure III), *Fiz rehab med*, 2012, 23, 53-66.
48. National Organization for Rare Disorders, <https://rarediseases.org/rare-diseases/central-pain-syndrome/>, pristupljeno 28.08.2017.
49. Padovan I. Medicinska enciklopedija, Zagreb, JLZ Miroslav Krleža, 1986, str. 69-71.
50. Pan H. L, Wu Z. Z, Zhou H.Y, Chen S.R, Zhang H.M, Li D.P. Modulation of pain transmission by G-protein-coupled receptors. *Pharmacol Ther*, 2008, 117, 141-161.
51. Pavlic Bermanec Š. Mogućnost liječenja kronične boli, diplomski rad. Zagreb, Sveučilišni diplomski studij sestrištva, 2014, str. 34.
52. Perl E R. Ideas about pain, a historical view. *Nature Rev Neurosci*, 2007, 8, 71-80.
53. Perpetuum Lab Forum, [http://perpetuum-lab.com.hr/wiki/plab\\_wiki/anatomija-covjeka-enciklopedija/kraljeznica-r22/](http://perpetuum-lab.com.hr/wiki/plab_wiki/anatomija-covjeka-enciklopedija/kraljeznica-r22/), pristupljeno 01.08.2017.
54. Persoli–Gudelj M, Lončarić-Katušić M, Mišković P. Bol i smjernice za suzbijanje boli pri kroničnoj rani, *Acta Med Croatica*, 2016, 70, 53-57.
55. Physiology+, <http://physiologyplus.com/nociceptors-and-the-transduction-of-painful-stimuli/>, pristupljeno 19.09.2017.



56. Plivamed.net, <http://www.plivamed.net/medicus/clanak/11792/Neuropatska-bol.html> i <http://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/25838/Lijecenje-boli.html>. pristupljeno 01.09.2017.
57. Rengachary S, Wilkins R. Principles of neurosurgery. 1st edition, Elsevier Mosby, 1994, str. 2313-2319.
58. Saulino M, Averna J F. Evaluation and management of SCI – associated pain, anesthetic techniques in pain management. *Current Pain and Headache Reports*, 2016, 20-53.
59. Siddall P.J, Yeziarsk R.P, Loeser J.D. Taxonomy and epidemiology of spinal cord injury pain. Seattle; IASP Press, 2002, 23, str. 9-23.
60. Sherwood L. Human physiology, from cells to system. 9th edition, Canada, Cengage Learning, 2014, str. 172-175.
61. Silveira J W S, Dias Q M, Del Bel E A, Prado W A. Serotonin receptors are involved in the spinal mediation of descending facilitation of surgical incision-induced increase of Fos-like immunoreactivity in rats, *Mol Pain*, 2010, 6, 17.
62. Šimunović J V. Neurokirurgija. Zagreb, Medicinska naklada, 2008, str. 191.
63. Terman W G, Bonica J J. Spinal mechanisms and their modulation. Loeser J D i sur. Bonica's management of pain. 3rd edition, Philadelphia, Lippincott, Williams-Wilkins, 2001, str. 71-142.
64. Toms L, Derry S, Moore R. A, McQuay H. J. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) with codeine for postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, 1547.
65. Torrance N, Smith B H, Bennett M I, Lee A J. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J Pain*, 2006, 7, 281-289.
66. Vacca V, Marinelli S, Eleuteri C, Luvisetto S, Pavone F. Botulinum neurotoxin A enhances the analgesic effects on inflammatory pain and antagonizes tolerance induced by morphine in mice. *Brain Behav Immun*, 2012, 26, 489-499.

67. Wall P, Melzack R. Textbook of Pain. Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2006, str. 29, 101, 131-134, 192, 434-437, 905-906, 1075-1081.
68. WHO's pain relief ladder. World Health Organization, 2016, <http://www.who.int>, pristupljeno 25.08.2017.
69. Woolf C J. Costigan M, Transcriptional and posttranslational plasticity and the generation of inflammatory pain, *PNAS*, 1999, 14, 7723-7730.
70. Woolf C J. Pain: moving from symptom control toward mechanism - specific pharmacologic management, *Ann Intern Med*, 2004, 16, 441-451.
71. Zorc B. Predavanje iz Farmaceutске kemije: Analgetici 2013.

## 7. Sažetak / Summary

Bol nastala kao posljedica ozljede leđne moždine obuhvaća nociceptivnu, neuropatsku, visceralnu te bol središnjeg porijekla. Usprkos brojnim suvremenim metodama liječenja, kod velikog broja ovakvih pacijenata, neadekvatno i nepravovremeno liječenje bolova rezultira kroničnim bolnim sindromom, pri čemu bol preuzima dominaciju nad njihovim životom.

