

MEDICUS

Vol. 23 Br. 1 Zagreb 2014. UDK 61 CODEN MEDCEH



Farmakokinetika i farmakodinamika analgetika

GOŠĆA UREDNICA

prim.

Mira
Fingler

dr. med.
predsjednica HDLB-a

MULTIMODALNI/
MULTIDISCIPLINARNI
PRISTUP U
LIJEČENJU BOLI

PSIHOLOŠKO-
PSIHIJATRIJSKI
ASPEKTI
LIJEČENJA BOLI

ISSN 1330-013X



Tema
broja:
Fenomen boli





TEMA BROJA: FENOMEN BOLI

-
- 5** **Uvodnik**
Mira Fingler
-
- 7** **Fenomen boli – anatomija, fiziologija, podjela boli**
Liva Puljak, Damir Sapunar
-
- 15** **Psihološko-psihijatrijski aspekti liječenja boli**
Josipa Ivanušić, Anja Harangozo
-
- 23** **Multimodalni/multidisciplinarni pristup u liječenju boli**
Marko Jukić
-
- 31** **Farmakokinetika i farmakodinamika analgetika**
Suzana Mimica Matanović
-
- 47** **Minimalnoinvazivni zahvati u liječenju boli**
Ivan Radoš
- PREGLEDNI ČLANCI
-
- 53** **Novosti u epidemiologiji srčanožilnih bolesti i zbrinjavanju arterijske hipertenzije**
Mario Ivanuša
-
- 63** **Protuupalno djelovanje azitromicina u respiratornim infekcijama**
Alemka Markotić
- VIJESTI
-
- 69** **Parenteralna primjena azitromicina**
Bruno Baršić
-
- 71** **Program prehrane 5.0**
Vesna Bosanac, Igor Gašparović

MEDICUS

Broj/Number 1 Svezak/Volume 23
Zagreb 2014, Hrvatska

UDK 61 Coden: MEDCEH
tiskano izdanje ISSN 1330-013X
mrežno izdanje ISSN 1848-8315

Urednički odbor/Editorial board

Bruno Baršić, Iris Bujas, Maja Gašparić, Mario Ivanuša, Adela Kolumbić Lakoš, Dražen Kovačić, Dubravko Krstinić, Mirjana Matrapazovski Kukuruzović, Marina Šagud, Hrvoje Tiljak, Zlatko Trkanjec

Glavna urednica/Editor in chief

Ivana Klinar

Izdavački savjet/Editorial Council

Ivan Alerić, Josip Čulig, Diana Delić Brkljačić, Vida Demarin, Igor Francetić, Maja Jakševac-Mikša, Vlado Jukić, Ivica Kostović, Zvonko Kusić, Zdravko Lacković, Alemka Markotić, Matko Marušić, Marko Pečina, Željko Reiner, Ante Simonić, Goran Tešović, Davorka Vrdoljak, Boris Vucelić, Niko Zurak

Lektor/Language editor

Branko Erdeljac

Lektor za engleski jezik/English

language editor

Sanja Galović

Izdavač/Published by

PLIVA Hrvatska d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25,
Zagreb, Hrvatska
PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovića 25,
Zagreb, Croatia

Oblikovanje & priprema/

Design & Layout

Fingere

Tisak/Printed by

Fingere tisak, Samobor

Adresa uredništva

PLIVA Hrvatska d.o.o.
Uredništvo časopisa Medicus
Prilaz baruna Filipovića 25,
Zagreb, Hrvatska
tel.: +385 1 37 20 000,
faks: +385 1 37 24 620
e-mail: ivana.klinar@pliva.com
www.plivamed.net/knjiznica/medicus

Naklada/Edition

Dva puta na godinu
4500 primjeraka

Indeksacija/Indexing

Rješenjem NEWSPD/22015/S/W
časopis Medicus je indeksiran u
EMBASE/Excerpta Medica
On the basis of the Decision
NEWSPD/22015/S/W Medicus is
indexed in EMBASE/Excerpta Medica

Godina izdavanja/Year of publication

2014.

UPUTE AUTORIMA

Časopis Medicus namijenjen je zdravstvenim radnicima, a objavljuje uvodnike, stručne i znanstvene radove, preglede, prikaze bolesnika, lijekova i metoda, osvrte, prikaze knjiga, referate iz literature i druge priloge. Radovi mogu biti napisani na hrvatskom i/ili engleskom jeziku. Uredništvo sve rukopise upućuje na obaveznu recenziju.

Upute autorima u skladu su sa zahtjevima Međunarodnog udruženja urednika medicinskih časopisa, engl. *International Committee of Medical Journal Editors* dostupnima na www.icmje.org.

Sve osobe navedene kao autori rada moraju ispunjavati ove uvjete: a) da su značajno pridonijele planiranju i izradi rada ili analizi i interpretaciji rezultata i b) da su sudjelovale u pisanju i ispravljanju rada te da se slažu s krajnjom inačicom teksta. Urednik ima pravo tražiti od autora da objasne doprinos svakog od njih. Redosljed autora određuju dogovorno autori.

Svi kategorizirani prilozi prema bazi "Hrčak" <http://hrcak.srce.hr/> trebaju se sastojati od: *naslova* na hrvatskom i engleskom jeziku te imena i prezimena autora, ustanova u kojima autori rade (autori pišu skraćeni naslov članka do 40 slova i adresu autora za dopisivanje); *sažetka* na hrvatskom i engleskom jeziku (do 250 riječi); *ključnih riječi* (do 5 riječi); *teksta članka* (uvod, metode, rezultati, rasprava i zaključci) koji može uključivati tablice i/ili slikovne prikaze te odjeljka *literatura*. Tablice i slike moraju imati svoj redni broj i opis. Direktna reprodukcija slika i tablica iz drugih izvora obavezno valja popratiti pismenom dozvolom njihova izdavača i autora. Sve slikovne priloge treba slati kao zasebni dokument u obliku TIFF, JPG (JPEG) ili PNG, u rezoluciji od najmanje 300 DPI. Preporučuje se grafove poslati kao Excel dokument.

Uredništvo ima pravo kraćenja tekstova. Svi objavljeni članci odražavaju stajališta i mišljenje autorâ koji preuzimaju punu odgovornost za sve što je objavljeno u radu. Objavljeni materijal smije biti reproduciran uz pisanu suglasnost izdavača.

Literatura se navodi rednim brojem, prema redosljedu citiranja u tekstu. Za časopise upotrijebite kratice iz Index Medicusa. Važno je ispravno oblikovati referencije prema uputama koje se mogu preuzeti na adresama National Library of Medicine Citing Medicine <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=citmed.TOC&depth=2> ili International Committee of Medical Journal Editors Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html.

UVODNIK

Poštovane kolegice i kolege!

Govoriti o fenomenu boli u dvadeset prvom stoljeću uma i europskoj godini mozga znači govoriti o novim spoznajama u neurofiziologiji, kompleksnoj patofiziologiji, fenomenologiji i novim mogućnostima u liječenju boli.

No unatoč velikom napretku u bazičnoj i kliničkoj znanosti zdravstveni sustavi nisu prepoznali važnost i korisnost tih spoznaja.

Krovna međunarodna udruga za izučavanje boli (IASP) definira bol kao neugodno osjetno i emocionalno iskustvo popraćeno stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva.

Ta definicija uglavnom se odnosi na nociceptivnu bol, dok definicija neuropatske boli govori o oštećenju ili bolesti somatosenzornog sustava. Novija istraživanja, a osobito sofisticirane slikovne tehnike pokazuju važne funkcijske, strukturne i kemijske promjene mozga, osobito kod bolesnika s kroničnom boli. Uloga perifernog i središnjega živčanog sustava u nastanku, održanju i procesiranju osjeta boli nedvojben je.

Osobito važan kriterij klasifikacije boli, poglavito u patofiziološkom kontekstu, jest podjela na akutnu i kroničnu bol.

Dok je akutna bol, poput one koja nastaje nakon ozljede ili operacije, izravna posljedica štetnog događaja i kao takva koristan signal pojedincu o opasnosti, kronična je bol puno kompleksniji klinički entitet koji nema nikakvu biološku protektivnu ulogu.

Suvremena klinička disciplina medicina boli, utemeljena na multidisciplinarnim načelima, definira kroničnu bol kao biopsihosocijalni fenomen, zasebnu bolest sa svojim znakovima, simptomima, morbiditetom i mortalitetom.

Koliko je kronična bol relevantna u svakodnevnoj kliničkoj praksi govore nam najnoviji epidemiološki

podaci i podaci iz sistemskih pregleda i metaanaliza. Prema podacima najvećih istraživanja u Americi i Europi kronična je bol prisutna kod 35,5% Amerikanaca i 23% Europljana, a uspješnost liječenja zadovoljavajuća je ili dobra samo u 40 do 50% bolesnika. Zbog tako velike pojavnosti, a u budućnosti i sve starije populacije, može se govoriti o neprepoznatoj epidemiji.

Unatoč vrlo jasnim pokazateljima štetnosti kronične boli za pojedinca, obitelj i društvo u cjelini, osviještenost o potrebi drugačijeg pristupa kroničnoj boli vrlo je niska.

Vodeće udruge za izučavanje i liječenje boli IASP, EFIC, SZO, HDLB (Hrvatsko društvo za liječenje boli HLZ-a) donijele su niz dokumenata i zajedničku europsku platformu o potrebi bolje prevencije, dijagnostike i liječenja kronične boli.

Potiču se istraživanja i edukacije te donošenje nacionalne strategije u kojoj bol postaje prioritet nacionalnoga zdravstvenog sustava.

Na kraju, ali ne manje važno, treba reći da pravo na liječenje boli ulazi u sferu osnovnih ljudskih prava. Da je tomu tako, govore brojne deklaracije, a u nekim zemljama poput Italije i zakoni o poštovanju prava bolesnika na primjereno liječenje boli.

Vjerujem da će ovaj tematski broj Medicusa posvećen boli potaknuti zdravstvene profesionalce da o boli ne razmišljaju kao o nekome pasivnom simptomu, nego o patofiziološki vrlo kompleksnom fenomenu, važnom indikatoru kvalitete liječenja, istinskom bioetičkom izazovu i urgentnoj potrebi promjene još i danas loše kliničke prakse.

S poštovanjem,
prim. Mira Fingler, dr. med.
predsjednica Hrvatskog društva za liječenje boli



Fenomen boli – anatomija, fiziologija, podjela boli

A Phenomenon of Pain – Anatomy, Physiology, Types

LIVIA PULJAK, DAMIR SAPUNAR

Laboratorij za istraživanje boli,
Medicinski fakultet u Splitu, 21000 Split, Šoltanska 2

SAŽETAK Bol nije samo osjet koji putuje živcima do mozga, nego i emocionalno iskustvo. Informaciju o štetnom podražaju primaju periferni receptori koji se nazivaju nociceptori, a informacija dalje putuje perifernim živcima u spinalni ganglij, dorzalni rog kralježnične moždine te uzlaznim putovima u mozak. Centar za bol ne postoji, već se informacija o štetnom podražaju širi u brojne dijelove mozga. Kako će pojedinac doživjeti štetni podražaj ne ovisi samo o širenju i intenzitetu podražaja, već i o nizu psiholoških čimbenika. Zbog ozljede može doći do poremećaja funkcije na periferiji ili u dorzalnog rogu te do fenomena periferne i centralne senzitivacije, koji pridonose nastanku kronične boli. Iako bol ima zaštitnu funkciju, nije svaka vrsta boli korisna. Akutna ili nociceptivna bol ima tu zaštitnu ulogu te organizmu omogućuje zaštitu od štetnih podražaja. Naprotiv, kronična bol koja traje dugo nakon nestanka štetnog podražaja i neuropatska bol koja nastaje zbog ozljede ili bolesti živčanog sustava vrste su boli koje nemaju evolucijsku svrhu. Unatoč brojnim naprecima u razumijevanju neurobiologije boli mnoga pitanja o nastanku i terapiji boli, osobito kad je riječ o patološkim vrstama boli, ostaju otvorena.

KLJUČNE RIJEČI: bol, anatomija, fiziologija, nociceptori, senzitivacija, podjela boli

SUMMARY Pain is not only a sensory phenomenon, travelling from the periphery to the brain, but also an emotional experience. Peripheral receptors called nociceptors receive the information about harmful stimuli, and this information is further transmitted via peripheral nerves to the dorsal root ganglion, the dorsal horn of the spinal cord and to the brain via ascending pathways. There is no centre for pain but, the information about harmful stimuli reaches many parts of the brain. Therefore, the experience of pain does not only depend on the intensity of the harmful stimuli, but also on multiple psychological phenomena. Injury may induce changes of the neuronal function in the peripheral nervous system and in the dorsal horn, and consequently peripheral and central sensitization, contributing to the development of chronic pain. Even though pain is essentially a protective mechanism, not every type of pain is useful for the organism. Acute or nociceptive pain has this protective function, pointing out to the origin and type of harmful stimuli. On the other hand, chronic pain that lasts long after harmful stimuli have disappeared, and neuropathic pain caused by a lesion or a disease of the somatosensory system are pathological types of pain without any evolutionary purpose. Despite numerous advances in our understanding of the neurobiology of pain, there are many unresolved questions about pain and its development and therapy, especially when it comes to the pathological types of pain.

KEY WORDS: pain, anatomy, physiology, nociceptors, sensitization, types of pain

Bol



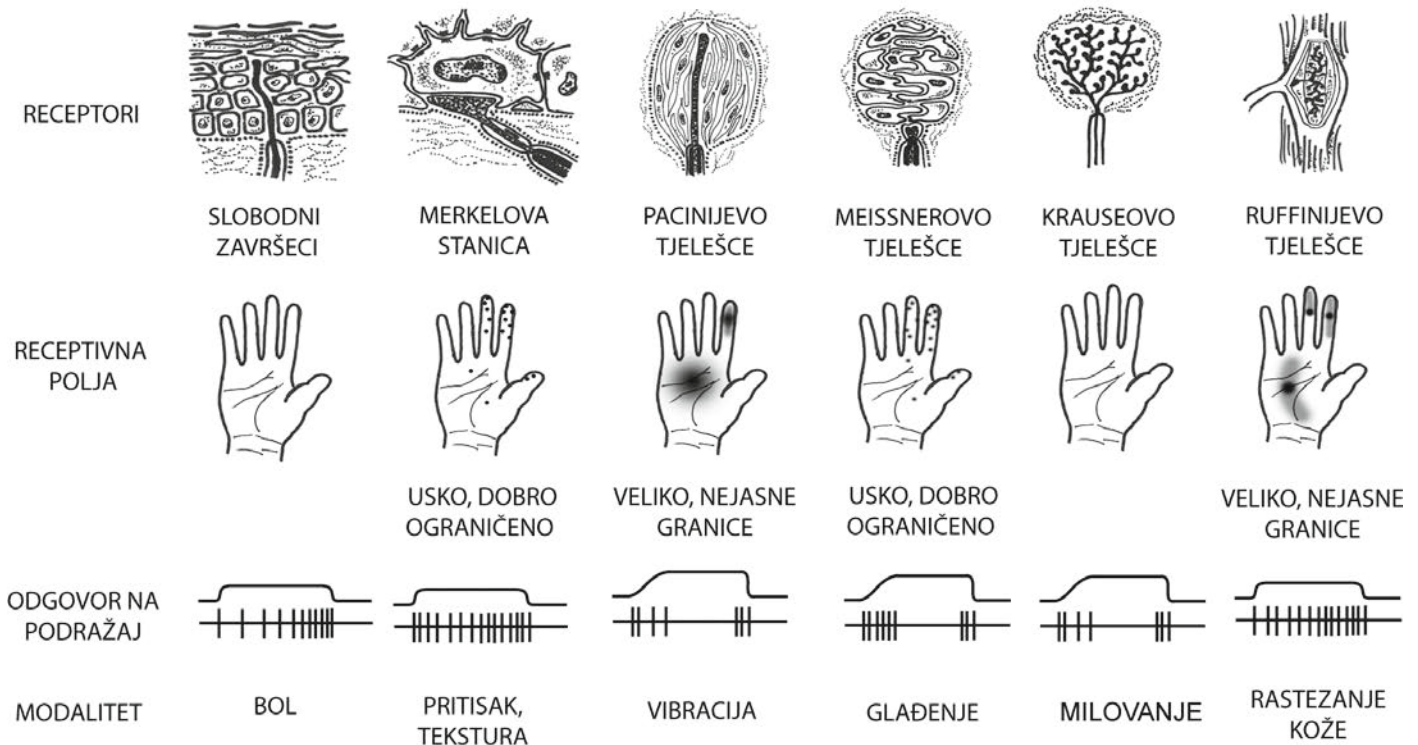
Iskustvo boli nastaje u mozgu kao krajnji rezultat složenog sustava obrade informacija s periferije. Uobičajeni opis osjetnog sustava započinje perifernim receptorima, nastavlja se nizom živaca i živčanih putova te konačno završava u mozgu (1). Međutim, podražaj perifernih receptora ne mora nužno uzrokovati bol. Ti su podražaji samo karakteristični obrasci živčanih signala koji tek nakon obrade mogu, ali i ne moraju, uzrokovati bolno iskustvo. Ulazak osjetnih informacija s periferije organizma nadziru, biraju i oblikuju čimbenici poput kulture, iskustva, straha, iščekivanja, tjeskobe i brojni drugi, što objašnjava činjenicu da ljudi

mogu različito reagirati na isti bolni podražaj (2). Ovakvo poimanje boli očituje se i iz definicije boli Međunarodnog udruženja za istraživanje boli (engl. *International Association for the Study of Pain* – IASP) prema kojoj je bol neugodno osjetno i emocionalno iskustvo povezano s trenutačnom ili prijetećom ozljedom tkiva ili iskustvo opisano u kontekstu takve ozljede (3).

Anatomija i fiziologija boli

Što se događa kada opečemo prst ili se ubodemo iglom? Kakav se slijed događaja pokrene u živčanom sustavu? Prva reakcija živčanog sustava u tom slijedu jest pretvaranje jednog

SLIKA 1. Oblici kožnih receptora, njihova receptivna polja i karakteristični elektrofiziološki odgovori. Preuzeto uz dozvolu autora i izdavača iz (9)



oblika energije u drugi. Primjerice, toplinska energija ili mehanička energija deformacije kože pretvara se u električnu energiju, odnosno električne impulse živčanih stanica (4, 5).

Periferni receptori

Pretvorba energije obavlja se u različitim perifernim živčanim nastavcima smještenima u koži ili visceralnim strukturama koji su prepuni receptora prilagođenih reagiranju na određenu vrstu podražaja (slika 1.). Ti receptori nisu ništa drugo doli membranski proteini koji su stanična prva linija komunikacije s okolinom. Da bismo se uspješno nosili s opasnostima iz okoline, ključno je imati informaciju o toj opasnosti. Neki od tih receptora daju nam informacije o položaju našeg tijela, o okolini koja nas okružuje, a dio tih receptora daje nam informaciju o općemu stanju organizma (6). Upravo ta činjenica razlikuje osjet boli od pet klasičnih osjeta i svrstava ga u kategoriju osjeta poput žeđe, gladi i svih onih koji održavaju homeostazu (7). Kožni su receptori prva crta obrane u održavanju tjelesnog integriteta pojedinca. Riječ je o vrlo raznolikim skupinama proteina koji mogu reagirati nakon mehaničke deformacije ili nakon što se na njih veže neka tvar; neki pak reagiraju na promjene u naponu (skupina ionskih kanala ovisnih o naponu) (slika 2.) (6).

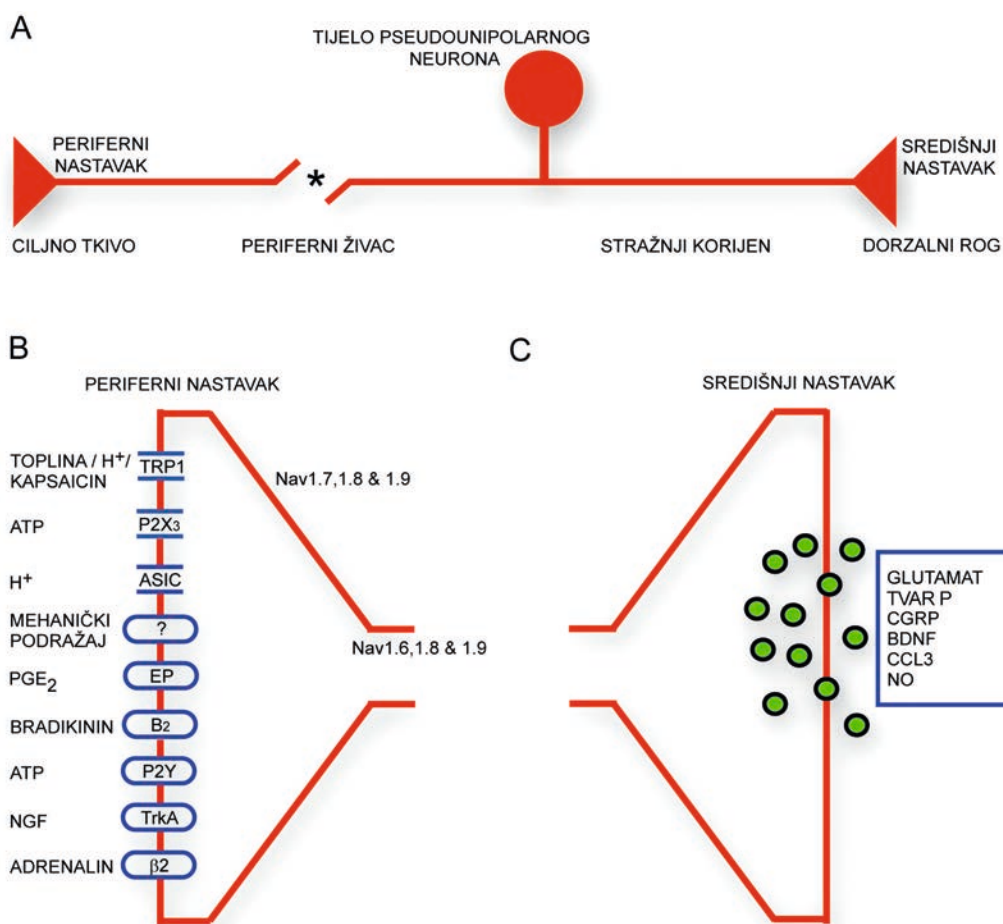
Nociceptori

Ključni receptori koji registriraju štetne podražaje iz okoline zovu se **nociceptori**. Oni omogućuju stanici da osjeti i prilagodi se okolini. Da bi mogli obavljati tu funkciju, nociceptori

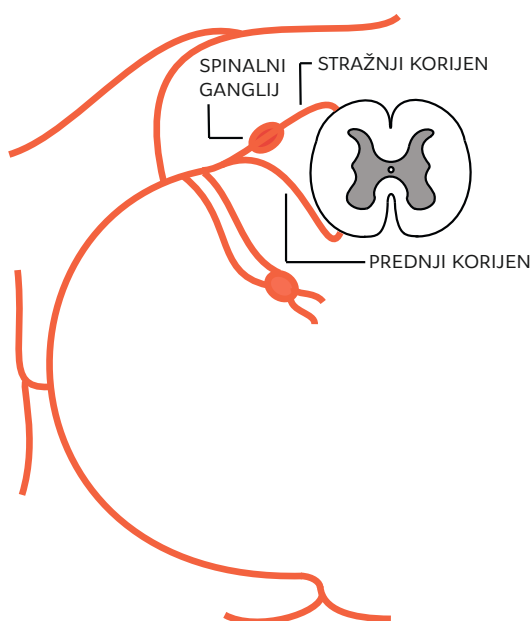
moraju imati visoki prag i moraju reagirati samo na podražaje koji mogu izazvati oštećenje tkiva. Prag podražljivosti nociceptora pomalo zadire i u područja onih podražaja koji ne mogu oštetiti tkivo, tj. niži je od onoga koji može oštetiti tkivo (8).

Periferni živci

Primarna osjetna (aferentna) vlakna smještena u perifernim živcima glavni su put osjetnih informacija iz periferije prema kralježničnoj moždini (slika 3.). Ta vlakna inerviraju kožu i sve unutrašnje organe, uključujući i kost. Tijela osjetnih vlakana koja inerviraju glavu i tijelo smještena su u trigeminalnim i spinalnim ganglijima te se mogu podijeliti u dvije osnovne skupine velikih svijetlo obojenih A-neurona i malih tamno obojenih B-neurona. Na temelju brzine provođenja akcijskog potencijala dijelimo ih na skupinu mijeliniziranih A ($A\alpha/\beta$ i $A\delta$) i nemijeliniziranih C-vlakana (10). Iako ne možemo reći da postoje vlakna i živčani putovi koji prenose samo bol, ipak govorimo o anatomski i funkcionalno specijaliziranim perifernim osjetnim neuronima – nociceptorima koji odgovaraju na jake štetne podražaje. Ti podražaji putuju u kralježničnu moždinu kao niz električnih signala duž C i $A\delta$ -vlakana smještenih u spinalnim ili određenim kranijalnim živcima. Ti signali putuju različitim vlaknima, različitim brzinama i frekvencijama. Kompresija živca blokira debela vlakna i bezbolne podražaje, dok gubitak boli nastupa posljednji. Lokalni anestetici najprije blokiraju tanka nemijelinizirana vlakna i osjet boli (5, 11).



SLIKA 2. Shematski prikaz a) osjetnog neurona i njegova b) perifernog i c) centralnog nastavka. Periferni nastavak sadržava brojne receptore koji registriiraju fizikalne i kemijske podražaje iz okoline. Informacija o tim podražajima širi se duž perifernog živca i dorzalnog korijena te na centralnom nastavku izaziva oslobađanje neurotransmitora. Oznaka * upućuje na činjenicu da akson može biti dug i više od jednog metra te da sadržava više od 99% ukupnoga staničnog materijala osjetnog neurona. Preuzeto uz dozvolu autora i izdavača iz (9)



SLIKA 3. Shematski prikaz ustroja perifernog živca, spinalnoga ganglija i stražnjih korijenova. Čovjek ima 31 par spinalnih živaca koji nastaju spajanjem stražnjeg osjetnog korijena s prednjim motornim korijenom u području intervertebralnog otvora. Obično se živac tada dijeli u prednju i stražnju granu. Područja inervacije (tj. receptivna područja) pojedinačnih spinalnih živaca nazivaju se dermatomima. Preuzeto uz dozvolu autora i izdavača iz (9)

Dorzalni rog

Impulsi koje prenose primarna aferentna vlakna putuju duž perifernih živaca, prolaze pokraj tijela neurona u spinalnim ganglijima i nastavljaju put duž dorzalnih korijenova. U konačnici završavaju u dorzalnome rogu kralježnične moždine na sekundarnim osjetnim neuronima i interneuronima smještenima u nekoliko Rexedovih slojeva (10). Rexedovi slojevi (lamine) označuju deset citoarhitektonskih slojeva (I. – X.) sive tvari u kralježničnoj moždini. A δ -vlakna i C-vlakna nakon ulaska u kralježničnu moždinu granaju se na uzlaznu i silaznu granu (12, 13). Sva primarna aferentna vlakna koriste se glutamatom kao glavnim ekscitacijskim neurotransmitom. Oslobađanje glutamata aktivira postsinaptičke AMPA (α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol-propionat) glutamatne receptore (14). Nakon prelaska sinaptičke pukotine signal prelazi na sljedeći neuron. Pritom nocicepcijska primarna aferentna vlakna izravno ili neizravno djeluju na tri glavne vrste neurona dorzalnog roga: 1. projekcijske sekundarne osjetne neurone, 2. ekscitacijske interneurone (koji prenose osjetne informacije na projekcijske neurone) i 3. inhibicijske interneurone (koji nadziru tijekom nocicepcijskih informacija od prvog do drugog neurona osjetnog puta za bol) (10). Te grane uzlaze ili silaze kroz nekoliko segmenata kao dio Lissauerova trakta, a pritom njihove kolaterale ulaze u sivu tvar i sinaptički završavaju na neuronima dorzalnog roga u Rexedovim slojevima (10).

Za razliku od, primjerice, neurona vidnog puta koji su specijalizirani za prijenos samo jednog tipa podražaja, primarni osjetni neuroni mogu zabilježiti širok raspon podražaja od kemijskih do fizikalnih. Zbog toga svojstva osjetni neuroni sadržavaju golem broj molekula koje mogu prenijeti različite tipove osjeta, i to u različitim stupnjevima osjetljivosti (15).

Neuroni koji primaju i prenose ulazne osjetne podražaje dijele se na mehanoreceptore niskoga praga, specifične nociptivne neurone visokoga praga, multireceptivne ili WDR (engl. *Wide dynamic range*) neurone. Središnji nastavci u dorzalnom rogu ostvaruju do 1000 sinapsa raspoređenih duž nekoliko segmenata kraljeznične moždine (10).

Teorija nadziranog ulaza

Na razini dorzalnog roga silazna vlakna koja proizvode enkefaline djeluju na presinaptičke i postsinaptičke stanice kako bi inhibirale prijenos podražaja u više centre. Na ovoj se razini zbivaju ključni mehanizmi *teorije nadziranog ulaza* Melzacka i Walla. Tu ulazna A β -vlakna perifernih živaca mogu mijenjati osjetljivost postsinaptičkih stanica na ulazne signale koji stižu C i A δ -vlaknima (slika 4.) (16, 17).

Periferna i centralna senzitivacija

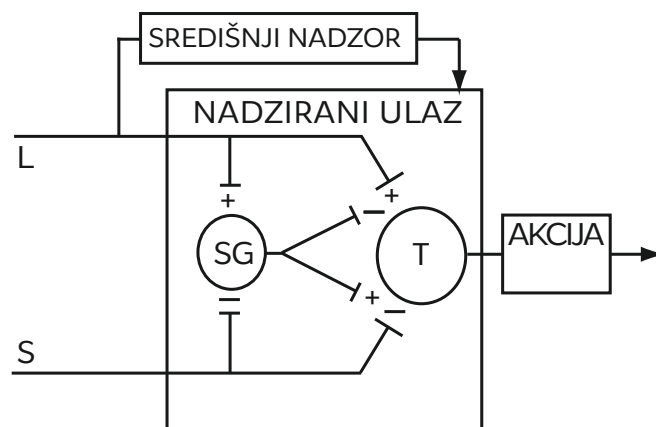
Promjena u funkciji perifernih receptora pod utjecajem tvari oslobođenih zbog ozljede naziva se perifernom senzitivacijom i zajedno s centralnom senzitivacijom dio je ključnih zbivanja u kroničnoj boli. Promjena se očituje u snižavanju praga podražljivosti za toplinske podražaje pa tako normalna sobna temperatura može izazvati osjet žareće boli. Centralna je senzitivacija porast podražljivosti neurona dorzalnog roga kraljeznične moždine (18). Ona je jedna od važnijih značajki kronične boli. Dugotrajni bolni podražaji dovode do fizioloških, ali i do strukturnih promjena (19).

Genske promjene uzrokuju promjene u količini i tipu enzima i neuropeptida koji se proizvode u neuronima, što dovodi do dugotrajnih promjena u postsinaptičkim stanicama (20). Jedna je od promjena pojačano stvaranje živčanog čimbenika rasta (engl. *nerve growth factor*) koji se počinje proizvoditi u količinama dostatnim za poticanje promjena u načinu kako se ostvaruju međusobne veze između neurona dorzalnog roga (21). Ove strukturne promjene zasigurno su jedan od čimbenika koji može objasniti patološko širenje impulsa. Ulazna vlakna iz određenog područja inervacije mogu dobiti pristup neuronima koji u središnji živčani sustav (SŽS) nose informacije iz susjednih područja, uključujući i različite razine kraljeznične moždine. Primjerice, nakon ozljede ishijadičnog živca najprije se primjećuje hiperalgezija u području kože koju inače opskrbljuje taj živac. Nakon nekoliko dana hiperalgezija se širi na susjedno područje pa čak i na područja koja inače inervira femoralni živac (22).

Nadzor nad dorzalnim rogom

Supraspinalni silazni sustavi kontrole boli mogu pojačati (facilitirati) ili smanjiti (inhibirati) osjet boli. Nažalost, o tim

SLIKA 4. Shematski prikaz teorije nadziranog ulaza. Vlakna ulaze u želatinoznu tvar (*substantia gelatinosa*) (SG) i prekapčavaju se na prvi neuron za prijenos podražaja u mozak (T). Inhibitorni utjecaj neurona želatinozne tvari na aferentne završetke pojačava se aktivnošću u L-vlaknima, a smanjuje se aktivnošću S-vlakana. Središnji kontrolni mehanizam prikazan je kao crta koja polazi od L-vlakna do središnjega kontrolnog mehanizma te se ponovno projicira u centar za nadzor ulaza. T-neuroni projiciraju se u više centre (+, ekscitacija; -, inhibicija). Preuzeto uz dozvolu autora i izdavača iz (9)



se sustavima zna mnogo manje nego o perifernim mehanizmima prijenosa podražaja (23). Inhibicija boli nuždan je evolucijski mehanizam važan u trenucima kada jedinka osjeća vitalnu ugroženost i kada je potrebna reakcija bijega. Ipak, budući da je temeljna uloga boli zaštita ozlijeđenog dijela, mozak mora odrediti što je u određenom trenutku važnije, ignoriranje ozljede i bijeg ili obratno (24). Stoga ne začuđuje postojanje mehanizama koji mogu usmjeriti pozornost na bol ili odvratiti pozornost od ozljede i boli (25). Terapija kronične boli elektrostimulacijom kraljeznične moždine upravo pokušava iskoristiti ove silazne inhibicijske putove (26, 27).

Uzlazni putovi

Informacije o ozljedi stižu u mozak brojnim uzlaznim putovima koji se razlikuju po polazištima, organizaciji i ciljnim područjima velikog mozga. Ti uzlazni putovi završavaju u kori velikog mozga nakon jedne ili nekoliko usputnih stanica, tj. istodobno postoje brojne monosinaptičke i polisinsaptičke veze kraljeznične moždine i supraspinalnih struktura (28).

Cijeli je mozak centar za bol

Bolni podražaji izazivaju funkcionalnu aktivaciju moždane kore, ali električna stimulacija ovih područja ne izaziva bol. Isto tako, oštećenja moždane kore ne uklanjaju osjećaj boli. Iako moždana kora može pridonijeti modulaciji boli, planiranju bijega i učenju, neuralna aktivnost koja pridonosi stvarnom iskustvu boli vjerojatno se događa supkortikalno (29, 30).

Snimanja mozga životinja s pomoću mikroelektroda i neinvazivne metode oslikavanja mozga u ljudi pokazuju da se velik broj moždanih regija aktivira nakon bolnih podražaja na koži i

u unutarnjim organima (29, 30). Ove strukture uključuju dijelove mozga koji se smatraju glavnim dijelom somatosenzornih procesa, kao što su talamična ventralna posterolateralna (VPL) i ventralna posteromedijalna (VPM) jezgra te primarna (S1) i sekundarna (S2) osjetna kora, a i neke druge dijelove mozga kao što su kora malog mozga i *corpus striatum* (31). Najrobustnija i najpouzdanija aktivacija mozga ne događa se ni u S1 ni u S2, nego u limbičnom dijelu kore, uključujući prednju, cingularnu koru (ACC) i stražnju, inzularnu koru (29). Zanimljivo je da se izravnom električnom stimulacijom ovih dijelova mozga gotovo nikada ne izaziva osjećaj boli u ispitanika. Isto vrijedi i za istraživanja koja su provedena transkranijalnom magnetskom stimulacijom (32).

O složenosti osjeta boli govore i različiti disocijativni sindromi za koje je karakteristično razdvajanje normalne percepcije boli i prikladne emocionalne reakcije. Jedan od takvih abnormalnih bolnih fenomena koji pokazuju da se osjetni i afektivni dijelovi bolnog iskustva mogu razdvojiti jest asimbolija boli, stanje u kojem se bol percipira, ali ne uzrokuje patnju, odnosno negativnu osjećajnu reakciju (33–35).

Činjenica da nije moguće identificirati područje mozga u kojem nastaje iskustvo boli svjedoči o iznimnoj evolucijskoj vrijednosti boli.

Nedavno su lokalne morfološke promjene opisane u područjima mozga za koja je poznato da sudjeluju u prijenosu informacije o boli kod pacijenata koji pate od različitih kroničnih boli, uključujući fantomsku bol, kroničnu križobolju, sindrom iritabilnog crijeva, fibromialgiju i dvije vrste čestih glavobolja. Te su promjene bile različite za svaki bolni sindrom, ali su se preklapale u cingularnoj kori, orbitofrontalnoj kori, inzuli i dorzalnom ponsu. Te regije djeluju kao multiintegrativne strukture tijekom iskustva i iščekivanja boli. Iz toga bi se moglo zaključiti da pacijenti koji pate od kronične boli dijele moždane strukture uključene u regulaciju boli pa se postavlja pitanje jesu li te promjene uzrok ili posljedica kronične boli (36). Neuroplastične promjene zabilježene u mozgu osoba koje pate od kronične boli primjer su maladaptivne neuroplastičnosti (37).

Podjela boli

Bol možemo klasificirati na razne načine: kao perifernu koja zahvaća, primjerice, mišiće i tetive ili kao centralnu koja je ponajprije rezultat primarne lezije ili disfunkcije središnjega živčanog sustava. Drugim načinom klasifikacije razlikujemo normalno i patološko funkcioniranje živaca (38). Fiziološka reakcija organizma na ozljedu podrazumijeva nocicepcijsku bol (lat. *nocere* – ozlijediti) ili bol u trenutku ozljede te akutnu bol koja se pojavljuje nakon ozljede ili upale (9). Akutna (fiziološka) bol traje kratko i obuhvaća razdoblje cijeljenja. Ima jasnu adaptivno-zastitnu funkciju na način da ozlijeđeno ili upalno područje i okolno tkivo učini preosjetljivim na sve vrste podražaja i izbjegne bilo kakav vanjski utjecaj. Klinički gledano, akutna se bol očituje kao odgovor na traumu ili upalu i tipična je za poslijeoperacijska

stanja. Budući da ima reparativnu ulogu, postavlja se pitanje je li klinički ispravno potpuno eliminirati takvu bol ili je dovoljno dovesti je do razine na kojoj više nije problem za pacijenta, uz još sačuvanu zaštitnu ulogu (16). S druge strane, mogu se naći i preporuke po kojima agresivno liječenje može smanjiti prelazak akutne boli u kroničnu (39), pri čemu se ne radi samo o agresivnom liječenju boli, već i o agresivnom liječenju osnovne bolesti koja može imati različitu etiologiju (40, 41).

Kronična bol traje i nakon procesa cijeljenja, a rezultat je trajnoga patološkog poremećaja. Slično kroničnoj upali, može postojati neovisno o stanju koje je bol iniciralo (42). Kronična bol može biti spontana ili provocirana. Spontana se bol događa u mnogim stanjima kronične boli, ali djelomično i zaslugom sindroma denervacije, gdje je osjetilni put između periferije i središnjega živčanog sustava narušen (primjeri su *anaesthesia dolorosa*, fantomska bol, avulzije brahijalnog pleksusa i slično) (43). Provocirana je bol potaknuta perifernim podražajem, ali odgovor je tipično preuveličan po amplitudi i trajnosti (42). Osobita značajka kronične boli jest preosjetljivost na uobičajene bolne podražaje (fenomen hiperalgezije), ali i bol nakon podražaja koji u uobičajenim okolnostima ne mogu uzrokovati osjet boli (fenomen alodinije). Tako bolesnici s kauzalgijom, postherpetičnom ili trigeminalnom neuralgijom mogu iskusiti iznimnu bol kao odgovor na najlaganiji dodir kože (44).

Neuropatska je bol oblik kronične boli koji nastaje kao posljedica strukturnih i fizioloških prilagodbi somatosenzornog dijela živčanog sustava nakon periferne ili centralne ozljede. Primjeri su takve boli: postherpetična neuralgija, bol udova u dijabetičara, fantomska bol, ishialgija i brojni drugi. Neuropatska je bol uglavnom žarećeg karaktera, paroksizmalna, probadajuća i poput strujnog udara. Nažalost, teško se liječi, a djelomično olakšanje mogu pružiti neki antikonvulzivni lijekovi, triciklički antidepressivi, antiaritmici i lokalni anestetici. Neuropatska bol reagira na opioide, ali u manjoj mjeri nego upalna bol (45, 46).

Upalna bol prati i akutnu i kroničnu bol. Odnosi se na spontanu bol i preosjetljivost u tkivima zahvaćenima upalom. Kako svaku ozljedu prati upalna reakcija, nije moguće razdvojiti akutnu bol od upalne komponente. Upalna bol dobro reagira na nesteroidne protuupalne lijekove (engl. *non-steroidal anti-inflammatory drugs* – NSAID) te na opijate (38). Predložen je i novi pristup boli, od paradigme koja je bila gotovo isključivo empirijska na onu koja se temelji na stvarnim mehanizmima uključenima u patogenezu boli, odnosno patofiziologiju boli. Takav bi pristup promijenio način na koji se bol dijeli, a ono što se dosad temeljilo na bolesti, trajanju i anatomiji ubuduće bi se temeljilo na klasifikaciji ovisnoj o mehanizmu. Takva bi promjena utjecala na procjenu, dijagnozu i liječenje boli. Cilj je u budućnosti otkriti mehanizme koji su odgovorni za nastanak boli u pojedinog pacijenta i propisati ciljano liječenje, specifično za te mehanizme (47).

ZAKLJUČAK

René Descartes, francuski filozof, fizičar, matematičar i utemeljitelj analitičke geometrije, često se spominje u kontekstu boli jer je njegova teorija bila da se informacija o boli jednostavno i pravocrtno prenosi od ozlijeđenog tkiva do „centra za bol“ u mozgu. Njegova teorija dominirala je istra-

živanjem i terapijom boli sve donedavno, kad je otkriveno da brojni čimbenici utječu na prijenos informacije o štetnom podražaju od periferije do mozga, uključujući mehanizme koji se zbivaju u tkivima, kao i niz psiholoških čimbenika (48). Unatoč sve boljem razumijevanju neurobiologije boli još se mnogo toga ne zna kad je iskustvo boli u pitanju. Pred znanstvenicima je još mnogo posla na fenomenu boli.

LITERATURA

- Melzack R. Pain and the neuromatrix in the brain. *J Dent Educ* 2001;65:1378–82.
- Rainville P. Brain mechanisms of pain affect and pain modulation. *Curr Opin Neurobiol* 2002;12:195–204.
- IASP. International Association for the Study of Pain Taxonomy. Dostupno na: <http://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698> Datum pristupa: 10.3.2014.
- Bishop B. Pain: its physiology and rationale for management. Part I. Neuroanatomical substrate of pain. *Phys Ther* 1980;60:13–20.
- Meyer RA, Ringkamp M, Campbell JN, Raja SN. Peripheral mechanisms of cutaneous nociception. U: McMahon SB, Koltzenburg M, ur. Wall and Melzack's Textbook of Pain. Philadelphia: Elsevier; 2008. p. 3–34.
- Iggo A. Sensory receptors in the skin of mammals and their sensory functions. *Rev Neurol (Paris)* 1985;141:599–613.
- Ruoff GE. Assessing pain as the fifth vital sign. *Postgrad Med* 2002;112Suppl 1:4–7.
- Woolf CJ, Ma Q. Nociceptors – noxious stimulus detectors. *Neuron* 2007;55:353–64.
- Jukic M, Majeric Kogler V, Fingler M. Bol – uzroci i liječenje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. 1–4 p.
- Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell* 2009;139:267–84.
- Perl ER. Ideas about pain, a historical view. *Nat Rev Neurosci* 2007;8:71–80.
- Wall PD. The laminar organization of dorsal horn and effects of descending impulses. *J Physiol* 1967;188:403–23.
- Snider WD, McMahon SB. Tackling pain at the source: New ideas about nociceptors. *Neuron* 1998;20:629–32.
- Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 2000;288:1765–9.
- Perl ER. Cutaneous polymodal receptors: characteristics and plasticity. *Prog Brain Res* 1996;113:21–37.
- Craig AD. Pain mechanisms: labeled lines versus convergence in central processing. *Annu Rev Neurosci* 2003;26:1–30.
- Melzack R. Pain: past, present and future. *Can J Exp Psychol* 1993;47:615–29.
- Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain* 2009;10:895–926.
- Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 2011;152:S2–15.
- Ji RR, Kohno T, Moore KA, Woolf CJ. Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? *Trends Neurosci* 2003;26:696–705.
- Lewin GR, Mendell LM. Nerve growth factor and nociception. *Trends Neurosci* 1993;16:353–9.
- Gottrup H, Nielsen J, Arendt-Nielsen L, Jensen TS. The relationship between sensory thresholds and mechanical hyperalgesia in nerve injury. *Pain* 1998;75:321–9.
- Willer JC, Boureau F, Albe-Fessard D. Supraspinal influences on nociceptive flexion reflex and pain sensation in man. *Brain Res* 1979;179:61–8.
- Kavaliers M. Evolutionary and comparative aspects of nociception. *Brain Res Bull* 1988;21:923–31.
- Dowman R. Attentional set effects on spinal and supraspinal responses to pain. *Psychophysiology* 2001;38:451–64.
- Dickenson AH, Chapman V, Green GM. The pharmacology of excitatory and inhibitory amino acid-mediated events in the transmission and modulation of pain in the spinal cord. *Gen Pharmacol* 1997;28:633–8.
- Bennett GJ, Mayer DJ. Inhibition of spinal cord interneurons by narcotic microinjection and focal electrical stimulation in the periaqueductal central gray matter. *Brain Res* 1979;172:243–57.
- Besson JM. The neurobiology of pain. *Lancet* 1999;353:1610–5.
- Hofbauer RK, Rainville P, Duncan GH, Bushnell MC. Cortical representation of the sensory dimension of pain. *J Neurophysiol* 2001;86:402–11.

30. Treede RD, Kenshalo DR, Gracely RH, Jones AK. The cortical representation of pain. *Pain* 1999;79:105–11.
31. Rainville P, Bushnell MC, Duncan GH. Representation of acute and persistent pain in the human CNS: potential implications for chemical intolerance. *Ann N Y Acad Sci* 2001;933:130–41.
32. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain* 2005;9:463–84.
33. Berthier M, Starkstein S, Leiguarda R. Asymbolia for pain: a sensory-limbic disconnection syndrome. *Ann Neurol* 1988;24:41–9.
34. Masson C, Koskas P, Cambier J, Masson M. Left pseudothalamic cortical syndrome and pain asymbolia. *Rev Neurol (Paris)* 1991;147:668–70.
35. Starr CJ, Sawaki L, Wittenberg GF i sur. Roles of the insular cortex in the modulation of pain: insights from brain lesions. *J Neurosci* 2009;29:2684–94.
36. May A. Chronic pain may change the structure of the brain. *Pain* 2008;137:7–15.
37. Seifert F, Maihöfner C. Functional and structural imaging of pain-induced neuroplasticity. *Curr Opin Anaesthesiol* 2011;24:515–23.
38. Woolf CJ. What is this thing called pain? *J Clin Invest* 2010;120:3742–4.
39. Pappagallo M. Aggressive pharmacologic treatment of pain. *Rheum Dis Clin North Am* 1999;25:193–213.
40. Katsinelos P, Kountouras J, Paroutoglou G i sur. Aggressive treatment of acute anal fissure with 0.5% nifedipine ointment prevents its evolution to chronicity. *World J Gastroenterol* 2006;12:6203–6.
41. Lee J, Nandi P. Early aggressive treatment improves prognosis in complex regional pain syndrome. *Practitioner* 2011;255:23–6.
42. Loeser JD, Melzack R. Pain: an overview. *Lancet* 1999;353:1607–9.
43. Andy OJ. A brainstem “mini-discharge” syndrome (anesthesia dolorosa). *Pavlov J Biol Sci* 1987;22:132–44.
44. Porreca F, Ossipov MH, Gebhart GF. Chronic pain and medullary descending facilitation. *Trends Neurosci* 2002;25:319–25.
45. Attal N. Therapeutic advances in pharmaceutical treatment of neuropathic pain. *Rev Neurol (Paris)* 2011;167:930–7.
46. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC i sur. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003;60:1524–34.
47. Woolf CJ, Decosterd I. Implications of recent advances in the understanding of pain pathophysiology for the assessment of pain in patients. *Pain* 1999;S141–7.
48. Melzack R. From the gate to the neuromatrix. *Pain*. 1999;Suppl 6:S121–6.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

Prof. dr. sc. Livia Puljak
Laboratorij za istraživanje boli
Medicinski fakultet u Splitu
Šoltanska 2, 21000 Split
e-pošta: livia.puljak@mefst.hr
Tel.: 021-557-807

PRIMLJENO/RECEIVED:

31. 10. 2013.

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

10. 2. 2014.





Psihološko-psihijatrijski aspekti liječenja boli

Psychological and Psychiatric Aspects of Pain Management

JOSIPA IVANUŠIĆ, ANJA HARANGOZO

Klinika za psihijatriju, KBC Osijek
31000 Osijek, J. Huttlera 4

SAŽETAK Bol je velik zdravstveni problem. Velik broj ljudi diljem svijeta trpi kroničnu bol. Bolna stanja mogu biti posljedica tjelesne, katkada neizlječive bolesti, mogu biti povezana s ozljedom, upalom ili drugim oštećenjem tkiva, a jačinom većom od očekivane. U određenog broja pacijenata s boli stručnjaci ne mogu utvrditi uzrok. Neobjašnjiva stalna bol može biti klinička prezentacija nekog od psihijatrijskih poremećaja. Bez obzira na podrijetlo, bol utječe na razinu aktivnosti, primjerice radno i socijalno funkcioniranje te može biti ne samo osobni teret nego i teret društvu. Na bol utječu osobne, socijalne, okolišne varijable uključujući karakteristike ličnosti, spol, rasu, socioekonomski status. Pacijenti s kroničnom boli i dalje su težak dijagnostički i terapijski izazov te bi liječenje boli trebalo biti multidisciplinarno. Uz farmakološki tretman koji može uključivati antidepresive, antikonvulzive i atipične antipsihotike u cilju smanjenja anksioznosti, depresije, ali i same boli, trebalo bi uključiti psihološke i psihosocijalne intervencije kako bi se smanjila emocionalna patnja. Dio holističkog pristupa može biti kognitivno-bihevioralna terapija s aditivnim učinkom na ostale oblike tretmana. Psihološki pristup može smanjiti stres, napetost, ljutnju, bespomoćnost i negativne posljedice boli na svakodnevne aktivnosti, s poboljšanjem kvalitete života kao krajnjim rezultatom.

KLJUČNE RIJEČI: bol, kronična bol, farmakologija, antidepresivi, psihologija

SUMMARY Pain is a significant healthcare problem. A great number of people around the world suffer from chronic pain. A painful condition may be a result of somatic and sometimes even incurable diseases, but it may be also associated with injury, inflammation or other tissue damages that are more intense than expected. In a certain number of pain patients, healthcare professionals cannot identify its cause. In these cases, where constant pain cannot be medically explained, it may be a clinical presentation of a psychiatric disorder. Whatever its origin, pain affects activity levels, e.g. work and social activities, and it can represent both a personal and societal burden. Pain is influenced by personal, social and environmental characteristics, including personality, gender, race, socioeconomic status and physical environment (e.g. weather and climate). Chronic pain patients remain a difficult diagnostic and management challenge. Chronic pain requires a multidisciplinary treatment. Besides the pharmacological treatment that can include antidepressants, anticonvulsant drugs and atypical antipsychotics to alleviate both anxiety and depression and the pain itself, psychological and psychosocial interventions can be practiced in order to relieve pain and emotional suffering. Cognitive-behavioural therapy could be a part of a holistic approach to treating chronic pain patients. It has additive effects to medical therapies. Psychological approach can reduce stress, tension, anger, hopelessness and negative consequences on daily activities, and improve the quality of life.

KEY WORDS: pain, chronic pain, pharmacology, antidepressants, psychology

Uvod



Bol je jedan od najčešćih simptoma uopće. Međunarodno udruženje za proučavanje boli definira bol kao neugodno osjetno i emocionalno iskustvo povezano sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva (1). Navedena definicija boli uzima u obzir tjelesnu i psihičku komponentu boli. O važnosti psihičkoga te interakciji tjelesnog i psihičkoga nerijetko razmišljamo tek suočeni sa simptomima koji se ne mogu objasniti samo organskim uzrocima (1). U slučajevima boli bez poznatoga specifičnog patofiziološkog uzroka i boli koja traje duže od očekivanog vremena potrebnog za liječenje zahvaćenog tkiva (kronična bol) često se ko-

ristimo pojmom *nespecifična bol* (2). *Nespecifičnu bol* obično vežemo uz brojne psihološko-psihijatrijske čimbenike i promatramo je u kontekstu ličnosti, anksioznosti, depresije. Pacijenti s takvom boli obično je opisuju kao „bolnu, tešku, iscrpljujuću, mučnu“. Suprotno tomu, specifična bol bila bi uzrokovana poznatim patofiziološkim mehanizmom/patološkim procesom zahvaćenog tkiva (infekcije, upale, tumori, ozljede, frakture...), a obično je opisana kao žareća, sijejavajuća, probadajuća.

Bol može biti simptom određenog psihičkog poremećaja, primjerice perzistirajućega somatoformnog bolnog poremećaja (prema MKB-10 poremećaj karakterizira perzistirajuća, teška,

mučna bol koja se ne može potpuno objasniti fiziološkim procesima ili tjelesnim poremećajima i u vezi je s emocionalnim konfliktom ili psihosocijalnim problemima koji su dovoljni da se može zaključiti o njihovu glavnom uzročnom utjecaju; uključuje *psihogenu bolnost leđa i glave*) (1). Bol se može javiti i kao simptom psihotičnog ili depresivnog poremećaja. U približno $\frac{3}{4}$ pacijenata s dijagnozom velikoga depresivnog poremećaja prisutni su i bolni tjelesni simptomi, a još veći broj depresivnih pacijenata u primarnoj zdravstvenoj zaštiti očituje se bolnim tjelesnim simptomima. Iskustvo pokazuje da je bol prisutna kod pacijenata s posttraumatskim stresnim poremećajem, stoga je važno ispitati prisutnost tog poremećaja, proživljenje jače traume, fizičkog ili emocionalnog zlostavljanja.

Valja napomenuti da se, sukladno Međunarodnoj klasifikaciji bolesti – X. revizija, koja vrijedi u Hrvatskoj (MKB-10), intenzivna bol koja traje najmanje 6 mjeseci usto praćena patnjom, promjenama u ponašanju i smanjenom aktivnošću, poremećajima spavanja, anksioznošću i depresivnošću te suicidalnim idejama, razdražljivošću, umorom, kognitivnim smetnjama, smanjenom seksualnom aktivnošću, osjećajem beznađa i bespomoćnosti, izbjegavajućim ponašanjem i socijalnim povlačenjem, definira kao kronični bolni sindrom (1). U određenog broja osoba s dugotrajnim i intenzivnim bolima može se postaviti dijagnoza trajne promjene ličnosti F62.8 – sindrom ličnosti s kroničnom boli (1). Bol prisutna u trenucima neposredne ugroženosti organizma (akutna bol primjerice tijekom i neposredno nakon tjelesne ozljede) ima upozoravajuću i zaštitnu ulogu. Poštediti od fizičkih napora i čuvanje bolnog područja nakon akutne ozljede adaptivna su ponašanja. Takvo je ponašanje, međutim, maladaptivno ako postaje dominantna strategija suočavanja s kroničnom boli i može dovesti do tjelesne onesposobljenosti (3). Kronična bol, neovisno o biološkoj korisnosti, narušava kvalitetu života (4). Bol djeluje na sve aspekte funkcioniranja osobe, a poglavito negativne posljedice ostavit će kronična bol, među ostalim i uz mogućnost razvoja komorbidnih psihičkih poremećaja.

Pojavu psihičkih simptoma kliničari su nerijetko skloni označiti „normalnom“ odnosno prihvatljivom reakcijom na tjelesne tegobe. Ipak, treba imati na umu da kod određenog broja pacijenata koji trpe bol razina psihičkih smetnji zadovoljava dijagnostičke kriterije nekog od psihijatrijskih poremećaja, a neprepoznavanjem i neliječenjem obaju stanja pojačavamo emocionalnu patnju pacijenta.

Biopsihosocijalni model boli

Uzmu li se u obzir složene interakcije bioloških, psiholoških i sociokulturnih čimbenika u nastanku, održavanju i kronificiranju boli, danas je sve prihvaćeniji biopsihosocijalni model boli (3). Taj model boli podrazumijeva prisutnost nekog od brojnih patofizioloških procesa kojima se stvara bolni podražaj, ali i individualnu različitost u doživljavanju i reagiranju na

bol. Osobna stajališta o značenju simptoma boli, očekivanja, zabrinutost glede budućnosti velikim dijelom određuju reakciju osobe na bolno iskustvo te utječu na psihičko i tjelesno funkcioniranje, strategije suočavanja i odgovor na liječenje (3). Osobe koje su uvjerenе da same malo mogu učiniti u kontroli boli uložiti će minimalne napore u tehnike samopomoći, dok će osobe koje vjeruju da same mogu smanjiti patnju ulagati u tom smjeru pojačane napore i u tome ustrajati, što utječe na suradljivost u liječenju i korištenje zdravstvene skrbi (3). U osoba koje trpe kroničnu bol s vremenom se mogu razviti negativna stajališta o vlastitoj učinkovitosti u kontroliranju boli, što može dovesti do preokupiranosti simptomima, pojačane reaktivnosti na bolne podražaje, neaktivnosti i depresivnog raspoloženja (5). Svako bolno iskustvo praćeno je, u većoj ili manjoj mjeri, strahom. U akutnoj fazi strah dovodi do izbjegavanja čimbenika koji bi mogli pojačati bol, no dulje prisutni strah i tjeskoba pojačat će doživljaj boli. Osobe koje pate od kronične boli i visoko su anksiozne imaju jači doživljaj boli i slabije bihevioralne odgovore u odnosu na osobe koje su manje anksiozne (3). Strah može dovesti do izbjegavanja tjelesne aktivnosti i slabijeg izvršavanja radnih zadataka, što u konačnici dovodi do tjelesne i radne onesposobljenosti. Strah od boli više onesposobljava nego bol sama, a izbjegavajuće ponašanje vođeno strahom jedan je od najsnažnijih prediktora kronične onesposobljenosti kod bolesnika s boli u leđima (3). Poštovanje načela biopsihosocijalne složenosti fenomena boli može pomoći kliničaru u odabiru optimalne terapije za pojedinog pacijenta. U svakodnevnom radu s bolesnikom koji se žali na bol, prilikom provođenja raznih dijagnostičkih i terapijskih postupaka, pri postavljanju terapijskih ciljeva te vrjednovanju terapijskih uspjeha korisno je poznavanje temeljnih psiholoških odrednica boli i pravodobno prepoznavanje najčešćih komorbidnih psihičkih poremećaja.

Psihološke odrednice boli

Razumijevanje doživljaja boli ne zahtijeva samo razumijevanje biološkog sustava nego i prepoznavanje i upravljanje različitim psihološkim i okolinskim čimbenicima koji moduliraju doživljaj boli (6). Neki od psiholoških čimbenika koji mogu pridonijeti modulaciji boli jesu: prošla iskustva, situacijske varijable, očekivanje, pažnja, emocije, sugestija, osobine ličnosti i strategije suočavanja s boli. Psihološki čimbenici mogu povećavati i smanjivati jačinu doživljaja boli, a mogu biti i njezin osnovni uzrok (tzv. psihogena bol gdje se ne može pronaći organski uzrok boli). Uz psihološke, pokazalo se da važnu ulogu u doživljaju boli imaju i sociokulturološki čimbenici.

Prošla iskustva i doživljaj boli

Različitost bolnih iskustava daje nam mogućnost učenja o raznovrsnim aspektima boli: o senzornim atributima, emocionalnim reakcijama, različitim načinima ekspresije doživljaja

boli, učinkovitim strategijama za ublažavanje boli te o boli kao o zaštitnom faktoru organizma (6). Uočeno je da odgojni obrasci roditelja snažno djeluju na formiranje stajališta o doživljaju boli kod djece te da se ona prenose i u odraslu dob. Eksperimentalno istraživanje o utjecaju prošlog iskustva na percepciju boli pokazalo je da psi koji su odrasli u izoliranim kavezima (u kojima nije bilo uobičajenih podražaja iz okoline) nisu bili sposobni normalno reagirati na neugodne podražaje u odrasloj dobi jer nisu mogli prepoznati situacije u kojima postoji mogućnost ozljede (7). Na taj način pamćenje prošlih bolnih iskustava ima važnu ulogu u zaštiti organizma.

Situacijske varijable i doživljaj boli

Na temelju različitih kliničkih i eksperimentalnih istraživanja pokazale su se značajnim i situacijske varijable poput konteksta u kojem se bolno iskustvo zbiva i značenja koje mu bolesnik pridaje. Situacijske varijable ne ovise samo o spolu, dobi, prošlom iskustvu, kulturi ili socioekonomskom statusu i nisu konstantne s obzirom na različitost bolnih iskustava. One su specifična interakcija subjektivnog doživljaja boli i konteksta u kojem se bol doživljava (8). Još 50-ih godina 20. stoljeća opisana su iskustva boli ranjanih vojnika koji su doživljavali znatno blažu bol nego civili s jednakim ozljedama. Dobivene razlike tumače se različitim psihološkim značenjem hospitalizacije i same ozljede dviju navedenih skupina: za civile je imala negativno značenje jer je označavala udaljenost od obitelji i njihove svakodnevice, dok je za vojnike bolnica imala pozitivno značenje jer je pružala sigurnost (7).

Pažnja i doživljaj boli

Jedan od najviše istraživanih psiholoških čimbenika u modulaciji doživljaja boli zasigurno je pažnja (9). Poznata je činjenica da pojedinac posjeduje ograničen kapacitet usmjerenja pažnje na vanjske podražaje te da usmjerenje pažnje na neke podražaje dovodi do redukcije obrade drugih prisutnih podražaja. Na području modulacije boli to bi značilo da preusmjerenjem pažnje (distrakcijom) s boli na neki drugi zadatak, aktivnost ili doživljaj možemo ublažiti bol (10). Neka istraživanja u kojima su davani različiti zadaci distrakcije pokazala su da je distrakcija učinkovita strategija u smanjenju jačine boli (11 – 13), neka su dala negativne rezultate (suprotan smjer), dok u nekima nije utvrđena nikakva razlika između situacija s uporabom distrakcije i bez nje (9, 14). Moguće objašnjenje ovakvih nejednoličnih rezultata interakcijsko je djelovanje nekih drugih psiholoških čimbenika poput emocija, spola, osobina ličnosti i slično (9, 10).

Očekivanja i bol

Informiranje bolesnika o uzrocima boli, o trenutku kada će se ona javiti, koliko će biti intenzivna i/ili koliko će trajati uvelike utječe na način nošenja s boli. Smatra se da ljudi bo-

lje podnose bol ako znaju kada će se ona javiti i/ili ako očekuju bol određene jakosti u određeno vrijeme (7). S druge strane, Eccleston ističe da informiranje bolesnika o doživljaju boli ne mora uvijek dati pozitivne rezultate. On misli da važniju ulogu ima mogućnost uporabe uobičajene strategije (primjerice, ako osoba preferira distrakciju kao strategiju smanjenja jačine boli, detaljno informiranje može narušiti učinkovitost distrakcije i na taj način onemogućiti smanjenje boli) (15).

Emocionalna stanja i doživljaj boli

Emocije, osobito neugodne, smatraju se bitnim faktorom u percepciji boli i načinu nošenja s njom (16). Osobe koje pate od kronične boli često pokazuju znatnu anksioznost, strahove i brigu u vezi sa svojim zdravstvenim stanjem (i budućnosti), visoku depresivnost u vezi s ograničenim mogućnostima svakodnevnog funkcioniranja i snažnu ljutnju zbog prijašnjih neuspjelih pokušaja ovladavanja bolju (17). Smatra se da je najmanje 50% pacijenata s kroničnim bolima ujedno i klinički depresivno (16). Uočeno je da smanjenje depresivnosti dovodi do smanjenja jačine boli, dok povećani stupanj depresivnosti dovodi do pojačanog doživljaja boli (7, 18). Slično je i s anksioznošću. Smatra se da anksioznost može sniziti prag tolerancije za bol, istodobno bitno povećavajući sam doživljaj boli (16). Suprotno, eksperimentalna istraživanja pokazuju da manipulacije ugodnim emocijama općenito dovode do smanjenja boli (10, 19).

Sugestija i bol

U literaturi nailazimo na mišljenje da je sugestija jače sredstvo protiv boli od analgetika te da stanja jake sugestibilnosti (poput hipnoze) mogu dovesti do potpunog uklanjanja boli (7). Hipnoza se odnosi na promijenjeno stanje svijesti u kojem hipnotizirana osoba postaje izrazito sugestibilna i može joj se sugerirati da ne osjeća bol u situacijama kada za to postoji osnova. U ovu kategoriju ubraja se i fenomen placebo. Placebo je farmakološki nedjelotvorna i neškodljiva tvar, koja se u određenim uvjetima daje bolesnicima umjesto pravog lijeka, ali bez njihova znanja. Placebni učinci nalikuju učincima pravog lijeka zbog očekivanja da je bolesnik dobio lijek, točnije zbog autosugestije (20). Smatra se da u prosjeku oko 35% ljudi pozitivno reagira na placebo (10).

Osobine ličnosti, strategije suočavanja i doživljaj boli

Odnos osobina ličnosti i doživljaja boli može se promatrati na dva načina: da se na osobine ličnosti gleda kao na odrednice doživljaja boli ili kao na posredne čimbenike u tome kako će se netko nositi s boli. Prema Eysenckovoj teoriji ličnosti ekstrovertirane, društvene osobe mnogo bolje podnose bol nego introvertirane, nesocijalne osobe (7, 21). No, kako rezultati istraživanja u tom području nisu jednoznačni,

prihvaćeno je stajalište da se na temelju njih ne može donijeti zaključak o uzročno-posljedičnoj vezi između osobina ličnosti i doživljaja boli (10). Što se tiče drugoga gledišta, u kojem su osobine ličnosti posrednici u načinu suočavanja, neka istraživanja pokazala su da s porastom stupnja neuroticizma raste i uporaba pasivnih, izbjegavajućih strategija suočavanja, dok za uporabu aktivnih strategija nisu pronađene razlike (22). Aktivne strategije suočavanja znače preuzimanje određenog stupnja odgovornosti za doživljaj boli i nastojanje da se funkcionira unatoč tom doživljaju, dok se pasivne strategije odnose na prepuštanje boli ili prebacivanje odgovornosti na nekoga drugog (primjerice na liječnika ili terapeuta) (17). Smatra se da je neuroticizam povezan s nekim specifičnim strategijama suočavanja poput hostilnih reakcija, maštanja o bježanju iz stvarnosti, samookrivljavanja, pasivnosti, povlačenja iz situacije te maštanja o pozitivnim događajima (10). Havelka kao najizrazitiju osobinu vezanu uz doživljaj boli navodi hipohondriju. Bolesnici s hipohondrijom zaokupljeni su vlastitim tijelom, uvjereni da svaka i najmanja tegoba upućuje na tešku bolest, a njihova dugotrajna zabrinutost uzrokuje razdoblja smanjene učinkovitosti iako zapravo nisu onesposobljeni nekom bolešću. Isto tako, histerične osobine ličnosti koje se očituju u psihološkoj nezrelosti, egocentrizmu, slabom uvidu u vlastite motive i osjećaje, također se povezuju sa slabijim podnošenjem boli (7).

Sociokulturološki čimbenici boli

Uz biološke i psihološke čimbenike na doživljaj boli utječu i sociokulturološki čimbenici. Uočeno je da ljudi različitih rasa, etničkih ili kulturnih skupina ne doživljavaju bol jednako niti jednako reagiraju na nju. Primjerice, pripadnici kultura u kojima se cijeni stoicizam skloniji su prikrivanju doživljaja boli, dok se u nekim drugim kulturama izražavanje boli smatra primjerenim i poželjnim. U istraživanju provedenom među studentima iz SAD-a i Indije pokazalo se da Indijci iskazivanje boli smatraju manje primjerenim te da su spremniji bol tolerirati duže negoli studenti iz SAD-a (10). Kroskulturalna istraživanja rasnih razlika u doživljaju boli pokazala su da američki crnci imaju niže i pragove boli i toleranciju boli nego bijelci (23, 24). Sociodemografske varijable (spol i dob) također su važne. Što se tiče spola, u većem broju istraživanja pokazalo se da žene izjavljuju o višoj razini doživljene boli, češćim doživljajima boli i njezinu duljem trajanju nego muškarci (24, 25). Međutim, pokazalo se i kako postoji velika varijabilnost (vrsta podraživanja i način mjerenja doživljaja boli vrlo su različiti od istraživanja do istraživanja), što onemogućava stvaranje osnovice za diferencijalni pristup boli kod muškaraca i žena u praksi (10). Spolne razlike u doživljaju boli mogu se pripisati utjecaju različitih čimbenika: gena, reproduktivnih hormona, sociokulturnih i okolinskih faktora (26). Važan faktor koji također utječe na doživljaj boli jest životna dob. Iako je eksperimentalni rad

o osjetljivosti na bol u funkciji dobi oskudan, određeni interes za to područje postoji. Još 60-ih godina istraživanje Schludermanna i Zubeka pokazalo je da je osjetljivost na bol uglavnom podjednaka tijekom adolescencije i odrasle dobi, ali prilično opada u kasnim 50-im godinama (27). Iako bi se očekivalo da zbog slabljenja osjetnih sustava stariji ljudi osjećaju manje boli od mlađih, čini se da te razlike nisu toliko izražene u percepciji doživljaja boli koliko u prihvaćanju boli (7).

Kronična bol i depresija

Osobe koje pate od kronične boli suočavaju se s brojnim psihičkim posljedicama. Kronična anksioznost, iritabilnost, nesаница često su udružene s kroničnom boli. Među češćim simptomima koji prate bol jesu manjak energije i osjećaj „da je sve teško, naporno“ (28). Brojni se simptomi preklapaju s depresivnim simptomima, a depresija je jedan od najčešćih pratitelja kronične boli. Među pacijentima koji se žale na bol prevalencija depresije je visoka, a podaci se razlikuju među studijama: prevalencija depresije u pacijenata s bolima kreće se od 10 do 100% s tim da se 30 do 100% depresivnih pacijenata žali na bol (29); prevalencija depresivnog poremećaja iznosi od 18 do 56% u pacijenata s bolima (30); kod liječenih u tzv. klinikama za bol (engl. *Pain Clinics*) prevalencija komorbidnoga depresivnog poremećaja iznosi od 35 do 73% (4); prevalencija velikoga depresivnog poremećaja u pacijenata s kroničnom boli u tercijarnoj zdravstvenoj zaštiti iznosi 30 do 54% (31). Priroda i mehanizam povezanosti boli i depresije nisu potpuno poznati, a istražuje se u više smjerova: isti ili slični biofiziološki mehanizmi boli i depresije; depresija kao posljedica smanjenih tjelesnih i socijalnih aktivnosti; depresija kao preteča boli putem pojačane senzitivizacije na bol (29). Komorbiditet depresije i boli može se objasniti zajedničkom neurobiološkom i psihološkom pozadinom (4). Veliki depresivni poremećaj i kronična bol povezani su na biološkoj razini putem neurotransmitera serotonina i noradrenalina koji sudjeluju u regulaciji raspoloženja i modulaciji boli, a važan su dio sustava za regulaciju boli u mozgu i kralježničnoj moždini. Bolni signali prenose se spinotalamičkim putovima, potom od talamusa u amigdale, hipokampus, ventralni strijatum, inzularni i prefrontalni korteks, a navedene moždane regije uključene su ne samo u prijenos bolnog podražaja nego i u regulaciju raspoloženja. Neurotransmiteri poput serotonina, noradrenalina, dopamina, glutamata, gama-aminomaslačne kiseline (GABA) te tvar P i BDNF važni su u kroničnoj boli i depresiji (4). Bol je multidimenzionalno iskustvo sa senzorno-diskriminativnom i afektivno-motivacijskom dimenzijom (31). Senzorno-diskriminativna dimenzija boli uključuje jačinu, kvalitetu i spatiotemporalne karakteristike, a afektivno-motivacijska dimenzija obuhvaća negativnu vrijednosnu komponentu boli. Talamokortikalne strukture odgovorne su za diskriminativnu komponentu boli, a talamolimbike za afektivnu

komponentu boli (4). Metodama funkcionalnog prikazivanja mozga mogu se razlikovati moždane regije odgovorne za senzorno-diskriminativnu dimenziju boli (somatosenzorni korteks) od moždanih regija odgovornih za afektivnu i evaluativnu dimenziju boli (inzula, prednji cingulum), iako bi prednja inzularna regija mogla imati ključnu ulogu u integriranju senzorne i emocionalne komponente boli (31). Istraživanjem provedenim u pacijenata s fibromialgijom i velikim depresivnim poremećajem jačina depresije jasno je bila povezana s aktivnošću moždanih krugova odgovornih za afektivno-motivacijsku dimenziju boli (31). Unatoč brojnim sličnostima te preklapanjima emocionalnih reakcija na bol i simptoma depresije brojni su mehanizmi boli, čini se, ipak neovisni o raspoloženju ili osjećajima. Učinak nekih antidepresiva na bol također je neovisan o učinku na raspoloženje, a doze antidepresiva kojima se postiže analgetski učinak često su niže od doze potrebne u liječenju depresije (31).

Mehanizam nastanka komorbiditeta velikoga depresivnog poremećaja i boli nije potpuno razjašnjen, no dosadašnje spoznaje govore u prilog i biološkom i psihosocijalnom modelu (31). Brojni psihosocijalni čimbenici mogu podržavati razvoj depresije i kronične boli. Veći rizik od razvoja depresije i kronične boli zbog izloženosti stresu nađen je u osoba s određenim crtama ličnosti, osoba zlostavljanih u ranom djetinjstvu te osoba inače sklonih katastrofičnomu mišljenju i ponašanjima prema modelu naučene bespomoćnosti. Nedostatak povjerenja u vlastite mogućnosti kontroliranja boli također pridonosi razvoju depresije u kroničnoj boli. Negativan utjecaj kronične boli na svakodnevne aktivnosti, međuljudske odnose, radno i okupacijsko funkcioniranje može voditi osjećaju depresivnosti. Ističe se pojava depresije kao odraz snižene razine funkcioniranja i oštećenih socijalnih vještina (28). Razvoju depresije u kroničnoj boli mogu pridonositi jačina i učestalost boli, no ističe se da je broj bolnih stanja bolji prediktor velikoga depresivnog poremećaja nego težina i trajanje boli (28). Drugi autori pak ističu da je jačina boli u korelaciji s težinom depresije (32). Pojednostavnjeno, čini se da bol može uzrokovati depresiju ili depresija nastaje zbog boli (4). Pretpostavlja se, ipak, da razvoj kronične boli i velikoga depresivnog poremećaja može biti odraz zajedničke dijeteze odnosno pojačane sklonosti (31). Kronična bol i depresija mogu se povezati s genskim, strukturalnim ili receptorskim promjenama noradrenalinog ili serotoninog sustava. Abnormalnosti otvaranja ionskih kanala u središnjim moždanim strukturama mogu dovesti do prekomjerne neuronske aktivnosti, što može biti u podlozi kronične boli ili depresije (4). Promjene na moždanim strukturama koje se viđaju zbog kronične izloženosti stresu te u depresiji, poput atrofije hipokampusu, hipertrofije amigdala, redukcije glije u prefrontalnom korteksu, disfunkcije sustava nagrade, mogu se javiti i kao posljedica kronične boli (4). Disfunkcija HPA osi kakva se viđa u depresivnih pacijenata

nađena je i kod pacijenata s različitim bolnim stanjima, a dolazi i do promjena u aktivnosti imunskog sustava (uloga interleukina 2, interferona) (2). Osim povišenja razine proupalnih citokina u plazmi, nađene su promjene u ekspresiji BDNF-a te promjene u opioidnom sustavu (32). Sama kronična bol negativno utječe na radnu učinkovitost, socijalne odnose i kvalitetu života, a još nepovoljniju prognozu kronične boli imaju pacijenti s depresijom (30). Depresija pojačava negativna razmišljanja o boli, povećava rizik od kronificiranja boli, povezana je s češćim suicidalnim pokušajima i izvršenjem suicida, povećava financijsko opterećenje za samog pacijenta, poslodavca i zdravstveni sustav (30). Troškovi zdravstvene skrbi za osobe s kroničnom boli vrlo su visoki, a troškovi su još i veći kod osoba s onesposobljavajućom boli i depresijom u komorbiditetu. Prema nekim autorima na ukupni trošak zdravstvene skrbi, neovisno i približno jednako utječu težina depresije i jačina boli, a znatno veći troškovi skrbi za osobe s teškom depresijom i onesposobljavajućom boli više su odraz aditivnog nego sinergističkog učinka obaju poremećaja (33). Neovisno o tome prethodi li depresija boli ili bol depresiji, pojavljuje li se bol kao somatski simptom depresije ili je bol zaseban poremećaj, nužno je u pacijenta djelovati na oba aspekta. Neliječena depresija može voditi produbljanju osjećaja boli, pasivnim strategijama nošenja s boli, otežava suradljivost i smanjuje učinkovitost liječenja same boli. Smanjujući depresivne simptome, poboljšavamo cjelokupan ishod (30). Stoga je danas sve zastupljeniji multidisciplinarni pristup koji obuhvaća stručnjake različitih specijalnosti, kao i različite metode liječenja. Uz farmakološke bismo istaknuli i psihološke metode liječenja.

Kronična bol i anksioznost

Uzme li se u obzir čest komorbiditet anksioznih poremećaja i depresije te dokazana povezanost depresije i bolnih stanja, razumljivo je da bolna stanja mogu biti praćena razvojem anksioznih poremećaja. Jednako kao u slučaju depresije, anksioznost nije „samo psihološka posljedica“ boli. U prijenosu signala boli i anksioznosti sudjeluju isti putovi i isti neurokemijski posrednici pa možemo zaključiti da je riječ o snažnoj neurobiološkoj vezi.

Određeni broj istraživača pokazao je interes za komorbiditet boli i anksioznih poremećaja. McWilliams i suradnici pronašli su značajnu povezanost između artritisa te poremećaja raspoloženja i anksioznih poremećaja (34). Isti istraživači, ali i brojni drugi ističu da je povezanost bolnih stanja s pojedinim anksioznim poremećajima, poput paničnog i posttraumatskoga stresnog poremećaja, čak bila veća nego s depresijom. Povezanost s anksioznim poremećajima dokazale su i druge studije, a posebno povezanost migrene te paničnog i generaliziranog anksioznog poremećaja (34). Kronično anksiozan pacijent favorizira ustrašne informacije, pojačano percipira bol te zbog negativnih očekivanja i katastrofičnih predviđanja pokazuje izbjegavaju-

će ponašanje. Takvo ponašanje dalje vodi u veći emocionalni distress, osjećaj bespomoćnosti i beznađa, narušeno socijalno funkcioniranje. Kod anksioznog pacijenta dodatni problem mogu biti teškoće usnivanja (inicijalna nesanica), što pridruženo kroničnoj boli ostavlja teške posljedice na dnevno funkcioniranje. Prema studiji Smitha i suradnika, u pacijenata s kroničnom muskuloskeletnom boli i inicijalnom nesanicom utvrđena je povećana učestalost suicidalnih ideja bez jasne namjere (35).

Antidepresivi u liječenju boli

U liječenju boli već duže vrijeme antidepresivi zauzimaju važno mjesto. Antinociceptivni učinak antidepresiva ostvaruje se agonističkim djelovanjem na silazne noradrenalinске i serotoninске putove. Hipotetski, inhibitornim djelovanjem na glutamat i tvar P koji imaju nociceptivni učinak, blokirani su i uzlazni bolni signali (4). Mogući su i drugi mehanizmi antinocicepcije kod antidepresiva, jedan od njih je blokiranje ionskih kanala (natrijski, kalijски, kalcijски kanali) (4, 32, 36). U bolnim stanjima antidepresivi djeluju i kod osoba održanog („normalnog“) raspoloženja (36). Osobito se to odnosi na tricikličke antidepresive (TCA) koji su dugo vremena zauzimali središnje mjesto u liječenju bolnih stanja bez depresivnih simptoma (4). Analgetska svojstva tih lijekova zamijećena su prije više desetljeća, no uporaba kod bolnih stanja započela je nešto kasnije, uvođenjem kod bolne dijabetičke neuropatije (36). Uporabu TCA u liječenju boli podupiru metaanalize i kontrolirana istraživanja, poglavito u liječenju bolne dijabetičke neuropatije, postherpetičke neuralgije, tenzijskih glavobolja i migrena pri čemu se njihov analgetski učinak čini neovisnim o antidepresivnome (37). Među tricikličkim antidepresivima u liječenju bolnih stanja, uključujući glavobolje i fibromialgiju, zlatnim standardom smatra se amitriptilin (32).

Analgetski učinak neovisan o antidepresivnome zamijećen je i kod dualnih antidepresiva (antidepresivi koji inhibiraju ponovnu pohranu noradrenalina i serotoninа – SNRI). Smatra se da su antidepresivi s dualnim djelovanjem (SNRI), kao i antidepresivi s učinkom na dopaminergički sustav, učinkovitiji u olakšavanju bolnih simptoma, bez obzira na prisutnost ili odsutnost depresije (4). Među antidepresivima s dualnim djelovanjem ističe se duloksetin jer ga karakterizira potentna i dobro ujednačena inhibicija ponovne pohrane serotoninа i noradrenalina (38). Osim blokade serotoninскоg i noradrenalinскоg transportera, duloksetin blokira i natrijske kanale, što pridonosi analgetskim svojstvima lijeka (39). Uobičajena je terapijska doza duloksetina 60 mg u depresivnom poremećaju, a kod generaliziranog anksioznog poremećaja preporučuje se doza od 30 mg. Duloksetin je učinkovit u liječenju emocionalnih i tjelesnih simptoma depresije, a u dozi od 60 mg siguran je i dobro podnošljiv lijek (38). Učinak duloksetina na bol prisutan je u rasponu doza od 60 do 120 mg (36). Dvostruko slijepe studije kontrolirane placebom pokazale su učinko-

vitost duloksetina kod perifernih neuropatija (37). Pokazalo se da je primjenom duloksetina smanjenje boli za 50% neovisno o njegovu djelovanju na depresivne simptome (4). Ipak, antidepresivno i analgetsko djelovanje prisutno je u istom rasponu doza, što nije slučaj za venlafaksin, također antidepresiv s dualnim djelovanjem. U nižim je dozama venlafaksin potentniji kao inhibitor ponovne pohrane serotoninа, no povišenjem doze raste inhibicija ponovne pohrane noradrenalina. Klinička iskustva pokazuju učinak na bol u rasponu doza od najmanje 150 mg pa do 225 mg. Studije su pokazale da je venlafaksin učinkovit u liječenju boli pri dozi od 225 mg na dan (37). Doza od 75 mg venlafaksina na dan nije učinkovita u liječenju boli (36). Kliničke studije pokazale su učinkovitost venlafaksina kod neuropatske boli, migrene i fibromialgije (32).

Danas se češće propisuju dualni antidepresivi s obzirom na bolju podnošljivost od one tricikličkih antidepresiva. Triciklički antidepresivi djeluju antikolinergički, antiadrenergički i antihistaminski, stoga često izazivaju nuspojave poput suhoće usta, opstipacije, retencije urina, hipotenzije, aritmije, sedacije (40). Kod pacijenata s poremećajima srčanog provođenja triciklički antidepresivi ne bi se trebali preporučivati. U literaturi se kao nuspojava TCA navodi i iznenadna srčana smrt, posebno u višim dozama (36). Pri uvođenju TCA preporučuje se započeti nižim dozama te dozu postupno povisivati. Kod pacijenata s teškoćama spavanja prednost se može dati tricikličkim antidepresivima u nižim dozama čime se može poboljšati kvaliteta spavanja (37). Nuspojave SNRI koje bismo spomenuli jesu mučnina, vezana za serotoninско djelovanje lijeka te porast krvnog tlaka, vezan za noradrenalinско djelovanje, stoga lijek ne bi trebalo preporučivati pacijentima s nereguliranim tlakom. Pogoršanje postojeće hipertenzije moguće je kod primjene venlafaksina i duloksetina (40). Mučnina i porast tlaka kod venlafaksina ovisni su o dozi lijeka (41). Osobito kod viših doza venlafaksina moguća je pojava povišenoga krvnog tlaka i aritmije (40).

Psihološke i psihosocijalne intervencije

S napretkom neuroznanosti, rastućim spoznajama u području neurobiologije, razvojem tehnika slikovnih i funkcionalnih prikaza mozga te povećanjem broja dostupnih i učinkovitih (psiho)farmaka u određenom je periodu liječenja boli kao i komorbidnih psihičkih poremećaja bilo samo farmakološko. Nastojanjem da se pacijentima osigura cjeloviti pristup u liječenju danas se sve više rabe psihološke metode i tehnike.

Kognitivno-bihevioralna terapija smatra se jednim od najučinkovitijih pristupa (4). Kognitivna terapija temelji se na kognitivnom modelu psihičkih poremećaja (5). Prema tomu modelu u nastanku psihičkih poremećaja ulogu imaju bazična uvjerenja, posredujuća vjerovanja i automatske misli, a poznato je i više tipova pogrešaka u mišljenju (kognitivnih

distorzija). Budući da misli utječu na emocije i ponašanje, promjenom maladaptivnih misli i učenjem adaptivnih načina mišljenja možemo modulirati emocije i ponašanje. Prema biheavioralnom modelu, po kojem je svako ponašanje pa i svaki simptom naučen, terapijske tehnike usmjerene su na prihvatanje adaptivnih ponašanja (42). Prema kognitivnom modelu boli negativne misli, slike, vjerovanja znatno utječu na doživljavanje boli (43). S tim u vezi je cilj kognitivno-biheavioralne terapije: promjenom u kognitivnom funkcioniranju djelovati i na posljedice koje bol ostavlja na emocije i ponašanje. Provodi se kognitivno restrukturiranje (identificiranje, evaluacija i modificiranje negativnih misli i vjerovanja), pacijent se uči tehnikama poput distrakcije, imaginacije te rješavanju problema (43). Kognitivno-biheavioralna terapija rezultira znatnim promjenama u doživljavanju boli, promjenama raspoloženja/afekata, smanjenjem negativnih i pojačavanjem pozitivnih strategija suočavanja te mijenja razinu dnevnih aktivnosti i socijalno funkcioniranje (44). Klinička praćenja primjene kognitivno-biheavioralne terapije kod fibromialgije, kroničnoga temporomandibularnog bolnog poremećaja, sindroma kroničnog umora pokazala su znatno smanjenje jačine boli (45). Biheavioralna terapija pokazala se učinkovitom u smanjenju jačine kronične boli, uporabe lijekova, smanjenju distresa i poboljšanju fizičkih aktivnosti (43). Navedeni učinci biheavioralne terapije nađeni su u raznim skupinama pacijenata s kroničnom boli zbog artritisa, boli u leđima, glavobolje, miofascijalne boli, nespecifične boli (43).

Primjena kognitivno-biheavioralne terapije i općenito biheavioralnog pristupa daje bolje rezultate nego unimodalno liječenje (43).

Ostale metode i postupci poput psihoedukacije, treninga socijalnih vještina, relaksacijskih tehnika (primjerice progresivna mišićna relaksacija), *biofeedbacka* i hipnoze također se mogu primjenjivati.

U svijetu su dostupni multidisciplinarni programi koji uključuju i okupacijsko-rekreacijsku te fizikalnu terapiju. Multidisciplinarni pristup može biti pogodan za pacijente koji nisu odgovorili na „konzervativne“ pristupe liječenju (37).

ZAKLJUČAK

Osjetno iskustvo boli ne može biti odijeljeno od emocionalnoga. Pacijenti s kroničnom boli doživljavaju znatan psihološki distres i psihosocijalne probleme. Bol uzrokuje fizička ograničenja, ostavlja negativne posljedice na svakodnevne aktivnosti (nemogućnost ugodnog provođenja slobodnog vremena), radnu sposobnost (čak i do gubitka radnog mjesta, financijskih problema), obiteljske odnose. Pacijenti koji trpe bol vulnerabilniji su za razvoj depresije, generaliziranog anksioznog poremećaja, paničnog poremećaja, nesаницe, a što pojačava negativan doživljaj boli i dovodi do egzacerbacija boli. Potreban je multidisciplinarni model liječenja kako bi se postigla bolja kontrola boli i poboljšanje kvalitete života, a u današnjem vremenu nije zanemarivo ni smanjenje troškova liječenja.