Cilj ovog rada je istražiti i opisati načine liječenja boli te ukazati na probleme i izazove kod osoba s ozljedom leđne moždine. U liječenju se najbolje pokazala kombinacija farmakoterapije s nefarmakološkim postupcima. Kao temelj racionalne primjene analgetika preporuča se trostupanjska ljestvica Svjetske zdravstvene organizacije.

Kod odluke o odabiru analgetika važno je procijeniti o kakvoj je vrsti boli riječ, te uzeti u obzir čimbenike koji mogu modificirati odgovor na lijek: npr. oštećenje bubrežne ili jetrene funkcije, dob, postojanje kroničnih bolesti, polimorfizam gena koji sudjeluju u metabolizmu, interakcije lijekova. Treba također prilagoditi lijek pacijentu, njegovim životnim navikama i općem stanju.

## **Summary**

Pain caused by injury of spinal cord includes nociceptive, neuropathic, visceral and central pain. Despite many modern methods of treatment, inadequate and untimely treatment of pain results in chronic pain syndromes in a large group of patients where pain takes over their life.

The purpose of this graduation thesis is to research and explain treatments of pain and indicate problems and challenges with patients that suffer from spinal cord injury. The best treatment of pain is the combination of pharmacotherapy and nonpharmacological procedures. Three-stage scale by world health organization is recommended as the basis of rational usage of analgetics.

When deciding which analgetic to use, it is important to estimate type of pain and take in consideration all factors which can modify response to pain such as damaged function of kidney or liver, age, chronic disease, gene polymorphism which has an important role in metabolism, medicine interaction. As well the medicine should be adapted to patients life habits and general condition.

# Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu

Diplomski rad

Farmaceutsko-biokemijski fakultet

Zavod za Farmakologiju

Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

## BOL KAO POSLJEDICA OZLJEDE LEĐNE MOŽDINE

Ines Miškec

### SAŽETAK

Bol nastala kao posljedica ozljede leđne moždine obuhvaća nociceptivnu, neuropatsku, visceralnu te bol središnjeg porijekla. Usprkos brojnim suvremenim metodama liječenja, kod velikog broja ovakvih pacijenata, neadekvatno i nepravovremeno liječenje bolova rezultira kroničnim bolnim sindromom, pri čemu bol preuzima dominaciju nad njihovim životom. Cilj ovog rada je istražiti i opisati načine liječenja boli te ukazati na probleme i izazove kod osoba s ozljedom leđne moždine. U liječenju se najbolje pokazala kombinacija farmakoterapije s nefarmakološkim postupcima. Kao temelj racionalne primjene analgetika preporuča se trostupanjska ljestvica Svjetske zdravstvene organizacije. Kod odluke o odabiru analgetika važno je procijeniti o kakvoj je vrsti boli riječ, te uzeti u obzir čimbenike koji mogu modificirati odgovor na lijek: npr. oštećenje bubrežne ili jetrene funkcije, dob, postojanje kroničnih bolesti, polimorfizam gena koji sudjeluju u metabolizmu, interakcije lijekova. Treba također prilagoditi lijek pacijentu, njegovim životnim navikama i općem stanju.

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

Rad sadrži: 71 stranica, 16 grafičkih prikaza, 7 tablica i 71 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.  
Ključne riječi: bol, leđna moždina, analgetici, NSAIL, opiodi, adjuvantna terapija

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

Ocjenjivači: **Dr. sc. Dubravka Vitali Čepo**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

**Dr. sc. Lidija Bach–Rojecky**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

**Dr. sc. Živka Juričić**, *redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: rujan 2017.

## Basic documentation card

University of Zagreb

Diploma thesis

Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Department of Pharmacology

Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

### PAIN CAUSED BY INJURY OF SPINAL CORD

Ines Miškec

#### SUMMARY

Pain caused by injury of spinal cord includes nociceptive, neuropathic, visceral and central pain. Despite many modern methods of treatment, inadequate and untimely treatment of pain results in chronic pain syndromes in a large group of patients where pain takes over their life. The purpose of this graduation thesis is to research and explain treatments of pain and indicate problems and challenges with patients that suffer from spinal cord injury. The best treatment of pain is the combination of pharmacotherapy and nonpharmacological procedures. Three-stage scale by world health organization is recommended as the basis of rational usage of analgetics. When deciding which analgetic to use, it is important to estimate type of pain and take in consideration all factors which can modify response to pain such as damaged function of kidney or liver, age, chronic disease, gene polymorphism which has an important role in metabolism, medicine interaction. As well the medicine should be adapted to patients life habits and general condition.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry. Thesis includes: 71 pages, 16 figures, 7 tables and 71 references. Original is in Croatian language.

Keywords: pain, spinal cord, analgetics, NSAID, opioid analgetics, adjuvant therapy

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

Reviewers: **Dubravka Vitali Čepo, Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

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

**Živka Juričić, Ph.D.** *Full Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: September 2017.