LITERATURA

- Braš M. Psihijatrijski komorbiditet kod bolesnika s neuropatskom boli. U: Fingler M, Braš M. Neuropatska bol; patofiziologija, dijagnostika i liječenje. Osijek: Medicinski fakultet Osijek 2009;73–87.
- Buljan D. Psychological and psychiatric factors of chronic pain. Rad HAZU medical sciences 2009;504;33:129–40.
- Turk DC, Okifuji A. Psychological factors in chronic pain: evolution and revolution. J Consult Clin Psychol 2002;70:678–90.
- Rijavec N, Grubic VN. Depression and pain: often together but still a clinical challenge – a review. Psychiatr Danub 2012;24:346–52.
- Van Bilsen H. Cognitive behaviour therapy and management of chronic pain. The Royal New Zealand College of General Practitioners 2001;28(2).
- McGrath PA. Psychological aspects of pain perception. Arch Oral Biol 1994;39 Suppl:55–62.
- Havelka M. O boli. U: Zdravstvena psihologija. Jastrebarsko: Naklada Slap 1998;159–208.
- McGrath PA. The role of situational variables in pain control. Anesth Prog 1983;30:137–46.
- Villemure C, Bushnell MC. Cognitive modulation of pain: how do attention and emotion influence pain processing? Pain 2002;95:195–9.
- Ivanec D. Psihološki čimbenici akutne boli. Suvremena psihologija 2004;7:271–309.
- Bushnell MC, Duncan GH, Hofbauer RK, Ha B, Chen JI, Carrier B. Pain perception: is there a role for primary somatosensory cortex? Proc Natl Acad Sci USA 1999;96:7705–9.
- Miron D, Duncan GH, Bushnell MC. Effects of attention on the intensity and unpleasantness of thermal pain. Pain 1989;39:345–52.
- Eccleston C, Crombez G. Pain demands attention: A cognitive-affective model of the interruptive function of pain. Psychol Bull 1999;125:356–66.
- De Wied M, Verbaten MN. Affective pictures processing, attention, and pain tolerance. Pain 2001;90:163–72.
- Eccleston C. Role of psychology in pain management. Br J Anaesth 2001;87:144–52.
- Carter LE, McNeil DW, Vowles KE i sur. Effects of emotion on pain reports, tolerance and physiology. Pain Res Manag 2002;7:21–30.

17. Main CJ, Watson PJ. Psychological aspects of pain. *Manual therapy* 1999;4:203–15.
18. Rainville P, Bao QV, Chretien P. Pain-related emotions modulate experimental pain perception and autonomic responses. *Pain* 2005;118:306–18.
19. Zillmann D, de Wied M, King-Jablonski C, Jenzowsky S. Drama-induced affect and pain sensitivity. *Psychosom Med* 1996;58:333–41.
20. Petz B. Psihologijski rječnik. Drugo, izmijenjeno i dopunjeno izdanje. Jastrebarsko: Naklada Slap; 2005.
21. Davidson PO, McDougal CE. Personality and pain tolerance measures. *Percept Mot Skills* 1969;28:787–90.
22. Ramirez-Maestre C, Lopez Martinez AE, Zarazaga RE. Personality characteristics as differential variables of the pain experience. *J Behav Med* 2004;27:147–65.
23. Callister LC. Cultural influences on pain perceptions and behaviors. *Home Health Care Management and Practice* 2003;15:207–11.
24. Sheffield D, Biles PL, Orom H, Maixner W, Sheps DS. Race and sex differences in cutaneous pain perception. *Psychosom Med* 2000;62:517–23.
25. Chesterton LS, Barlas P, Foster NE, Baxter GD, Wright CC. Gender differences in pressure pain threshold in healthy humans. *Pain* 2003;101:259–66.
26. Craft RM, Mogil JS, Aloisi AM. Sex differences in pain and analgesia: the role of gonadal hormones. *Eur J Pain* 2004; 8:397–411.
27. Schludermann E, Zubek PJ. Effect of age on pain sensitivity. *Percept Mot Skills* 1962;14:295–301.
28. Von Korff M, Simon G. The relationship between pain and depression. *Br J Psych* 1996;168 Supl 30 :101–8.
29. Wong WS, Chan ST, Fung VB, Fielding R. The differential mediating effects of pain and depression on the physical and mental dimension of quality of life in Hong Kong Chinese adults. *Health Qual Life Outcomes* 2010;8:1.
30. Teh CF, Zaslavsky AM, Reynolds CF, Cleary PD. Effect of Depression Treatment on Chronic Pain Outcomes. *Psychosom Med* 2010;72:61–7.
31. Giesecke T, Gracely RH, Williams DA, Geisser ME, Petzke FW, Clauw DJ. The relationship between depression, clinical pain, and experimental pain in a chronic pain cohort. *Arthritis Rheum* 2005;52:1577–84.
32. Cobo-Realpe BL, Alba-Delgado C, Bravo L, Mico JA, Berrocoso E. Antidepressant Drugs and Pain. Dostupno na: <http://www.intechopen.com/download/get/type/pdfs/id/37609>. Datum pristupa: 11. 3. 2014.
33. Arnow BA, Blasey CM, Lee J i sur. Relationships Among Depression, Chronic Pain, Chronic Disabling Pain, and Medical Costs. *Psychiatr Serv* 2009;60: 344–50.
34. McWilliams LA, Goodwin RD, Cox BJ. Depression and anxiety associated with three pain conditions: results from a nationally representative sample. *Pain* 2004;111:77–83.
35. Smith MT, Perlis ML, Haythornthwaite JA. Suicidal ideation in outpatients with chronic musculoskeletal pain: An exploratory study of the role of sleep onset insomnia and pain intensity. *Clin J Pain* 2004;20:111–8.
36. Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, Jensen TS. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basis Clin Pharmacol Toxicol* 2005;96:399–409.
37. Stanos S. Pain & Depression: Pathology, Prevalence & Treatment. CNC News Special Edition. December 2005.
38. Mallinckrodt CH, Goldstein DJ, Detke MJ i sur. Duloxetine: A new treatment for the emotional and physical symptoms of depression. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2003;5:19–28.
39. Šagud M, Mihaljević-Peješ A, Vuksan-Ćusa B, Brataljenović T. Mehaniizam djelovanja antidepressiva. *Medix* 2013;19:156–9.
40. Kliničke smjernice za liječenje depresivnog poremećaja. *Medix* 2013;19(Supl 1):2–23.
41. Folnegović-Šmalc V, Folnegović Grošić P, Henigsberg N i sur. Farmakoterapija depresija. *Medicus* 2004;13:31–39.
42. Begić D. Kognitivno-bihevioralna terapija depresije. *Medix* 2013;19:171–174.
43. Winterowd C, Beck AT, Gruener D. Cognitive Therapy with Chronic Pain Patients. New York: Springer Publishing Company; 2003.
44. Morley S, Eccleston C, Williams A. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of cognitive behaviour therapy and behaviour therapy for chronic pain in adults, excluding headache. *Pain* 1999;80:1–13.
45. Castro MM, Daltro C, Kraychete C, Lopes J. The cognitive behavioral therapy causes an improvement in quality of life in patients with chronic musculoskeletal pain. *Arq Neuropsiquiatr* 2012;70:864–8.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Josipa Ivanušić dr. med., specijalist psihijatar
 J. Huttlera 4
 31000 Osijek
 e-mail: ivanusic.josipa@kbo.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

17. 12. 2013.

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

26. 2. 2014.



Multimodalni/multidisciplinarni pristup u liječenju boli

Multimodal/Multidisciplinary Approach to the Treatment of Pain

MARKO JUKIĆ

KBC Split, 21000 Split, Spinčićeve 1

SAŽETAK Učinkovito liječenje akutne i kronične boli najčešće zahtijeva multimodalni i multidisciplinarni/interprofesionalni pristup liječenju. Multimodalno liječenje boli uključuje farmakoterapiju, fizikalnu terapiju, invazivne i minimalnoinvazivne postupke liječenja, komplementarne metode liječenja boli te kognitivno-bihevioralnu terapiju. Multidisciplinarni pristup uključuje više različitih stručnjaka (liječnika različitih profila, ljekarnika, medicinskih sestara, kliničkih psihologa, socijalnih radnika, zdravstvenih i radnih terapeuta). Liječenje se provodi u klinikama za liječenje boli, multidisciplinarnim centrima i multidisciplinarnim klinikama za liječenje boli. Multidisciplinarni centri i klinike bave se i znanstvenom djelatnošću, dok se ambulante (klinike) za liječenje boli primarno ne bave istraživačkom djelatnošću. Osoblje koje radi u klinikama, multidisciplinarnim centrima i ambulantomama dodatno je educirano za liječenje boli i ima nacionalnu licenciju za rad. Osoblje multidisciplinarnih centara i klinika za bol rutinski prikuplja podatke o uzrocima boli, kliničkoj slici, načinima liječenja boli, psihološkim karakteristikama i socijalnom statusu bolesnika. Rutinsko je praćenje važno za evaluaciju dijagnostike i terapije boli te donošenje smjernica u pogledu uzroka i liječenja boli. Da bi se postigao cilj: ublažavanje boli, poboljšanje kvalitete života i radne sposobnosti, treba organizirati edukaciju o boli na više razina: prijediplomskoj, poslijediplomskoj nastavi i poslijedoktorskim studijima. Osoblje u ambulantomama primarne zdravstvene skrbi, klinikama za liječenje boli i centrima za liječenje boli mora se pri svom radu i istraživanju pridržavati najviših profesionalnih i etičkih standarda.

KLJUČNE RIJEČI: bol, multidisciplinarni centri/klinike za bol, multimodalno liječenje boli

SUMMARY Effective treatment of acute and chronic pain often requires a multimodal and multi-disciplinary / inter-professional approach. Multimodal pain treatment includes pharmacotherapy, physical therapy, invasive treatment options, complementary methods of pain treatment, and cognitive-behavioural therapy. A multi-disciplinary approach involves a number of different specialists (doctors of various profiles, pharmacists, nurses, clinical psychologists, social workers, health and occupational therapists). The treatment is carried out in general pain treatment clinics, multidisciplinary centres and multidisciplinary pain treatment clinics. Multi-disciplinary centres and clinics also engage in research activities, whereas pain treatment clinics are not primarily concerned with research activities. Staff working in general clinics, multi-disciplinary centres and clinics receive further training in pain treatment and have a national license for this work. The staff employed in multi-disciplinary centres and clinics for pain routinely collect data on the causes of pain, clinical features, pain management options, psychological characteristics and the social status of patients. Routine monitoring is important for the evaluation of diagnostics and the treatment of pain, and also for the adoption of proper guidelines regarding the causes and treatment of pain. To achieve goals, i.e. relieve pain and improve the quality of life and working ability, it is necessary to organize training in pain treatment on multiple levels: undergraduate, postgraduate courses and post-doctoral studies. Staff employed in outpatient clinics for primary health care, pain treatment clinics, and pain treatment centres must adhere to the highest professional and ethical standards.

KEY WORDS: pain, multidisciplinary pain centre/pain clinics, multimodal treatment of pain



Uvod Liječenje boli

Akutna bol mora se liječiti (ublažiti, ukloniti). Važno je da liječenje bude prikladno i pravodobno kako bi se spriječio nastanak kronifikacije boli. Zato je važno da svaki liječnik

zna kako ispravno liječiti akutnu bol. Ako liječnik ne može učinkovito liječiti akutnu bol, dužan je konzultirati se sa specijalistom za bol ili drugim liječnikom koji ima znanje i kliničko iskustvo s liječenjem boli. Za uspješno liječenje akutne poslijeoperacijske boli preporučuje se poseban tim za bol (akutni poslijeoperacijski servis, specijalist za bol –

anestezijolog i medicinske sestre/terapeuti), koji će se skrbiti za bolesnika. Specijalist za bol surađuje s operaterom i drugim stručnjacima (1).

Liječenje kronične boli vrlo je zahtjevno i najčešće traži multimodalni i multidisciplinarni pristup (2, 3). Liječnici i terapeuti moraju se koristiti preporukama/smjernicama pri dijagnosticiranju uzroka i liječenju boli. Međunarodna društva za istraživanje i liječenje boli (International Association for the Study of Pain – IASP, The European Federation of IASP® Chapters – EFIC) te stručna nacionalna društva za liječenje boli daju preporuke i donose smjernice o liječenju karcinomske, mišićno-koštane, visceralne i neuropatske boli, liječenju glavobolja, liječenju fibromialgije i drugih stanja (4 – 7). U suradnji s bolesnikom (katkada s njegovom obitelji) treba postaviti ciljeve liječenja boli. Važno je poznavati povijest bolesti bolesnika, njegov socijalni status i utvrditi koje su zapreke za učinkovito liječenje boli. Za liječenje se rabi farmakološka terapija (analgoantipiretici i nesteroidni analgetici, opioidi i pomoćni lijekovi: antikonvulzivi i antidepressivi). Mora se voditi računa o indikacijama za farmakoterapiju, vremenu provođenja terapije, primijenjenim dozama, štetnim učincima lijekova i interakcijama s drugim lijekovima. Također je važno odrediti koji je način primjene lijeka najprikladniji za bolesnika (preko usta, transdermalno, transmukozno, supkutano, intravenski, epiduralno, subarahnoidalno ili kombinirano).

Pri liječenju treba rabiti i nefarmakološke metode liječenja boli (saslušati bolesnika i razgovarati o njegovoj boli i mogućoj terapiji, fizikalnoj terapiji, psihološkoj i bihevioralnoj terapiji, transkutanoj elektronervnoj stimulaciji (TENS), neurostimulaciji, neuroablativnim tehnikama i ostalome) (8, 9). Pri dijagnostičkim postupcima i liječenju boli sudjeluje više stručnjaka različitih specijalnosti. Važno je imati točnu dijagnozu ili dijagnoze da bi se bolesnik mogao ispravno liječiti. Neurološki pregled i neurološka obrada bolesnika obvezni su, za visceralnu bol nuždan je pregled od jednog ili više specijalista. Za bol u maloj zdjelici može biti potreban pregled od više specijalista: urologa (ginekologa), gastroenterologa, neurologa i ostalih prema potrebi. Svatko pruža medicinsku (zdravstvenu) skrb iz svog djelokruga rada s tim da jedan liječnik mora koordinirati rad više stručnjaka. Timski je rad jako važan i u najvećem broju slučajeva stanje bolesnika traži konzultacije više stručnjaka. Koordinator liječenja (npr. specijalist za bol) usklađuje rad više stručnjaka (liječnika, psihologa, socijalnih radnika, terapeuta), nadgleda liječenje i odabire što je najbolje za bolesnika. Sestrinska uloga, uloga terapeuta neprocjenjiva je i mora biti stručno provedena. Također u proces liječenja treba uključiti obitelj posebno pri liječenju u kući i jedinicama palijativne skrbi. Mora se napomenuti da je dobra komunikacija s bolesnikom (obitelji) od neprocjenjive važnosti za uspješno liječenje kronične (nemaligne ili maligne) boli (2, 10).

Pri liječenju se mora pratiti stanje bolesnika, učinkovitost terapije i na temelju stanja nastaviti ili mijenjati daljnje li-

ječenje ili pak bolesnika uputiti na dodatne dijagnostičke pretrage i konzilijarne preglede.

Najčešća kronična bolna stanja: bol u leđima, artritis, glavobolje, fibromialgija, bol kod maligne bolesti, bol povezana s infekcijom HIV-om te izolirana neuropatska bol zahtijevaju multidisciplinarni pristup boli (dijagnostika i liječenje).

Obavijesti bolesniku o njegovu zdravstvenom stanju, uzrocima boli, mogućnostima liječenja, rizicima i mogućim komplikacijama liječenja te učinkovitosti liječenja obvezne su. Bolesniku treba na prikladan način objasniti da se u određenim situacijama bol ne može potpuno ukloniti nego samo ublažiti i da je smanjenje boli za više od 30% ili poboljšanje radne sposobnosti za 30% učinkovito liječenje. Također bolesniku treba objasniti da uspjeh liječenja ovisi o njemu samome te ga podučiti što treba izbjegavati (npr. podizanje tereta, neke položaje, zatvaranje u sebe), a što mora naučiti i raditi svakodnevno (npr. vježbe). Bolesnika treba podučiti kako će aktivno sudjelovati u svom liječenju i tražiti da naučeno primjenjuje.

Važno je aktivno uključiti bolesnika u program olakšanja boli. Pri liječenju se vodi računa o boli, ali i o cjelokupnoj osobi. Pri terapiji se osim farmakološke i fizikalne terapije rabe komplementarne metode liječenja (npr. akupunktura), kirurško liječenje, masaža, psihološka potpora, meditacija i tehnike opuštanja (biofeedback), katkada hipnoza (4, 9).

Pristup bolesniku mora biti individualan pa se prilagođava specifičnim potrebama bolesnika, okolnostima i njegovim željama. Kada liječnik obiteljske medicine (primarne zdravstvene zaštite) ne može učinkovito liječiti bol, uputit će bolesnika u kliniku za liječenje boli (ambulantu), bolnicu ili specijaliziranu ustanovu koja se bavi dijagnostikom i liječenjem boli. Ako se radi o specifičnoj boli, bolesnika treba uputiti u kliniku koja se specijalno bavi time (npr. ambulanta za glavobolje, neuropatsku bol).

Biopsihosocijalni model liječenja boli

Bolesnik treba naučiti živjeti s kroničnom boli, poticati osjećaj korisnosti u društvu te izbjegavanje izolacije od sredine u kojoj živi i radi. Bolesniku treba objasniti dijagnozu, zdravstveno stanje i mogućnosti liječenja tako da on prihvati svoju dijagnozu, da se usredotoči na sebe, svoje socijalne i radne aktivnosti. Kao primjer može se navesti program multidisciplinarnog liječenja boli kod kronične mišićno-koštane boli koji uključuje fizičku aktivnost s postupnim pojačavanjem intenziteta, što dovodi do poboljšanja psihološke i socijalne prilagodbe te do smanjenja ovisnosti o lijekovima i o drugoj pomoći. Bihevioralno liječenje, odnosno različite intervencije temeljene na učenju i promjeni ponašanja, sve s ciljem pronalaženja optimalne strategije prihvaćanja bolesti i boli, mogu biti učinkovite. Strategija prihvaćanja boli uključuje treninge relaksacije, doziranje aktivnosti, tehnike odvlačenja pozornosti, kognitivno restrukturiranje i rješavanje problema (8, 9).

Metode

Pregledane su preporuke IASP-a i EFIC-a te pojedini članci koji se bave multimodalnim i multidisciplinarnim pristupom liječenju boli (2, 10–17).

Rezultati

Preporuke IASP-a, EFIC-a, nacionalnih društava za liječenje boli mogu se definirati ovako:

Medustrukovni pristup boli

1. interdisciplinarni pristup boli – uloga različitih medicinskih i nemedicinskih struka
2. zdravstvene jedinice za bol: klinike (ambulante) za bol i centri za bol – uloga i zadatci
3. jedinice palijativne skrbi i hospicij – liječenje boli u jedinicama palijativne skrbi
4. uloga ljekarnika pri odabiru analgetika u ručnoj prodaji, edukacija bolesnika, kontrola potrošnje analgetika, istraživačka djelatnost u suradnji s multidisciplinarnim centrima/klinikama
5. uloga Svjetske zdravstvene organizacije, Međunarodnog odbora za kontrolu uporabe narkotika te drugih država ili organizacija koje istražuju i donose smjernice za kontrolu boli.

Multimodalni i medustrukovni pristup liječenju boli

1. uloga svake profesije (liječnika, ljekarnika, psihologa, sociologa, terapeuta) pri liječenju boli
2. jedinstven doprinos sestrinstva pri komunikaciji s bolesnikom, primjeni terapije, vođenju medicinske dokumentacije, obavještavanju bolesnika
3. bolesnik i obitelj članovi su tima za liječenje boli (edukacija bolesnika i obitelji)
4. palijativna skrb, uključujući i hospicij, njega u kući i dugotrajna skrb za ublažavanje boli
5. integracija i koordinacija skrbi; planiranje liječenja
6. edukacija pučanstva, promicanje zdravog načina života te edukacija bolesnika kako će živjeti s kroničnom boli (npr. bol u leđima).

Tko sve sudjeluje pri dijagnostici i liječenju boli?

Liječnici primarne zdravstvene zaštite i liječnici specijalisti različitih specijalnosti sudjeluju u dijagnostici i liječenju boli. Pri dijagnostici i liječenju najčešće sudjeluju neurolozi, fizijatri, rendgenolozi, anesteziolozi i neurokirurzi. Dijagnostičko-terapijski postupak bit će najučinkovitiji ako se postupa prema stručnim smjernicama i zato se preporučuje donijeti stručne nacionalne smjernice. Prema potrebi još sudjeluju: internisti, kirurzi, ginekolozi, urolozi, onkolozi, pedijatri i psihijatri. Važna je suradnja liječnika koji sudjeluju u dijagnostici i liječenju da bi se skratilo vrijeme postavljanja točne dijagnoze, da bi se izbjegle nepotrebne pretrage, postiglo učinkovitije liječenje i smanjili troškovi. Također je nužna suradnja liječnika s medicinskim sestrama i terapeutima (fizioterapeutima i radnim terapeutima), psiholozima, a katkada i sa socijalnom službom.

Edukacija

Radna skupina IASP-a priznaje da ne postoje jedinstveni specifični programi osposobljavanja liječnika i drugih stručnjaka za liječenje boli. Preporučuje se da svaka država organizira dodatnu edukaciju o boli (otkrivanje uzroka i liječenja boli). Preporuke su da se edukacija o boli organizira na različitim razinama: prijediplomskoj i poslijediplomskoj nastavi te postdoktorskim studijima. Edukacija obuhvaća teoretske i praktične aspekte otkrivanja uzroka te mogućnosti liječenja boli. IASP propisuje različite kurikule za sve profesionalce (liječnike, ljekarnike, kliničke psihologe, medicinske i radne terapeute). Za svaku profesiju propisan je drugačiji program (opseg i trajanje edukacije). Program kurikula načelno obuhvaća: opis neuroanatomije i neurofiziologije boli, patogenezu boli, klasifikaciju bolnih sindroma, komorbiditetna stanja pri boli, mjerenje intenziteta boli, metode liječenja boli (farmakološke, fizikalne medicine, intervencijske, psihološke), farmakologiju analgetika, farmakoterapiju boli, zlouporabu opioida i drugih lijekova, komunikaciju s bolesnikom, psihološke i bihevioralne metode liječenja, epidemiološke studije i vođenje dokumentacije, istraživanje boli (bazična i klinička istraživanja), objašnjenje uloge pojedinog profesionalca u multiprofesionalnom timu (ili pojedinačno), primjenu etičkih načela pri istraživanju i liječenju boli (11, 18, 19, 20).

Specijalisti za bol

Specijalisti za bol su liječnici koji su posebno educirani za dijagnostiku i liječenje boli. Najčešće su posebno educirani specijalisti anesteziolozi, neurolozi i neurokirurzi. Međutim, specijalisti za bol mogu biti i specijalisti drugih specijalnosti (npr. ortopedi, fizijatri, pedijatri, onkolozi) ako su uspješno završili dodatnu edukaciju o boli (teoretska i praktična nastava o uzrocima i liječenju boli). Specijalisti za bol su vođe stručnih timova ili koordinatori u centrima ili klinikama za bol.

Specijalisti za bol će uz rad u timu centra surađivati s liječnicima primarne zdravstvene zaštite, specijalistima, terapeutima, kliničkim psiholozima i ostalima koji nisu članovi tima, a aktivno rade na prevenciji i liječenju boli. Također će specijalisti za bol biti uključeni u nastavnu i istraživačku djelatnost u pogledu boli.

Redoviti sastanci specijalista za bol i stručnjaka koji sudjeluju u dijagnostici i liječenju različitih vrsta boli omogućit će donošenje preporuka/smjernica za dijagnostiku i liječenje boli te procjenu učinkovitosti dijagnostike i liječenja boli. Analize prikupljenih podataka omogućit će doradu, izmjenju ili donošenje novih smjernica i time će se poboljšati svrhotnost dijagnostike i učinkovitost liječenja boli (2).

Zdravstvene jedinice za liječenje boli

1. Klinika za bol (engl. Pain clinic – ambulanta za liječenje boli) zdravstvena je jedinica koja se bavi liječenjem bolesnika s akutnom i kroničnom boli. Ambulanta ima zdravstveni tim koji čine liječnik specijalist i medicinska sestra/terape-

ut. U ambulanti se mogu prikupljati podatci o uzrocima, kliničkoj slici, simptomima, primijenjenim lijekovima, učinkovitosti terapije, socijalnom statusu i ostalo. Mogu se raditi istraživanja na nižoj razini ako to prilike dopuštaju. Ambulanta surađuje s nastavnim i istraživačkim ustanovama.

2. Multidisciplinarni centar boli (MCB) – jedinica je na višoj razini zdravstvene skrbi. Odlikuje se širokim rasponom skrbi za bolesnika koju provodi educirano kliničko osoblje. MCB provodi znanstvenoistraživačke postupke otkrivanja uzroka boli, kliničkih manifestacija bolnih stanja i učinkovitosti primijenjene terapije. MCB treba surađivati s drugim istraživačkim ustanovama (znanstvenim institutima, fakultetima, sveučilišnim bolnicama, klinikama za bol). Centar ima prostorne, tehničke i kadrovske uvjete za utvrđivanje uzroka boli, dijagnostičke i terapijske postupke. Centar ima široku lepezu zdravstvenih stručnjaka (liječnici različitih specijalnosti, medicinske sestre, fizioterapeuti) i nezdravstvenih stručnjaka koji su posebno educirani za pružanje potpore u zdravstvu (klinički psiholozi, socijalni radnici, radni terapeuti, stručni savjetnici i ostali). Stručnjaci unutar centra rade timski i pružaju maksimum skrbi bolesniku svatko iz svoga djelokruga rada. Osoblje mora biti stručno, dobro educirano o dijagnostici i liječenju boli (treba imati nacionalnu licenciju za rad).

Rukovoditelj centra mora biti stručna osoba s posebnom edukacijom o boli i s kliničkim iskustvom. On organizira i nadgleda rad centra. Rukovoditelj može biti i menadžer, ali u tom slučaju mora imati pomoćnika za stručna medicinska pitanja (specijalist za liječenje boli).

Liječenje boli treba imati za cilj ublažavanje boli i poboljšanje bolesnikovih funkcija te poboljšanje kvalitete života (poboljšanje fizičke aktivnosti, psihičkog stanja, a time i socijalnog statusa bolesnika). Osoblje centra mora rutinski prikupljati podatke o uzrocima boli, kliničkoj slici (vrsti i intenzitetu boli, fizičkim aktivnostima, radnoj sposobnosti i psihološkom statusu), načinima liječenja boli, psihološkim karakteristikama i socijalnom statusu bolesnika. Rutinsko je praćenje važno za evaluaciju dijagnostike i terapije boli te donošenje smjernica o uzroku i liječenju boli.

Poželjne osobine multidisciplinarnih centara za bol

1. Multidisciplinarni centar za bol (MCB) mora imati stručno osoblje sposobno za procjenu i liječenje boli. Moraju se obuhvatiti stručnomedicinski, psihološki i društveni te gospodarski aspekti liječenja boli. Osoblje centra čine: liječnici različitih specijalnosti, medicinske sestre, psiholog, fizikalni terapeuti, radni terapeuti, socijalni radnik i bilo koji drugi stručni savjetnici u zdravstvu koji mogu dati doprinos brizi za bolesnika (postavljanje dijagnoze i liječenje).
2. U multidisciplinarnom centru za bol trebaju biti najmanje tri liječnika različite specijalnosti. Jedan od liječnika treba biti psihijatar ili klinički psiholog. U centru se

mora procijeniti fizičko i psihosocijalno stanje bolesnika.

3. Profesionalci zdravstvene skrbi trebaju međusobno komunicirati na redovitoj osnovi i posebno u nekim kliničkim slučajevima koji zahtijevaju timski rad više stručnjaka.
4. Direktor centra ili koordinator u centru (kada direktor nije stručna osoba za bol) koordinirat će rad više medicinskih i nemedicinskih stručnjaka u centru.
5. MCB treba ponuditi dijagnostičke i terapijske usluge koje uključuju lijekove za liječenje boli i drugih komorbiditetnih stanja, uputnice za odgovarajuće medicinske konzultacije, pregled povijesti bolesti i dijagnostičkih testova, fizikalni pregled, psihološku procjenu i liječenje, fizikalnu terapiju, stručnu procjenu i savjetovanje.
6. MCB treba imati prostor za stacionarne i ambulantne usluge i odgovarajuće osoblje za istraživanje, dijagnostiku i liječenje boli.
7. MCB treba liječiti sve vrste boli (akutnu, kroničnu, nemalignu i malignu).
8. MCB treba provoditi prihvaćene protokole liječenja i voditi evidenciju o svojim pacijentima tako da se može procijeniti pojedini ishod liječenja i ukupna učinkovitost provedenog programa.
9. Svi zdravstveni radnici centra trebaju imati odgovarajuću edukaciju i državnu licenciju za posao koji rade.
10. Centar bi trebao biti dio obrazovne (npr. fakultet) ili istraživačke ustanove (npr. institut) ili usko povezan s tim ustanovama. Djelatnici centra sudjeluju u znanstvenoistraživačkoj djelatnosti te u edukaciji studenata, liječnika i ostalih koji sudjeluju u istraživanjima, dijagnostici i liječenju boli (2).

Multidisciplinarne klinike za bol (ambulante) – (MKB) niža su razina skrbi od multidisciplinarnih centara boli jer je opseg znanstvenih istraživanja i nastavnih aktivnosti na nižoj razini. Osoblje klinike čine osposobljeni kliničari različitih specijalnosti te terapeuti za liječenje boli. Multidisciplinarne klinike za bol trebaju obavljati dijagnostičke i terapijske postupke ambulantno ili stacionarno. Razlika od MCB-a je u tome što ordinacije nemaju znanstvenike za bazično istraživanje uzroka boli i metoda liječenja boli. Stručnjaci klinike surađuju s nastavno-znanstvenim ustanovama. Ordinacija mora imati svoga stručnog voditelja koji koordinira rad, vodi računa o radu klinike te poboljšanju skrbi za bolesnika.

Poželjne osobine multidisciplinarnih klinika za bol (multidisciplinarne ordinacije za liječenje boli) (2, 10)

1. Multidisciplinarna klinika za bol (MKB) treba imati najmanje tri medicinska specijalista. Ako jedan od specijalista nije psihijatar, mora biti barem klinički psiholog.
2. Zdravstveno osoblje u klinici mora redovito komunicirati (stručni sastanci, prikazi slučajeva, edukacija), a po-

sebno u pojedinim specifičnim, teškim kliničkim slučajevima i pri provođenju programa liječenja boli.

3. Rukovoditelj klinike je direktor koji je odgovoran za praćenje rada klinike i koji koordinira rad unutar klinike. Ako direktor nije stručna osoba, tada ima pomoćnika stručnog koordinatora koji prati i usklađuje pružanje zdravstvene skrbi.
4. Klinika za bol mora imati prikladan prostor za pružanje dijagnostičkih i terapijskih usluga te stručno osoblje za obavljanje svoje djelatnosti.
5. Klinika za bol treba voditi evidenciju o svojim pacijentima tako da može procijeniti pojedine ishode liječenja i procijeniti ukupnu učinkovitost programa liječenja.
6. Zdravstveni radnici moraju proći edukaciju o boli i biti osposobljeni za pružanje odgovarajućih usluga. Trebaju imati odgovarajuću licenciju.

Posebne klinike (ambulante) za liječenje boli

To su specijalizirane ambulante za liječenje pojedinih kroničnih bolnih stanja, npr. glavobolje, karcinomska bol, križbolje i vratobolje. Bave se dijagnostikom i terapijom nekoga bolnog stanja. U ambulantama se mogu provoditi istraživanja, ali to nije primarni zadatak ambulante za liječenje nekoga kroničnog bolnog stanja. U ambulantama rade specijalisti/supspecijalisti i njihovi pomoćnici. Svi su dodatno educirani za dijagnostiku i liječenje nekog entiteta. Važno je napomenuti da klinika treba u nazivu naznačiti čime se posebno bavi, npr. Klinika za liječenje glavobolja, Klinika za neuropatsku bol.

Modalitetno orijentirana ambulanta

U ovim ambulantama pruža se ciljana vrsta liječenja. Valja naglasiti da nema sveobuhvatne procjene stanja i liječenja (to je prije učinjeno u centru ili klinici), nego se liječi jedan entitet, stanje, npr. blokada živaca, transkutana elektonerвна stimulacija (TENS), akupunktura, biofeedback klinika. Ne radi se o multidisciplinarnom radu, već o ciljanome terapijskom postupku.

Rasprava

Učinkovito liječenje boli jedno je od ljudskih prava te nacionalni zdravstveni sustav mora pružiti bolesnicima svu potrebnu skrb u skladu s mogućnostima države (21). Zdravstveni resursi razlikuju se od države do države ovisno o bruto nacionalnom dohotku i nacionalnom pristupu zdravlju građana. Neke bi države mogle pružiti viši standard zdravstvene skrbi s obzirom na svoje mogućnosti (npr. SAD). S druge strane, neke siromašne države pružaju viši standard zdravstvene skrbi s obzirom na svoje gospodarske mogućnosti (npr. Kuba). Nažalost, u siromašnim državama raspoloživost je liječnika i dostupnost analgetika ograničena. Ni u gospodarski srednje razvijenim državama nema specijalista za bol pa je liječenje boli nedostatno. Svaka zemlja dužna je

pružiti najvišu razinu zdravstvene skrbi u skladu sa svojim mogućnostima. U gospodarski razvijenim državama gdje postoje materijalne i kadrovske mogućnosti pristup liječenju kronične boli mora biti organiziran, multidisciplinarni i multimodalni. Organizirani pristup podrazumijeva: klinike (ambulante) za liječenje boli, multidisciplinarnu kliniku i centre za dijagnostiku i liječenje boli (21 - 25). Za lakše snalaženje zdravstvenih radnika i pacijenata treba u samom nazivu klinike, centra naznačiti čime se bavi (npr. Klinika za glavobolje, bolesti kralježnice, neuropatsku bol).

IASP i EFIC potiču razmjenu informacija i istraživanje u različitim sredinama te učinkovitije liječenje boli. Istražuju se uzroci nastanka boli, klinička slika, učinkovitost primijenjene terapije, radna sposobnost, mogućnosti liječenja, gospodarski učinci liječenja (troškovi liječenja, gubitak radnih dana i ostalo) (26, 27). IASP donosi smjernice o dijagnostici i liječenju boli te preporučuje njihovu primjenu.

Multidisciplinarni pristup dijagnostici i liječenju boli najbolja je metoda zdravstvene skrbi za bolesnika s kroničnom boli. Važno je napomenuti da nije svakom bolesniku potreban multidisciplinarni tim za liječenje boli. Multidisciplinarni tim nije potrebno opterećivati slučajevima koje može uspješno liječiti liječnik primarne zdravstvene zaštite jer se na taj način povećava lista čekanja i troškovi liječenja.

Liječenje boli u praksi

Bol je univerzalni fenomen. Nastaje nakon oštećenja tkiva, živca, ali može biti i bez dokazanoga patološkog nalaza. Sposobnost za kontrolu boli dramatično je poboljšana tijekom godina zahvaljujući napretku medicine, priznanju prava na liječenje boli, boljem pristupu dijagnostici i liječenju kronične boli (28). Milijuni ljudi oboljelih od raka, HIV-a / AIDS-a, mišićno-koštanih disfunkcija uspješno su liječeni od akutne i kronične boli. Osim toga milijuni ljudi u svijetu pate od kronične boli jer nedostaje liječnika, lijekova i ustanova za liječenje boli. Loše gospodarske prilike ne omogućavaju bolju skrb bolesniku s boli. Dodatne teškoće liječenju kronične boli pravi komorbiditet: neaktivnost, stanje depresije, teškoće pri spavanju, zlouporaba lijekova, radna i druga nesposobnost, katastrofičnost, vjerovanje u pogrešne obavijesti od prijatelja, rođaka, javnih medija te neprikladno vjerovanje o tijelu (22). Liječenje kronične boli u svijetu nije na odgovarajućoj razini, nacionalne zdravstvene politike nisu boli posvetile dostatnu pozornost, nedostatna je edukacija profesionalaca o boli i nema jedinica (klinika, centara) za bol. Zbog navedenoga je IASP u rujnu 2010. godine na 13. svjetskom kongresu o boli u Montrealu promovirao Montrealsku deklaraciju. Cilj je bio upozoriti zdravstvene profesionalce i vlade da je liječenje boli nedostatno i da zdravstvene politike država moraju poduzeti mjere da se to promijeni nabolje. Deklaracija je naglasila da liječenje boli spada u temeljna ljudska prava i da svatko ima pravo na ublažavanje, liječenje boli i ublažavanje patnje (21).

TABLICA 1. Broj stanovnika koji gravitira multidisciplinarnoj klinici u pojedinim državama

Država	Broj stanovnika (milijuni)	Broj multidisciplinarnih klinika	Državne (javne) klinike	Privatne klinike	Broj stanovnika/klinika
Belgija	11	9	9	postoje	1,222.222
Danska	5,6	10	5	5	560.000
Engleska i Vels	56	138	138	postoje	405.797
Francuska	65	81	78	3	802.469
Nizozemska	17	7	0	7	2,438.571
Španjolska	46	6	6	0	7,666.666
Švedska	9,5	28	25	34 – 5	339.285
Izrael	8	11	8	3	727.000
Kanada	35	203	122	81	172.413
SAD (bez VHA)*	292	90	0	90	3,244.444
SAD – VHA	21,8	59	59	0	369.491

*VHA = VETERANS HEALTH ADMINISTRATION
IZVOR PODATAKA: PAIN CLINICAL UPDATES (27)

Pionir multidisciplinarnog pristupa liječenju boli bio je američki liječnik John Bonica sredinom 20. stoljeća. Njegov vizije o multidisciplinarnom pristupu boli postale su stvarnost i svakodnevna praksa na nižoj ili višoj razini ovisno o mogućnostima (23–26). Zanimljiv je podatak iz SAD-a gdje je prije više od 10 godina bilo 1000 programa multidisciplinarnog pristupa boli, a danas ih ima manje od 150!?! Ovaj podatak tumači se kao američki pristup liječenju (filozofija profita). Na jedan multidisciplinarni program liječenja boli dolazi 670.000 stanovnika SAD-a koji pate od kronične boli. Podatak da se u SAD-u propisuje više od 80% opioida izdanih na recept u svijetu (SAD čini samo 4,6% svjetskog stanovništva) traži ozbiljnu analizu rada liječnika i zdravstvenog sustava u cjelini (27).

Prema objavljenim podacima IASP-a mogućnosti su liječenja u multidisciplinarnim klinikama ograničene, kreću se od 339.000 do 7,6 milijuna stanovnika na jednu multidisciplinarnu kliniku (tablica 1.). Objavljeni podatci nisu potpuni jer na upit IASP-a neki nisu odgovorili i nije izvršena stroga provjera prikupljenih podataka. Međutim, prikupljeni podatci mogu poslužiti za dobivanje uvida o liječenju u multidisciplinarnim klinikama u razvijenim zemljama svijeta (27). U Europi svaki peti stanovnik pati od kronične boli (19% populacije), to znači da 100 milijuna stanovnika u Europskoj zajednici pati od kronične boli. Predsjednik Europske federacije IASP-a (EFIC) profesor Hans G. Kress izjavio je da se procjenjuje gubitak od približno 500 milijuna radnih dana svake godine u EU-u. Učinci na gospodarstvo EU-a jesu gubitci oko 34 milijardi eura (29–32). Samo 2% pacijenata s boli u Europi liječe specijalisti za bol.

Procjene izdataka za liječenje pojedinih bolnih stanja vrlo

su visoke pa liječenje nije dostupno stanovnicima država s niskim standardom. Procjena izdataka (Nizozemska, godine 2002.) za liječenje jednog bolesnika s kroničnom boli leđa jest 1104 eura na godinu (33).

U zemljama gdje je to moguće preporuka je da centri ili klinike zadovoljavaju potrebe pojedinih dobnih skupina ili kliničkih entiteta (npr. bol kod djece, bol kod starijih osoba, bol kod kronične maligne bolesti). Osoblje mora imati međunarodnu ili državnu licenciju za djelatnost kojom se bavi (dodatnu edukaciju o liječenju boli).

Osoblje u ambulancama primarne zdravstvene skrbi, klinikama za liječenje boli i centrima za liječenje boli mora se pri svom radu i istraživanju pridržavati najviših etičkih i profesionalnih standarda pri liječenju. Oslobođanje od boli temeljno je ljudsko pravo. Liječenje opioidima također je ljudsko pravo, ali se pri liječenju opioidima mora voditi računa o fizičkoj i psihološkoj ovisnosti, razvoju tolerancije i nuspojavama opioida. Liječenje bolesnika u terminalnim stadijima bolesti mora se provoditi pažljivo da ne dođe do smrtnoga ishoda. Eutanazija etički nije prihvatljiva ni u terminalnim stanjima. Ublažavanje boli u tim stanjima mora biti pažljivo izvedeno (nužno je kliničko iskustvo). Valja napomenuti da je moguć nastanak učinka dvostrukog djelovanja, ali to se ne smatra eutanazijom jer nema namjere.

ZAKLJUČCI

Liječenje kronične boli složeno je i zahtijeva multimodalni pristup jer se samo jednom terapijom najčešće ne može postići učinkovito liječenje. Da bi liječenje bilo učinkovito,

istodobno se mogu primijeniti: farmakoterapija, metode fizikalne medicine, komplementarne i psihološke metode liječenja. Pristup bolesniku je individualan i obuhvaća zdravstvene, socijalne i psihološke osobitosti. Preporuke za liječenje boli načelne su i služe kao orijentacija pri liječenju. Liječenje boli zahtijeva multidisciplinarni pristup u kojem sudjeluju liječnici-kliničari različitih specijalnosti (neurolozi, fizijatri, anesteziolozi, neurokirurzi i ostali), klinički psiholozi, terapeuti različitih profila i istraživači.

Radi učinkovitijeg liječenja boli liječenje se provodi preko

specijaliziranih ustanova, jedinica: klinike za bol (ambulan-te za liječenje boli), specijalizirane klinike za liječenje boli (npr. za glavobolju, neuropatsku bol, karcinomsku bol, pali-jativnu skrb), multidisciplinarne klinike za liječenje boli (usko surađuju specijalisti koji su posebno educirani za liječenje boli), multidisciplinarni centri za liječenje boli (bave se istraživanjem, dijagnostikom i terapijom boli).

Na svim razinama liječenja boli poštuju se visokostručni pristupi liječenju boli i etička načela pri istraživanju i liječenju boli.

LITERATURA

- American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology* 2012;116:248–73.
- Okifuji A, Turk DC. Philosophy and efficacy of multidisciplinary approach to chronic pain management. *J Anesth* 1998;12:142–152.
- Scascighini L, Toma V, Dober-Spielmann S, Sprott H. Multidisciplinary treatment for chronic pain: a systematic review of interventions and outcomes. *Rheumatology* 2008;47:670–8.
- IASP Scientific Program Committee. Pain 2010: an updated review Refresher Course Syllabus. IASP press Editor: Jeffrey Mogil. Dostupno na: <http://issuu.com/iasp/docs/rc10-pain2010>. Datum pristupa: 20. 2. 2014.
- IASP Scientific Program Committee. Pain 2012: Refresher Courses, 14th World Congress on Pain. IASP press Editor: Irene Tracey. Dostupno na: <http://issuu.com/iasp/docs/rc12-pain2012>. Datum pristupa: 20. 2. 2014.
- Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG i sur. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *J Pain* 2009;10:113–30.
- American Academy of neurology Clinical Practice Guideline Process Manual 2011 Edition. Dostupno na: <http://tools.aan.com/globals/axon/assets/9023.pdf>. Datum pristupa: 20. 2. 2014.
- Golden BA. A multidisciplinary approach to nonpharmacologic pain management. *J Am Osteopath Assoc* 2002;102 Suppl 3:S1–5.
- Tan G, Alvarez JA, Jensen MP. Complementary and alternative medicine approaches to pain management. *J Clin Psychol* 2006;62:1419–31.
- International Association for the Study of Pain. Recommendations for pain treatment services. Seattle: IASP; 2009. Dostupno na: <http://issuu.com/iasp/docs/n12-mechanisms>. Datum pristupa: 20. 2. 2014.
- Core Curriculum for Professional Education in Pain, edited by J. Edmond Charlton, IASP Press, Seattle: IASP Press; 2005. (3. izd.).
- IASP, Task Force on Guidelines for Desirable Characteristics for Pain Treatment Facilities, IASP. Desirable characteristics for pain treatment facilities. Dostupno na: <http://www.britishpainsociety.org/CSAG%20appendix%20b-d.pdf>. Datum pristupa: 20. 2. 2014.
- Pharmacy Curriculum. Dostupno na: <http://www.ashp.org/DocLibrary/MemberCenter/SHACCP/MCM08-Pain-Management-Workshop-Final-Handout.aspx>. Datum pristupa: 20. 2. 2014.
- Barr B, Low H, Howkins E. Interprofessional education in pre-registration courses: a CAIPE Guide for Commissioners and Regulators of Education. London: United Kingdom Centre for the Advancement of Interprofessional Education 2012.
- World Health Organization Framework for Action on Interprofessional Education and Collaborative Practice. Dostupno na: http://www.who.int/hrh/resources/framework_action/en/. Datum pristupa: 20. 2. 2014.
- British Pain Society Educational Special Interest Group. Survey of undergraduate curricula. Dostupno na: www.britishpainsociety.org/members_sig_edu_short_report_survey.pdf. Datum pristupa: 20.02.2014.
- Watt-Watson J, McGillion M, Hunter J i sur. A survey of prelicensure pain curricula in health science faculties in Canadian universities. *Pain Res Manag* 2009;14:439–44.
- Council for International Organizations of Medical Sciences, Proposed International Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects, 1982.
- World Medical Association, Declaration of Helsinki: Recommendations Guiding Doctors in Clinical Research, 1964, revised edition, Tokyo, 1975.
- World Medical Association, Declaration of Lisbon: The Rights of a Patient, 1981.
- International Association for the Study of Pain. „Declaration that Access to Pain Management is a Fundamental Human Right.“ 2010. Dostupno na: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/15360288.2010.547560>. Datum pristupa: 20. 2. 2014.
- Loeser JD. The Multidisciplinary Pain Center: Treating Comorbidities. U: Giamberardino MA, Jensen TS, ur. Pain comorbidities : understanding and treating the complex patient. Seattle: IASP Press 2012:375–86
- Jeffery MM, Butler M, Stark A, Kane RL. Multidisciplinary pain programs for chronic noncancer pain. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2011.
- Walseth Hara K, Borchgrevink P. National guidelines for evaluating pain: patients' legal right to prioritised health care at multidisciplinary pain clinics in Norway implemented 2009. *Scand J Pain* 2010;1:60–3.
- Walsh NE, Brooks P, Hazes JM i sur. Bone and Joint Decade Task Force for Standards of Care for Acute and Chronic Musculoskeletal Pain. Standards of care for acute and chronic musculoskeletal pain: the Bone and Joint Decade (2000–2010). *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89:1830–45.
- Turk DC, Swanson K. Efficacy and cost-effectiveness treatment for chronic pain: an analysis and evidence-based synthesis. U: Schatman ME, Campbell A, ur. Chronic pain management: guidelines for multidisciplinary program development. New York: Informa Healthcare; 2007:15–38.

27. IASP, Interdisciplinary Chronic Pain Management: International perspectives 2012;20(7).
28. Burnham R, Day J, Dudley W. Multidisciplinary chronic pain management in a rural Canadian setting. *Can J Rural Med* 2010;15:7-13.
29. Reid JK, Harker J, Bala MM i sur. Epidemiology of non-cancer pain in Europe, *Current Medical Research and Opinion* 2011. Dostupno na: <https://lirias.kuleuven.be/bitstream/123456789/300711/1/pain.pdf>. Datum pristupa: 20. 2. 2014.
30. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006;10:287-333.
31. European Pain Network: The EPN manifesto. Dostupno na: <http://www.epgonline.org/documents/mundipharma/Pain%20Manifesto%20PRINT%20%284%29.pdf>. Datum pristupa: 20. 2. 2014.
32. Breivik H, Cherny N, Collett B. i sur. Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Ann Oncol* 2009;20:1420-33.
33. Economic burden of chronic pain across Europe. Dostupno na: <http://www.paineurope.com/articles/economic-burden-of-chronic-pain-across-europe>. Datum pristupa: 20. 2. 2014.

**ADRESA ZA DOPIŠIVANJE:**

Doc. dr. sc. Marko Jukić, dr. med.
KBC Split
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje
21000 Split, Spinčićevo 1

PRIMLJENO/RECEIVED:

11. 11. 2013.

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

20. 2. 2014.



Farmakokinetika i farmakodinamika analgetika

Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Analgesics

SUZANA MIMICA MATANOVIĆ

KBC Osijek, 31000 Osijek, Huttlerova 4

SAŽETAK Dvije su glavne skupine analgetika: neopioidni i opioidni. Neopioidne analgetike dijelimo na nesteroidne protuupalne lijekove, unutar kojih posebnu kategoriju čine salicilati i selektivni inhibitori ciklooksigenaze 2 te na druge neopioidne analgetike, poput paracetamola i metamizola. Opioidne analgetike dijelimo na snažne agoniste, blage do umjerene agoniste, opioide s miješanim učinkom na receptore te na ostale opioide (poput tramadola). Osim ovih lijekova u radu su prikazani i najvažniji „pomoćni“ lijekovi za liječenje određenih vrsta boli, poput nekih antidepresiva i antiepileptika. Prikazana su zajednička farmakodinamska i farmakokinetička svojstva nesteroidnih protuupalnih lijekova, ali i specifičnosti pojedinih predstavnika, s naglaskom na najnovije spoznaje o kardiovaskularnoj toksičnosti. U skupini opioidnih analgetika opisana su zajednička farmakodinamska i farmakokinetička svojstva te specifičnosti pojedinih lijekova koji se nalaze na našem tržištu, uključujući i transdermalne pripravke. Pri odluci o primjeni vrste analgetika važno je procijeniti o kakvoj je vrsti boli riječ, ali je ključno i uzeti u obzir druge čimbenike koji mogu modificirati odgovor na lijek: npr. oštećenje bubrežne ili jetrene funkcije, dob, kronične bolesti, polimorfizam gena koji sudjeluju u metabolizmu, interakcije lijekova itd. Dobro poznavanje farmakologije lijekova omogućuje kvalitetnu procjenu koristi i rizika tijekom njihove primjene.

KLJUČNE RIJEČI: farmakodinamika, farmakokinetika, analgezija, opioidni analgetici, nesteroidni protuupalni lijekovi, adjuvantni analgetici

SUMMARY Non-opioid and opioid agents are the two main categories of analgesics. Non-opioid agents include non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), which further include salicylates and selective cyclooxygenase-2 inhibitors, and other non-opioid agents, e.g. acetaminophen and metamizole. Opioid agents include strong agonists, mild to moderate agonists, opioids with mixed receptor actions and miscellaneous opioids (e.g. tramadol). Other drug classes that are used as "secondary" analgesics are also included in this review, e.g. certain antidepressants and anticonvulsive agents. Pharmacodynamic and pharmacokinetic properties that are common to all NSAIDs are described, as well as specific characteristics of individual NSAIDs, including new data on their cardiovascular risk. In the section describing opioid agents, pharmacodynamic and pharmacokinetic properties that are common to all opioids are presented, as well as specific characteristics of individual agents, including transdermal drug delivery systems. When making a decision on which analgesic to use, it is essential not just to assess a type of pain, but equally important, to consider all the factors that could modify a patient's response, e.g. renal or hepatic impairment, age, chronic diseases, gene polymorphism affecting drug metabolism, drug-drug interactions, etc. The knowledge about analgesics pharmacology is essential for balancing the risks and benefits of their use.

KEY WORDS: pharmacodynamics, pharmacokinetics, analgesic, opioid agents, non-steroidal anti-inflammatory drugs

Farmakokinetika i farmakodinamika analgetika



Dvije su glavne skupine analgetika: neopioidni i opioidni. Neopioidne analgetike dijelimo na nesteroidne protuupalne lijekove, unutar kojih posebnu kategoriju čine salicilati i selektivni inhibitori ciklooksigenaze 2 te na druge neopioidne analgetike, u koje ubrajamo paracetamol i metamizol. Opioidne analgetike dijelimo na snažne agoniste, blage do umjerene agoniste, opioide s miješanim učinkom na receptore te na ostale opioide (poput tramadola). Osim ovih lijekova u ovom ćemo radu prikazati i neke od najvažnijih „pomoćnih“

lijekova za liječenje boli, poput nekih antidepresiva i antiepileptika, s naglaskom na lijekove koji su dostupni na našem tržištu.

Nesteroidni protuupalni lijekovi

Nesteroidni protuupalni lijekovi ili nesteroidni antireumatici (NSAR) mogu se podijeliti u nekoliko kemijskih skupina:

- derivati propionske kiseline: ibuprofen, ketoprofen, naproksen
- derivati feniloctene kiseline: diklofenak
- derivati indola: indometacin
- oksikami: meloksikam, piroksikam.

Zajednička farmakokinetička svojstva: _____

Iako kemijska različitost među pojedinim lijekovima uzrokuje i razlike u farmakokinetici, neke su farmakokinetičke osobine zajedničke svim predstavnicima ove skupine. Svi su slabe organske kiseline, većina ih se dobro apsorbira iz probavnog sustava i hrana ne utječe znatno na njihovu bioraspoloživost. Većina ih se opsežno metabolizira, neki preko faze I nakon koje slijedi faza II, a neki izravno preko faze II (glukuronidacija). Izoenzimi citokroma preko kojih se metaboliziraju jesu CYP3A ili CYP2C. Izlučuju se uglavnom putem bubrega glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom, ali gotovo svi se djelomično izlučuju i putem žuči, uz reapsorpciju u crijevu (enterohepatička cirkulacija). Stoga kod uznapredovale jetrene ili bubrežne bolesti može doći do povišenja koncentracije ovih lijekova i povećanog rizika od nuspojava. Većina se ovih lijekova znatno veže za bjelančevine plazme, pretežno za albumin (95–99%). Uglavnom dolaze kao racemične smjese (npr. ibuprofen, ketoprofen); naproksen dolazi kao jedan enantiomer, a neki nemaju kiralni centar (npr. diklofenak) (1, 2).

Tablica 1. prikazuje farmakokinetička svojstva pojedinih lijekova iz ove skupine.

Farmakodinamika nesteroidnih protuupalnih lijekova _____

Svoj analgetski, protuupalni i antipiretski učinak ostvaruju inhibicijom enzima ciklooksigenaze, što kao posljedicu ima inhibiciju biosinteze prostaglandina. Ciklooksigenaza postoji u obliku dvaju izoenzima: ciklooksigenaza 1 (COX-1) konstitutivni je enzim i nalazi se npr. u želucu, trombocitima i bubregu, dok se ciklooksigenaza 2 (COX-2) kao inducibilni enzim nalazi u upalnim stanicama, ali postoji i konstitutivno u stanicama endotela te u bubregu. Acetilsalicilna kiselina (ASK) jedini je lijek iz ove skupine koji ireverzibilno inhibira oba izoenzima ciklooksigenaze, dok svi ostali nesteroidni protuupalni lijekovi ciklooksigenazu 1 i 2 inhibiraju na reverzibilan način. Važno je istaknuti da kod pojedinih lijekova postoji određeni stupanj selektivnosti za COX-1 ili COX-2. Diklofenak i meloksikam djeluju jače na COX-2, indometacin i ketoprofen na COX-1, dok ibuprofen i naproksen djeluju podjednako na obje izoforme (3, 4). S obzirom na to da se gastrotoksični učinak povezuje s inhibicijom COX-1, dizajnirani su selektivni COX-2 inhibitori, poput rofekoksiba i celekoksiba, s ciljem smanjenja gastrotoksičnosti. Ovi su lijekovi pokazali sličnu učinkovitost kao neselektivni COX inhibitori, ali uz manje gastrointestinalnih nuspojava (5–8). Međutim, kod primjene ovih lijekova primijećena je povećana incidencija tromboembolijskih incidenata jer inhibicija COX-2 dovodi do smanjene sinteze prostaciklina (P_gI₂) u endotelu, uz nepromijenjenu sintezu tromboksana. Posljedično, povećava se agregacija trombocita. Zbog ovih kardiovaskularnih nuspojava s tržišta su povučeni rofekoksib i valdeoksib (9–12). Celekoksib je ostao na tržištu jer je uza nj primijećeno manje kardiovaskularnih događaja, međutim, postoje stroga ograničenja pri njegovoj primjeni (13). Ovaj je lijek

registriran u nas, ali se ne nalazi na Listi lijekova HZZO-a. Neke su epidemiološke studije i metaanalize pokazale povećan rizik od moždanog i srčanog udara i uz primjenu klasičnih, neselektivnih COX inhibitora, stoga je Europska agencija za lijekove (EMA) preporučila da sve upute za ovu skupinu lijekova moraju sadržavati upozorenja o kardiovaskularnim nuspojavama (14, 15). Osim toga, u uputama stoji preporuka da se primjenjuje u što nižoj dozi i u što kraćem razdoblju.

Zajedničke nuspojave nesteroidnih protuupalnih lijekova: _____

- **gastrointestinalni sustav:** bol u trbuhu, mučnina i povraćanje, a rjeđe oštećenje sluznice, ulceracije, krvarenje; potrebno je naglasiti da pojedini lijekovi iz ove skupine imaju različit rizik od gastrotoksičnosti: najmanji je uz ibuprofen, dok je uz piroksikam i ketoprofen nekoliko puta veći (16–20)
- **urogenitalni sustav:** nefrotoksičnost je opisana uza sve lijekove iz ove skupine, prije svega kod bolesnika s već kompromitiranom funkcijom bubrega, a posljedica je smanjene sinteze prostaglandina koji kod ovih bolesnika imaju važnu ulogu u autoregulaciji bubrežnog protoka; ovaj nepovoljni učinak na bubrege može se manifestirati kao oštećenje bubrežne funkcije, hiperkalemija i proteinurija
- **jetra:** hepatotoksičnost se može dogoditi uz bilo koji lijek iz ove skupine; simptomi su povišenje jetrenih enzima i, rijetko, zatajenje jetrene funkcije
- **središnji živčani sustav:** glavobolja, tinitus, omaglica
- **kardiovaskularni sustav:** retencija tekućine, hipertenzija, edem i, rijetko, infarkt miokarda i kongestivno zatajenje srca; interakcija NSAR-a s antihipertenzivima može uzrokovati smanjeni učinak antihipertenziva, zbog čega je potrebno dodatno pratiti pacijente (21)
- **hematološke:** rijetko se mogu javiti trombocitopenija, neutropenija ili aplastična anemija
- **plućne:** astma
- **koža:** sve vrste osipa, svrbež.

Primjena u trudnoći: Nesteroidni protuupalni lijekovi tijekom prva dva trimestra imaju kategoriju B u trudnoći prema FDA (ni eksperimenti na životinjama ni primjena kod čovjeka nisu pokazali teratogeni učinak). Međutim, uočena je povećana incidencija spontanijih pobačaja. U 3. trimestru ova skupina lijekova ima kategoriju D (i eksperimenti na životinjama i primjena kod čovjeka pokazali su štetne učinke) zbog učinka na prijevremeno zatvaranje *ductusa Botalli* (22).

Specifičnosti pojedinih nesteroidnih protuupalnih lijekova _____

Diklofenak _____

Diklofenak ima analgetski, antipiretski i protuupalni svojstva. Brzo se apsorbira, snažno se veže za bjelančevine

plazme i ima kratak poluvijek eliminacije. Zbog izraženog učinka prvog prolaza bioraspodjelivost mu je 50%. Nakuplja se u sinovijalnoj tekućini nakon oralne primjene, zbog čega je i trajanje njegova učinka znatno dulje nego poluvijek eliminacije iz plazme. Metabolizira se u jetri putem CYP2C, a nakon glukuronidacije i sulfatacije metaboliti se izlučuju u urinu (65%) i žuči (35%) (1, 2).

Diklofenak u dozi od 150 mg može smanjiti protok kroz bubrege i brzinu glomerularne filtracije. Umjereno povišenje serumskih transaminaza javlja se u 5 – 15% pacijenata. Iako je povišenje obično blago, u malog dijela pacijenata transaminaze mogu biti trostruko povišene. Povišenje transaminaza uglavnom je reverzibilno. Tijekom prvih 8 mjeseci liječenja diklofenakom potrebno je odrediti razinu transaminaza u krvi, a liječenje treba prekinuti ako je povišenje perzistentno ili se pojave simptomi oštećenja jetre. Bromfenak je derivat fenilacetene kiseline koji je povučen s tržišta zbog jake, ireverzibilne hepatotoksičnosti.

Kardiovaskularni rizik: Prema novijim istraživanjima selektivnost diklofenaka prema COX-2 slična je onoj celekoksiba. Stoga se i gastrointestinalne nuspojave javljaju rjeđe nego uz neke druge nesteroidne protuupalne lijekove. Međutim, kardiovaskularni je rizik povećan: analiza Europske agencije za lijekove iz 2013. godine zaključila je da diklofenak ima jednak rizik od razvoja tromboze kao i koksibi. To se osobito odnosi na primjenu visokih doza (150 mg) i na dugotrajno liječenje. Također se zaključuje da se iste mjere opreza koje se poduzimaju za smanjenje rizika od tromboembolije uz koksibe moraju primijeniti i na diklofenak! Pacijenti s teškim kardiovaskularnim bolestima poput zatajenja srca, prethodnog infarkta miokarda ili moždanog udara ne smiju uzimati diklofenak. Pacijenti koji imaju kardiovaskularne čimbenike rizika (povišen krvni tlak, šećerna bolest, pušenje) smiju uzimati ovaj lijek samo nakon procjene rizika i koristi. Liječnik koji propisuje ovaj lijek treba periodički procijeniti potrebu za nastavkom liječenja (23, 24).

Ibuprofen

Uobičajene doze za liječenje blage do umjerene boli, kao primjerice kod dismenoreje, jesu 400 mg svaka 4 do 6 sati. Za liječenje reumatoidnog artritisa mogu se primijeniti doze do 800 mg svakih 6 sati. U dozama ispod 2400 mg ibuprofen ima analgetski, ali nema protuupalni učinak. U niskim dozama (200 – 400 mg) nalazi se na tržištu i kao bezreceptni lijek (25).

Ibuprofen se brzo apsorbira, znatno se veže za bjelanjčevine plazme (99%!). Metabolizira se u jetri (90% lijeka metabolizira se u hidroksilatne ili karboksilatne derivate) i izlučuje putem bubrega. Učinak u području sinovijalnog prostora traje dulje nego terapijska koncentracija u plazmi. U eksperimentima na životinjama pokazalo se da u znatnoj mjeri prolazi kroz placentu.

Lokalni pripravak u obliku kreme apsorbira se u mišić i fas-

ciju. Krema se pokazala učinkovitijom od placeba u liječenju primarnog osteoartritisa koljena. Tekući gel ibuprofena primjenjuje se u liječenju postoperativne dentalne boli.

U usporedbi s indometacinom ibuprofen donosi manji rizik od nastanka retencije tekućine. Ibuprofen je relativno kontraindiciran kod pacijenata s nosnim polipima, angioedemom i bronhospazmom uz acetilsalicilnu kiselinu.

Ibuprofen ima manje gastrointestinalnih nuspojava nego primjerice acetilsalicilna kiselina i indometacin. Ipak, gastrointestinalni simptomi javljaju se u 5 – 15% pacijenata koji uzimaju ibuprofen. Druge rijetke nuspojave ovog lijeka jesu trombocitopenija, osip, glavobolja i zamućen vid. Pacijenti u kojih se razviju bilo kakve smetnje vida moraju odmah prestati uzimati ibuprofen (1, 2).

Kardiovaskularni rizik: Klinički pokusi i epidemiološki podaci upućuju na to da primjena ibuprofena, osobito u visokim dozama (2400 mg na dan) i u dugotrajnoj primjeni može uzrokovati malo povišenje rizika od arterijskih trombotskih incidenata (npr. moždani udar ili infarkt miokarda). Epidemiološke studije ne upućuju na povećan rizik od infarkta miokarda uz niske doze ibuprofena (\leq 1200 mg na dan) (14, 25).

Važno je naglasiti da ibuprofen kod istodobne primjene može smanjiti antiagregacijski učinak acetilsalicilne kiseline (ASK). Stoga liječenje ibuprofenom kod bolesnika s povećanim kardiovaskularnim rizikom može smanjiti kardio-protektivni učinak acetilsalicilne kiseline. Ova se potencijalna interakcija može izbjeći primjenom ASK pola sata prije ibuprofena ili osam sati nakon ibuprofena. Inače, za potrebe analgezije kod bolesnika koji uzimaju ASK preporučuje se primjena paracetamola ili drugih nesteroidnih antireumatika osim ibuprofena (26).

Indometacin

Indometacin je na tržištu od 1963. godine. Ima izražena protuupalna i analgetsko-antipiretska svojstva, slična onima salicilata (s tim da je indometacin 20 puta potentniji od acetilsalicilne kiseline!). Obično se primjenjuje radi postizanja protuupalnog učinka, ali se zbog čestih nuspojava primjenjuje uglavnom tijekom kraćeg razdoblja. Neselektivni je inhibitor COX (potentniji od acetilsalicilne kiseline), ali također inhibira fosfolipazu A i C, smanjuje migraciju neutrofila te proliferaciju T i B-limfocita. Razlikuje se u indikacijama i nuspojavama od drugih NSAR-a.

Indometacin je djelotvoran u smanjenju boli i oticanja zglobova, a također smanjuje trajanje jutarnje zakočenosti. Ukupno oko dvije trećine bolesnika uz primjenu lijeka ima terapijski učinak. Djelotvorniji je od acetilsalicilne kiseline za liječenje ankilozantnog spondilitisa i osteoartritisa. Djelotvoran je i u liječenju akutnoga gihta (uloga) iako nije uriko-zurik (1, 2).

Kod peroralne primjene ima izvrsnu bioraspodjelivost. Veže se oko 90% za bjelanjčevine plazme. U likvoru je koncentra-

cija lijeka niska, ali je 5 sati nakon primjene koncentracija u sinovijalnoj tekućini jednaka kao u plazmi. Između 10% i 20% indometacina izlučuje se nepromijenjeno putem urina, djelomično tubularnom sekrecijom. Većina lijeka metabolizira se u inaktivne metabolite. Slobodni i konjugirani metaboliti izlučuju se u urin, žuči i fecesu. Postoji enterohepatičko kruženje konjugata, ali vjerojatno i samog indometacina. Poluvijek je u plazmi varijabilan, što je možda povezano s enterohepatičkim kruženjem, ali u prosjeku iznosi 2,5 sati. Istodobna primjena probenecida povisuje koncentraciju indometacina u plazmi. Indometacin ne modificira izravno učinak varfarina, ali antiagregacijski učinak i iritacija sluznice želuca povećavaju rizik od gastrointestinalnog krvarenja; istodobna se primjena ne preporučuje.

Indometacin antagonizira natriuretski i antihipertenzivni učinak furosemida i tiazidskih diuretika te smanjuje antihipertenzivni učinak ACE inhibitora i antagonista AT₁ receptora.

U iznimno velikog postotka bolesnika koji primaju uobičajene terapijske doze indometacina čak se u 35 – 50% razvijaju nuspojave, a približno 20% bolesnika mora prekinuti liječenje zbog nuspojava. Nuspojave su uglavnom ovisne o dozi.

Uz indometacin se javljaju sve nuspojave zajedničke svim NSAR, međutim, gastrointestinalne su smetnje česte i mogu biti teške. Peptički ulkus u anamnezi kontraindikacija je za primjenu indometacina. Javlja se i proljev, a katkad je udružen s ulceracijama crijeva. Opisani su i slučajevi pankreatitisa i, rijetko, fatalni slučajevi hepatitisa. Rijetko, mogu se javiti neutropenija, trombocitopenija i aplastična anemija.

Najčešće vrste nuspojava koje se javljaju uz indometacin jesu simptomi središnjega živčanog sustava: čak 25 – 50% bolesnika koji dulje vrijeme uzimaju ovaj lijek ima teži oblik frontalne glavobolje, a mogu se javiti i omaglica, vrtoglavica, nesvjestica i konfuzija. Mogu se javiti i depresija, psihoza, halucinacije i sklonost suicidu, a i epileptički napadaji. Nuspojave središnjega živčanog sustava izraženije su u osoba starije životne dobi te kod osoba koje već boluju od epilepsije, psihijatrijskih bolesti ili Parkinsonove bolesti. Stoga je u ovih bolesnika potreban osobit oprez uz primjenu indometacina.

Ketoprofen

Ketoprofen je derivat propionske kiseline koji je neselektivni inhibitor ciklooksigenaze (s nešto jačim učinkom na COX-1) i lipooksigenaze. Unatoč ovom dualnom učinku, odnosno smanjenju sinteze prostaglandina i leukotrijena, ketoprofen nema bolju kliničku djelotvornost od drugih lijekova iz ove skupine. Najčešće nuspojave koje se javljaju uz ovaj lijek vezane su uz gastrointestinalni i središnji živčani sustav (1, 2). Poluvijek eliminacije ketoprofena iznosi 2 sata, ali je u starijih osoba nešto produljen. U jetri se konjugira s glukuronskom kiselinom, a konjugat se izlučuje urinom. Eliminacija lijeka usporena je u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.

Približno 30% bolesnika ima blage gastrointestinalne nuspojave uz primjenu ovog lijeka, što se može umanjiti uzimanjem lijeka s hranom. Rizik od krvarenja iz probavnog sustava prema nekim je istraživanjima značajno veći uz ketoprofen nego uz druge NSAR (16–20). Ketoprofen može dovesti do retencije tekućine i povišenja razine kreatinina u plazmi, što se događa češće u osoba iznad 60 godina i kod pacijenata koji uzimaju diuretike. Stoga je u ovih bolesnika potrebno pratiti bubrežnu funkciju.

Naproksen

Naproksen je derivat naftilpropionske kiseline i jedini NSAR koji dolazi u obliku jednog enantiomera. Slobodna frakcija lijeka značajno je viša u žena nego u muškaraca, ali je poluvijek eliminacije sličan u oba spola.

Potpuno se apsorbira nakon peroralne primjene. Hrana usporava brzinu apsorpcije, ali ne i njezin opseg. Poluvijek eliminacije u mlađih osoba iznosi približno 14 sati, ali se zbog slabije bubrežne funkcije poluvijek u starijih može dvostruko produljiti. Metaboliti se izlučuju gotovo potpuno urinom. Gotovo potpuno se veže na bjelančevine plazme (99%).

Naproksen je djelotvoran u uobičajenim reumatološkim indikacijama. U niskoj dozi od 275 mg nalazi se na tržištu kao bezreceptni lijek (25).

Gastrointestinalne nuspojave javljaju se gotovo jednako učestalošću kao kod indometacina, ali su manje teške. Incidencija krvarenja iz gornjeg dijela probavnog sustava uz niske je doze relativno malena, ali dvostruko veća nego uz niske doze ibuprofena.

Osim uobičajenih nuspojava koje se javljaju uz druge NSAR, uz naproksen su opisani alergijski pneumonitis, leukocitoklastični vaskulitis i pseudoporfirija. Mogu se javiti i nuspojave središnjega živčanog sustava, poput pospanosti, glavobolje, omaglice, depresije i ototoksičnosti.

Kardiovaskularni rizik: Prema epidemiološkim podacima naproksen je pokazao manji kardiovaskularni rizik u usporedbi s ostalim NSAR, što bi se moglo objasniti činjenicom da naproksen jače smanjuje nastanak tromboksana A₂ nego nastanak prostaciklina (24, 25). Unatoč tomu FDA je uz uputu o naproksenu naveo ista upozorenja kao i uz ostale lijekove iz skupine. U Europskoj uniji Sažetak opisa svojstva naproksena objašnjava blago povećan rizik od arterijske tromboze uz koksibe i neke NSAR; naglašava se da primjena naproksena u dozi od 1000 mg na dan uzrokuje vjerojatno manji rizik, ali se postojanje toga rizika ne može isključiti (24, 27, 28).

Piroksikam

Piroksikam ima dobar protuupalni učinak. Neselektivni je COX inhibitor i u visokim dozama inhibira i migraciju neutrofila (učinak neovisan o inhibiciji ciklooksigenaze), smanjuje stvaranje kisikovih radikala i inhibira funkciju limfocita. Dugi poluvijek eliminacije omogućuje primjenu u jednoj

dnevnoj dozi. Piroksikam se može primijeniti za uobičajene reumatološke indikacije.

Potpuno se apsorbira nakon oralne primjene i podliježe enterohepatičkoj recirkulaciji. Nakon apsorpcije intenzivno se veže na bjelančevine plazme. Kod postizanja stanja dinamičke ravnoteže (*steady state*), što se događa tek nakon 7 do 12 dana, koncentracije lijeka u plazmi i sinovijalnoj tekućini izjednačene su. Glavni metabolički put je hidrosilacija, uglavnom preko CYP2C, a ovaj neaktivni metabolit i njegov glukuronid čine oko 60% lijeka izlučenog urinom i fecesom (1, 2).

Zbog sporog nastupa učinka i odgođenog nastanka stanja dinamičke ravnoteže ovaj lijek nije prikladan za akutnu analgeziju iako se primjenjuje za liječenje akutnoga gihta.

Nuspojave se uz piroksikam javljaju često: približno 20% ispitanika ima nuspojave, a 5% bolesnika mora zbog toga prekinuti primjenu lijeka.

Gastrointestinalna toksičnost: Epidemiološke studije pokazuju da je rizik od nastanka peptičkog ulkusa i krvarenja iz želuca 9,5 puta veći uz piroksikam nego uz druge NSAR (npr. ibuprofen). Opasnost od gastrointestinalnih nuspojava osobito je velika kod primjene doza ≥ 20 mg (17 – 19).

Europska agencija za lijekove donijela je 2007. godine odluku o ograničenju primjene piroksikama zbog rizika od gastrointestinalnih i teških kožnih nuspojava (29). Prema toj odluci piroksikam se više ne smije primjenjivati za kratkotrajna bolna upalna stanja. Može se i dalje primjenjivati za simptomatsko liječenje osteoartritisa, reumatoidnog artritisa, ankilozantnog spondilitisa, ali ne kao lijek prvog izbora iz skupine nesteroidnih protuupalnih lijekova. Za liječenje piroksikamom treba propisati najnižu učinkovitu dozu (ne višu od 20 mg/dan) tijekom najkraćega mogućeg vremena.

Meloksikam

Meloksikam je enolkarboksamid sličan piroksikamu, koji snažnije inhibira COX-2 nego COX-1, osobito u najnižoj terapijskoj dozi od 7,5 mg na dan. Meloksikam nije tako selektivan kao celekoksib i stoga se ne može smatrati „visoko selektivnim“, već samo lijekom koji je „pretežno selektivan“, odnosno 10 puta je selektivniji za COX-2 (dok je celekoksib selektivniji 10 – 20 puta). Unatoč tomu što jače djeluje na COX-2 i meloksikam može izazvati gastrointestinalne nuspojave te ga ne bi trebalo davati bolesnicima s ulkusnom bolešću u anamnezi. Međutim, gastrointestinalni simptomi i komplikacije javljaju se rjeđe nego uz piroksikam, diklofenak i naproksen.

Preporučena doza za liječenje osteoartritisa je 7,5 do 15 mg jedanput na dan, a 15 mg na dan za liječenje reumatoidnog artritisa.

Doza lijeka povezana je i s incidencijom gastrointestinalnih nuspojava: dok se uz 7,5 mg meloksikama javlja značajno manje gastrointestinalnih nuspojava nego uz piroksikam, ova se prednost gubi uz 15 mg meloksikama (30). Kao što je

slučaj i s diklofenakom, meloksikam nije prikladna alternativa celekoksibu kod bolesnika s povećanim rizikom od infarkta miokarda ili moždanog udara (25).

Acetilsalicilna kiselina (ASK)

U nižim dozama od 80 do 325 mg na dan primjenjuje se zbog antiagregacijskog učinka. Pojedinačne su analgetske doze 300 – 600 mg, primjenjuju se svaka 4 – 6 sati, tako da je maksimalna dnevna doza 3,6 – 4,0 g (12 tableta od 300 mg ili 8 tableta od 500 mg). Danas se acetilsalicilna kiselina vrlo rijetko primjenjuje u visokim protuupalnim dozama, primjerice kod reumatoidnog artritisa, a te doze iznose čak 1 g svaka 4 – 6 sati, dakle, ukupno najviše 6 g na dan (24, 28). Acetilsalicilnu kiselinu sintetizirao je kemičar Felix Hoffmann 1897. godine, ali je proteklo nekoliko desetljeća prije nego što je 1971. otkriveno da je mehanizam djelovanja inhibicija nastanka prostaglandina i tromboksana. Za ovo je otkriće britanski farmakolog John Rober Vane dobio Nobelovu nagradu 1982. godine.

Protuupalni, analgetski i antipiretski učinak posljedica je ireverzibilnog inhibicijskog učinka na COX-1 i COX-2, acetilacijom aktivnog mjesta enzima. Antiagregacijski učinak posljedica je ireverzibilnog učinka na ciklooksigenazu u trombocitima. Učinak traje 8 – 10 dana, koliki je i životni vijek trombocita jer trombocit nema jezgru i ne može sintetizirati novi enzim (1, 2).

Acetilsalicilna kiselina organska je kiselina čiji je pKa 3,5. Brzo se apsorbira iz želuca (jer je u kiseloj sredini velik dio ovog lijeka neioniziran!) i gornjeg dijela tankog crijeva, ali se brzo hidrolizira na octenu kiselinu i salicilat preko esteraza u tkivu i krvi (poluvijek života u serumu je oko 15 minuta!). Snažno se veže za bjelančevine plazme (80 – 90%). Pri predoziranju se alkalizacijom urina može ubrzati izlučivanje lijeka (lijekovi koji su slabe kiseline u alkalnom su mediju jače disocirane, a polarne tvari teže prolaze kroz stanične membrane te se slabije iz urina reapsorbiraju u krv).

Biotransformacija salicilata zbiva se u mnogim tkivima, najviše u endoplazmatskom retikulumu i mitohondrijima u jetri. Izlučuju se urinom kao slobodna salicilna kiselina (10%), salicilurna kiselina (75%), salicil fenol glukuronid (10%) i acil glukuronid (5%). Važno je istaknuti da poluvijek eliminacije ovisi o dozi: uz dozu od 325 mg eliminira se kinetikom 1. reda, a poluvijek salicilata u plazmi iznosi 2 – 3 sata; kod visokih doza poluvijek eliminacije iz plazme može se produljiti na 15 – 30 sati jer kinetika postaje saturabilna. Razlog je ograničen kapacitet jetre za stvaranje salicilurne kiseline i fenol glukuronida, zbog čega se povećava udio nepromijenjenog lijeka koji se izlučuje urinom. Salicilati imaju slične neželjene učinke kao i drugi lijekovi iz skupine nesteroidnih protuupalnih lijekova, ali dodatno imaju i neke specifičnosti.

Kod kronične primjene visokih doza javlja se *salicilizam* koji karakteriziraju tinitus, omaglica, smetnje sluha te mučnina i povraćanje.

Može se javiti i tzv. „astma inducirana acetilsalicilnom kiselinom“, koja je posljedica stvaranja veće količine leukotrijena (jer je blokirana ciklooksigenaza pa ima više supstrata za djelovanje lipooksigenaze). Oko 20% pacijenata s astmom osjetljivo je na ovaj učinak ASK ili NSAR-a (31). Primjena acetilsalicilne kiseline povezana je i s nastankom Reyeve sindroma. Riječ je o oštećenju jetre i encefalopatiji koji se javlja kod djece s virusnom infekcijom. Stoga se acetilsalicilna kiselina ne preporučuje djeci mlađoj od 16 godina.

Kod visokih doza ASK potiče respiraciju. Ako bubrezi stimuliraju izlučivanje bikarbonata, kao posljedica će se javiti kompenzirana respiracijska alkalozna. Uz još više doze doći će 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. U sklopu intoksikacije visokim dozama ASK javljaju se hiperpireksija i smetnje hemostaze. Pri liječenju intoksikacije potrebno je stoga korigirati acidobazni disbalans, održavati funkciju bubrega te dobro hidrirati bolesnika. Salicilati se iz krvi mogu odstraniti hemodijalizom (32, 33).

COX-2 selektivni inhibitori – koksibi

COX-2 selektivni inhibitori ili koksibi razvijeni su s namjerom da se inhibira sinteza prostaglandina putem inducibilnog COX-2 izoenzima u područjima upale, bez zahvaćanja konstitutivnog COX-1 enzima, koji je odgovoran za nastanak nuspojava u području bubrega i probavnog sustava te za inhibiciju agregacije trombocita. COX-2 inhibitori imaju analgetski, antipiretski i protuupalni učinak sličan onomu neselektivnih COX inhibitora, dok je incidencija gastrointestinalnih nuspojava manja (ovi lijekovi, dakle, nisu potpuno bez gastrointestinalnog rizika!).

COX-2 ne utječu na agregaciju trombocita jer ne djeluju na nastanak tromboksana A₂, koji se stvara putem izoenzima COX-1. Međutim, smanjuju sintezu prostaciklina u endotelu jer se ona zbiva putem COX-2. Zbog toga COX-2 inhibitori imaju povećan rizik od razvoja tromboembolijskih incidenata (5, 6, 10, 11).

COX-2 je konstitutivno aktivan enzim u području bubrega i stoga preporučene doze COX-2 inhibitora mogu, slično kao i neselektivni COX inhibitori, uzrokovati oštećenje funkcije bubrega.

Rofekoksib i valdekoksib su zbog kardiotoksičnosti povučeni s tržišta, dok je lumirakoksib povučen s tržišta više zemalja zbog hepatotoksičnosti.

Celekoksib je peroralni lijek iz ove skupine koji se nalazi na tržištu EU-a i SAD-a, dok se parenteralni parekoksib nalazi samo na tržištu EU-a; uz oba lijeka potrebne su stroge mjere opreza, tj. kontraindicirani su kod bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca (NYHA II-IV), s utvrđenom ishemijskom bolešću srca, perifernom arterijskom ili cerebrovaskularnom

bolešću. Parekoksib je kontraindiciran i za liječenje postoperativne boli nakon ugradnje aortokoronarne prenosnice (25, 28, 29).

Celekoksib

Kako je prethodno navedeno, učinci koji su posljedica smanjene sinteze prostaglandina u bubregu, kao što su edem i hipertenzija, javljaju se i uz celekoksib, ne samo uz neselektivne COX inhibitore, jer ovaj učinak ovisi o blokadi COX-2 izoenzima.

Vršne koncentracije u plazmi postižu se 2 – 4 sata nakon primjene. Intenzivno se veže za bjelančevine plazme. Većina lijeka izlučuje se u obliku metabolita karboksilne kiseline i glukuronida u urinu i fecesu. Poluvijek eliminacije iznosi 11 sati, a lijek se može davati u jednoj ili dvije doze. Kod zatajenja bubrega može doći do blažeg sniženja koncentracije lijeka u plazmi, ali to nije klinički značajno. Kod pacijenata s blagim i umjerenim oštećenjem jetrene funkcije koncentracija lijeka u plazmi može se povisiti za 40%, odnosno 180%, stoga kod bolesnika s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije dozu lijeka treba sniziti za barem 50% (1, 2).

Celekoksib se metabolizira pretežno putem CYP2C9 i može inhibirati metabolizam varfarina. Iako nije supstrat za CYP2D6, može ga inhibirati. Potreban je oprez ako se celekoksib primjenjuje zajedno s inhibitorima CYP2C9 ili s lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP2D6 (poput nekih antidepresiva i antipsihotika).

Celekoksib može uzrokovati osip, vjerojatno stoga što je derivat sulfonamida.

U Europskoj uniji registriran je za simptomatsko liječenje osteoartritisa, reumatoidnog artritisa i ankilozantnog spondilitisa. Preporučuje se primjena najniže doze tijekom najkraćega mogućeg vremena jer se kardiovaskularni rizik povećava kod duljeg liječenja i više doze (25, 29).

Važno je naglasiti da nijedan koksib nije pokazao bolju djelotvornost od klasičnih nesteroidnih protuupalnih lijekova.

OSTALI NEOPIOIDNI ANALGETICI

Paracetamol

Paracetamol je aktivni metabolit jednoga starijeg analgetika, fenacetina, koji je povučen s tržišta 80-ih godina zbog rizika od karcinoma urogenitalnog sustava, papilarne nekroze i hemolitičke anemije, s tim da paracetamol nema ove rizike.

Mehanizam djelovanja jest slaba inhibicija COX-1 i COX-2 u perifernim tkivima. Paracetamol nema značajan protuupalni učinak, ali djeluje kao analgetik i antipiretik.

Na našem tržištu postoje peroralni pripravci i parenteralni oblik. Peroralni oblik može se naći i u kombiniranim pripravcima za liječenje prehlade, zajedno s vazokonstriktorima, ali i u nekim kombiniranim analgeticima, u kombinaciji s kofeinom, kodeinom ili propifenazonom. Paracetamol

je indiciran za liječenje blage do umjerene boli te povišene tjelesne temperature. Parenteralni oblik primjenjuje se za kratkotrajno liječenje umjereno jake boli, npr. nakon kirurškog zahvata, kao i za antipirezu ako nije moguća peroralna primjena lijeka (25).

Vršne koncentracije u krvi postižu se nakon 30 do 60 minuta, a brzina apsorpcije ovisna je o brzini pražnjenja želuca. Svega 15 – 20% cirkulirajućeg lijeka vezano je za bjelančevine plazme.

U jetri se 95% lijeka metabolizira preko dva metabolička puta faze II: konjugacijom s glukuronskom kiselinom ili sa sumpornom kiselinom (tako nastaju inaktivni metaboliti). Mali dio paracetamola (manje od 4%) metabolizira se putem citokroma P450 (CYP1E2 i CYP3A4) do reaktivnog međuspoja N-acetil-p-benzokinonimina (NAPQI), koji se inače vrlo brzo konjugira s glutationom i izlučuje urinom (nakon konjugacije s cisteinom i merkapturinom kiselinom). Pri dozama koje su više od terapijskih put konjugacije s glukuronskom ili sumpornom kiselinom postaje zasićen i sve se više lijeka metabolizira putem citokroma CYP450 do toksičnog metabolita N-acetil-p-benzokinonimina. Jetrene su stanice zaštićene sve dok postoji dovoljno glutatona. Međutim, kad se količine glutatona iscrpe, dolazi do vezanja N-acetil-p-benzokinonimina s nukleofilnim skupinama staničnih makromolekula, što dovodi do oštećenja jetre. Antidot pri predoziranju je N-acetilcistein, koji je donator -SH skupine. Primjena ovog antidota unutar 8 – 16 sati od ingestije toksične količine paracetamola može spriječiti nastanak fulminantnog hepatitisa i smrti. Zanimljivo je da je predoziranje paracetamolom glavni uzrok akutnog zatajenja jetre u SAD-u, ispred virusnog hepatitisa! Kod kroničnih alkoholičara veći je rizik od oštećenja jetre jer je induciran izoenzim CYP3E1, putem kojega se stvara više reaktivnog metabolita (1).

Dakle, iako je paracetamol relativno siguran lijek u preporučenim dozama, predoziranje može biti fatalno. Preporučena maksimalna dnevna doza za odraslu populaciju je 4 g/dan (4 x 500 – 1000 mg). Doza od 4 do 6 g može dovesti do povišenja transaminaza, a doza viša od 10 do 15 g primijenjena odjednom može uzrokovati akutno zatajenje jetre, s centrolobularnom nekrozom, katkad udruženom s akutnom tubularnom nekrozom bubrega.

Za razliku od nesteroidnih protuupalnih lijekova, paracetamol ima malu incidenciju gastrointestinalnih nuspojava, ne povećava rizik od krvarenja iz probavnog sustava i može se primjenjivati kod pacijenata s ulkusnom bolešću u anamnezi. U usporedbi s acetilsalicilnom kiselinom paracetamol ne utječe na koncentraciju mokraćne kiseline niti na agregaciju trombocita.

Metamizol

Metamizol je analgetik i antipiretik bez znatnoga protuupalnog učinka. Poznat je i pod nazivom dipiron. Nije nikada bio

registriran u SAD-u i u Velikoj Britaniji, a s tržišta mnogih zemalja povučen je 70-ih godina zbog rizika od agranulocitoze. U Švedskoj je bio vraćen na tržište 1995. godine, ali je nakon pojave slučajeva agranulocitoze ponovno povučen 1999. godine jer je zaključeno da se u ambulantnih bolesnika agranulocitoza javlja u jednog na 1400 pacijenata (34, 35). Međutim, druga istraživanja pokazuju da kratkotrajno izlaganje metamizolu ne povećava rizik od agranulocitoze jer je potrebno neko vrijeme za njezin razvoj, a vjerojatno je i ovaj rizik različit ovisno o geografskom području (36 – 38).

Mehanizam djelovanja metamizola nije dovoljno razjašnjen, ali je vjerojatno riječ o inhibiciji sinteze prostaglandina i u perifernim tkivima i u središnjem živčanom sustavu. Zanimljivo je i da opioidni antagonist nalokson može blokirati analgetski učinak metamizola, ali nije poznato kakve su kliničke implikacije ove interakcije. Metamizol relaksira glatke mišiće cjevastih organa u abdomenu pa se može rabiti i kao spazmolitik.

Na masenoj osnovi (npr. 500 mg metamizola oralno) ima izraženiji učinak od paracetamola i acetilsalicilne kiseline, a jednak onomu ibuprofena.

Na tržištu se nalazi u obliku tableta i otopine za injekcije, a kod nas se više ne može nabaviti bez liječničkog recepta. Registriran je za liječenje jake akutne boli koja ne reagira na liječenje ostalim lijekovima, bilo da je riječ o posttraumatskoj boli ili boli koja se javlja u sklopu: neuralgije, neuritisa, herpesa zostera, žučnih ili bubrežnih kolika, ankilozantnog spondilitisa i tumora. Lijek se ne bi trebao primjenjivati za blaža bolna stanja, koja se mogu liječiti drugim skupinama lijekova.

Uz intravensku primjenu metamizola postoji rizik od nastanka anafilaktičke ili anafilaktoidne reakcije, kao i rizik od hipotenzivnih reakcija (25).

OPIOIDNI ANALGETICI

Naziv „opioide“ odnosi se na lijekove koji imaju učinak sličan učinku morfina, a koji se može antagonizirati naloksonom; u ovu skupinu ubrajamo i mnoge lijekove čija je struktura različita od one morfina, poput nekih neuropeptida i sintetskih analoga morfina. Nasuprot tomu, naziv „opijum“ je uži i odnosi se samo na tvari koje imaju učinak sličan onomu morfina, ali su i strukturalno slične morfinu. „Opijum“ je ekstrakt soka iz glavice maka koji se primjenjuje već tisućama godina zbog izazivanja euforije i analgezije; među mnogim alkaloidima u ovom soku najzastupljeniji je morfin (2, 32).

Prema **farmakodinamskim svojstvima** opioide dijelimo na:

- snažne agoniste
- blage do umjerene agoniste
- opioide s miješanim učinkom na receptore
- ostale opioide (poput tramadola).

Prema **kemijskim svojstvima** dijelimo ih na:

- analoge morfina, koji su strukturom slični morfinu:
 - agonisti: morfin, heroin, kodein

TABLICA 1. Usporedba farmakokinetičkih svojstava neopioidnih analgetika, preporučene i maksimalne doze (prilagođeno prema Katzung i sur. Basic and Clinical Pharmacology (1))

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

EC – ŽELUČANOOTPORNE TABLETE (ENGL. ENTERIC-COATED), SR – TABLETE S POSTUPNIM OTPUŠTANJEM (ENGL. SUSTAINED RELEASE), IR – TABLETE S TRENUTAČNIM OTPUŠTANJEM, CR – TABLETE S KONTROLIRANIM OTPUŠTANJEM

* ANALGETSKE I PROTUUPALNE DOZE

** BRZINA APSORPCIJE OVISI O UZIMANJU HRANE ILI LIJEKOVA KOJI USPORAVAJU PRAŽNENJE ŽELUCA

- parcijalni agonisti: nalorfin
- antagonisti: nalokson
- sintetske derivate, koji su strukturom različiti od morfina:
 - skupina fenilpiperidina: meperidin, fentanil, sufentanil
 - skupina metadona: metadon, dekstropoksifen
 - skupina benzomorfa: pentazocin
- semisintetski derivati tebaina: buprenorfin.

Farmakokinetička svojstva opioida

Apsorpcija

Većina opioidnih analgetika dobro se apsorbira nakon peroralne, supkutane ili intramuskularne primjene. Zbog izraženog učinka prvog prolaza kroz jetru (tj. dio lijeka metabolizira se pa manji dio dolazi u sustavnu cirkulaciju!), peroralna doza nekih opioida, npr. morfina, mora biti znatno viša od parenteralne za postizanje jednakog učinka. Bioraspoloživost oralnih preparata morfina u prosjeku iznosi oko 25%, iako između pacijenata postoji značajna varijabilnost u intenzitetu metabolizma prvog prolaza. Analgetici poput kodeina i oksikodona imaju manji metabolizam prvog prolaza, npr. bioraspoloživost kodeina je gotovo 90%, a oksikodona je 80 – 90%. Na tržištu postoje i transdermalni sustavi kojima se omogućuje primjena fentanila i buprenorfina.

Distribucija

Unos opioida u organe i tkiva ovisi o fizikalnim i kemijskim čimbenicima. Opioidi brzo napuštaju krvotok i najviše kon-

centracije postižu u tkivima koja su dobro prokrvljena, kao što su mozak, pluća, jetra i bubrezi. Masno tkivo slabije je prokrvljeno, ali ondje se visoko lipofilni opioidi mogu nakupljati nakon primjene visokih doza (npr. fentanil).

Metabolizam

Opioidi se najčešće metaboliziraju u polarne metabolite (uglavnom glukuronide), koji se potom izlučuju putem bubrega. Morfin sadržava hidroksilne skupine, a najčešće se konjugira u morfin-3-glukuronid, koji ima neuroekscitacijska svojstva. Manji dio, oko 10%, konjugira se u morfin-6-glukuronid, aktivni metabolit koji ima analgetski učinak 4 – 6 puta jači od morfina. Kod uobičajene primjene ova dva metabolita teško prolaze barijeru krv-mozak i stoga ne pridonose značajno učinku morfina. Nakupljanje 3-morfinglukuronida i 6-morfinglukuronida moguće je kod oštećenja bubrežne funkcije ili kod primjene visokih doza morfina. Tada može doći do ekscitacijskog učinka (npr. konvulzije) ili do pojačanog i prolongiranog opioidnog učinka.

Esteri poput remifentanila brzo se hidroliziraju putem esteraza. Oksidativni metabolizam u jetri glavni je način razgradnje fenilpiperidinskih opioida, poput meperidina, fentanila, alfentanila i sufentanila. Nakupljanje demetiliranog metabolita meperidina, normeperidina, može se dogoditi kod bolesnika sa smanjenom bubrežnom funkcijom ili kod onih koji primaju visoke doze lijeka. U visokim koncentracijama meperidin može uzrokovati konvulzije. Do sada nisu regi-

strirani aktivni metaboliti fentanila. Fentanil se metabolizira putem izoenzima citokroma CYP3A4 u jetri, pri čemu dolazi do N-dealkilacije. CYP3A4 nalazi se i u stijenci crijeva i pridonosi metabolizmu prvog prolaza kada se fentanil primjenjuje *per os*.

Kodein, oksikodon i hidrokodon metaboliziraju se u jetri putem CYP2D6, što dovodi do stvaranja potentnijeg metabolita. Primjerice, putem tog enzima kodein se demetilira u morfin. Važno je naglasiti da postoji genski polimorfizam gena za CYP2D6, što može dovesti do različitog nastanka aktivnih metabolita. U slučaju oksikodona aktivni metaboliti nemaju veliko značenje, odnosno ishodišna molekula odgovorna je za glavnu analgetičku učinku. Oksikodon i njegovi metaboliti mogu se nakupljati kod pacijenata s oštećenom funkcijom bubrega, što može dovesti do produljenog učinka i sedacije.

Kada je riječ o kodeinu, potreban je puno veći oprez jer kodein ima malen afinitet za opioidne receptore, a pretvara se u potentniji morfin. Brzi metabolizatori CYP2D6 ne bi smjeli uzimati ovaj lijek jer može doći do toksičnog učinka morfina. Europska je agencija zbog slučajeva smrti kod primjene kodeina u dječjoj populaciji ograničila primjenu kodeina kao analgetika u toj populaciji na dob od 12 godina, odnosno na dob od 18 godina za liječenje boli nakon adenoidektomije ili tonzilektomije kod pacijenata s opstruktivnom apnejom u snu (jer je kod takvih bolesnika najveći rizik od fatalnog ishoda) (39).

Eliminacija

Polarni konjugati glukuronske kiseline izlučuju se uglavnom nepromijenjeni urinom. U urinu se mogu naći i vrlo male količine nepromijenjenog lijeka. Konjugati glukuronida mogu se naći i u žuči, s tim da je enterohepatička cirkulacija samo mali dio eliminacije (1, 2).

Farmakodinamika opioida

Receptori

Opioidni receptori pripadaju skupini receptora spregnutih s G-proteinima. Nalaze se presinaptički i postsinaptički i djeluju na dva načina: presinaptički zatvaraju kalcijeve kanale ovisne o naponu i smanjuju otpuštanje neurotransmitera (npr. glutamata, acetilkolina), a postsinaptički otvaranjem kalijevih kanala hiperpolariziraju neurone.

Receptori se dijele u tri glavne skupine: μ , κ i δ . Različito su distribuirani u središnjem živčanom sustavu i imaju različite učinke. Učinak preko μ -receptora jest supraspinalna i spinalna analgezija, sedacija, depresija disanja, tjelesna ovisnost, smanjen gastrointestinalni motilitet, modulacija otpuštanja hormona i neurotransmitera. Putem δ -receptora dolazi do supraspinalne i spinalne analgezije i modulacije otpuštanja hormona i neurotransmitera, dok je učinak

κ -receptora supraspinalna i spinalna analgezija te smanjen gastrointestinalni motilitet. Tablica 2. prikazuje učinak pojedinih opioida na podskupine receptora.

Tolerancija

Uz primjenu opioida vezan je pojam tolerancije: uz ponovnu primjenu lijeka javlja se postupno smanjenje učinka, zbog čega je potrebno za jednak učinak primjenjivati sve višu dozu lijeka. Uz toleranciju se javlja i tjelesna ovisnost, pri čemu nastaje sindrom ustezanja kod prekida primjene lijeka ili kod primjene antagonista. Visok stupanj tolerancije javlja se na učinak analgezije, euforije, depresije disanja itd., dok se primjerice tolerancija ne javlja na konstipaciju, konvulzije i miozu.

Iako razvoj tolerancije započinje prvom dozom opioida, tolerancija postaje klinički zamjetna tek nakon 2 – 3 tjedna učestale primjene uobičajenih terapijskih doza. Ipak, perioperativna primjena ultrapotentnih opioidnih analgetika poput remifentanila može uzrokovati nastanak tolerancije već nakon nekoliko sati. Rizik od nastanka tolerancije smanjuje se ako se daju niže doze lijeka uz povećan interval između doza (1, 2).

Farmakodinamski učinci na organske sustave

Sljedeći učinci odnose se na morfin, ali se javljaju i kod primjene drugih opioidnih agonista, parcijalnih agonista i opioida s mješovitim učinkom na receptore (1, 2, 40).

1. Središnji živčani sustav (učinci μ -receptora):

- analgezija – opioidi djeluju i na osjetilnu i na emocionalnu komponentu boli
- euforija – kod primjene morfina javlja se ugodan osjećaj i smanjenje tjeskobe premda se katkada može sresti i *disforija*, odnosno vrlo neugodan osjećaj
- sedacija – izražena je kod starijih osoba; kombinacija s drugim depresorima SŽS-a može uzrokovati nastup dubokog sna
- depresija disanja:
 - svi opioidi mogu uzrokovati depresiju disanja inhibicijom centra za disanje u produljenoj moždini
 - depresija disanja ovisna je o dozi
 - pacijenti bez prethodne insuficijencije plućne funkcije mogu dobro tolerirati blaži pad respiratorne funkcije, ali to nije slučaj kod pacijenata s povišenim intrakranijalnim tlakom, astmom ili kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću
- supresija refleksa kašlja – kao antitusik najčešće se primjenjuje kodein
- mioza – s obzirom na to da na ovaj učinak nema tolerancije, važna je kod dijagnoze predoziranja
- rigidnost trupa – posljedica je supraspinalnog učinka, a može dovesti do smetnji disanja; najčešće se javlja kod brze

intravenske primjene visokih doza lipofilnih opioida, poput fentanila, sufentanila ili remifentanila

- mučnina i povraćanje – posljedica su aktivacije kemoreceptorske okidačke zone
- regulacija tjelesne temperature – pod kontrolom je endogenih opioida

2. Periferni učinci:

- kardiovaskularni sustav:
 - učinak na ritam srca uglavnom je bradikardija
 - zbog antimuskularinskog učinka meperidin može uzrokovati tahikardiju
 - krvni tlak je obično očuvan, a kod pacijenata s hipovolemijom može doći do hipotenzije
 - ako dođe do depresije disanja, porast pCO₂ može uzrokovati cerebralnu vazodilataciju i povišen intrakranijski tlak
- gastrointestinalni sustav:
 - među učincima na ovaj organski sustav dominira konstipacija; s obzirom na to da se na ovaj učinak ne javlja tolerancija, konstipacija se neće smanjiti tijekom dulje primjene opioida
 - opioidni receptori brojni su u probavnom sustavu, a konstipacija je posljedica učinka putem SŽS-a i enteralnoga živčanog sustava
 - u području debelog crijeva smanjuju se propulzivni peristaltički valovi, a tonus je povišen; posljedica toga je usporenje prolaska fekalne mase, pojačana apsorpcija vode te konstipacija
 - zbog ovog učinka neki se opioidi koji slabo prolaze krvno-moždanu barijeru, poput loperamida, primjenjuju za liječenje proljeva
 - ako se istodobno s agonistima primijene antagonist opioidnih receptora koji djeluju samo periferno i stoga ne smanjuju analgetski učinak, to omogućuje prevenciju i/ili liječenje konstipacije uzrokovane opioidima (41, 42):
 - fiksna peroralna kombinacija opioidnog agonista oksikodona i antagonista naloksona:
 - opioidni antagonist nalokson ne apsorbira se iz probavnog sustava, već djeluje lokalno na receptore na glatkim mišićima crijeva sprječavajući konstipaciju, pri čemu se ne smanjuje analgetski učinak oksikodona
 - supkutane injekcije metilnaltreksona:
 - primjenjuju se kod pacijenata kod kojih se provodi palijativno liječenje opioidima
 - metilnaltrekson je selektivni antagonist opioidnih μ -receptora koji vrlo slabo prodiru u SŽS te djeluje periferno u području gastrointestinalnog sustava
- bilijarni sustav – može doći do kontrakcije glatkih mišića bilijarnog stabla, što može izazvati bilijarne kolike; može doći i do kontrakcije Oddijeva sfinktera

- renalni sustav:
 - može doći do smanjenja bubrežne funkcije, zbog smanjenog protoka kroz bubrege
 - pojačan tonus uretera može pogoršati kolike kod ureterolitijaze, a pojačan tonus mokraćnog mjehura može dovesti do retencije urina, osobito u postoperativnom razdoblju
- uterus – može doći do produljenog porođaja jer dolazi do relaksacije glatkih mišića
- pruritus:
 - terapijske doze opioida mogu uzrokovati crvenilo i toplinu kože, a katkad se javljaju znojenje i svrbež
 - ovi su učinci posljedica izravnog otpuštanja histamina i učinka putem SŽS-a
 - svrbež i urtikarija kod primjene opijata javljaju se češće pri parenteralnoj primjeni

Specifičnosti pojedinih opioida

1. Snažni agonisti

Meperidin

Riječ je o starijem pripadniku skupine fenilpiperidinskih opioida. Ima znatne antimuskularinske učinke i može dovesti do tahikardije. Ima i negativni inotropni učinak na srce. Nakupljanje metabolita normeperidina u pacijenata s bubrežnom insuficijencijom ili kod primjene visokih doza može uzrokovati konvulzije. Zbog ovih neželjenih učinaka danas je rijetko analgetik prvog izbora (1, 2). Ovaj lijek nije registriran u RH, ali se nabavlja putem interventnog uvoza, najčešće za analgeziju tijekom perioperativnog razdoblja ili tijekom porođaja.

Fentanil, transdermalni pripravak

Primjenjuje se za liječenje snažne kronične boli. Ovaj se pripravak primjenjuje kod pacijenata koji su stekli određenu razinu tolerancije na opijate jer se tako smanjuje rizik od nuspojava, prije svega depresije disanja. Nema dovoljno iskustava s primjenom kod pacijenata koji nisu primali opioide. Ako je kod takvih bolesnika nužna primjena ovoga transdermalnog pripravka, preporučuje se prvo primijeniti *per os* niske doze opioida s trenutnim otpuštanjem (morfin, oksikodon, tramadol) te nakon toga primijeniti naljepak u ekvivalentskoj dozi (25).

Ovaj pripravak omogućuje otpuštanje fentanila tijekom 72 sata, nakon čega je potrebno staviti novi naljepak na drugo mjesto na koži.

Fentanil se otpušta stalnom brzinom. Nakon prve primjene koncentracija u krvi se postupno povisuje od 12. do 24. sata i nakon toga ostaje konstantna tijekom 72 sata. Ako se novi naljepak primijeni nakon 24 sata, umjesto preporučena 72 sata, koncentracija fentanila u krvi povisit će se 14%.

Fentanil se brzo i opsežno metabolizira u jetri putem CYP3A4.

Nakon primjene tijekom 72 sata poluvijek eliminacije izno-

si 20 – 27 sati. Kontinuirana apsorpcija iz depoa u gornjim slojevima kože uzrok je sporijoj eliminaciji iz seruma nego nakon intravenske primjene. Zbog toga je pacijente s teškim nuspojavama potrebno pratiti barem još 24 sata nakon što se transdermalni pripravak ukloni! Također, važno je naglasiti da povišena temperatura kože može znatno povisiti koncentraciju i ukupnu količinu lijeka u krvi, što može dovesti do fatalnih slučajeva predoziranja (1, 25, 28, 29)! Porast tjelesne temperature do 40 °C može povećati brzinu apsorpcije i do 30%.

Kod pacijenata s kaheksijom opisana je snižena koncentracija lijeka u krvi u usporedbi s osobama s normalnim indeksom tjelesne mase, što je posljedica smanjene apsorpcije. Zbog toga se kod takvih pacijenata može razmotriti povišenje doze (43).

Većina radova opisuje sličnu djelotvornost morfina i transdermalnih opioida, s tim da transdermalni pripravci izazivaju nešto manje nuspojava (npr. konstipacije) (44, 45).

2. Blagi do umjereni agonisti

Kodein

Ovaj parcijalni agonist manje je djelotvoran od morfina, a kao analgetik se obično primjenjuje u kombinaciji s paracetamolom ili acetilsalicilnom kiselinom. Kod nas se u bezreceptnom režimu nalaze kombinirani analgetici koji sadržavaju 10 mg kodeina uz paracetamol, propifenazon i kofein. Agencija za lijekove zbog opasnosti od razvoja ovisnosti uz ove lijekove ograničila je indikacije i duljinu liječenja (46).

Kao što je prethodno navedeno, putem CYP2D6 kodein se metabolizira u morfin, stoga brzi metabolizatori ovog izoenzima donose veći rizik od nuspojava (1, 38).

Oksikodon

Potentniji je od kodeina i pripravci s trenutačnim ili kontroliranim otpuštanjem primjenjuju se u visokim dozama za liječenje umjerene do teške boli. Za liječenje blage do umjerene boli primjenjuje se kombinacija s paracetamolom. Zbog opasnosti od zlorabe pripravka s produljenim otpuštanjem proizvode se novi farmaceutski oblici koji omogućavaju usitnjavanje ovih tableta.

3. Opioidi s miješanim učinkom na receptore

Buprenorfin

Potentan je i dugodjelujući opioid koji je prema mehanizmu djelovanja parcijalni agonist μ -receptora i antagonist κ -receptora. Preporučuje se sublingvalna primjena radi izbjegavanja metabolizma prvog prolaza kroz jetru. Dugotrajni učinak posljedica je dugotrajne disocijacije s opioidnih receptora, a to ga čini i neosjetljivim na učinak naloksona. U liječenju ovisnika o opioidima jednako je djelotvoran kao metadon. Postoji i pripravak koji je kombinacija s naloksonom, čime se izbjegava usitnjavanje i intravenska zloraba (jer će nalokson izazvati akutni sindrom ustezanja).

Transdermalni pripravak buprenorfina

Primjenjuje se za liječenje snažne kronične boli, a omogućuje polagano otpuštanje aktivne tvari tijekom tjedan dana. Pacijenti koji prethodno nisu primali opioide moraju započeti liječenje najnižom dozom (25, 28). Pripravak buprenorfina koji se nalazi na našem tržištu mora se zamijeniti nakon najdulje 96 sati.

Buprenorfin se metabolizira u jetri u *N*-dealkilbuprenorfin i u konjugate glukuronida. Dvije trećine aktivne tvari eliminiraju se nepromijenjene fecesom, a trećina urinom (nepromijenjena ili kao metaboliti).

Nakon primjene naljepka na kožu buprenorfin se apsorbira preko kože. Kontinuirana apsorpcija u sustavnu cirkulaciju posljedica je kontroliranog otpuštanja iz matriksa na bazi polimera. Nakon 12 – 24 sata koncentracija u plazmi doseže minimalnu učinkovitu koncentraciju. Nakon što se naljepak odstrani koncentracija buprenorfina u plazmi pada i eliminira se uz poluvijek od 30 sati. Zbog postojanja depoa u koži eliminacija je sporija nego nakon intravenske primjene. Bio-raspoloživost je kod transdermalne primjene 17%.

Neka istraživanja pokazuju da se mučnina i prekid terapije uzrokovan nuspojavama javljaju rjeđe uz transdermalni buprenorfin nego uz transdermalni fentanil (44, 45).

Pentazocin

Najstariji je opioid s miješanim učinkom. Djeluje kao κ -agonist i slabi μ -antagonist ili parcijalni agonist. Može se primijeniti *per os* ili parenteralno, a supkutana se primjena ne preporučuje zbog mogućeg iritirajućeg učinka.

4. Ostali opioidi

Tramadol

Kod nas je tramadol najpropisivaniji opioid, a primjenjuje se samostalno ili u kombinaciji s paracetamolom (što omogućuje primjenu nižih doza lijeka).

Tramadol je analgetik s centralnim učinkom čiji je glavni mehanizam djelovanja inhibicija ponovnog unosa serotonina. Inhibira i transporter za noradrenalin. Učinak tramadola samo se djelomično može antagonizirati naloksonom, zbog čega se smatra da djeluje kao parcijalni μ -agonist. Preporučena je doza 50 – 100 mg četiri puta na dan. Među mogućim nuspojavama važno je istaknuti konvulzije; stoga je ovaj lijek relativno kontraindiciran kod pacijenata s epilepsijom, a potreban je oprez kod primjene s drugim lijekovima koji mijenjaju prag nastanka konvulzija (1, 2).

Tramadol može uzrokovati serotoniniski sindrom, osobito ako se kombinira s drugim lijekovima koji povisuju razinu serotonina, kao što su selektivni inhibitori ponovnog unosa serotonina ili dualni inhibitori ponovnog unosa noradrenalina i serotonina (duloksetin, venlafaksin).

Druge česte nuspojave jesu mučnina i omaglica, ali se obično smanjuju nakon nekoliko dana primjene lijeka. Do sada nisu opisani klinički značajni štetni učinci na respiratorni ili kardiovaskularni sustav. S obzirom na to da je analgetski

TABLICA 2. Usporedba farmakokinetičkih i farmakodinamskih svojstava opioida (prilagođeno prema Katzung i sur. Basic and Clinical Pharmacology (1))

Lijek	Receptor			Približna ekvivalentna doza (mg)	Omjer potentnosti oralne i parenteralne primjene	Trajanje analgezije (u satima)	Maksimalna učinkovitost
	μ	δ	κ				
morfin	~	+	++	10	nizak	4 – 5	visoka
oksimorfon	~			1,5	nizak	3 – 4	visoka
metadon	~			10	visok	4 – 6	visoka
mepredin	~			60 – 100	srednji	2 – 4	visoka
fentanil	~			0,1	nizak	1 – 1,5	visoka
sufentanil	~	+	+	0,02	samo parenteralna	1 – 1,5	visoka
kodein	±			30 – 60	visok	3 – 4	malena
oksikodon	++			4,5	srednji	3 – 4	umjerena do visoka
pentazocin	±		+	30 – 50	srednji	3 – 4	umjerena
buprenorfin	±			0,3	nizak	4 – 8	visoka

učinak tramadola u velikoj mjeri neovisan o učinku na μ-receptore, kod liječenja neuropatske boli on se može kombinirati s čistim μ-agonistima.

Ostali lijekovi koji se primjenjuju za liječenje boli (adjuvantni analgetici)

1. ANTIEPILEPTICI

KARBAMAZEPIN

Djelotvoran je za liječenje neuropatske boli, kao što je neuralgija trigeminusa.

Prema svojoj tricikličkoj strukturi sličan je imipraminu. Mehanizam djelovanja jest blokada natrijevih kanala. Djeluje i presinaptički i inhibira sinaptičku transmisiju, a također pojačava struju kalija preko kanala ovisnih o naponu (1, 2). Lijek se dobro apsorbira iz probavnog sustava, a vršnu koncentraciju postiže nakon 6 – 8 sati. Vežan je 70% za bjelanjčevine plazme.

Vrlo izražena značajka karbamazepina jest indukcija mikrosomskih enzima jetre. Posljedica toga je ubrzan metabolizam drugih lijekova, ali i ubrzan vlastiti metabolizam. Tako se primjerice poluvijek eliminacije s početnih 36 sati skraćuje na 8 – 12 sati nakon dugotrajne primjene, zbog čega je potrebna pažljiva titracija doze tijekom prvih tjedana primjene.

Karbamazepin se potpuno metabolizira u nekoliko derivata. Jedan od metabolita, karbamazepin-10,11-epoksid, ima također antikonvulzivni učinak, ali je kliničko značenje toga nepoznato.

Najčešće su nuspojave diplopija i ataksija, a ovisne su o dozi. Mogu se javiti probavne smetnje, a u visokim dozama i pospanost. Potreban je osobit oprez zbog moguće idiosinkratičke krvne diskrazije, odnosno mogu se javiti aplastična anemija i agranulocitoza. Karbamazepin može izazvati različite kožne reakcije, između ostalih i Stevens-Johnsonov sindrom.

Liječenje neuralgije trigeminusa započinje se dozom od 200 do 400 mg na dan, uz postupno povišenje doze dok se ne postigne odgovarajuća kontrola boli. Kod većine bolesnika kontrola se boli postiže uz dozu od 200 mg 3 – 4 puta na dan. Kod nekih bolesnika potrebna je ukupna dnevna doza lijeka od 1600 mg. Kad se postigne stanje remisije, doza se može postupno snižavati do najniže moguće doze održavanja. Maksimalna je preporučena doza održavanja 1200 mg/dan (25, 28).

Kada se lijek primjenjuje kod starijih osoba, preporučena je početna doza od 100 mg dva puta na dan uz postupno povišenje doze dok se ne postigne odgovarajuća kontrola boli (obično je to doza od 200 mg 3 – 4 puta na dan). Kao i kod mlađih osoba i u ovom je slučaju nakon postizanja remisije potrebno postupno sniziti dozu do doze održavanja.

GABAPENTIN

Ova je aminokiselina morfološki slična GABA-i, ali ne djeluje izravno preko GABA receptora. Može modificirati sinaptičko ili nesinaptičko otpuštanje GABA-e, ali je glavni mehanizam djelovanja inhibicija utoka kalcija u stanicu putem kalcijevih kanala ovisnih o naponu.

Indiciran je za liječenje neuropatske boli i postherpetičke neuralgije (u dozi iznad 1800 mg).

Za razliku od drugih antiepileptika, ne metabolizira se i ne inducira enzime jetre. Apsorpcija je nakon oralne primjene spora, a vršne vrijednosti koncentracije u plazmi postižu se nakon 3 – 4 sata. Kod oralne primjene apsorpcija je saturabilna, odnosno nelinearna, što znači da se koncentracija ne povisuje proporcionalno povišenju doze. Bioraspoloživost pada sa 60% na 33% kod porasta ukupne dnevne doze s 900 mg na 3600 mg. Gabapentin se izlučuje nepromijenjen putem bubrega, a kinetika eliminacije je linearna. Poluvijek eliminacije iznosi 5 – 8 sati, a lijek se primjenjuje u 2 – 3 dnevne doze.

Najčešće su nuspojave pospanost, omaglica, ataksija, glavobolja i tremor (1, 2).

PREGABALIN

Prema morfologiji sličan je gabapentinu, odnosno također je analog GABA-e, a mehanizam djelovanja identičan je onomu gabapentina.

Indiciran je za liječenje neuropatske boli, uključujući dijabetičku polineuropatiju i postherpetičku neuralgiju. Poput gabapentina ne metabolizira se i nepromijenjen se izlučuje urinom. Međutim, pokazuje farmakokinetičke razlike u odnosu na gabapentin: apsorpcija je brža i vršna koncentracija u plazmi postiže se nakon jednog sata; apsorpcija je linearna i koncentracija se povisuje proporcionalno dozi; apsolutna bioraspoloživost nije ovisna o dozi i iznosi oko 90%. Ne ulazi u neželjene interakcije s drugim lijekovima. Izlučuje se putem bubrega, a poluvijek eliminacije iznosi 4,5 do 7 sati. Posljedično, obično se primjenjuje u dvije dnevne doze (1, 2, 47).

2. ANTIDEPRESIVI

TRICIKLIČKI ANTIDEPRESIVI – AMITRIPTILIN

Djeluje kao inhibitor ponovnog unosa noradrenalina i serotonina. Ima izražen sedativni i antimuskarinski učinak.

Ne apsorbira se potpuno i podliježe znatnom učinku prvog prolaza, tako da je bioraspoloživost 30 – 60%. Snažno se veže za bjelanjčevine plazme (82 – 96%). Ima vrlo velik prividni volumen raspodjele (5 – 10 L/kg). Metabolizira se u jetri monodemetilacijom u aktivni metabolit nortriptilin. Triciklički antidepresivi vrlo su opasni u slučaju predoziranja: može doći do kome, metaboličke acidoze, depresije disanja, agitacije, konvulzija i različitih kardijalnih poremećaja, uključujući aritmije i smetnje provođenja (1, 2). Starije osobe veoma su podložne nastanku antimuskarinskih nuspojava, koje u ovoj populaciji mogu biti ne samo periferne (suhoća usta, zamućen vid, konstipacija, retencija urina) već i centralne (konfuzija, halucinacije).

Za liječenje postherpetičke neuralgije početna je doza u pacijenata mlađih od 65 godina 25 mg, uz postupno povišenje do maksimalno 150 mg. Za osobe iznad 65 godina i osobe sklonije nuspojavama početna je doza 10 mg, uz eventualno povišenje doze po 10 mg. Isti se način doziranja primjenjuje i u dijabetičkoj polineuropatiji.

U Europskoj uniji i Republici Hrvatskoj ovaj je lijek registriran za liječenje depresije, depresije udružene s tjeskobom te noćnog mokrenja u krevet (enuresis nocturna) (25, 29).

SELEKTIVNI INHIBITORI PONOVOG UNOSA SEROTONINA I NORADRENALINA (SNRI)

Iako i triciklički antidepresivi djeluju na ovakav način, u ovu skupinu ubrajamo nove lijekove, koji nemaju tricikličku strukturu. Riječ je o duloksetinu i venlafaksinu (te njegovu metabolitu dezvenlafaksinu). Inhibicijski učinak na ponovni unos serotonina i noradrenalina sličan je onomu amitriptilina, ali ovi lijekovi imaju manje nuspojava i za razliku od tricikličkih antidepresiva, ne vežu se na druge receptore (npr. muskarinske, alfa adrenergičke i histaminske H1).

Osim za liječenje depresije primjenjuju se za liječenje neuropatske boli i fibromialgije.

Venlafaksin se u znatnoj mjeri metabolizira u jetri putem CYP2D6, pri čemu nastaje *O*-dezmetilvenlafaksin. Ishodišni lijek i metabolit imaju poluvrijeme eliminacije od 11 sati. Unatoč ovom nešto kraćem poluvijeku eliminacije obje su tvari dostupne u formulacijama koje se primjenjuju jedanput na dan.

Duloksetin se dobro apsorbira i ima poluvijek eliminacije oko 12 sati, a primjenjuje se jedanput na dan. Snažno se veže na bjelanjčevine plazme (97%), a intenzivno se metabolizira u jetri putem CYP2D6 i CYP1A2 (1, 2). Oštećenje jetre može znatno utjecati na koncentraciju duloksetina.

Nuspojave su slične onima selektivnih inhibitora ponovnog unosa serotonina, SSRI (glavobolja, mučnina, spolna disfunkcija), ali se mogu javiti i noradrenergičke nuspojave, poput povišenog tlaka i tahikardije. Može se javiti aktivacija SŽS-a, sa simptomima poput nesаницe, agitacije i tjeskobe. Porast krvnog tlaka ovisan o dozi češće se javlja uz venlafaksin s trenutačnim otpuštanjem. Također, kod predoziranja se kardiotoksičnost javlja češće uz venlafaksin nego uz druge SSRI ili SNRI.

Kod pacijenata s oštećenom jetrenom funkcijom duloksetin može uzrokovati hepatotoksičnost.

Kao i kod selektivnih inhibitora ponovnog unosa serotonina, potrebno je postupno prekinuti liječenje jer se može javiti sindrom ustezanja.

3. LOKALNI ANESTETICI

LIDOKAIN – LOKALNA PRIMJENA NA KOŽU

Naljepak koji sadržava lidokain indiciran je za liječenje neuropatske boli povezane s prethodnom herpeszosterskom infekcijom. Primjenjuje se na bolno mjesto, na intaktnu kožu tijekom 12 sati (odstranjuje se na sljedećih 12 sati i lijepi novi tijekom sljedećih 12 sati). Naljepak sadržava propilen glikol koji može uzrokovati iritaciju kože.

Potreban je oprez ako se lijek primjenjuje kod pacijenata s teškim oštećenjem funkcije srca, kao i s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre.

TABLICA 3. Usporedba farmakokinetičkih svojstava adjuvantnih analgetika, preporučene i maksimalne doze (prilagođeno prema 25 i 48)

Lijek	Poluvijek eliminacije (h)	Vrijeme do postizanja vršne koncentracije u plazmi (h)	Početna/Maksimalna doza*
amitriptilin	39 ± 8	5,4 – 8,0	počinje se s 10 – 25 mg uvečer i povisuje po 10 – 25 mg do postizanja učinka; maks. 150 mg
duloksetin	12	6	početna doza i doza održavanja 60 mg 1 x na dan; maks. 120 mg/dan
venlafaksin	V: 5 ± 2 ODV: 11 ± 2	IR: V 2, ODV 3 PR: V 5,5, ODV 9	počinje se sa 75 mg na dan (PR), uobičajena doza održavanja 150 – 225 mg na dan; maks. 375 mg
gabapentin	6,5 ± 1,0	2 – 3	počinje se s 3 x 100 mg i povisuje do 3 x 300 mg ili više; maks. 3600 mg
pregabalin	6,3	1	počinje se s 2 x 75 mg na dan; maks. 600 mg
karbamazepin	15 ± 5	IR 4 – 8	počinje se s 200 – 400 mg na dan, a kod starijih s 2 x 100 mg na dan; maks. 1600 mg

* DOZIRANJE SE ODNOSI NA LIJEČENJE BOLNIH SINDROMA, A NE NA DRUGE INDIKACIJE U KOJIMA SE OVI LIJEKOVI INAČE RABE; IR – TABLETE S TRENUTAČNIM OTPUŠTANJEM, PR – TABLETE S PRODULJENIM OTPUŠTANJEM, V – VENLAFAKSIN, ODV – O-DEZMETILVENLAFAKSIN

Predoziranje je malo vjerojatno, ali se može dogoditi kod aplikacije više naljepaka odjednom ili kod aplikacije na oštećenu kožu. Nuspojave koje se tada mogu javiti jesu omaglica, povraćanje, pospanost, konvulzije, midrijaza, bradikardija, aritmija i šok (25, 28, 29).

ZAKLJUČAK

U zaključku, kod odluke o primjeni vrste analgetika važno je procijeniti o kakvoj je vrsti boli riječ, ali je ključno i uzeti u obzir druge 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 itd. Dobro poznavanje farmakokinetike i farmakodinamike analgetika temelj je racionalne primjene analgetika jer će se na takav način najbolje optimizirati odnos rizika i koristi od lijeka.

LITERATURA

- Katzung i sur. *Basic and Clinical Pharmacology*. McGraw Hill Medical. 12. izd., 2011.
- Brunton L, Chabner B, Knollman B. *Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics*. McGraw Hill Professional. 12. izd., 2012.
- Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I i sur. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:7563–8.
- Furst DE. Meloxicam: selective COX-2 inhibition in clinical practice. *Semin Arthritis Rheum* 1997; 26 Suppl 1:21–7.
- Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL i sur. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. *Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study*. *JAMA* 2000;284:1247–55.
- Langman MJ, Jensen DM, Watson DJ i sur. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. *JAMA* 1999;282:1929–33.
- García Rodríguez LA, Barreales Tolosa L. Risk of upper gastrointestinal complications among users of traditional NSAIDs and COXIBs in the general population. *Gastroenterology* 2007;132:498–506.
- Hippisley-Cox J, Coupland C, Logan R. Risk of adverse gastrointestinal outcomes in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *BMJ* 2005;331:1310–6.
- Lenzer J. FDA advisers warn: COX 2 inhibitors increase risk of heart attack and stroke. *BMJ* 2005;330:440.
- Jüni P, Nartey L, Reichenbach S i sur. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004;364:2021–9.
- Dieppe PA, Ebrahim S, Martin RM, Jüni P. Lessons from the withdrawal of rofecoxib. *BMJ* 2004;329:867–8.
- Bresalier RS, Sandler RS, Quan H i sur. Cardiovascular events associated with rofecoxib in colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005;352:1092–102.
- European Medicines Agency. Celecoxib (2011). Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Celecoxib/human_referral_000145.jsp. Datum pristupa: 17.2.2014.
- Trelle S, Reichenbach S, Wandel S i sur. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ* 2011;342:c7086.
- European Medicines Agency finalises review of recent published data on cardiovascular safety of NSAIDs. Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/public_health_alerts/2012/10/human_pharm_detail_000067.jsp&mid. Datum pristupa: 17.2.2014.
- Lanas A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT i sur; Asociación Española de Gastroenterología. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006;55:1731–8.
- Langman MJ, Weil J, Wainwright P i sur. Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994;343:1075–8.
- Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LA i sur. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* 1996;312:1563–6.
- García Rodríguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994;343:769–72.
- Lewis SC, Langman MJ, Laporte JR i sur. Dose-response relationships between individual nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NNSAIDs) and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual patient data. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54:320–6.
- Floor-Schreuderling A, Smet PA, Buurma H i sur. NSAID-antihypertensive drug interactions: Which outpatients are at risk for a rise in systolic blood pressure? *Eur J Prev Cardiol* 2013 doi: 10.1177/2047487313505243.
- Briggs i sur. *Drug in pregnancy and lactation*. 7. izd. Lippincott, Williams and Wilkins 2005.
- European Medicines Agency. Diclofenac-containing medicines. Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Diclofenac-containing_medicines/human_referral_prac_000009.jsp&mid=WC0b01ac-05805c516f. Datum pristupa: 17.2.2014.
- McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med* 2011;8:e1001098.
- Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Baza lijekova. Dostupno na: <http://www.almp.hr/?ln=hr&w=lijekovi>. Datum pristupa: 17.2.2014.
- MacDonald TM, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet* 2003;361:573–4.
- Vesterqvist O, Gréen K. Effects of naproxen on the in vivo synthesis of thromboxane and prostacyclin in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;37:563–5.
- Rx list. The Internet drug index. Dostupno na: www.rxlist.com. Datum pristupa: 17.2.2014.
- Electronic Medicines Compendium (cMC). Dostupno na: <http://www.medicines.org.uk/emc/>. Datum pristupa: 17.2.2014.
- European Medicines Agency recommends restricted use for piroxicam. European Medicines Agency, 2007. Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2009/11/WC500012655.pdf. Datum pristupa: 15.11.2013.
- Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B i sur; Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (the SOS project). Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf* 2012;35:1127–46.

32. Babu KS, Salvi SS. Aspirin and asthma. *Chest* 2000;118:1470–6.
33. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. *Farmakologija* (hrvatsko izdanje). Golden marketing, Zagreb, 2006.
34. Rainsford KD. Anti-inflammatory drugs in the 21st century. *Subcell Biochem* 2007;42:3–27.
35. Bäckström M, Hägg S, Mjörndal T, Dahlqvist R. Utilization pattern of metamizole in northern Sweden and risk estimates of agranulocytosis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002;11:239–45.
36. Hedenmalm K, Spigset O. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyron (metamizole). *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:265–74.
37. Ibáñez L, Vidal X, Ballarín E, Laporte JR. Agranulocytosis associated with dipyron (metamizol). *Eur J Clin Pharmacol* 2005;60:821–9.
38. Katzung i sur. *Temeljna i klinička farmakologija*. 11. (hrvatsko izdanje). Medicinska naklada, Zagreb, 2011.
39. European Medicines Agency. Restrictions on use of codeine for pain relief in children – CMDh endorses PRAC recommendation. Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/06/news_detail_001829.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1. Datum pristupa: 15.11.2013.
40. Labianca R, Sarzi-Puttini P, Zuccaro SM i sur. Adverse effects associated with non-opioid and opioid treatment in patients with chronic pain. *Clin Drug Investig* 2012;32 Suppl 1:53–63.
41. Leppert W. The role of opioid receptor antagonists in the treatment of opioid-induced constipation: a review. *Adv Ther* 2010;27:714–30.
42. Rauck RL. Treatment of opioid-induced constipation: focus on the peripheral μ -opioid receptor antagonist methylnaltrexone. *Drugs* 2013;73:1297–306.
43. Heiskanen T, Mätzke S, Haakana S i sur. Transdermal fentanyl in cachectic cancer patients. *Pain* 2009;144:218–22.
44. Wolff RF, Aune D, Truysers C i sur. Systematic review of efficacy and safety of buprenorphine versus fentanyl or morphine in patients with chronic moderate to severe pain. *Curr Med Res Opin* 2012;28:833–45.
45. Tassinari D, Sartori S, Tamburini E i sur. Adverse effects of transdermal opiates treating moderate-severe cancer pain in comparison to long-acting morphine: a meta-analysis and systematic review of the literature. *J Palliat Med* 2008;11:492–501.
46. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. Pismo ljekarnicima o povećanom nadzoru nad izdavanjem lijekova koji sadrže djelatnu tvar kodein zbog opasnosti razvoja ovisnosti. Dostupno na: http://www.almp.hr/upl/novosti/Pismo_kodein.pdf. Datum pristupa: 17.2.2014.
47. Bockbrader HN, Wesche D, Miller R i sur. A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. *Clin Pharmacokinet* 2010;49:661–9.
48. Brunton L, Chabner B, Knollman B. Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Twelfth Edition. McGraw-Hill Professional 2010.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Doc. dr. sc. Suzana Mimica Matanović, dr. med.
 specijalist kliničke farmakologije s toksikologijom
 KBC Osijek
 Huttlerova 4
 31000 Osijek
 tel.: 031-511-108
 e-mail: mimica.suzana@kbo.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

18. 11. 2013.

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

17. 2. 2014.



Minimalnoinvazivni zahvati u liječenju boli

Minimally Invasive Interventions in Pain Management

IVAN RADOŠ

KBC Osijek, Klinika za anesteziologiju i intenzivno liječenje,
Centar za bol, 31000 Osijek, Huttlerova 4

SAŽETAK Cilj je interencijskih tehnika smanjenje boli djelovanjem na specifična, ograničena područja prijenosa bolnih signala bez nuspojava koje ima sistemska primjena analgetika. Svaka razina živčanog sustava može biti subjekt električne neuromodulacije s učinkom smanjenja kronične, a osobito neuropatske boli. Pažljivo probirani bolesnici mogu imati korist od implantacije sistema za intratekalnu isporuku lijekova, najčešće opioida s adjuvantnim lijekovima ili bez njih. Takvi su bolesnici već prošli uobičajenu konzervativnu analgetsku terapiju te su imali ili nedovoljno smanjenje boli ili neprihvatljive nuspojave. Opće je stajalište da je intratekalna i epiduralna primjena lijekova dobra opcija u liječenju karcinomske boli gdje su često potrebne više doze opioida, što za posljedicu ima teže nuspojave kao što su sedacija i konstipacija. Živčana blokada lokalnim anestetikom cervikalnih i lumbalnih simpatičkih vlakana dokazana je metoda liječenja kompleksnih regionalnih bolnih sindroma gornjih i donjih ekstremiteta. Kod osteoporotičnih bolesnika fraktura kralježaka često može biti uzrok akutne i kronične boli koja se uspješno liječi vertebroplastikom i kifoplastikom. Mehanička trauma živaca kao posljedica lateralne hernijacije diska, spondilolisteze, kemijske iritacije zbog curenja nukleusa pulpozusa i ozljede uzrokovane infektivnim agensima kao što je herpes zoster mogu inicirati kaskadu inflamatornih medijatora uključujući citokine koji uzrokuju i podupiru razvoj kronične boli. Zbog svega navedenoga foraminalna primjena steroida česta je minimalnoinvazivna metoda liječenja ovih bolnih stanja.

KLJUČNE RIJEČI: kronična bol, minimalnoinvazivno liječenje boli, neuroлиза, radiofrekventna lezija

SUMMARY Interventional techniques that target specific nociceptive transmission sites can reduce pain without having the systemic impact that oral medications have on other organ systems. Neural blockade with local anaesthetic of nerve fibers in the cervical and lumbar sympathetic chain is a common therapeutic technique used in the treatment of complex regional pain syndrome of the upper and lower extremities. As patients age, bone and connective tissue components of the spine are subject to a wide array of degenerative processes that contribute to chronic pain, including but not limited to, vertebral fractures, disc herniations and ruptures, and hypertrophy and sclerosis of facets joints and ligamentum flavum. The most important interventional pain management target within the vertebral foramen is the dorsal root ganglion. The primary afferent neurons in the ganglion and the main link between peripheral nociceptors and the processing centres of the central nervous system. Injury of these nerves is common from mechanical trauma resulting from lateralized herniated disc or spondylolisthesis, chemical irritation from leakage of nucleus pulposus and injury caused by infectious agents such as herpes zoster. Electrical stimulation can provide effective analgesia by targeting various spinal targets including the spinal cord, nerve roots, and dorsal root ganglia. Destruction of specific spinal neural targets with either neurolytic solution or thermal probes provides long-term relief for a limited number of pain conditions.

KEY WORDS: chronic pain, minimally invasive pain treatment, neurolysis, radiofrequency lesions

Uvod

Intervencijske tehnike djeluju na specifična nociceptivna transmitsijska područja bez sistemskog učinka koji imaju sistemski primijenjeni analgetici. Svjedoci smo sve veće prevalencije kronične boli osobito u starije populacije kada sistemska primjena analgetika, osobito opioida za kroničnu nekarcinomsku bol zbog komorbiditeta, postaje sve manje prihvatljiva opcija liječenja. Minimalnoinvazivni zahvati samo su dio multimodalnog liječenja kronične boli sa stalnim porastom novijih intervencija koje se razvijaju paralelno s povećanim razumijevanjem patofiziologije boli. Od trigerskih injekcija i epiduralne primjene steroida do radiofrekventne ablacije i implantabilnih uređaja minimalnoinvazivni zahvati su među najdjelotvornijim postupcima u

liječenju boli. Minimalnoinvazivni zahvati za osobito bolna stanja kao što su kompresivna fraktura kralješka, spondilozna, spinalna stenoza mogu u znatnoj mjeri kod starijih bolesnika dovesti do trenutačnog olakšanja i znatnog smanjenja boli. Postoji više teorija koje su važne za razumijevanje minimalnoinvazivnog liječenja boli. Prva je „gate theory“ Melzacka i Walla (1). Njihova teorija kaže da neškodljiva stimulacija može prouzročiti u stražnjem rogu leđne moždine blokiranje prijenosa štetnih podražaja prema mozgu. Druga je važna teorija teorija descendente inhibicije koja ide iz mozga u stražnji rog leđne moždine i koja blokira ascendentni prijenos bolnih informacija (2). Ova teorija objašnjava djelovanje mnogih analgetika uključujući i morfij. Prijenos bolnih signala od perifernoga živčanog sustava u mozak uk-

ljučuje različite živčane i neživčane stanice, sa svojim specifičnim receptorima uključenim u obradu ovih signala. Destrukcija specifičnih živčanih područja neurolitičkim otopinama ili termalnim sondama daje dugodjelujuće smanjenje kod nekih bolnih stanja. Primarni farmakološki receptori koji su meta za intratekalnu primjenu lijekova uključuju opioidne receptore, alfa 2-adrenergičke receptore, receptore natrijskih i kalcijevih kanala, dok se električnom stimulacijom može postići djelotvorna analgezija na svim razinama kralježnice uključujući leđnu moždinu, živčane korijene i ganglij dorzalnog roga.

Neuromodulacija

Svaka razina živčanog sustava može biti subjekt električne neuromodulacije s učinkom na liječenje kronične, a osobito neuropatske boli.

Neuromodulacija velikog mozga

Na veliki mozak djeluje se stimulacijom superficijalnoga motornog korteksa ili dubokom moždanom stimulacijom. Senzorni motorni korteks stimulira se kod neuropatskih bolnih stanja kao što su centralna neuropatska bol, trigeminalna neuralgija, fantomska bol udova i postherpetična neuralgija (3, 4).

Intraspinalna neuromodulacija

Najčešća lokacija plasiranja elektroda za smanjenje boli jest spinalni kanal. Modulacija dorzalnih rogova epiduralnim elektrodama najčešće se rabi za kroničnu bol i vaskularne poremećaje (4, 5). Trenutačno dostupni sistemi aktiviraju mijelinizirana A β -vlakna, a ne aktiviraju nemijelinizirana C-vlakna ili slabo mijelinizirana A δ -vlakna. Mogućnost da neuromodulacijom dorzalnog roga smanjimo neuropatsku bol ovisi prije svega o endogenim mehanizmima smanjenja ekscitabilnosti u stražnjem rogu (6). Znatno broj radova implicira GABA-ergičke mehanizme analgezije kod neuromodulacije dorzalnih kolumna (7). Obrnuto, neuspješno liječenje boli neuromodulacijom dorzalnih kolumna može se pripisati gubitku velikih funkcionalnih vlakana, promjenom u fenotipu ili gubitkom GABA-ergičke inhibitorne mreže u stražnjem rogu. Selektivna stimulacija živčanih korijena uključuje djelovanje na dorzalne korijene spinalnih živaca u neuralnom foramenu putem intraspinalnog ili ekstraspinalnog pristupa gdje elektrode leže paralelno s ulaznim vlaknima. Ganglij dorzalnog roga drugi je potencijalni cilj neuromodulacije, a nalazi se intraspinalno između pedikula neuralnih foramena. Navedene strukture meta su djelovanja radiofrekventne energije u liječenju radikularne neuropatske boli. Neki misle da su reverzibilne tehnike kao što je neuromodulacija bolje od destruktivnih tehnika kao što je radiofrekvencija (7).

Neuromodulacija perifernoga živčanog sustava

Periferni živci mogu biti pojedinačno stimulirani elektrodama postavljenim supkutano u cijeloj dužini ciljanog živca (8). Najčešći periferni živci koji se tretiraju neuromodulacijom jesu ilioingvinalni živci zbog boli poslije operacije preponske hernije, veliki i mali okcipitalni živci zbog okcipitalne

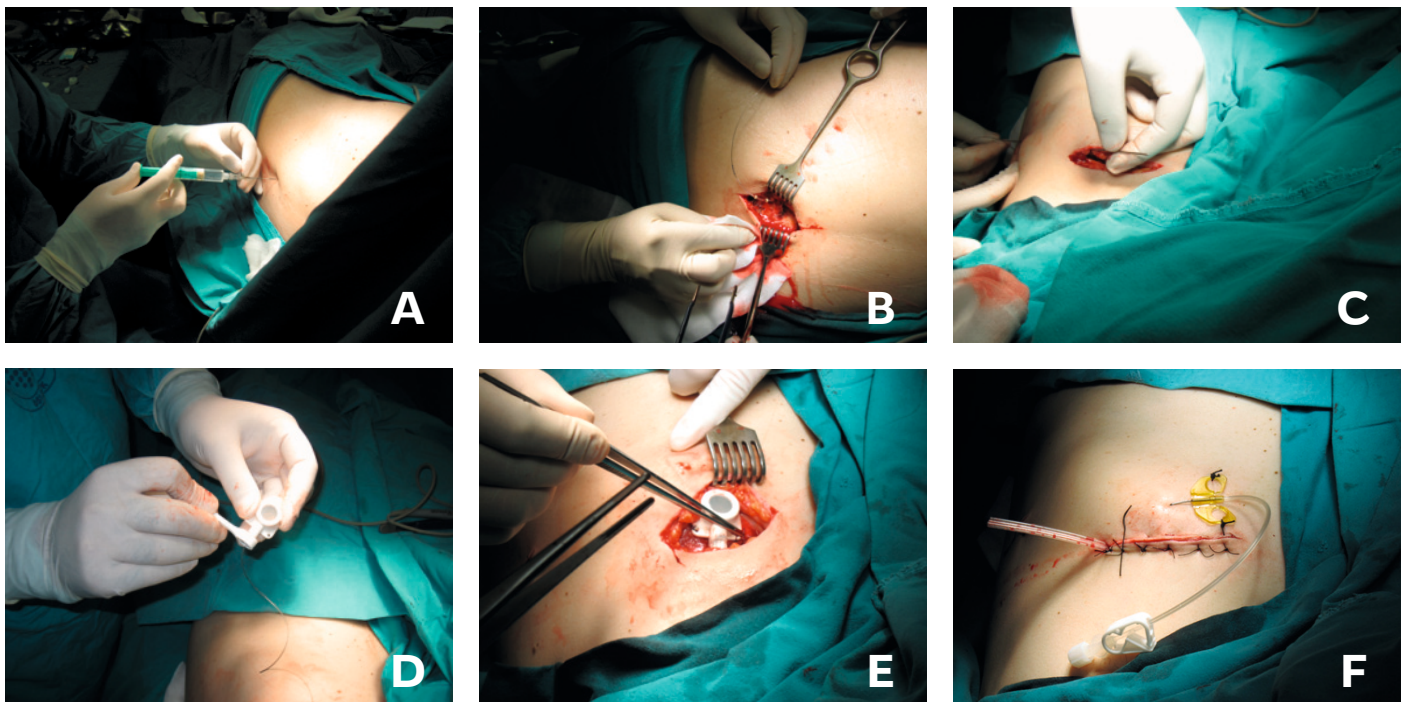
neuralgije, interkostalni živci zbog boli u području rebara te živci u području donjih ekstremiteta za boli u području stopala. Katkad se također može primjenjivati kombinacija intraspinalne i periferne stimulacije, npr. za bol u leđima te radikularnu bol donjih ekstremiteta (9).

Intratekalna i epiduralna primjena lijekova

Pažljivo probirani bolesnici mogu imati korist od implantacije sistema za intratekalnu isporuku lijekova, najčešće opioida s adjuvantnim lijekovima ili bez njih. Takvi su bolesnici već prošli uobičajenu konzervativnu analgetsku terapiju te su imali ili nezadovoljavajuće smanjenje boli ili neprihvatljive nuspojave. Opće je stajalište da je intratekalna i epiduralna primjena lijekova dobra opcija u liječenju karcinomske boli gdje su često potrebne više doze opioida, što često uzrokuje konstipaciju ili sedaciju. I kod intratekalne i epiduralne primjene lijekova kateter se postavi na lumbalnom nivou i tunelira do pumpe koja se obično nalazi uz donji kvadrant trbuha. Vrh katetera treba biti na optimalnom nivou kralježnice. Za bol u području lumbalne kralježnice vrh katetera treba biti na nivou Th10, a za boli u području glave i vrata vrh katetera treba biti u području gornje cervikalne kralježnice. Treba naglasiti važnost pravilnog programiranja pumpi, kao i činjenicu da implantacija ovih pumpi nosi i rizike kao što su hematoma, ozljeda leđne moždine i infekcija. Preko pumpi se uglavnom isporučuje morfij, ali se mogu rabiti i drugi opijati kao što su hidromorfon ili fentanil uz adjuvantne lijekove poput klonidina ili lokalnih anestetika. Klonidin poboljšava mehanizme spinalne analgezije djelujući na alfa 2-receptore, ali može dovesti do hipotenzije i sedacije. Intratekalno primijenjen lokalni anestetik bupivakain može uzrokovati utrnjenost, edem, gubitak koordinacije ili urinarnu retenciju. Intratekalno primijenjeni opiodi izazivaju analgeziju djelovanjem na mi-opioidne receptore koji se nalaze podjednako raspoređeni na presinaptičkim i postsinaptičkim vlaknima tijela živčanih stanica u dorzalnom rogu. Nakon nekog vremena, najčešće nekoliko godina, može se razviti znatna tolerancija, što se objašnjava gubitkom GABA-ergičkih inhibitornih interneurona sekundarno kao posljedica direktne morfinске neurotoksičnosti (10). Važan alternativni analgetski lijek je zikonotid (11). Djeluje na N-tip kalcijevih kanala. On blokira otpuštanje glutamata i pronociceptivnih peptida u dorzalnom rogu. Zikonotid ima malu terapijsku širinu s mogućim znatnim nuspojavama kao što su halucinacija, sedacija i vrtoglavica. Trenutačno se najčešće rabi za jaku neuropatsku bol koja je refrakтерна na drugu terapiju.

U kliničkoj praksi umjesto skupih implantabilnih pumpi ekonomski je prihvatljivija primjena lijekova putem trajnog epiduralnog katetera spojenog potkožno s portom koji se fiksira za fasciju na donji rebreni luk (slika 1.). Morfij ili drugi lijekovi primjereni za ovakvu primjenu u tom se slučaju primjenjuju najčešće bolusno preko porta koji se nalazi potkožno.

SLIKA 1. Primjena lijekova putem trajnog epiduralnog katetera



A – PLASIRANJE IGLE U EPIDURALNI PROSTOR, B – FIKSIRANJE EPIDURALNOG KATETERA ZA FASCIJU MIŠIĆA, C – TUNELIRANJE KATETERA, D – SPAJANJE KATETERA S PORTOM PUTEM KOJEG ĆE SE PRIMJENJIVATI EPIDURALNI OPIJATI, E – FIKSIRANJE PORTA NA DONJI REBRENI LUK, F – IZGLLED RANE U PODRUČJU DONJEGA REBRENOG LUKA S IGLOM ZABODENOM U SILIKONSKI DIO PORTA

Paraspinalno invazivno liječenje boli

Eferentna simpatička vlakna prenose bolne impulse uzduž paravertebralnoga simpatičkog lanca. Blokada ovih vlakana i njihova ablacija često se provode kod bolesnika sa simpatički poduprtom boli. Jedna od najčešćih indikacija za blokadu ovih vlakana jest liječenje kompleksnih regionalnih bolnih sindroma gornjih i donjih ekstremiteta. U nedavnome multicentričnom randomiziranom istraživanju simpatički blok za liječenje kompleksnih regionalnih bolnih sindroma označen je razinom dokaza 2B (12). U torakalnom dijelu simpatički lanac daje manje i veće splanhničke živce koji simpatički inerviraju mnoge visceralne organe te je zbog toga torakalni simpatički lanac subjekt blokade i/ili ablacije u liječenju visceralne boli. Proteklih desetljeća neuralna destrukcija celijačnog plexusa alkoholom ili fenolom bila je glavni oblik liječenja boli kod karcinoma gušterače. Uz visoku djelotvornost ovaj je zahvat povezan i sa znatnim rizicima uključujući neodgovarajuće širenje neurolytičke otopine prema živčanom korijenu i lumbalnom plexusu, što može imati za posljedicu teške neurološke ispade kao što su pad stopala, paraplegija, seksualna disfunkcija, gubitak tonusa sfinktera mokraćnog mjehura, analnog sfinktera te disestezije (13). Da bi se izbjegle komplikacije kemijske neurolyze, radiofrekventna ablacija sve se više preferira za denervaciju gušterače, osobito u nekarcinomskih bolesnika. Ovim zahvatom cilja se na veće ili manje splanhničke živce koji se nalaze uz lateralni dio Th11 – Th12. Za razliku od nepredvidljivog širenja neurolytičke otopine, radiofrekventna je lezija ograničena do 1 mm lateralno od igle. Jednako kao kod bloka lokalnim anestetikom i radiofrekventna lezija donjeg dijela simpatičkih lana-

ca primjenjuje se za liječenje pelvične i perinealne boli. Za bol mokraćnog mjehura i maternice preporučuje se blok gornjega hipogastričnog plexusa, dok se za perinealnu, rektalnu i vaginalnu bol preporučuje blokada ili neurolyza neparnoga ganglija (*g. impar*) (14, 15). Neurolyza navedenih struktura alkoholom ili fenolom rezervirana je uglavnom za karcinomske bolesnike, dok se botulinski toksin pojavljuje kao novo sredstvo u postizanju simpatičke neurolyze dužeg trajanja od učinka lokalnih anestetika, ali kraćeg učinka od učinka alkohola ili fenola (16, 17). Navedeni postupci neurolyze primjenjuju se i za neurolyzu *ramusa communicansa* koji pridonosi nociceptivnoj inervaciji intervertebralnog diska (18, 19). Radiofrekventna ablacija ovih živaca na dva nivoa prvi put je učinjena prije 20-ak godina kod bolesnika s diskogenom boli na jednom nivou (20). Razina preporuke za ovaj je zahvat 2B+ (21). U stražnjem dijelu kralježnice najčešći cilj za paraspinalnu neurolyzu jest medijalna grana koja inervira fasetni zglob. Sa starenjem i ozljedom fasetni zglobovi mogu postati sklerotični, hipertrofični te dovesti do kronične boli. Denervacijom zgloba, tj. ablacijom medijalne grane živca smanjuje se bol i poboljšava opseg pokreta u fasetnom zglobu. Potrebno je učiniti neurolyzu dvaju živaca jer svaki fasetni zglob inerviraju dvije odvojene medijalne grane. Razina preporuke za ovaj je zahvat II-1 do II-2 (22).

Koštano-vezivno tkivo kralježnice i minimalnoinvazivno liječenje

Sa starenjem dolazi do nastanka niza degenerativnih promjena na kostima, hrskavicama i drugom vezivnom tkivu kralježnice, što može biti uzrok kronične perzistirajuće boli.

Osobito jaku bolnost referiraju bolesnici s koštanim prijelomima, hernijacijom i rupturom diska, hipertrofijom i sklerozom fasetnih zglobova te žutog ligamenta. Fraktura kralježaka učestala je kod osteoporotičnih bolesnika te kod bolesnika s koštanim metastazama kralježnice. Vertebroplastika i kifoplastika uspješne su metode liječenja takvih fraktura. Zahvat se provodi pod kontrolom fluoroskopa. Iglom se uđe u tijelo kralješka i ubrizga koštani cement te se na taj način stabilizira fraktura, poveća visina kralješka, što sve uzrokuje smanjenje boli (23). Oštećenje intervertebralnog diska u 45% slučajeva uzrok je akutne i kronične boli lumbosakralne kralježnice (21). Hernirani ili ekstrudirani disk može biti uzrok boli kao rezultat pritiska na neuralne strukture uključujući leđnu moždinu ili pripadajući živčani korijen ili pak zbog anularne rupture diska može doći do istjecanja nukleusa pulpozusa, što dovodi do neuralne iritacije živca koji inervira vanjski rub anulusa fibrozusa, kao i spinalnog živca ako se nukleus pulpozus proširi izvan ruba diska. Provociranim diskogramom (1 – 2 ml kontrasta ubrizga se u disk) može se postaviti dijagnoza diskogene boli (24). Druge metode liječenja intradiskalne boli jesu intradiskalna elektrotermalna terapija (IDET), različite tehnike radiofrekventne lezije, anuloplastika i nukleoplastika, injekcije kortikosteroida, ozona, hipertonične dekstroze, kao i druge tehnike perkutane dekompresije diska (25). Minimalnoinvazivna lumbalna dekompresija (MILD) novi je invazivni zahvat u liječenju boli kojemu je cilj smanjiti pritisak hipertrofičnoga žutog ligamenta na leđnu moždinu ili živčane korjenove najčešće u bolesnika s lumbalnom spinalnom stenozom i neurogenom klaudikacijom (26).

Intraforaminalno invazivno liječenje boli

Primarni osjetni aferentni neuroni u gangliju dorzalnog roga osnovna su veza između perifernih nociceptora i viših razina središnjega živčanog sustava. Mehanička trauma živaca kao posljedica lateralne hernijacije diska, spondilolisteze,

kemijske iritacije zbog curenja nukleusa pulpozusa i ozljede uzrokovane infektivnim agensima kao što je herpes zoster mogu inicirati kaskadu inflamatornih medijatora uključujući citokine koji uzrokuju i podupiru razvoj kronične boli (27). Zbog svega navedenoga foraminalna primjena steroida česta je minimalnoinvazivna metoda liječenja ovih bolnih stanja (28).

Dosadašnja istraživanja imaju razinu preporuke II-1 za kratkotrajno i II-2 za dugotrajno liječenje lumbalne radikularne boli i križobolje (29). Nedavna istraživanja dokazala su učinkovitost transforaminalne primjene klonidina kod lumbalne radikularne boli, što se objašnjava njegovim djelovanjem na smanjenje simpatičke inervacije ganglija dorzalnog roga nakon ozljede živca (30). Na ganglij dorzalnog roga može se također djelovati električnom i pulsnom radiofrekventnom stimulacijom. Iako visoka temperatura dovodi do denervacije medijalne grane, ova se tehnika izbjegava kod velikih miješanih živaca jer u tom slučaju može doći do deafferentacijske boli i stvaranja neurinoma. Pulsno radiofrekventno liječenje s niskom temperaturom ne uzrokuje neuralnu destrukciju jer se umjesto izloženosti živca visokoj temperaturi živac izlaže niskoj do umjerenoj temperaturi (31).

ZAKLJUČAK

Minimalnoinvazivno liječenje kronične boli svakako nije prvi izbor u liječenju boli, ali katkad je jedina opcija nakon neuspješnoga farmakološkog i nefarmakološkog liječenja kronične boli. Također, ovakav način liječenja često je jedina opcija u bolesnika s neprihvatljivim nuspojavama nakon drugih oblika analgetske terapije. Dosadašnja pozitivna klinička iskustva još nisu kod svih invazivnih zahvata u liječenju boli potkrijepljena dovoljnim brojem dobro dizajniranih randomiziranih studija koje bi definitivno dokazale učinkovitost ovih zahvata te su zbog toga nužna nova istraživanja.

LITERATURA

1. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965;150:971–9.
2. Basbaum AI, Fields HL. Endogenous pain control systems: brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Annu Rev Neurosci* 1984;7:309–38.
3. Canavero S, Bonicalzi V. Extradural cortical stimulation for central pain. *Acta Neurochir Suppl* 2007;97(Pt 2):27–36.
4. Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L i sur. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2007;14:952–70.
5. Ubbink DT, Vermeulen H. Spinal cord stimulation for non-reconstructable chronic critical leg ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD004001.

6. Oakley JC, Prager JP. Spinal cord stimulation: mechanisms of action. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2002;27:2574–83.
7. Meyerson BA, Linderoth B. Mode of action of spinal cord stimulation in neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2006;31 Suppl 4:S6–12.
8. Slavin KV. Peripheral nerve stimulation for neuropathic pain. *Neurotherapeutics* 2008;5:100–6.
9. Lipov EG. 'Hybrid neurostimulator': simultaneous use of spinal cord and peripheral nerve field stimulation to treat low back and leg pain. *Prog Neurol Sur* 2011;24:147–55.
10. Mao J, Sung B, Ji RR, Lim G. Neuronal apoptosis associated with morphine tolerance: evidence for an opioid-induced neurotoxic mechanism. *J Neurosci* 2002;22:7650–61.
11. Staats PS i sur. Intrathecal ziconotide in the treatment of refractory pain in patients with cancer or AIDS: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:63–70.

12. van Eijs F, Stanton-Hicks M, Van Zundert J i sur. Evidence-based interventional pain medicine according to clinical diagnoses. 16. Complex regional pain syndrome. *Pain Pract* 2011;11:70–87.
13. Alshab AK, Goldner JD, Panchal SJ. Complications of sympathetic block for visceral pain. *Tech Reg Anesth Pain Manag* 2007;11:152–6.
14. Toshniwal GR, Dureja GP, Prashanth SM. Transsacrocoxygeal approach to ganglion impar block for management of chronic perineal pain: a prospective observational study. *Pain Physician* 2007;10:661–6.
15. Reig E, Abejón D, del Pozo C i sur. Thermocoagulation of the ganglion impar or ganglion of Walther: description of a modified approach. Preliminary results in chronic, nononcological pain. *Pain Pract* 2005;5:103–10.
16. Carroll I, Clark JD, Mackey S. Sympathetic block with botulinum toxin to treat complex regional pain syndrome. *Ann Neurol* 2009;65:348–51.
17. Lim SJ, Park HJ, Lee SH, Moon DE. Ganglion impar block with botulinum toxin type a for chronic perineal pain – a case report. *Korean J Pain* 2010;23:65–9.
18. Simopoulos TT, Malik AB, Sial KA i sur. Radiofrequency lesioning of the L2 ramus communicans in managing discogenic low back pain. *Pain Physician* 2005;8:61–5.
19. Schwarzer AC, Aprill CN, Derby R i sur. The prevalence and clinical features of internal disc disruption in patients with chronic low back pain. *Spine (Phila Pa 1976)* 1995;20:1878–83.
20. Sluijter ME. The use of radiofrequency lesions for pain relief in failed back patients. *Int Disabil Stud* 1988;10:37–43.
21. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH i sur. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an american college of chest physicians task force. *Chest* 2006;129:174–81.
22. Datta S, Lee M, Falco FJ i sur. Systematic assessment of diagnostic accuracy and therapeutic utility of lumbar facet joint interventions. *Pain Physician* 2009;12:437–60.
23. Klazen CA, Lohle PN, de Vries J i sur. Vertebroplasty versus conservative treatment in acute osteoporotic vertebral compression fractures (Vertos II): an open-label randomised trial. *Lancet* 2010;376:1085–92.
24. Van Alphen HA, Braakman R, Bezemer PD i sur. Chemonucleolysis versus discectomy: a randomized multicenter trial. *J Neurosurg* 1989;70:869–75.
25. Henschke N, Kuijpers T, Rubinstein SM i sur. Injection therapy and denervation procedures for chronic low-back pain: a systematic review. *Eur Spine J* 2010;19:1425–49.
26. Deer TR, Kapural L. New image-guided ultra-minimally invasive lumbar decompression method: the mild procedure. *Pain Physician* 2010;13:35–41.
27. Ozaktay AC, Kallakuri S, Cavanaugh JM. Phospholipase A2 sensitivity of the dorsal root and dorsal root ganglion. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1998;23:1297–306.
28. Benny B, Azari P. The efficacy of lumbosacral transforaminal epidural steroid injections: a comprehensive literature review. *J Back Musculoskelet Rehabil* 2011;24:67–76.
29. Buenaventura RM, Datta S, Abdi S, Smith HS. Systematic review of therapeutic lumbar transforaminal epidural steroid injections. *Pain Physician* 2009;12:233–51.
30. Burgher AH, Hoelzer BC, Schroeder DR i sur. Transforaminal epidural clonidine versus corticosteroid for acute lumbosacral radiculopathy due to intervertebral disc herniation. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011;36:E293–300.
31. Van Boxem K, van Bilsen J, de Meij N i sur. Pulsed radiofrequency treatment adjacent to the lumbar dorsal root ganglion for the management of lumbosacral radicular syndrome: a clinical audit. *Pain Med* 2011;12:1322–30.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Doc. dr. sc. Ivan Radoš, dr. med.
 Klinički bolnički centar Osijek,
 Klinika za anesteziologiju i intenzivno liječenje,
 Centar za bol
 Huttlerova 4
 31000 Osijek
 irados11@gmail.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

24. 1. 2014.

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

13. 2. 2014.





Novosti u epidemiologiji srčanožilnih bolesti i zbrinjavanju arterijske hipertenzije

News in Epidemiology of Cardiovascular Diseases and Management of Arterial Hypertension

MARIO IVANUŠA

Poliklinika za prevenciju kardiovaskularnih bolesti i rehabilitaciju, 10000 Zagreb, Draškovićeve 13

SAŽETAK Arterijska hipertenzija glavni je nezavisni čimbenik rizika od srčanožilnih bolesti, vodeća kronična nezarazna bolest i najčešći uzrok smrti diljem svijeta. U nastojanju za što učinkovitijim i za pacijente sigurnijim načinom liječenja mnogobrojna stručna društva objavljuju preporuke za zbrinjavanje ove bolesti. Tijekom 2013. godine objavljena su nova izdanja europskih i američkih postupnika za arterijsku hipertenziju, što je i glavna tema ovoga preglednog članka. Uz očekivane novosti smjernice karakteriziraju sličnosti u preporukama za dijagnozu, kao i onima za liječenje. Glavni su prijepori kod bolesnika s I. stupnjem hipertenzije koji nemaju dokazanih čimbenika rizika te kod liječenja hipertenzije u osoba starije životne dobi. Obje skupine zahtijevaju individualan pristup, fleksibilnije ciljne vrijednosti, striktno provođenje nefarmakoloških mjera, a kod primjene antihipertenzivne terapije potrebno je obratiti pozornost na učinkovitost i sigurnost liječenja.

KLJUČNE RIJEČI: arterijska hipertenzija, smjernice, antihipertenzivna terapija

SUMMARY Arterial hypertension is the main independent risk factor for cardiovascular diseases, the main chronic non-infectious disease and the most common cause of death on the global level. In an effort to make treatment as efficient and safe as possible, a number of professional associations have published guidelines for the management of this disease. New European and American guidelines for arterial hypertension, which are also the main topic of this review article, were published in 2013. These guidelines offer the expected new contents, as well as similar recommendations for diagnosis and treatment. The main disagreements refer to patients with stage 1 hypertension and no proven risk factors and to elderly hypertensive patients. Both groups require an individual approach, definition of a more flexible target value, and strict implementation of non-pharmacological measures. In antihypertensive treatment, attention should be paid to its efficiency and safety.

KEY WORDS: arterial hypertension, guidelines, antihypertensive therapy



1. Smrtnost od srčanožilnih bolesti u Republici Hrvatskoj

Srčanožilne bolesti (SŽB) vodeći su uzrok smrti u Hrvatskoj i prema podacima za 2012. godinu od te skupine bolesti umrle su 14.133 žene i 10.855 muškaraca, odnosno 48,3% svih umrlih (1). Ta skupina bolesti uzrokuje oko 4 milijuna smrti na godinu diljem Europe, odnosno oko 1,9 milijuna u zemljama Europske unije. U Europi se na SŽB troši 196 milijuna eura na godinu, od kojih 54% otpada na direktni trošak liječenja, a 24% je odraz izgubljene produktivnosti (2, 3).

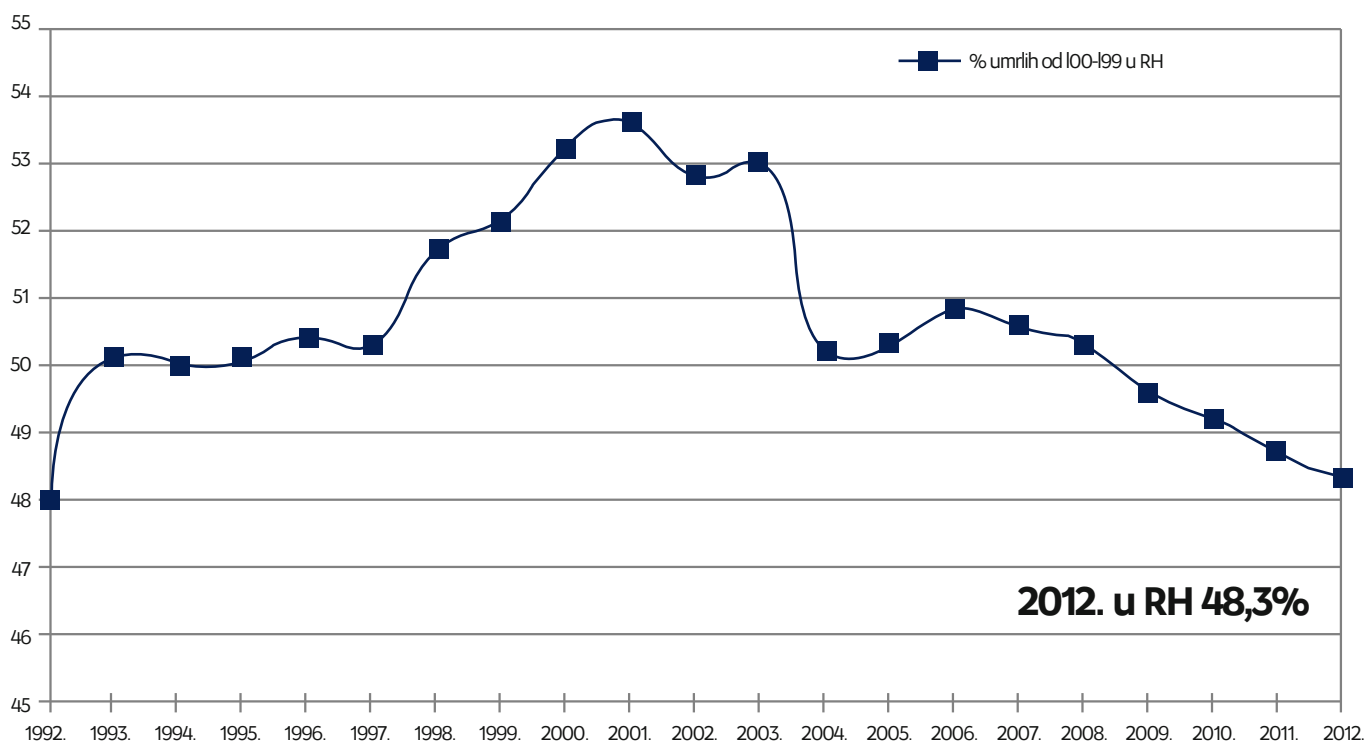
I dok je udio smrtnosti u zemljama Europske unije godinama oko 40%, pa i niži, prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo tek se od 2009. godine ovaj udio u Hrvatskoj smanjio na ispod 50% (slika 1.) (4). Analiza prema spolu utvrđuje da od skupine SŽB-a u Republici Hrvatskoj više umiru žene (54,5% od svih umrlih žena) nego muškarci (42,1% od svih umrlih muškaraca). Spomenuti udjeli prema spolu sličniji su onima u Mađarskoj (55% umrlih žena i 45%

umrlih muškaraca) nego u Sloveniji (46% za žene i 33% za muškarce), Austriji (48% za žene i 37% za muškarce) ili pak Italiji (42% za žene i 34% za muškarce) (2).

Bolji uvid u kretanje smrtnosti od skupine SŽB-a tijekom godina donose dobno standardizirane stope smrtnosti (DSSS), pokazatelj koji omogućuje usporedbu područja s različitom dobnom strukturom stanovništva te kretanje kroz duže razdoblje. Prema DSSS-u Hrvatska pripada u zemlje sa srednje visokom stopom smrtnosti od SŽB-a. Prema analizi kretanja mortaliteta od SŽB-a u razdoblju od 1998. do 2011. godine u Hrvatskoj se registrira pad smrtnosti od 28,9%: s 463,8 na 329,5/100.000 stanovnika, i to ponajviše zbog smanjenja smrtnosti od cerebrovaskularnih bolesti i ishemijske bolesti srca (IBS).

DSSS od SŽB-a u 2011. godini u županijama kreće se u rasponu od najviše 475,4 u Virovitičko-podravskoj županiji do najniže 264,3/100.000 u Šibensko-kninskoj. Uglavnom su stope smrtnosti od SŽB-a više u kontinentalnom dijelu

SLIKA 1. Udio umrlih od srčanožilnih bolesti u ukupnome mortalitetu Republike Hrvatske od 1992. do 2012. godine



Izvor: HZIJZ, 2013.

Hrvatske, a niže u priobalju, uz izuzetak Grada Zagreba i Međimurske županije koji imaju nižu stopu smrtnosti, kao i priobalne županije (4).

Kretanje skupine IBS-a, najčešće dijagnostičke podskupine SŽB-a kao uzroka smrti, u razdoblju od 2001. do 2010. godine jasnije upućuje na značenje ove skupine bolesti. Tako se u Hrvatskoj u spomenutom razdoblju registrira pad DSSS-a od IBS-a od 9% za muškarce i 2% za žene. Za usporedbu ovaj pad u Mađarskoj iznosio je 8% za oba spola, a u Sloveniji 35% za muškarce i 41% za žene (2, 5). Smanjenje smrtnosti od skupine IBS-a u Hrvatskoj registrira se najvećim dijelom zbog kvalitetnijeg liječenja akutnoga koronarnog sindroma, što potvrđuje kretanje DSSS-a za akutni infarkt miokarda (I21 prema MKB-10) sa 79,8 na 52,3/100.000 u razdoblju od 1998. do 2011. godine. Intervencijski postupci u Hrvatskoj mreži urgentne perkutane koronarne intervencije znatno su pridonijeli ovom trendu. Tijekom 2012. godine liječenje metodom PCI-a provodilo se u 12 centara diljem Hrvatske na bazi 24 sata tijekom sedam dana, s ukupno 6.000 PCI-a (2.222 u akutnom infarktu miokarda s elevacijom ST-segmenta i više od 2.000 u nestabilnoj angini pektoris i akutnome koronarnom sindromu bez elevacije ST-segmenta) (6). Uz intervencijsko liječenje važnu ulogu u smanjenju smrtnosti imaju odgovarajuća sekundarna i primarna prevencija, odnosno farmakološka terapija vodećih čimbenika kardiovaskularnog rizika (arterijska hipertenzija, dislipidemija, dijabetes),

primjena uputa prema smjernicama za zbrinjavanje kardioloških bolesti te druge preventivne aktivnosti.

2. Nova izdanja smjernica Europskoga kardiološkog društva

Kvalitetno zbrinjavanje kardioloških bolesti provodi se sukladno smjernicama. Ovi postupnici za liječenje, odnosno zbrinjavanje pojedinih bolesti nastaju primjenom principa medicine temeljene na dokazima, što uključuje učinkovitost, sigurnost liječenja te analizu troška i učinkovitosti.

U razdoblju od 2011. pa do kraja 2013. godine Europsko kardiološko društvo (ESC) izdalo je ili obnovilo smjernice za zbrinjavanje najvažnijih kardioloških bolesti (akutni koronarni sindrom bez elevacije ST-segmenta, akutni infarkt miokarda s elevacijom ST-segmenta, stabilna koronarna bolest, periferna arterijska bolest, arterijska hipertenzija, dislipidemija, prevencija SŽB-a, akutno i kronično zatajivanje srca, fibrilacija atrijska i dr.). Popis smjernica i poveznice na cjelovite tekstove dostupni su na web-portal ESC-a (7). Hrvatsko kardiološko društvo (HKD) također se aktivno uključilo u edukativne aktivnosti koje provodi ESC. Prijevod europskih smjernica započeo je još prije 15 godina i kontinuirani je proces s ciljem širenja i standardiziranja kardiološkog znanja. Tako su članovi HKD-a preveli na hrvatski jezik i prilagodili lokalnim uvjetima znatan dio europskih smjer-

nica te ih objavili u tiskanoj formi i elektroničkoj inačici na portalu kardio.hr (8). O spomenutim aktivnostima HKD-a nedavno je izvijestio i vodeći europski kardiološki časopis (9).

3. Značenje i problem zbrinjavanja arterijske hipertenzije

Hipertenzija je čimbenik rizika visoke prevalencije i vodeći je uzrok smrtnosti diljem svijeta te je stoga predmet kontinuiranoga stručnog interesa.

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) diljem svijeta 1,5 milijarda osoba ima arterijsku hipertenziju (AH), bolest koja je vodeći uzrok neželjenih kardiovaskularnih događaja. Bolest je to koja je također glavni nezavisni čimbenik rizika od kardiovaskularnih bolesti, vodeća kronična nezarazna bolest i najčešći uzrok smrti diljem svijeta.

Rizik koji AH nosi kontinuirana je varijabla koja ovisi o visini povišenog arterijskog tlaka (AT), a može se smanjiti nefarmakološkim mjerama i medikamentnim liječenjem. Primjenom antihipertenziva, neovisno o početnim vrijednostima AT-a ili pak vrsti lijeka, smanjuje se rizik od neželjenih događanja. Sniženje vrijednosti sistoličkog tlaka za 10 mmHg smanjuje rizik od koronarne bolesti srca za približno četvrtinu, a rizik od moždanog udara za približno trećinu (10–12).

4. Prevalencija, smjernice i liječenje

Prevalencija AH u Sjedinjenim Američkim Državama u osoba starijih od 20 godina porasla je s 25,5% u razdoblju od 1988. na 33% u 2010. godini (33,6% u muškaraca i 32,2% u žena) (13). Prevalencija u Hrvatskoj, prema studiji EH-UH iznosi 37,5% (35,2% u muškaraca, 39,7% u žena) i slična je podacima iz Italije (37,3%), Švedske (38,4%) ili Češke (39,1%). Kao što je poznato, prevalencija AH razlikuje se ovisno o dobi, spolu i indeksu tjelesne mase, ali i o socioekonomskom statusu, prehrani i regiji, što potvrđuju i hrvatski podaci (4, 14–17).

Osnovni cilj liječenja AH jest sniženje povišenih vrijednosti AT-a, no liječenjem bolesti žele se smanjiti ukupni pobol i smrtnost, smanjiti mogućnost nastanka invalidnosti i produljiti život. Liječenje AH sastoji se u promjeni i održavanju zdravih životnih navika (optimalna tjelesna težina, prehrana prilagođena bolesti, smanjenje uzimanja soli, redovita fizička aktivnost, ograničenje unosa alkohola, prestanak pušenja cigareta, djelovanje na ostale bihevioralne čimbenike) te u primjeni antihipertenzivnih lijekova prema razini povišenog AT-a, ukupnome kardiovaskularnom riziku, komorbiditetima te stanjima koja kontraindiciraju primjenu pojedinog lijeka. Liječenje bilo kojom skupinom antihipertenziva dovodi do poboljšanja ishoda te rezultira ukupnom uštedom u odnosu na neliječenje (18).

Čak i kod pacijenata koji uzimaju terapiju liječenje AH daleko je od uspješnoga i to i dalje ostaje jedno od najvažnijih

pitanja u zbrinjavanju AH. Smatra se da se manje od trećine hipertoničara uspješno liječi, što rezultira nezadovoljavajućim smanjenjem pojavnosti IBS-a i moždanog udara, porastom učestalosti kroničnog zatajivanja srca i terminalnog zatajenja bubrega. Američki podaci za razdoblje od 1988. do 1994. godine upućuju na 77,2% hipertoničara s nekontroliranim vrijednostima AT-a, dok je u razdoblju od 2007. do 2010. godine ta učestalost za trećinu manja i iznosila je 55,8%. Unatoč tomu, čak 16 milijuna Amerikanaca koji uzimaju antihipertenzive nema kontrolirane vrijednosti AT-a (19, 20). U Hrvatskoj je prema rezultatima studije EH-UH svega 19,4% hipertoničara imalo kontrolirane vrijednosti AT-a (14).

5. Novosti iz Europe tijekom 2013. godine

5.1. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension: Evidence Update March 2013

Kao što je poznato britanski *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) objavio je zadnje izdanje smjernica za zbrinjavanje AH tijekom 2011. godine (21). One su poznate jer su kao lijekove prvog izbora za liječenje AH isključile skupine beta-blokatora (zbog lošijih rezultata u odnosu na druge skupine u pogledu smrtnosti i pobola) i tijazidskih diuretika (zbog nedovoljne učinkovitosti u niskoj dozi te razlika u primjeni i učinku pojedinih lijekova, npr. hidroklorotijazida u odnosu na klortalidon).

U smjernicama NICE preporučeno je početno liječenje pojedinim skupinama antihipertenziva ovisno o životnoj dobi. Tako smjernice kao prvi izbor u osoba mlađih od 55 godina preporučuju primjenu inhibitora enzima koji konvertira angiotenzin (ACEI) ili (ako se ta skupina ne podnosi ili je kontraindicirana) nekog od blokatora angiotenzinskih receptora (ARB). U starijih od 55 godina ili u crnačkoj populaciji prvi je izbor liječenja blokator kalcijevih kanala (BKK).

Ako je potrebno, nakon početnog odabira kombiniraju se ACEI ili ARB s BKK-om, a nakon toga se u slučaju potrebe dodaje diuretik sličan tijazidima. Ako se AT ne bi mogao regulirati ni trima antihipertenzivima, dodaje se još jedan diuretik (niska doza spironolaktona) ili se primijeni viša doza diuretika sličnog tijazidima. U slučaju nepodnošenja diuretiske terapije, neučinkovitosti ili kontraindikacije u terapiju se dodaje alfa-blokator ili beta-blokator.

Iako nadopune iz ožujka 2013. godine (12) ne utječu izravno na smjernice NICE, interesantne su i dotiču neka važna pitanja iz svakodnevne kliničke prakse: mjerenje AT-a automatskim mjerачima u ordinaciji, razlika vrijednosti AT-a (> 15 – 20 mmHg) na obje nadlaktice, potreba/učinkovitost liječenja pacijenta s I. stupnjem bolesti bez pridruženog stanja koje podiže kardiovaskularni rizik, pitanje vremena doziranja lijekova, primjena pojedinih skupina te titracija doze antihipertenziva. Neka od spomenutih pitanja uključena su i u bazu kontroverzi *NHS Evidence UK Database of Uncertainties about the Effects of Treatments* (UK DUETs).

TABLICA 1. Klasifikacija arterijske hipertenzije (prilagođeno prema lit. navodu 22)

Arterijska hipertenzija	Sistolički tlak		Dijastolički tlak
Stupanj 1	140 – 159	i/ili	90 – 99
Stupanj 2	160 – 179	i/ili	100 – 109
Stupanj 3	≥ 180	i/ili	≥ 110
Izolirana sistolička	≥ 140	i	< 90

5.2. World Health Organization – A global brief on hypertension: World Health Day 2013

Dana 7. travnja svake godine SZO obilježava Svjetski dan zdravlja kako bi se izgradila svijest o određenoj temi koja je vezana za zdravlje i skrenula pozornost na prioritetna područja. U 2013. godini taj je dan bio posvećen AH, pod geslom „Kontrolirajte svoj tlak, smanjite rizik od srčanog i moždanog udara“. U prigodnoj publikaciji *A global brief on hypertension: silent killer, global public health crisis* (10) SZO podsjeća da su komplikacije AH odgovorne za 9,4 milijuna smrti na godinu diljem svijeta, a pozornost je posvećena i činjenicama da se radi o bolesti bez simptoma, tzv. „tihom ubojici“ te da se AH može relativno jednostavno dijagnosticirati, liječiti i spriječiti. Opisane su aktivnosti posvećene zbrinjavanju bolesti, javnozdravstvenom pristupu problemu AH, zdravim životnim navikama, ulozi političkih i/ili upravnih struktura, uvjetima radne okoline, zdravstvenim radnicima, pacijentima i njihovim obiteljima te kontinuiranoj evaluaciji poduzetih mjera.

5.3. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension

Sredinom lipnja 2013. godine dva su društva – Europsko društvo za hipertenziju i Europsko kardiološko društvo – objavila novo izdanje smjernica za zbrinjavanje hipertenzije. U publikaciji naziva *2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension* (22) pojednostavnjen je terapijski cilj liječenja hipertenzivnih pacijenata i posebno je naglašena važnost neliječene ili suboptimalno liječene AH te povezanost s pobolom i smrtnosti.

Podjela na stupnjeve AH ili definicija izolirane sistoličke hipertenzije (tablica 1.) nisu se promijenile u odnosu na prethodne smjernice iz 2007. godine.

Svim pacijentima s AH preporučene su ciljne vrijednosti sistoličkog AT-a < 140 mmHg, čak i onima visokog rizika (dijabetičari tipa 2, kronična bubrežna bolest), jedino se starijima od 80 godina preporučuju vrijednosti od 140 do 150 mmHg. Ciljne vrijednosti dijastoličkog AT-a za većinu pacijenata ostaju < 90 mmHg, osim kod dijabetičara (< 85 mmHg).

Iako mjerenje u ordinaciji ostaje zlatni standard za dijagnozu AH, smjernice naglašavaju značenje i vrijednost 24-satnoga kontinuiranog mjerenja AT-a (KMAT, holter tlaka). Hipertenziju definiraju i prosječne vrijednosti AT-a mjerene ovom metodom:

- danju: sistolički ≥ 135 i/ili dijastolički ≥ 85 mmHg
- noću: sistolički ≥ 120 i/ili dijastolički ≥ 70 mmHg
- tijekom 24 sata: sistolički ≥ 130 i/ili dijastolički ≥ 80 mmHg.

Vrijednosti povišenog AT-a, poglavito kod pacijenata s 1. stupnjem hipertenzije, valja promatrati zajedno s prisutnošću drugih kardiovaskularnih čimbenika rizika i oštećenja ciljnih organa ili prisutnosti bolesti. Čimbenike, osim AT-a, koji utječu na prognozu i rabe se u procjeni stratifikacije ukupnoga kardiovaskularnog rizika prikazuje tablica 2.

Preporuke za promjenu životnog stila koje donose nove smjernice ESH/ESC:

- unos soli maksimalno 5 – 6 grama (dovodi do snižavanja vrijednosti AT-a u normotenzivnih za 1 – 2 mmHg, a kod hipertoničara za 4 – 5 mmHg)
- optimalan indeks tjelesne mase nije definiran, preporuka je da ova vrijednost bude ispod 25 kg/m²
- opseg struka < 102 cm za muškarce i < 88 cm za žene
- gubitak tjelesne težine za 5 kg snižava sistolički tlak za 4 mmHg
- aerobna tjelovježba u hipertoničara može sniziti sistolički tlak za 7 mmHg.

Bilo koja od pet skupina lijekova (diuretici, beta-blokatori, BKK, ACEI, ARB) prema novim smjernicama ESH/ESC može se iskoristiti za početno liječenje AH. Kombinacija antihipertenziva preporučuje se ako su početne vrijednosti znatno povišene pa je manja mogućnost da monoterapija bude uspješna ili pak postoje višestruki čimbenici rizika ili znakovi oštećenja ciljnih organa te je potrebno brzo normalizirati vrijednosti AT-a. Prednost imaju ove kombinacije:

- ACEI s tijazidskim diuretikom
- ACEI s BKK-om
- ARB s tijazidskim diuretikom
- ARB s BKK-om
- BKK s tijazidskim diuretikom.

Kombinacija beta-blokatora s tijazidskim diuretikom učinkovita je i moguća, ali ima ograničenje zbog veće učestalosti novonastalog dijabetesa u odnosu na ostale kombinacije. Ne

TABLICA 2. Čimbenici koji, uz arterijski tlak, utječu na prognozu i rabe se pri stratifikaciji ukupnoga kardiovaskularnog rizika (prilagođeno prema lit. navodu 22)

Čimbenici rizika	Već postojeća srčanožilna ili bubrežna bolest
muškarci	cerebrovaskularna bolest: ishemijski moždani udar; cerebralna hemoragija; tranzitorna ishemijska ataka
životna dob (muškarci \geq 55, žene \geq 65 godina)	koronarna bolest srca: infarkt miokarda; angina pektoris; revaskularizacija miokarda primjenom perkutane koronarne intervencije ili aortokoronarnog premoštenja
pušenje cigareta	srčano zatajivanje, uključujući i ono s očuvanom istisnom frakcijom lijeve klijetke
dislipidemija <ul style="list-style-type: none"> • ukupni kolesterol $>$ 4,9 mmol/L i/ili • LDL kolesterol $>$ 3,0 mmol/L i/ili • HDL kolesterol kod muškaraca $<$ 1,0 mmol/L, • kod žena $<$ 1,2 mmol/L i/ili • trigliceridi $>$ 1,7 mmol/L 	periferna arterijska bolest sa simptomima na donjim udovima
	kronična bubrežna bolest s eGFR-om $<$ 30 mL/min/1,73 m ² (BSA); proteinurija ($>$ 300 mg = 24 h)
	uznapredovali stupanj retinopatije: krvarenja ili eksudati; edem papile
	Znakovi oštećenja organa bez simptoma
glukoza natašte 5,6 – 6,9 mmol/L	pulsni tlak (u starijih) \geq 60 mmHg
abnormalan rezultat OGTT-a	znakovi hipertrofije lijeve klijetke u EKG-u: Sokolow-Lyonov indeks $>$ 3,5 mV; RaVL $>$ 1,1 mV; Cornellski voltažni kriterij $>$ 244 mV \times ms ili
indeks tjelesne mase \geq 30 kg/m ²	ehokardiografski znakovi hipertrofije lijeve klijetke: masa lijeve klijetke: muškarci $>$ 115 g/m ² , žene $>$ 95 g/m ² (BSA)
abdominalna pretilost (opseg struka: kod muškaraca \geq 102 cm, kod žena \geq 88 cm)	zadebljanje stijenke karotide (IMT $>$ 0,9 mm) ili plak
obiteljska anamneza preuranjene srčanožilne bolesti (muškarci $<$ 55 godina, žene $<$ 65 godina)	karotidno-femoralna brzina pulsno vala $>$ 10 m/s
Šećerna bolest	indeks tlaka gležanj-nadlaktica $<$ 0,9
glukoza natašte \geq 7,0 mmol/L u dva ponovljena mjerjenja i/ili	kronična bubrežna bolest s eGFR-om 30 – 60 ml/min/1,73 m ² (BSA)
HbA1c $>$ 7% i/ili	mikroalbuminurija (30 – 300 mg/24 h) ili omjer albumin/kreatinin (30 – 300 mg/g; 3,4 – 34 mg/mmol) (prednost ima prvi jutarnji uzorak urina)
glukoza nakon obroka $>$ 11,0 mmol/L	

TABLICA 3. Skupine antihipertenziva u osoba s arterijskom hipertenzijom i komorbiditetima (prilagođeno prema lit. navodu 20)

Komorbiditet	Skupina antihipertenziva
koronarna bolest srca / nakon infarkta miokarda	beta-blokatori, ACEI
sistolicko zatajivanje srca	ACEI ili ARB, beta-blokatori, antagonisti aldosterona, tiazidi
dijastolicko zatajivanje srca	ACEI ili ARB, beta-blokatori, tiazidi
dijabetes	ACEI ili ARB, tiazidi, beta-blokatori, BKK
bubrežna bolest	ACEI ili ARB
moždani udar ili tranzitorna ishemijska ataka	tiazidi, ACEI

ACEI = INHIBITORI ANGIOTENZIN KONVERTIRAJUĆEG ENZIMA; ARB = BLOKATORI ANGIOTENZINSKIH RECEPTORA; BKK = BLOKATORI KALCIJSKIH KANALA.

preporučuje se kombinacija ACEI s ARB-om s obzirom na mogući nastanak nuspojava.

Osim poznavanja mogućih kombinacija antihipertenziva potrebno je poznavati i indikacije za pojedine skupine, što sumirizira pregledni članak o suvremenoj terapiji AH iz studenoga 2013. godine. Tako blokatori renin-angiotenzinskog sustava (ACEI i ARB) imaju indikaciju u izoliranoj sistoličkoj hipertenziji, kod angine pektoris, nakon infarkta miokarda, kod hipertrofije lijeve klijetke, fibrilacije atrijske, srčanog zatajivanja, metaboličkog sustava, u nefropatijama te proteinuriji. Skupina BKK indicirana je u izoliranoj sistoličkoj hipertenziji, kod angine pektoris, nakon infarkta miokarda, karotidne/koronarne ateroskleroze te kod metaboličkog sindroma. Diuretici su indicirani u izoliranoj sistoličkoj hipertenziji, srčanom zatajivanju i u crnačkoj populaciji.

6. Novosti iz Sjedinjenih Američkih Država tijekom 2013. godine

Krajem 2013. godine pojavila su se čak tri izvješća američkih stručnih društava iz područja hipertenzije (20, 23, 24). Ta su izvješća u pojedinim elementima kontroverzna, stoga postoje najave da se već krajem 2014. ili početkom 2015. godine mogu očekivati nove, zajedničke smjernice za zbrinjavanje AH koje pripremaju stručna društva *American Society of Hypertension*, *International Society of Hypertension*, *American Heart Association* i *American College of Cardiology*.

6.1. An Effective Approach to High Blood Pressure Control: A Science Advisory From the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the Centers for Disease Control and Prevention

Sredinom studenoga 2013. časopis *Hypertension* objavio je izvješće vezano uz kontrolu vrijednosti AT-a i zbrinjavanje hi-

pertenzije koje potpisuju vodeća američka kardiološka udruženja i agencija za javno zdravstvo (20). Ponovo su istaknuti značenje i učinak nefarmakoloških mjera promjenom životnih navika za liječenje AH kod svih pacijenata, a liječenje je savjetovano primjenom algoritma uz kliničku prosudbu.

U uvodniku (25) koji je objavljen istodobno u časopisu *JAMA* autori su iznova istaknuli važnost kontrole vrijednosti AT-a, odnosno učinka nekontrolirane AH. Kako je istaknuto, zdravstveni radnici imaju važnu ulogu u kontroli bolesti koja se ne smije propustiti. Američki podaci pokazuju da je 26 milijuna osoba na godinu bilo u ordinaciji s nekontroliranim vrijednostima AT-a (gotovo 3 od 4 osobe s nekontroliranim hipertenzijom), neki čak i dva puta tijekom godine. Preporučene ciljne vrijednosti AT-a za osobe s hipertenzijom ovise o znanstvenim dokazima, kliničkoj prosudbi i pacijentu, a u ovom izvješću za većinu su preporučene vrijednosti < 140 i < 90 mmHg. Niže vrijednosti mogu biti potrebne kod pojedinih osoba (Afroamerikanci, stariji, pacijenti s hipertrofijom lijeve klijetke, sistoličkom ili dijastoličkom disfunkcijom lijeve klijetke, dijabetesom ili kroničnom bubrežnom bolesti).

Za osobe s AH čije su vrijednosti AT-a unutar 1. stupnja (sistolicki tlak 140 – 159 ili dijastolicki tlak 90 – 99 mmHg) preporučene su nefarmakološke mjere uz eventualan dodatak tiazida te ponovna evaluacija **za tri mjeseca**. Za pacijente s 2. stupnjem AH preporučene su nefarmakološke mjere i dva antihipertenziva (tiazidi s ACEI, odnosno ARB-om ili BKK-om; ili ACEI i BKK) te evaluacija **nakon dva do četiri tjedna**. Ako pacijent ne postiže ciljne vrijednosti, potrebno je povišiti dozu lijeka i/ili dodati antihipertenziv iz neke druge skupine i pratiti ustrajnost pacijenta, samokontrole vrijednosti AT-a te razmišljati o sekundarnoj hipertenziji.

Istaknute su skupine antihipertenziva koje treba primijeniti kod osoba s komorbiditetima kao prvi izbor liječenja (tablica 3.).

TABLICA 4. Strategije doziranja antihipertenzivne terapije (prilagođeno prema lit. navodu 23)

Strategija	Opis	Detalji
A	Početi s jednim lijekom, titrirati do maksimuma i potom dodati drugi lijek.	Ako ciljna vrijednost AT-a nije postignuta početnim lijekom, valja titrirati dozu do maksimuma radi postizanja ciljne vrijednosti AT-a. Ako se ciljni AT nije postigao unatoč maksimalnoj dozi jednog lijeka, potrebno je dodati neki od lijekova iz druge skupine (diuretik sličan tijazidima, BKK, ACEI ili ARB) koji treba titrirati do maksimalne doze radi postizanja ciljnog AT-a. Ako se ciljni AT nije postigao unatoč maksimalnoj dozi dvaju lijekova, potrebno je dodati treći lijek iz preostale skupine (diuretik sličan tijazidima, BKK, ACEI ili ARB), ali ne kombinirati ACEI s ARB-om. Treći lijek valja titrirati do maksimalno preporučene doze radi postizanja ciljnog AT-a.
B	Početi s jednim lijekom i potom dodati drugi lijek prije dostizanja maksimalne doze početnog lijeka.	Početi s jednim lijekom i potom dodati drugi prije dostizanja maksimalne doze početnog lijeka. Potom valja titrirati oba lijeka do maksimalne doze radi postizanja ciljnog AT-a. Ako se ciljni AT nije postigao s dva lijeka, potrebno je dodati treći lijek iz preostale skupine (diuretik sličan tijazidima, BKK, ACEI ili ARB), ali ne kombinirati ACEI s ARB-om. Treći lijek valja titrirati do maksimalno preporučene doze radi postizanja ciljnog AT-a.
C	Početi s dva lijeka istodobno bilo kao dvije pojedinačne tablete ili kao fiksna kombinacija.	Početi s dva lijeka istodobno bilo kao dvije pojedinačne tablete ili kao fiksna kombinacija. Neki autori izvješća preporučuju započeti liječenje s ≥ 2 lijeka ako je sistolički tlak > 160 mmHg i/ili dijastolički tlak > 100 mmHg ili ako je sistolički tlak > 20 i/ili dijastolički tlak > 10 mmHg iznad ciljnih vrijednosti. Ako se ciljni AT nije postigao s dva lijeka, potrebno je dodati treći iz preostale skupine (diuretik sličan tijazidima, BKK, ACEI ili ARB), ali ne kombinirati ACEI s ARB-om. Treći lijek valja titrirati do maksimalno preporučene doze.

AT = ARTERIJSKI TLAK; BKK = BLOKATOR KALCIJSKIH KANALA; ACEI = INHIBITORI ENZIMA KOJI KONVERTIRA ANGIOTENZIN; ARB = BLOKATOR ANGIOTENZINSKIH RECEPTORA

6.2. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8)

Nakon 10 godina očekivanja u drugom dijelu prosinca 2013. godine u časopisu JAMA objavljene su nove američke smjernice za liječenje AH (Joint National Commission 8 – JNC 8) koje se sastoje od devet preporuka i algoritma (23). Objavljene su smjernice za zbrinjavanje, ciljne vrijednosti ovisno o dobi, rasi, bubrežnoj funkciji i prisutnosti dijabetesa. Najveće su novosti ciljne vrijednosti AT-a i izbor antihipertenziva.

Nove ciljne vrijednosti za osobe s AH i dobi ≥ 60 godina jesu < 150 mmHg za sistolički i < 90 mmHg za dijastolički tlak, a ako su već postignute i niže vrijednosti sistoličkog tlaka (< 140 mmHg), liječenje ne treba mijenjati ako nema neželjenih pojava ili utjecaja na kvalitetu života. Za osobe u dobi < 60 godina ciljne su vrijednosti AT-a < 140 mmHg za sistolički i < 90 mmHg za dijastolički tlak.

Ciljne vrijednosti za osobe ≥ 18 godina s kroničnom bubrežnom bolesti i dijabetesom također su jednake, < 140 mmHg za sistolički i < 90 mmHg za dijastolički tlak. U osoba starijih od 70 godina s kroničnom bubrežnom bolesti antihipertenzivna se terapija mora individualizirati ovisno o općem stanju, komorbiditetima i albuminuriji, a ciljne vrijednosti nisu posebno preporučene.

Za početno liječenje hipertoničara bijele rase, uključivši i dijabetičare, preporučene su četiri skupine antihipertenziva, i to diuretici slični tijazidima, BKK, ACEI i ARB. Beta-blokatori i alfa-blokatori nisu preporučeni za početno liječenje AH, kao ni ostale skupine antihipertenziva. Za početno liječenje hipertoničara crne rase, uključivši i dijabetičare, preporučeni su diuretici slični tijazidima i BKK.

Za odrasle osobe s kroničnom bubrežnom bolesti i hipertenzijom, neovisno o prisutnosti dijabetesa, početno liječenje ili liječenje u drugom stupnju treba uključiti ACEI ili ARB kako bi se popravio bubrežni ishod.

Detaljan opis strategija doziranja antihipertenzivne terapije prikazuje tablica 4.

Smjernice JNC 8 objavile su popis generičkih naziva antihipertenziva s dokazima iz randomiziranih kontroliranih pokusa uz početne i ciljne doze te učestalost doziranja. Od antihipertenzivnih lijekova koji su početkom siječnja 2014. godine dostupni na Listama lijekova Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (26), a spomenuti su u popisu u smjernicama JNC 8 jesu:

- ACEI – enalapril, lizinopril
- ARB – losartan, valsartan, eprosartan, irbesartan, kan-desartan (posljednja tri nalaze se na Dopunskoj listi HZZO-a)
- BKK – amlodipin, diltiazem
- diuretici slični tijazidima – klortalidon, indapamid; hidroklorotijazid (samo u fiksnim kombinacijama)
- beta-blokatori – atenolol, metoprolol.

Ovaj popis djeluje prilično oskudno u odnosu na lijekove kojima danas liječimo hipertenziju u Republici Hrvatskoj.

6.3. Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertension in the Community A Statement by the American Society of Hypertension and the International Society of Hypertension

Neposredno nakon objave preporuka JNC 8 American Society of Hypertension (ASH) i International Society of Hypertension (ISH)

TABLICA 5. Titriranje antihipertenzivne terapije kod bolesnika s pojedinim komorbiditetima (prilagođeno prema lit. navodu 24)

Bolest	Početno liječenje	Dodatak drugog lijeka da bi se postigla vrijednost < 140/90 mmHg	Ako je potreban treći lijek da bi se postigla vrijednost < 140/90 mmHg
hipertenzija i dijabetes	ARB ili ACEI	BKK ili tijazidski diuretik	alternativni drugi lijek (tijazid ili BKK)
	U crnačkoj populaciji prihvatljivo je započeti s BKK-om ili tijazidom.	U crnačkoj populaciji ako je započeto s BKK-om ili tijazidom, dodati ARB ili ACEI.	
hipertenzija i kronična bubrežna bolest	ARB ili ACEI	BKK ili tijazidski diuretik. Ako je eGFR < 40 ml/L, potreban je diuretik Henleove petlje (fursemid ili torasemid).	alternativni drugi lijek (tijazid ili BKK)
	U crnačkoj populaciji dobri renoprotektivni dokazi za ACEI.		
hipertenzija i klinički manifestna koronarna bolest srca	beta-blokator + ARB ili ACEI (ako je pacijent prebolio infarkt miokarda, indicirani su beta-blokator i ARB ili ACEI neovisno o arterijskom tlaku)	BKK ili tijazidski diuretik	alternativni lijek iz drugog stupnja (tijazid ili BKK)
hipertenzija i preboljeli moždani udar	ACEI ili ARB	tijazidski diuretik (dobri dokazi za indapamid) ili BKK	alternativni lijek iz drugog stupnja (tijazid ili BKK)
hipertenzija i srčano zatajivanje	Pacijenti sa simptomima trebaju uzimati ARB ili ACEI + beta-blokator + diuretik + spironolakton neovisno o arterijskom tlaku. Ako je potrebna kontrola arterijskog tlaka, valja dodati dihidropiridinski BKK		

BKK = BLOKATOR KALCIJSKIH KANALA; ACEI = INHIBITORI ENZIMA KOJI KONVERTIRA ANGIOTENZIN; ARB = BLOKATOR ANGIOTENZINSKIH RECEPTORA

objavili su preporuke za zbrinjavanje hipertenzije (24). Autori smjernica su kliničari s više kontinenata. Smjernice su sažete (13 stranica, samo 25 literaturnih navoda) i izrazito klinički orijentirane. Najprije donose kratki epidemiološki prikaz problema hipertenzije, a potom prikazuju definiciju, klasifikaciju i uzroke AH. Slijede sekcije o dijagnozi, evaluaciji i liječenju bolesti, a na kraju prikaz završava zbrinjavanjem rezistentne hipertenzije.

Smjernice ASH/ISH podsjećaju da hipertenziju, najčešću kroničnu bolest s kojom se susreću zdravstveni radnici, ima svaka treća odrasla osoba diljem svijeta, a uz nju često imaju prisutne i druge čimbenike rizika. Visoku prevalenciju bolesti dominantno uzrokuju starenje populacije, porast broja pretilih osoba i visoki unos soli.

Hipertenzija starijih od 18 godina definirana je kao vrijednost sistoličkog tlaka ≥ 140 mmHg i/ili dijastoličkoga ≥ 90 mmHg, dobivena ponovljenim mjerenjima. Za osobe u dobi od 80 i više godina vrijednosti su sistoličkog tlaka do 150 mmHg prihvatljive.

Ako su dostupni, automatski mjeraci arterijskog tlaka imaju prednost pred klasičnim tlakomjerima. Velika pozornost pridaje se samom postupku mjerenja AT-a i naglašava se da osobe koje nisu iskusne u mjerenju trebaju dodatnu edukaciju. Mjerenje treba biti učinjeno orukvicom adekvatne veličine, na nadlaktici. Mjeri se u dva navrata s razmakom od 1 do 2 minute, a uzima se srednja vrijednost. Prilikom početnog postavljanja dijagnoze vrijednost AT-a treba biti mjeren na obje ruke, a potom se u daljnjim mjerenjima AT mjeri na ruci na kojoj je izmjerena vrijednost viša. Za dijagnozu hipertenzije nužno je nakon početnoga ponovo izmjeriti AT

nakon 1 – 4 tjedna i u oba ta mjerenja vrijednosti trebaju biti povišene. Samo kada je vrijednost AT-a jako povišena (npr. sistolički AT ≥ 180 mmHg) ili ne postoje uvjeti za ponovljeni pregled, liječenje se započinje već nakon prvog mjerenja.

Prije početka liječenja potrebna je evaluacija čimbenika kardiovaskularnog rizika koja uključuje anamnezu, klinički pregled i ciljane pretrage. Osim demografskih podataka bitni su podaci o preboljelome moždanom udaru, tranzitornoj ishemijskoj ataci, demenciji, koronarnoj bolesti srca, srčanom zatajivanju, odnosno simptomima disfunkcije lijeve klijetke, kroničnoj bubrežnoj bolesti, perifernoj arterijskoj bolesti, dijabetesu, prestanku disanja u snu, pušenju cigareta, dislipidemiji, mikroalbuminuriji, povišenoj razini urične kiseline, obiteljskoj anamnezi hipertenzije ili dijabetesa te istodobnoj primjeni drugih lijekova (posebice nesteroidnih antireumatika, antidepresiva, oralnih kontraceptiva), bezreceptnih lijekova ili rekreacijskih droga. Prilikom kliničkog pregleda potrebno je izmjeriti AT i puls, tjelesnu težinu, visinu, izračunati indeks tjelesne mase, izmjeriti opseg struka te obratiti pozornost na znakove srčanog zatajivanja, neurološki status i pregledati fundus. Od pretraga je potrebno učiniti 12-kanalni EKG te (najbolje natašte) odrediti elektrolite, glukozu, kreatinin, ureju, lipidogram (ukupni kolesterol, LDL, HDL i trigliceride), hemoglobin/hematokrit, jetrene nalaze te obaviti kompletan pregled urina.

Vežano uz liječenje i u ovim se smjericama naglašava važnost promjena životnog stila kod svih stupnjeva bolesti. Kod 1. stupnja hipertenzije s nefarmakološkim mjerama treba ustrajati 6 –

12 mjeseci i tek onda započeti farmakološko liječenje. Lijekovi se mogu dati i ranije ako nema odgovora na poduzete mjere ili su prisutni drugi čimbenici rizika. Primjena antihipertenziva ovisi o dobi i rasi pa se tako u osoba mladih od 60 godina preporučuju ACEI ili ARB, a u starijih od 60 godina BKK ili neki od lijekova iz skupine tijazida ili lijekova sličnih tijazidima. U crnačkoj populaciji, neovisno o dobi, primjenjuju se BKK ili tijazidi ili lijekovi slični tijazidima.

Kod 2. stupnja hipertenzije preporučuje se primijeniti odmah dva antihipertenziva – BKK ili diuretik iz skupine tijazida ili lijekova sličnih tijazidima kojima je potrebno dodati ACEI ili ARB.

Kod kronične bubrežne bolesti, dijabetesa, klinički manifestne koronarne bolesti srca, anamnestičkih podataka o preboljelome moždanom udaru ili srčanog zatajavanja prvi izbor lijeka prikazuje tablica 5.

Zadnju liniju antihipertenziva čine spironolakton, antihipertenzivi koji djeluju centralno i beta-blokatori.

U pravilu liječenje je potrebno započeti s pola maksimalne doze lijeka da bi se nakon 2 – 3 tjedna doza povisila na maksimalnu i/ili dodao još jedan antihipertenziv. Cilj je postizanje optimalnih vrijednosti AT-a za 6 – 8 tjedana.

Ako se radi o rezistentnoj hipertenziji, potrebno je provjeriti tlakomjer kojim pacijent kontrolira vrijednosti AT-a, učiniti 24-satni KMAT, utvrditi uzima li pacijent zaista svu terapiju u maksimalnoj ili najviše podnošljivoj dozi te ima li nuspojave liječenja. Potrebno je provjeriti koje sve druge skupine lijekova uzima, kakav je dnevni unos soli te isključiti sekundarne uzroke hipertenzije.

Nove smjernice ASH/ISH osim kratkog komentara prednosti i nedostataka svake od skupina antihipertenziva objavile su popis generičkih imena pojedinih predstavnika skupina antihipertenziva i njihovu preporuku za primjenu u niskoj i uobičajenoj dozi. Ova lista obuhvaća većinu modernih lijekova koje rabimo u svakodnevnom kliničkom radu u Hrvatskoj te je znatno opsežnija od spomenute liste lijekova iz smjernica JNC 8.

7. The mantra of blood pressure experts in the past has been that lower is better... Recent studies don't seem to support that...Suzanne Oparil (27)

S obzirom na to da je AH bolest visoke prevalencije, koja se treba liječiti ponajprije u ordinaciji obiteljske medicine, prisutnost različitih izdanja smjernica zbunjuje, otežava svakodnevni rad i terapijsku edukaciju pacijenata.

Zadnjih desetak godina prijevorni rezultati opservacijskih i randomiziranih kontroliranih istraživanja te metaanaliza znatno su utjecali na smjernice za zbrinjavanje AH. Više neće biti tako jednostavno napraviti upute s jasnim prikazom ciljnih vrijednosti AT-a za primarnu i sekundarnu prevenciju. Sve je teže odgovoriti na važna pitanja – gdje je granica kada liječenje AH ne donosi dobrobit, koje su preporučene ciljne vrijednosti AT-a te koja je skupina antihipertenziva optimalna.

Striktne kontrole vrijednosti AT-a u dijabetičara, pacijenata s kroničnom bubrežnom bolesti ili osoba starije životne dobi ne donosi takvu dobrobit kakva se očekivala, što je utjecalo na nove preporuke o ciljnim vrijednostima. Činjenica da prvi put od 2013. godine u europskim i američkim smjernicama ciljne vrijednosti AT-a ovisi o životnoj dobi praktički znači gubitak vjerodostojnosti. Primjerice, u osoba životne dobi od 60 do 80 godina smjernice JNC 8 preporučuju ciljne vrijednosti < 150/90 mmHg, dok smjernice ASH/ISH preporučuju < 140/90 mmHg. Terapijski pristup u toj heterogenoj populaciji i dalje treba biti individualno orijentiran, uzimajući u obzir opće stanje i biološku dob.

Pitanje odabira prvog izbora antihipertenzivnog lijeka još nije definitivno riješeno. Istodobno, čini se da to pitanje više i nije visoko na listi prioriteta, jer većina pacijenata treba kombinacijsko liječenje. Nove nas smjernice jasno upućuju da prvi izbor kod nekomplikirane hipertenzije više nije skupina beta-blokatora. Naime, primjena ove skupine lijekova u toj indikaciji ne smanjuje ukupnu, nego samo kardiovaskularnu smrtnost i nema prednosti pred drugim skupinama lijekova. Predmetom prijedora i dalje ostaje skupina diuretika koja je privlačna zbog niske proizvodne cijene, no stoga neatraktivna farmaceutskoj industriji za investiranje u nova istraživanja. Atraktivnost diuretika temelji se na rezultatima koji upućuju na smanjenje smrtnosti, moždanog udara, koronarne bolesti srca i ukupnih kardiovaskularnih događaja, a nedostatak je primjene sigurnost liječenja, odnosno razvoj hipokaliemije, hiperglikemije i novonastalog dijabetesa, češće nego kod ostalih skupina antihipertenziva.

Postizanje ciljnih vrijednosti arterijskog tlaka već od 2. stupnja hipertenzije, a osobito u pacijenata s određenim visokorizičnim stanjima ili u pojedinih skupina bolesnika, zahtijeva primjenu kombinacijskog liječenja. Istraživanja u kojima kombinacija lijekova osigurava najveću dobrobit i dalje donose prijevorne rezultate. Kombinacijsko liječenje diuretikom i beta-blokatorom te ono BKK-om i beta-blokatorima više nisu u žarištu interesa, jer je prva spomenuta kombinacija odgovorna za razvoj novonastalog dijabetesa, a zadnje spomenuta je manje učinkovita. S obzirom na učestalost i značenje nuspojava, kombinacija se ACEI i ARB-a ne preporučuje.

ZAKLJUČAK

Objavljena izdanja smjernica tijekom 2013. godine i dalje nas podsjećaju da je arterijski tlak izmjerena vrijednost, a arterijska hipertenzija, samo na prvi pogled, jednostavna bolest za čije učinkovito liječenje još nemamo sve odgovore. Ciljne vrijednosti i algoritmi liječenja i dalje će biti predmetom istraživanja i novih izdanja smjernica. Zbrinjavanje arterijske hipertenzije, uz dijagnozu treba uključiti terapijsku edukaciju, striktnu primjenu nefarmakoloških mjera, a primjena antihipertenziva treba biti individualizirana.

LITERATURA

- Kralj V, Sekulić K, Šekerija M. Kardiovaskularne bolesti u Republici Hrvatskoj. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo i Ministarstvo zdravlja Republike Hrvatske. Zagreb, 2013.
- Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *Eur Heart J* 2013;34:3028–34.
- Ferreira-Gonzalez I. The epidemiology of coronary heart disease. *Revista Española de Cardiología (English Version)*. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2013.10.002>. Datum pristupa: 10. 1. 2014.
- Ivanuša M, Ivanuša Z, Kralj V. Što sve utječe na visoku smrtnost od srčanožilnih bolesti u Bjelovarsko-bilogorskoj županiji? Radovi Zavoda za znanstvenoistraživački i umjetnički rad u Bjelovaru. 2013;7:87–105.
- Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Trends in age-specific coronary heart disease mortality in the European Union over three decades: 1980–2009. *Eur Heart J* 2013;34:3017–27.
- Nikolić Heitzler V. Long-term sick leaves or disability pension after acute myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention? Is it necessary? *Cardiol Croat* 2013;8:411–13.
- ESC Guidelines and Surveys. Dostupno na: <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/GuidelinesList.aspx>. Datum pristupa: 10. 1. 2014.
- Hrvatsko kardiološko društvo. Guidelines/Smjernice. Dostupno na: <http://www.kardio.hr/esc-i-hkd/guidelines-smjernice.html>. Datum pristupa: 10. 1. 2014.
- Ivanuša M. The Croatia Cardiac Society and its two educational resources, the journal *Cardiologia Croatica* and the web portal *Kardio.hr*. *Eur Heart J* 2013;34:3391.
- World Health Organization. A global brief on hypertension: silent killer, global public health crisis. Geneva; 2013.
- Vitezić D. Važnost smjernica i farmakoekonomike u liječenju arterijske hipertenzije. *Medix* 2013;19:246–51.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension: evidence update March 2013. Dostupno na: <https://www.evidence.nhs.uk/evidence-update-32>. Datum pristupa: 10. 1. 2014.
- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL i sur. Heart disease and stroke statistics–2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014;129:e28–e292.
- Dika Ž, Pećin I, Jelaković B. Epidemiologija arterijske hipertenzije u Hrvatskoj i svijetu. *Medicus* 2007;16:137–45.
- Hrabak-Žerjavić V, Kralj V, Dika Ž, Jelaković B. Epidemiologija hipertenzije, moždanog udara i infarkta miokarda u Hrvatskoj. *Medix* 2010;16:102–7.
- Jelaković B, Laganović M. Kuhinjska sol, hipertenzija i ateroskleroza – mit o povezanosti ili stvarni rizik. *Prevenција ateroskleroze: utjecaj prehrane. Zbornik radova sa Znanstvenog skupa održanog 14. travnja 2003. u Zagrebu*. Zagreb; Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti, 2005:51–66.
- World Health Organization. Noncommunicable diseases country profiles 2011: Croatia, 2011. Dostupno na: http://www.who.int/nmh/countries/hrv_en.pdf?ua=1. Datum pristupa: 10. 1. 2014.
- Jelaković B, Kuzmanić D, Miličić D i sur. Smjernice za dijagnosticiranje i liječenje arterijske hipertenzije. *Praktične preporuke Hrvatske radne skupine i osvrt na smjernice ESH/ESC 2007. Liječ Vjesn* 2008;130:115–32.
- Health, United States, 2012. Hypertension among adults aged 20 and over, by selected characteristics: United States, selected years 1988–1994 through 2007–2010. Dostupno na: <http://www.cdc.gov/nchs/hus/contents2012.htm>. Datum pristupa: 10. 1. 2014.
- Go AS, Bauman MA, Coleman King SM i sur. An Effective Approach to High Blood Pressure Control: A Science Advisory From the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the Centers for Disease Control and Prevention. *Hypertension* 2014;63:878–85.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension: Clinical management of primary hypertension in adults. Dostupno na: <http://guidance.nice.org.uk/CG127/NICEGuidance>. Datum pristupa: 10. 1. 2014.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K i sur. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31:1281–357.
- James PA, Oparil S, Carter BL i sur. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults: Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311:507–20.
- Weber MA, Schiffrin EL, White WB i sur. Clinical practice guidelines for the management of hypertension in the community a statement by the american society of hypertension and the international society of hypertension. *J Hypertens* 2014;32:3–15.
- Frieden TR, King SM, Wright JS. Protocol-based treatment of hypertension: a critical step on the pathway to progress. *JAMA* 2014;311:21–2.
- Hrvatski zavod za zdravstveno osiguranje. Objavljene liste lijekova. Dostupno na: <http://www.hzzo.hr/zdravstveni-sustav-rh/trazilica-za-lijekove-s-vazecih-lista>. Datum pristupa: 10. 1. 2014.
- The New York Times. Hypertension Guidelines Can Be Eased, Panel Says. Dostupno na: http://www.nytimes.com/2013/12/19/health/blood-pressure-guidelines-can-be-loosened-panel-says.html?_r=0. Datum pristupa: 10. 1. 2014.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Doc. prim. dr. sc. Mario Ivanuša, prof. v. š.
 Poliklinika za prevenciju kardiovaskularnih bolesti i rehabilitaciju
 Draškovićeva 13, HR-10000 Zagreb, Hrvatska
 e-mail: mivanusa@gmail.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

26. 1. 2014

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

5. 3. 2014.



Protuupalno djelovanje azitromicina u respiratornim infekcijama

Anti-Inflammatory Action of Azithromycin in Respiratory Infections

ALEMKA MARKOTIĆ

Odjel za znanstvena istraživanja, Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“
10000 Zagreb, Mirogojska 8

SAŽETAK Akutne respiratorne infekcije najčešće su infektivne bolesti i razlog najčešćih posjeta ordinacijama opće prakse. Za azitromicin je poznato da ima širok spektar djelovanja na većinu uzročnika pneumonija uključujući gram-pozitivne, gram-negativne i atipične mikroorganizme s dobrom kliničkom učinkovitošću pri peroralnoj primjeni, što omogućava ambulantno liječenje bolesnika mlađih od 65 godina bez kroničnih bolesti. Danas je poznato da azitromicin osim antimikrobnog ima i znatno imunomodulatorno i u okviru toga protuupalno djelovanje. Ovdje će biti prikazano u prvom redu potencijalno protuupalno djelovanje azitromicina u infekcijama respiratornog trakta.

KLJUČNE RIJEČI: azitromicin, infekcije respiratornog sustava, protuupalno djelovanje, upala, imunomodulacija

SUMMARY Acute respiratory infections are the most common infectious diseases and the most common reason for visiting a general practitioner clinic. Azithromycin is known to have a broad spectrum of action against most causes of pneumonia, including Gram-positive, Gram-negative and atypical microorganisms. Its clinical efficacy in oral administration is also good, which allows outpatient treatment of patients below 65 years of age and without chronic diseases. Today we know that in addition to antimicrobial, azithromycin also has significant immunomodulatory and anti-inflammatory properties. This article primarily focuses on its potential anti-inflammatory effects in respiratory tract infections.

KEY WORDS: azithromycin, respiratory tract infections, anti-inflammatory



Upala je popratni proces svih infekcija i ima važnu ulogu u imunopatogenetskim mehanizmima različitih akutnih i kroničnih zaraznih bolesti, pa tako i infekcija respiratornog sustava (1). Akutne respiratorne infekcije najčešće su infektivne bolesti i razlog najčešćih posjeta ordinacijama opće prakse. Infekcije gornjega respiratornog trakta najčešće su virusne etiologije i uglavnom ne zahtijevaju liječenje antibiotikom, dok su infekcije donjega respiratornog sustava češće bakterijske etiologije i potrebna je terapija antibiotikom. Nerijetko, međutim, postoje i situacije kad se na virusnu infekciju (npr. infekcija virusom influenzae) nastavlja bakterijska infekcija donjih dišnih putova (npr. pneumonija uzrokovana *Streptococcus pneumoniae*) te obje infekcije djeluju sinergistički i pojačavaju upalne reakcije i imunopatogenetske mehanizme bolesti (2, 3). Za azitromicin je poznato da ima širok spektar djelovanja na većinu uzročnika pneumonija uključujući gram-pozitivne, gram-negativne i atipične mikroorganizme s dobrom kliničkom učinkovitošću pri peroralnoj primjeni, što omogućava



ambulantno liječenje bolesnika mlađih od 65 godina bez kroničnih bolesti (2). Danas je poznato da azitromicin osim antimikrobnog ima i znatno imunomodulatorno i u okviru toga protuupalno djelovanje (4–7). Ovdje će biti prikazano u prvom redu potencijalno protuupalno djelovanje azitromicina u infekcijama respiratornog trakta.

Upalne imunoreakcije u infekcijama respiratornog trakta

U plućima i respiratornom sustavu u globalu odigravaju se važne interakcije između čimbenika iz okoliša i našeg tijela. Te interakcije uključuju s jedne strane prijenos različitih stimulusa iz okoliša prema našem tijelu, a s druge strane podršku snažnih mehanizama obrane integriteta i homeostaze našeg tijela.

Anatomske zapreke gornjega dišnog sustava koje uključuju epitel, sluz i cilije sudjeluju u odstranjivanju većine čestica koje aerosolom dospiju do respiratornog sustava. Ako čestice ili mikroorganizmi uspiju proći anatomske zapreke

TABLICA 1. Imunoreakcije u upali i infekciji pluća

Zdrava pluća	Infekcija i upala
 <ul style="list-style-type: none"> • Intaktna anatomska barijera (epitel, cilije, sluz) • Predominacija makrofaga u bronhoalveolarnom ispirku • Obilje nezrelih dendritičkih stanica sa slabom sposobnosti poticanja T-staničnog odgovora • Malen broj limfocita i ostalih upalnih stanica u parenhimu • Intaktni pneumociti tipa I i II 	 <ul style="list-style-type: none"> • Oštećenje anatomске zapreke • Aktivacija obrambenih mehanizama prirodene i stečene imunosti • Aktivacija makrofaga, fagocitoza i produkcija proupalnih citokina i kemokina • Sudjelovanje makrofaga u procesu rezolucije oštećenog tkiva, lučenje faktora rasta, potencijalni razvoj fibroze • Sazrijevanje dendritičkih stanica, snažna antigenska prezentacija i poticanje adekvatnoga T-staničnog odgovora • T-pomoćničke CD4+ stanice tipa 1 (Th1) luče IFN-γ – snažan proupalni citokin – inhibira proliferaciju fibroblasta • Th2-pomoćnički T-limfociti luče citokine (IL-4, IL-5 i IL-13) koji potiču plućnu fibrozu. • Th17-stanice luče IL-17, snažan proupalni citokin koji privlači neutrofile na mjesto upale • Nakupljanje ostalih upalnih stanica (neutrofile, eozinofili, bazofili) • Plućne epitelne stanice luče proteine BAFF i APRIL koji utječu na sazrijevanje B-limfocita i njihovo „prekopčavanje“ na produkciju IgA • Oštećenje pneumocita tipa I i II, aktivacija NF-kB i produkcija proupalnih citokina i kemokina • Uloga pneumocita tipa II kao progenitora pneumocita tipa I u procesu rezolucije upale i reparacije alveolarnog epitela • Uloga TLR-receptora (TLR1–6, 9) na plućnom epitelu u prepoznavanju patogena u okviru nespecifične imunosti

gornjega respiratornog sustava, u obrambene mehanizme uključuju se čimbenici prirodene i stečene imunosti (1, 9).

U zdravih osoba, u bronhoalveolarnom ispirku prevladavaju makrofagi – važne stanice nespecifične imunosti. Oni djeluju kao snažni čistači različitih aktivnih ili inertnih čestica unesenih aerosolom te brojnih mikroorganizama koji se mogu prenijeti iz okoliša ili kapljičnim putem od druge osobe. Osim svoje velike uloge u „čišćenju“, koja se zbiva procesom fagocitoze, makrofagi su i snažne antigen-prezentirajuće stanice koje predaju različite antigene T-limfocitima. U plućima makrofagi se dijele na makrofage koji se nalaze u alveolama (alveolarni makrofagi) i makrofage koji se nalaze u intersticiju (intersticijski makrofagi). Alveolarni makrofagi snažni su fagociti, ali relativno slabe antigen-prezentirajuće stanice. Za razliku od

njih, intersticijski makrofagi imaju slabiju fagocitnu funkciju, ali bolju sposobnost prezentacije antigena T-limfocitima, a njihov se broj znatno povećava kod upalnih stanja. Nakon aktivacije oni luče znatnu količinu faktora tumorske nekroze alfa (TNF- α) i kemokina CCL2, koji mogu djelovati i autokrino i pojačavati aktivaciju i migraciju makrofaga na mjesto upale (infekcije). U fazi rezolucije upale i remodeliranja tkiva makrofagi luče faktore rasta kao što su: transformirajući faktor rasta beta (TGF- β), faktor rasta 1 sličan inzulinu (IGF-1), faktor rasta fibroblasta (FGF) i faktor rasta koji potječe od trombocita (PDGF). Ovi faktori mogu dovesti do reparacije tkiva nakon infekcije i upale, ali i do razvoja plućne fibroze (1, 8–10).

U zdravim dišnim putovima nalazimo obilje dendritičkih stanica (DC) – najsnažnijih stanica koje prezentiraju antigen.

Nalaze se s bazolateralne strane epitelnih stanica, no one su većinom prisutne u nezrelom obliku sa slabijom sposobnosti poticanja naivnih T-stanica. Tijekom infekcije, međutim, dolazi do njihove aktivacije, sazrijevanja i migracije te sposobnosti poticanja snažnoga T-staničnog odgovora (1, 8–10).

U parenhimu zdravih pluća prisutan je malen broj limfocita, no nakon infekcije i stimulacije u regionalnome limfnom tkivu limfociti specifični za antigen migriraju u parenhim pluća sudjelujući u mehanizmima upale. Različiti podsetovi CD4+ T-limfocita mogu imati ulogu u imunopatogenezi plućne infekcije i upale. T-pomoćničke stanice tipa 1 (Th1) luče interferon gama (IFN- γ), koji je snažan proupalni citokin, ali i inhibira proliferaciju fibroblasta i na taj način smanjuje fibrozu. Suprotno tomu, Th2-pomoćnički T-limfociti luče citokine kao što su interleukin 4 (IL-4), IL-5 i IL-13 koji potiču plućnu fibrozu. Također nalazimo i Th17-stanice koje luče IL-17, snažan proupalni citokin koji privlači neutrofile na mjesto upale (1, 9, 10).

B-limfociti, zajedno s T-limfocitima, imaju ključnu ulogu u obrani od infekcije i sprječavanju razvoja upale. Na razvoj i sazrijevanje B-limfocita u plućima mogu utjecati proteini (BAFF i APRIL) koje luče plućne epitelne stanice, a djeluju na sazrijevanje i prekopčavanje B-limfocita prema produkciji imunoglobulina A (IgA) (1, 8, 9).

Kao što je već spomenuto, tijekom infekcije u plućima dolazi do nakupljanja ostalih upalnih stanica, u prvom redu neutrofila, a, ovisno o vrsti antigena, i eozinofila i bazofila, što sve pojačava upalne procese u plućima (1, 4–6, 9).

Tijekom infekcije dolazi i do oštećenja pneumocita i oslobađanja proupalnih citokina i kemokina koji uzrokuju znatnu migraciju i aktivaciju proupalnih stanica čija je glavna zadaća odstranjenje patogena. Alveolarni epitel sastoji se od dvije vrste alveolarnih epitelnih stanica: alveolarne stanice tipa I (pneumociti tipa I) koji prekrivaju 95–97% alveolarne površine te alveolarnih stanica tipa II (pneumociti tipa II) koji prekrivaju 3–5% alveolarne površine. Za pneumocite tipa II mislilo se da imaju glavnu ulogu u imunomodulatornom djelovanju pri upalnom odgovoru u plućima u smislu potenciranja upale oslobađanjem proupalnih citokina i kemokina i na taj način poticanja aktivacije i migracije proupalnih stanica. Osim toga ove stanice mogu služiti kao progenitorske stanice koje mogu migrirati i diferencirati se u pneumocite tipa I i na taj način ponovno uspostaviti intaktni alveolarni epitel u procesu rezolucije upale i reparacije tkiva. Danas se zna da pneumociti tipa I također imaju važnu ulogu u produkciji proupalnih citokina: IL-6, IL-1 β i TNF- α , ali i nekih kemokina (npr. CCL21). Također, kao i pneumociti tipa II, mogu aktivirati nuklearni faktor kappa B (NF- κ B) koji spada u porodicu transkripcijskih faktora važnih u stimulaciji produkcije proupalnih citokina i aktivaciji gena koji reguliraju upalni odgovor u različitim organima, tkivima i stanicama (7–9, 11).

Treba spomenuti i receptore slične Tollu (TLR), kao ključne komponente prirodene imunosti, koji su važna karika u imunoreakcijama pri infekciji respiratornog trakta. Većina TLR-a (TLR1–6, 9) nalazi se na respiratornom epitelu, gdje sudjeluju u nespecifičnom procesu prepoznavanja patogena koji uzrokuju infekcije respiratornog trakta (8–11). Osnovne imunoreakcije pri akutnoj infekciji i inflamaciji pluća prikazane su na slici 1.

Mehanizmi protuupalnog djelovanja azitromicina

Iako ima sve više dokaza o protuupalnom i imunomodulatornom djelovanju azitromicina i ostalih makrolida, još je puno nepoznanica koje zahtijevaju sustavna bazična i klinička istraživanja o ovoj temi. Azitromicin može smanjiti upalne procese, pojačati odstranjivanje sluzi, prevenirati i reducirati stvaranje biofilma i pojačati ili prema potrebi reducirati pojedine imunoreakcije (4–7).

Postoje već ipak jasni dokazi da azitromicin može znatno djelovati na upalne procese modulacijom kemotaksije upalnih stanica, sintezom i produkcijom citokina i kemokina, ekspresijom adhezijskih molekula, produkcijom reaktivnih metabolita kisika i dušikova oksida (NO).

Danas poznajemo niz učinaka azitromicina i ostalih makrolida na različite stanice.

Jedno od vrlo važnih zapažanja jest da se azitromicin može akumulirati u makrofagima i neutrofilima u nekoliko stotina puta višim koncentracijama nego u izvanstaničnoj tekućini. Snažan učinak azitromicin ima i na makrofage mijenjajući funkciju fagocitoze modulacijom procesa kemotaksije, ali i samog akta fagocitoze te sposobnosti makrofaga u procesu ubijanja mikroorganizama s pomoću funkcije oksidativnog praska te djelovanjem na produkciju citokina i posljedičnu aktivaciju makrofaga (4–7). Azitromicin može sniziti produkciju proupalnih citokina koje luče aktivirani makrofagi (M1), ali i djelovati na sniženje aktivnosti M2-makrofaga zaduženih za rezoluciju upale i na taj način vjerojatno modulirati i proces fibroze. S druge strane azitromicin potiče u makrofagima produkciju IL-10 koji ima protuupalno djelovanje (4–8, 9).

Slično djeluje i na dendritičke stanice inhibirajući produkciju proupalnih citokina, ali i sposobnost antigenske prezentacije T-limfocitima.

Niz učinaka azitromicin i ostali makrolidi imaju na neutrofile: smanjuju produkciju proteaza, proupalnih citokina, kemokina i ekspresiju adhezijskih molekula utječući na taj način i na sposobnost migracije neutrofila. Poznato je da makrolidi inhibiraju nakupljanje neutrofila u plućnim alveolama, što se objašnjava njihovim inhibitornim učinkom na ekspresiju jedne od adhezijskih molekula, međustanične adhezijske molekule 1 (ICAM-1). Također azitromicin smanjuje oslobađanje kemoatraktanata za

TABLICA 2. Protuupalno djelovanje azitromicina

Učinak na kemotaksiju proupalnih stanica
Sposobnost nakupljanja u neutrofilima i makrofagima u znatno višim koncentracijama nego u ekstracelularnoj tekućini
Učinak na ekspresiju adhezijskih molekula
Učinak na produkciju reaktivnih metabolita kisika i dušikova oksida
Djelovanje na sintezu citokina i kemokina
Inhibicija produkcije proupalnih citokina (IL-1, IL-6, IL-8 i TNF- α) djelovanjem na transkripcijski nuklearni faktor B (NF-kB) ili aktivator protein 1 (AP-1)

neutrofile, kao što je IL-8 i na taj način snižava potencijal kemotaksije i oksidativnog praska neutrofila, ali zato, kao i kinoloni, pojačava apoptozu (programiranu staničnu smrt) neutrofila. Degranulacija i oksidativni prasak ključni su mehanizmi kojima neutrofil kontroliraju inicijalnu fazu infekcije, ali na taj način i pridonose upalnom procesu i oštećenju tkiva. U nekim slučajevima, međutim, mogu i potaknuti aktivaciju i degranulaciju neaktiviranih neutrofila i na taj način pojačati imunoreakcije na pojedine patogene (4–8).

Poznati su i brojni učinci azitromicina na epitelne stanice. Kao i kod drugih ciljnih stanica i ovdje djeluju na smirivanje upale snižavanjem produkcije proupalnih citokina i kemokina, ekspresije adhezijskih molekula, kao i već spomenute produkcije sluzi. Međutim, potiču produkciju defenzina, molekula koje imaju široku mikrobicidnu aktivnost protiv gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija, mikobakterija, gljiva i virusa (1, 4–8).

Dokazano je za azitromicin da inhibira aktivnost NF-kB, što za rezultat ima smanjenu produkciju proupalnih citokina i kemokina (npr. IL-1, IL-6, TNF- α i IL-8). Transkripcijski faktor NF-kB ključan je za transkripciju gena koji kodiraju niz proupalnih molekula koje sudjeluju u akutnim upalnim reakcijama kao što su: ICAM-1, TNF- α , IL-6, IL-8 itd. (4–8).

Kao što je upala splet kompleksnih mehanizama i imunoreakcija u kojem isti čimbenici u nekim situacijama mogu djelovati proupalno i protuupalno, tako je prema ograničenim spoznajama koje za sada imamo, uloga azitromicina u regulaciji upale kompleksna. U određenim situacijama, pri djelovanju na različite patogene i njihove interakcije s različitim stanicama, azitromicin često pokreće mehanizme koji inhibiraju i moduliraju upalne reakcije sprječavajući prekomjerno oštećenje tkiva, ali u nekim situacijama kada je potrebno potaknuti određene proupalne reakcije radi adekvatnog odgovora na infekciju pojedinim patogenima, čini se da može djelovati i proupalno. U svakom slučaju, buduća će istraživanja sigurno otkriti nove potencijale azitromicina i ostalih makrolida u modulaciji niza imunoreakcija, osobito onih koje su važni čimbenici upale.

Općeniti pregled mehanizama protuupalnog djelovanja azitromicina prikazan je u tablici 2.

Kliničke studije i protuupalno djelovanje azitromicina u respiratornim infekcijama

Kao potvrdu prethodnih *in vitro* opservacija o potencijalu azitromicina da se ponaša kao „pametni lijek“ u određenim situacijama, ovisno o odgovarajućim imunoreakcijama na infekciju, navest ću primjer jedne studije koju je provela grupa hrvatskih autora. Prethodno je zapaženo da liječenje izvanbolnički stečene upale pluća azitromicinom i drugim makrolidima rezultira manjom stopom smrtnosti i kraćom hospitalizacijom u odnosu na ostale sheme koje uključuju kombiniranu terapiju ili monoterapiju drugim antibioticima (12,13). Studija koju su proveli naši istraživači u Hrvatskoj mogla bi dijelom objasniti ovakve rezultate liječenja. Ukupno 12 zdravih dobrovoljaca dobilo je trodnevnu terapiju azitromicinom 1 x 500 mg peroralno, a zatim je ispitivana *ex vivo* funkcija njihovih neutrofila i profil proupalnih citokina. Dobiveni su zanimljivi i intrigantni podaci, koji su pokazali da u početku terapije azitromicin potencira aktivaciju neutrofila omogućujući adekvatne imunoreakcije na akutnu infekciju bakterijama, a zatim u kasnijoj fazi postepeno smanjuje upalni odgovor u smislu smanjenja produkcije proupalnih citokina i poticanja apoptoze neutrofila nakon što su patogeni uništeni, vjerojatno radi smanjenja prekomjernog oštećenja tkiva čimbenicima upale (14). Druga studija ide u prilog ovoj opservaciji jer je pokazala da se apoptoza neutrofila tijekom upale pluća javlja tek nakon što su streptokoki svladani i uništeni te se tek nakon toga ovim mehanizmom pokušava smanjiti broj neutrofila na mjestu upale i infekcije i na taj način smanjiti oštećenje tkiva uzrokovano upalom i potencijalno prekomjernim nakupljanjem upalnih stanica, u ovom slučaju neutrofila (4,5).

Osim kliničkih istraživanja akutnih infekcija respiratornog trakta postoje studije i izvješća koja govore o pozitivnom imunomodulatornom učinku azitromicina i ostalih makrolida na neke kronične plućne bolesti, kao i infekcije i upalne procese koji se javljaju u takvih bolesnika (4, 5).

Stanovit pozitivan učinak pokazan je pri primjeni makrolida u bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (KOPB), gdje je u pojedinim studijama pokazano da je primjena makrolida utjecala na smanjenje broja akutnih pogoršanja bolesti i lučenja raznih medijatora upale, ali ne

jasno i na plućnu funkciju mjerenu spirometrijski (5, 15).

U bolesnika s astmom zapažena su međutim stanovita poboljšanja funkcije pluća u smislu povećanja FEV1 i brža rezolucija simptoma u astmatičara u kojih su zabilježene infekcije atipičnim mikroorganizmima (npr. *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*) te imunomodulatorno djelovanje na neutrofile (5, 7, 17, 18).

Poznata su danas i klinička istraživanja koja su ispitivala učinak azitromicina u liječenju cistične fibroze. Dugotrajna terapija azitromicinom u ovih bolesnika može djelovati na poboljšanje plućne funkcije u bolesnika s infekcijom *Pseudomonas aeruginosa*, povećanje FEV1 i kvalitete života. Danas se u algoritmima liječenja preporučuje liječenje azitromicinom u bolesnika s cističnom fibrozom i kolonizacijom s *P. aeruginosa*, gdje azitromicin djeluje na sintezu faktora virulencije, ali i na redukciju biofilma. Djelovanje makrolida ima sličan učinak i u bolesnika s difuznim panbronhilitisom, gdje makrolidi smanjuju produkciju sputuma koji je u ovoj bolesti obilan. Sličan učinak azitromicin ima i u prevenciji nakupljanja neutrofila u lumenu bronhiola i alveolama u bolesnika s obliterirajućim bronhilitisom nakon transplantacije pluća, gdje se rutinska primjena azitromicina u dozi od 1 x 250 mg tri puta na tjedan pokazala uspješnom u povećanju FEV1, kao i povećanju stope preživljavanja. Iako su studije koje upućuju na imunomodulatorno djelovanje makrolida u liječenju bronhiektazija malobrojne, svi prethodno navedeni protuupalni učinci, uključujući smanjenje produkcije sputuma, proupalnih čimbenika uključujući citokine i IL-8 i redukciju biofilma, zabilježeni su u navedenim studijama (5, 7, 19, 20).

Uvijek je intrigantno pitanje učinka azitromicina i samih makrolida na virusne infekcije, osobito infekcije respiratornog trakta. Nedavne studije, pogotovo one koje su bile povezane s pandemijskom gripom ili infekcijom H5N1 upućuju da je u osnovi patogenetskih mehanizama „citokinska oluja“ – ekstremna produkcija proupalnih citokina, što vodi prema letalnom ishodu s razvojem masivnoga plućnog edema, akutne teške bronhopneumonije, alveolarne hemoragije, reaktivne hemofagocitoze i akutnoga respiratornog distres

sindroma. Sad već postoje i studije u kojima je pokazano da bi mogla biti korisna kombinacija oseltamivira i makrolida u prevenciji sekundarne bakterijske infekcije u bolesnika s influencom tipa H1N1. Neka od nedavnih istraživanja pokazuju da makrolidi mogu interferirati s replikacijom virusa influence inhibirajući njihovu produkciju u inficiranim stanicama zbog inhibicije proteolize unutarstaničnog hemaglutinina HA0 (21–23). Također je ne tako davno pokazano da je aktivirani put NF- κ B glavni preduvjet za infekciju humanih stanica virusom influence. Stanice kod kojih je ta aktivnost snižena otporne su na infekciju virusima influence, ali postaju osjetljive nakon aktiviranja tog puta (24). Stoga je pitanje za buduća istraživanja koliko inhibitorno djelovanje azitromicina na put NF- κ B može djelovati na sprječavanje infekcije respiratornog epitela virusima influence. Naravno, sva ova istraživanja koja se odnose na potencijalni imunomodulatorni učinak azitromicina i ostalih makrolida na virusne infekcije, u prvom redu infekcije virusima influence, treba za sada uzeti s velikim oprezom. Racionalna primjena azitromicina i ostalih makrolida prevenirat će stvaranje rezistencije na ove važne lijekove. U tom smislu, a imajući u vidu golem imunomodulatorni i protuupalni potencijal azitromicina i ostalih makrolida, u tijeku su i istraživanja različitih oblika makrolida kojima je odstranjena „antimikrobna komponenta“, radi sprječavanja razvoja rezistencije na makrolide.

ZAKLJUČAK

Imunomodulatorno i protuupalno djelovanje azitromicina i ostalih makrolida na infekcije respiratornog trakta izazovno je područje budućeg istraživačkog i kliničkog rada. Kompleksni mehanizmi upale i snažno imunomodulatorno djelovanje azitromicina na upalne procese stavlja pred nas ozbiljan zadatak racionalne procjene i adekvatne primjene azitromicina, ne samo kao antimikrobnog lijeka nego i lijeka sa znatnim i korisnim imunomodulatornim djelovanjem.

LITERATURA

1. Gagro A. Obilježja imunoreakcija u respiratornim infekcijama. *Medicus* 2005;14:27–31.
2. Kuzman I. Infekcije dišnog sustava: Najčešće bolesti čovjeka. *Medicus* 2005;14:19–26.
3. Kuzman I, Puljiz I, Tudorić N. Liječenje pneumonija iz opće populacije. *Medicus* 2008;17:29–36.
4. Pamham MJ. Immunomodulatory approaches to the treatment of infections. *Infektološki Glasnik* 2011; 31:15–27.
5. Eraković Haber V. Makrolidi – više od antibiotika. *Infektološki Glasnik* 2011;31:29–39.
6. Markotić A, Cvetko-Krajinović L. Protuupalno djelovanje antibiotika. *Infektološki Glasnik* 2011;31:41–48.
7. Zarogoulidis P, Papanas N, Kioumis I i sur. Macrolides: from in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68:479–503.
8. Didierlaurent A, Goulding J, Hussell T. The impact of successive infections on the lung microenvironment. *Immunology* 2007;122:457–65.
9. Eddens T, Kolls JK. Host defenses against bacterial lower respiratory tract infection. *Curr Opin Immunol* 2012;24:424–30.

10. Chen K, Kolls JK. T cell-mediated host immune defenses in the lung. *Annu Rev Immunol* 2013;31:605–33.
11. Wong MH, Johnson MD. Differential response of primary alveolar type I and type II cells to LPS stimulation. *PLoS One* 2013;8:e55545.
12. Amsden GW. Anti-inflammatory effects of macrolides – an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? *J Antimicrob Chemother* 2005;55:10–21.
13. Tessmer A, Welte T, Martus P i sur. Impact of intravenous {beta} lactam/macrolide versus {beta}-lactam monotherapy on mortality in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:1025–33.
14. Culić O, Ereaković V, Cepelak I i sur. Azithromycin modulates neutrophil function and circulating inflammatory mediators in healthy human subjects. *Eur J Pharmacol* 2002;450:277–89.
15. He ZY, Ou LM, Zhang JQ i sur. Effect of 6 months of erythromycin treatment on inflammatory cells in induced sputum and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2010;80:445–52.
16. Kraft M, Cassell GH, Pak J, Martin RJ. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in asthma: effect of clarithromycin. *Chest* 2002;121:1782–8.
17. Rollins DR, Beuther DA, Martin RJ. Update on infection and antibiotics in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2010;10:67–73.
18. Sharma S, Jaffe A, Dixon G. Immunomodulatory effects of macrolide antibiotics in respiratory disease: therapeutic implications for asthma and cystic fibrosis. *Paediatr Drugs* 2007;9:107–18.
19. Altenburg J, de Graaff CS, van der Werf TS, Boersma WG. Immunomodulatory effects of macrolide antibiotics – part 2: advantages and disadvantages of long-term, low-dose macrolide therapy. *Respiration* 2011;81:75–87.
20. López-Boado YS, Rubin BK. Macrolides as immunomodulatory medications for the therapy of chronic lung diseases. *Curr Opin Pharmacol* 2008;8:286–91.
21. Bermejo-Martin JF, Kelvin DJ, Eiros JM i sur. Macrolides for the treatment of severe respiratory illness caused by novel H1N1 swine influenza viral strains. *J Infect Dev Ctries* 2009;3:159–61.
22. Miyamoto D, Hasegawa S, Sriwilaijaroen N i sur. Clarithromycin inhibits progeny virus production from human influenza virus-infected host cells. *Biol Pharm Bull* 2008;31:217–22.
23. Zhirnov O, Klwnk HD. Human influenza A viruses are proteolytically activated and do not induce apoptosis in CACO-2 cells. *Virology* 2003;313:198–212.
24. Nimmerjahn F, Dudziak D, Dirmeier U i sur. Active NF-kappaB signalling is a prerequisite for influenza virus infection. *J Gen Virol* 2004;85:2347–56.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Prof. dr. sc. Alemka Markotić, dr. med.
 Odjel za znanstvena istraživanja
 Klinika za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“
 Mirogojska 8
 10000 Zagreb
 e-mail: alemka.markotic@bfm.hr
 alemka.markotic@gmail.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

23. 10. 2013.

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

2. 12. 2013.



Parenteralna primjena azitromicina



Već niz godina parenteralni oblik azitromicina (500 mg) rabi se u gotovo svakodnevnom liječenju niza infekcija. To se u prvom redu odnosi na primjenu kod teških pneumonija, posebno onih koje zahtijevaju intenzivno liječenje, u kombinaciji s beta-laktamskim antibioticima. Tako je još i danas parenteralni azitromicin lijek prve linije za liječenje domicilnih pneumonija u jedinicama intenzivne medicine.

Dugo vremena već je poznato da neki uzročnici kao što su *Legionella pneumophila* i *Chlamydothyla pneumoniae* mogu uzrokovati vrlo teške pneumonije koje zbog hipoksemije zahtijevaju mehaničku ventilaciju i intenzivno liječenje (1). Osim toga, teške pneumonije mogu u do 20% bolesnika biti polimikrobne etiologije, uzrokovane tipičnim i atipičnim uzročnicima, što varira u pojedinim razdobljima (2). Zbog potrebe djelovanja na atipične uzročnike i legionelu preporučuje se u jedinicama intenzivne medicine kombinirano liječenje, najčešće beta-laktamskim antibiotikom i azitromicinom ili kinolonom. Drugi je razlog tendencija slabijem učinku prilikom monoterapije respiratornim kinolonima (3). Budući da je kod tih bolesnika oralna terapija vrlo nepouzdana zbog disfunkcije gastrointestinalnog sustava, jasno je da su potrebni parenteralni oblici antibiotika koji će djelovati na navedene patogene. Zbog navedenih razloga azitromicin je lijek prve linije za liječenje domicilnih pneumonija u jedinicama intenzivne medicine (4). Navedeno potvrđuje i nedavna analiza primjene antibiotika u bolničkom liječenju pneumonija. Primjena kombinirane terapije azitromicinom i beta-laktamima (najčešće ceftriaksonom porasla je s 3% 2000. godine na 18,5% 2009. godine) (5).

Klinička istraživanja

Kombinacija beta-laktamskog antibiotika i makrolida standardni je pristup liječenju teških pneumonija. Parenteralni oblik azitromicina ispitan je u nekoliko studija, među ostalim i onima provedenim u Hrvatskoj (6). Primijenjen je kao monoterapija ili u kombiniranoj terapiji. Monoterapija azitromicinom uspoređena je s cefuroksimom kao monoterapijom ili u kombinaciji s eritromicinom (7, 8). Osim dokaza podjednake djelotvornosti, monoterapija azitromicinom skraćuje dužinu boravka u bolnici u usporedbi s drugim preporučenim režimima, zbog mogućnosti sekvencijske terapije (prelazak s parenteralne na oralnu primjenu) (6, 9). Nijedan od 10 bolesnika s pneumokoknom pneumonijom rezistentnom na eritromicin nije umro niti je bolest progredirala. Šest od tih bolesnika liječeno je samo azitromicinom.

Kombinacija parenteralnog azitromicina s ceftriaksonom

U našoj jedinici intenzivne medicine kombinacija parenteralnog azitromicina s ceftriaksonom standardni je početni terapijski režim liječenja teške domicilne pneumonije. Azitromicin primjenjujemo u dnevnoj dozi od 500 mg tijekom pet dana. Zbog težine bolesti rijetko je moguće prekinuti parenteralno liječenje i nastaviti liječenje oralno. Iako je ukupna doza viša nego što je to uobičajeno prilikom liječenja drugih infekcija (ukupna doza 2,5 g u odnosu na 1,5 g), nuspojave su rijetke. Najčešće se uočava blaži porast aminotransferaza, ali uzročno-posljedičnu vezu teško je interpretirati kod bolesnika s multiorganskom disfunkcijom. Ne preporučujemo u našim uvjetima monoterapiju azitromicinom u slučaju sumnje na bakteriemiju i sepsu, ali kod blažih oblika monoterapija je moguća. Kombinirana terapija pokazala se učinkovitijom čak i kod pneumokoknih pneumonija praćenih bakteriemijom (10), kao i kod septičkog šoka (11). Zbog toga je kombinacija beta-laktamskog antibiotika i makrolida standardni pristup liječenju teških pneumonija (12).

Imunomodulatorno djelovanje makrolida

U posljednje vrijeme svjedoci smo primjene drugih makrolida u liječenju bolničkih pneumonija izazvanih uzročnicima rezistentnim na makrolid. U takvim situacijama rabi se imunomodulatorno djelovanje makrolida, što je ustanovljeno i za azitromicin (13–15).

Bilo bi korisno provesti slična ispitivanja s azitromicinom u liječenju pneumonija kod mehanički ventiliranih bolesnika. Parenteralna primjena azitromicina moguća je i kod nekih drugih težih infekcija. Djelotvornost mu je jednaka djelotvornosti doksiciklina kod bolesnika s težim kliničkim oblicima *scrub* tifusa i leptospiroze (16, 17). Također se može primijeniti kod infekcija kože i mekih česti te upalnih bolesti male zdjelice. Iako većina ovih infekcija dobro odgovara na oralno uzimanje azitromicina, moguća je primjena i intraveniski. Kombinacija s azitromicinom pokazala se učinkovitijom od kombinacije s doksiciklinom (18).

Imunomodulatorno djelovanje azitromicina rabi se u liječenju niza bolesti. Klinički je najvažniji njegov učinak u liječenju difuznoga panbronhiolitisa (19), a sve su češći i pokušaji liječenja težih kožnih bolesti kao što su rosacea (20) i psorijaza (21). Posebno su zanimljiva iskustva u liječenju cistične fibroze (22). Hoće li se azitromicin primjenjivati i u budućnosti? Prema posljednjim istraživanjima koja su jako usmjerena na imunomodulatorno djelovanje azitromicina, možemo očekivati po-

kušaj njegove daljnje primjene u liječenju sepse u kombinaciji s ostalim antibioticima. Poboljšan učinak više se očekuje od njegova protuupalnog djelovanja negoli od same antibakterijske aktivnosti (23).

LITERATURA

- Kutlesa M, Lepur D, Daković-Rode O, Schoenwald N, Barsić B. Severe late-onset nosocomial pneumonia caused by *Chlamydomydia pneumoniae*. *Acta Clin Croat* 2009;48:179–82.
- Torres A, Serra-Batlles J, Ferrer A i sur. Severe community-acquired pneumonia. Epidemiology and prognostic factors. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:312–8.
- Leroy O, Saux P, Bédos JP, Caulin E. Comparison of levofloxacin and cefotaxime combined with ofloxacin for ICU patients with community-acquired pneumonia who do not require vasopressors. *Chest* 2005;128:172–83.
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A i sur. Infectious Diseases Society of America; American Thoracic Society. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44(Suppl 2):S27–72.
- Berger AI, Edelsberg J, Oster G, Huang X, Weber DJ. Patterns of initial antibiotic therapy for community-acquired pneumonia in u.s. Hospitals, 2000 to 2009. *Am J Med Sci* 2014;347(5):347–56.
- Kuzman I, Daković-Rode O, Oremus M, Banaszak AM. Clinical efficacy and safety of a short regimen of azithromycin sequential therapy vs standard cefuroxime sequential therapy in the treatment of community-acquired pneumonia: an international, randomized, open-label study. *J Chemother* 2005;17:636–42.
- Vergis EN, Indorf A, File TM Jr. i sur. Azithromycin vs cefuroxime plus erythromycin for empirical treatment of community-acquired pneumonia in hospitalized patients: a prospective, randomized, multicenter trial. *Arch Intern Med* 2000;160:1294–300.
- Plouffe J, Schwartz DB, Kolokathis A i sur. Clinical efficacy of intravenous followed by oral azithromycin monotherapy in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. The Azithromycin Intravenous Clinical Trials Group. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1796–802.
- Feldman RB, Rhew DC, Wong JY, Charles RA, Goetz MB; American Thoracic Society. Azithromycin monotherapy for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a 31/2-year experience from a veterans affairs hospital. *Arch Intern Med* 2003;163:1718–26.
- Baddour LM, Yu VL, Klugman KP i sur. International Pneumococcal Study Group. Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:440–4.
- Kumar A, Zarychanski R, Light B i sur. Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock (CATSS) Database Research Group. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med* 2010;38(9):1773–85.
- Martin-Loeches I, Lisboa T, Rodriguez A i sur. Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2010;36:612–20.
- Inai K, Iwasaki H, Naiki H, Ueda T. Azithromycin reduces tumor necrosis factor-alpha production in lipopolysaccharide-stimulated THP-1 monocytic cells by modification of stress response and p38 MAPK pathway. *J Chemother* 2009;21:396–402.
- Bosnar M, Bosnjak B, Cuzic S i sur. Azithromycin and clarithromycin inhibit lipopolysaccharide-induced murine pulmonary neutrophilia mainly through effects on macrophage-derived granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interleukin-1beta. *J Pharmacol Exp Ther* 2009;331:104–13.
- Marjanović N, Bosnar M, Michielin F i sur. Macrolide antibiotics broadly and distinctively inhibit cytokine and chemokine production by COPD sputum cells in vitro. *Pharmacol Res* 2011;63(5):389–97.
- Jang MO, Jang HC, Kim UJ i sur. Outcome of intravenous azithromycin therapy in patients with complicated scrub typhus compared with that of doxycycline therapy using propensity-matched analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:1488–93.
- Phimda K, Hoontrakul S, Suttinont C i sur. Doxycycline versus azithromycin for treatment of leptospirosis and scrub typhus. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:3259–63.
- Savaris RF, Teixeira LM, Torres TG, Edelweiss MI, Moncada J, Schachter J. Comparing ceftriaxone plus azithromycin or doxycycline for pelvic inflammatory disease: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007;110:53–60.
- Gottlieb J, Szangolies J, Koehnlein T, Golpon H, Simon A, Welte T. Long-term azithromycin for bronchiolitis obliterans syndrome after lung transplantation. *Transplantation* 2008;85:36–41.
- Akhyani M, Ehsani AH, Ghiasi M, Jafari AK. Comparison of efficacy of azithromycin vs. doxycycline in the treatment of rosacea: a randomized open clinical trial. *Int J Dermatol* 2008;47:284–8.
- Saxena VN, Dogra J. Long-term oral azithromycin in chronic plaque psoriasis: a controlled trial. *Eur J Dermatol* 2010;20:329–33.
- Valery PC, Morris PS, Byrnes CA i sur. Long-term azithromycin for Indigenous children with non-cystic-fibrosis bronchiectasis or chronic suppurative lung disease (Bronchiectasis Intervention Study): a multi-centre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013;1:610–20.
- Mal P, Dutta K, Bandyopadhyay D, Basu A, Khan R, Bishayi B. Azithromycin in combination with riboflavin decreases the severity of *Staphylococcus aureus* infection induced septic arthritis by modulating the production of free radicals and endogenous cytokines. *Inflamm Res* 2013;62:259–73.

Program Prehrane 5.0

Računalni program pod naslovom Program Prehrane 5.0 originalna je inovacija Igora Gašparovića i Vesne Bosanac. Nastao je iz potrebe za brзом izradom uravnoteženih i raznovrsnih jelovnika, namijenjenih i pojedincima i skupinama korisnika (npr. u učeničkim domovima), utemeljenih na znanstvenim i stručnim dostignućima na polju nutricionizma. Programom se mogu koristiti stručnjaci, ali i svi oni koji su svjesni važnosti uravnotežene i raznovrsne prehrane u svakodnevnom životu.

Na temelju ulaznih podataka o pojedincu/skupini korisnika Programom Prehrane 5.0 može se, između ostaloga, utvrditi:

- stanje uhranjenosti
- ukupna dnevna energetska potrošnja
- preporučeni dnevni energetske unos te
- energetska potrošnja prilikom obavljanja različitih tjelesnih aktivnosti.



SLIKA 1. Upisivanje podataka korisnika programa

Kako pokazuje slika 1., upisuju se antropometrijske veličine korisnika (tjelesna masa i visina) čime se dobiva podatak o uhranjenosti. Uz to se, u izračun za dnevnu energetske potrošnje korisnika, uključuju intenziteti tjelesne aktivnosti na poslu i u slobodno vrijeme (1).

Na slici 2. uočava se dojmlijav prikaz stanja uhranjenosti – pravac podijeljen u obojene segmente – koji prikazuje trenutni BMI korisnika (engl. *body mass index*; indeks tjelesne mase – ITM). Nerijetko je upravo ovaj prikaz alarm koji korisnika osvješćuje da postoji problem s tjelesnom masom (bilo da je ona snižena ili prekomjerna) koji treba riješiti, mijenjajući istodobno prehrambene navike i način života.

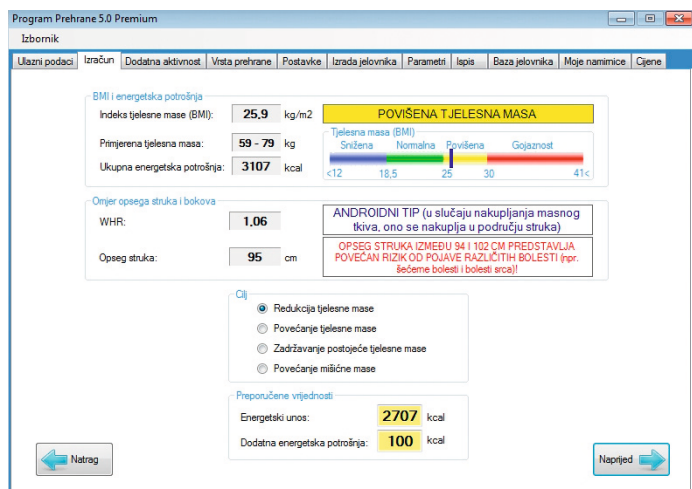
Govori li se o općoj populaciji, veće se vrijednosti BMI vežu uz povećan rizik od visokoga krvnog tlaka, šećerne bolesti tipa II te bolesti srca i krvnih žila. Nadalje, njegovo značajno povećanje u kasnijoj životnoj dobi uvelike povećava učestalost ishemijske bolesti srca. Također je povećana tjelesna masa u pozitivnoj korelaciji s pojavom žučnih kamenaca, bolesti jetre, postoperativnih komplikacija te smrti tijekom operacija. Tegobe povezane s artritismom, posebice kukova i koljena, češće su kod osoba neprimjereno visoke tjelesne mase. Pretilost je povezana s karcinomom debelog crijeva, karcinomom prostate kod muškaraca te dojki, maternice i jajnika kod žena. Pothranjenost je s druge strane u korelaciji s većom smrtnosti zbog raka pluća i žučnog mjehura (1).

Određivanje omjera opsega struka i bokova – WHR (engl. *wast-hip ratio*) pokazuje tip tjelesne građe, odnosno u kojem se dijelu tijela skladišti masno tkivo.

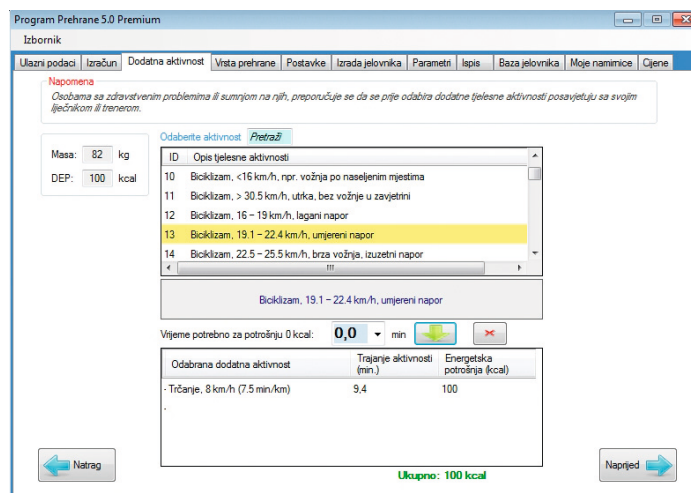
Prema području koncentriranja masnog tkiva razlikuju se: androidni tip pretilosti (jabučasti oblik) pri kojem se masno tkivo koncentriira u gornjem dijelu tijela ginoidni tip pretilosti (kruškolički oblik) pri kojem se masno tkivo koncentriira u donjem dijelu tijela.

Povećano nakupljanje masnog tkiva u području struka sa sobom nosi rizik od pojave nekih bolesti (npr. šećerne bolesti i bolesti srca). Rizik od pojave tih bolesti kod žena povećan je ako je opseg struka od 80 do 88 cm, a vrlo visok kada je on veći od 88 cm. Rizik za muškarce povećan je ako je opseg struka od 94 do 102 cm, a vrlo visok kada je on veći od 102 cm.

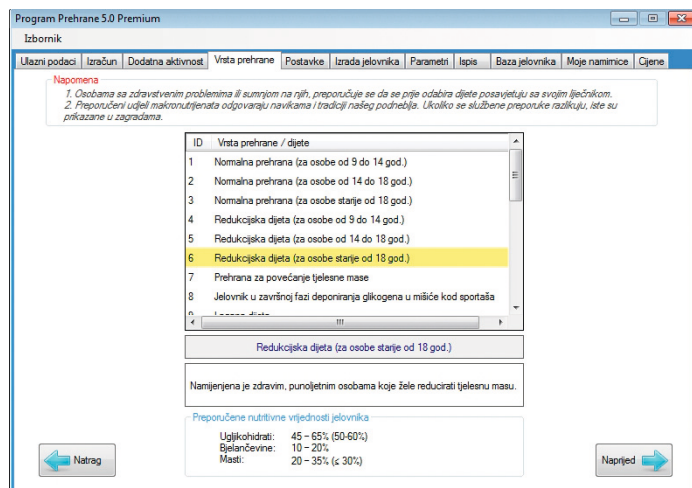
Tjelesno slabo aktivnim korisnicima, kao i onima koji pate od prekomjerne tjelesne mase, *Program Prehrane 5.0* preporučuje uključivanje svakodnevne dodatne tjelesne aktivnosti kao važne karike u zaštiti zdravlja. Ne treba posebno naglašavati da je redovita tjelesna aktivnost neizostavna mjera za uspješno mijenjanje loših životnih navika, mršavljenje, kao i dugoročno očuvanje vitalnosti te primjerene tjelesne mase. Misleći i na najizbirljivije, *Program Prehrane 5.0* ima bazu s više od 400



SLIKA 2. Utvrđivanje stanja uhranjenosti i energetske potrebnje osobe za koju se jelovnik izrađuje



SLIKA 3. Odabir dodatne tjelesne aktivnosti

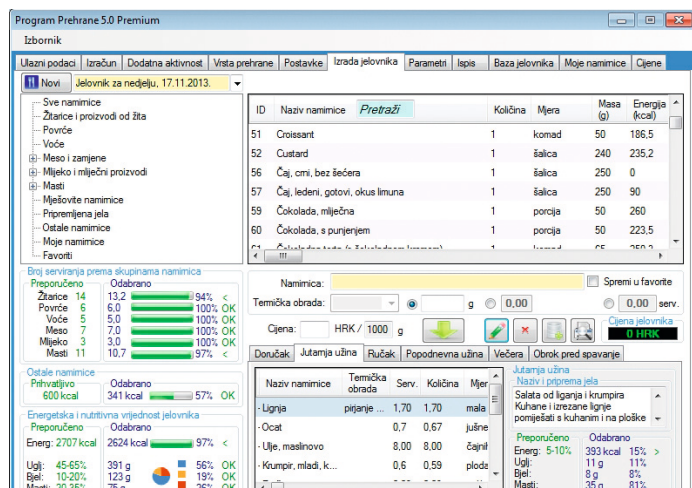


SLIKA 4. Odabir dijete/načina prehrane

različitih tjelesnih aktivnosti poznate energetske potrebnje (2), što pomaže osmišljavanju individualnog plana tjelovježbe (slika 3.).

Ovaj je računalni program namijenjen bolnicama, ljčilištima, učeničkim i studentskim domovima, domovima za starije osobe, sportskim klubovima, wellness-centrima i dr. Daje preporuke za 22 dijete/načina prehrane koji čine osnovu za izradu jelovnika zdravim ljudima; djeci i odraslima, osobama koje imaju različite zdravstvene tegobe te onima koji pate od prekomjerne tjelesne mase (slika 4.) (3, 4). Osobama koje imaju prekomjernu tjelesnu masu bilo bi prihvatljivo mršavjeti oko 2 kilograma na mjesec. S tom idejom *Program Prehrane 5.0* preporučuje smanjenje dnevnog energetskeg unosa i povećanje tjelesne aktivnosti.

Jedna od ključnih značajki ovoga računalnog programa jest izrada jelovnika adekvatne zastupljenosti svih skupina namirnica (slika 5.) čime se osigurava njegova uravnoteženost i raznolikost te unos potrebnih količina mikronutrijenata i ma-



SLIKA 5. Izrada jelovnika

kronutrijenata (vitamina, mineralnih tvari, bjelančevina, ugljikohidrata i masti) (5, 6).

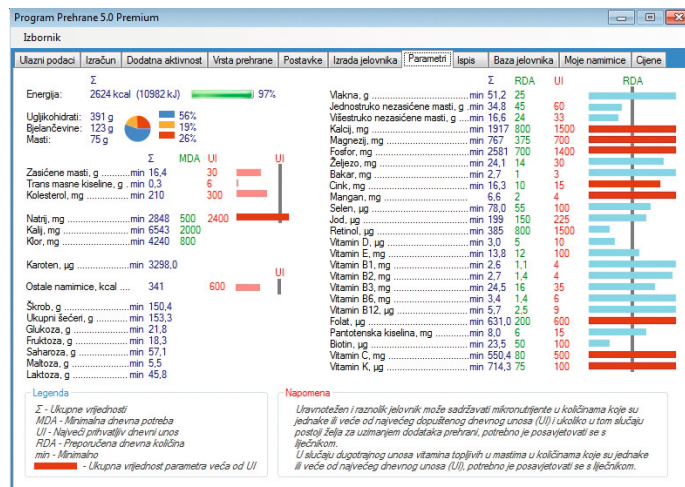
Baza podataka sadržava energetske te mikronutritivne i makronutritivne vrijednosti sirovih i termički obrađenih namirnica podijeljenih u skupine:

- žitarice, proizvodi od žita i zamjene
- povrće
- voće
- meso, riba, jaja, sir i zamjene
- mlijeko, jogurt i srodni fermentirani proizvodi
- masti
- mješovite namirnice (uključuju jela koja se sastoje od namirnica različitih skupina) te
- ostale namirnice (slatkiši i dr.) (7).

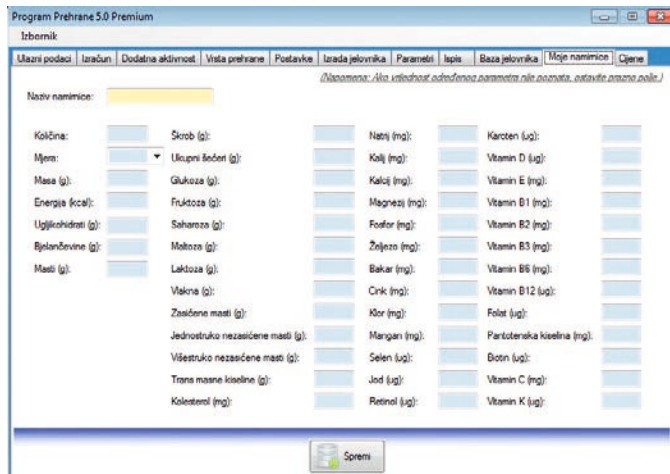
Program Prehrane 5.0 omogućuje izradu jelovnika uzimajući u obzir želje korisnika te oni, od ponuđenih, odabiru namirnice koje žele.



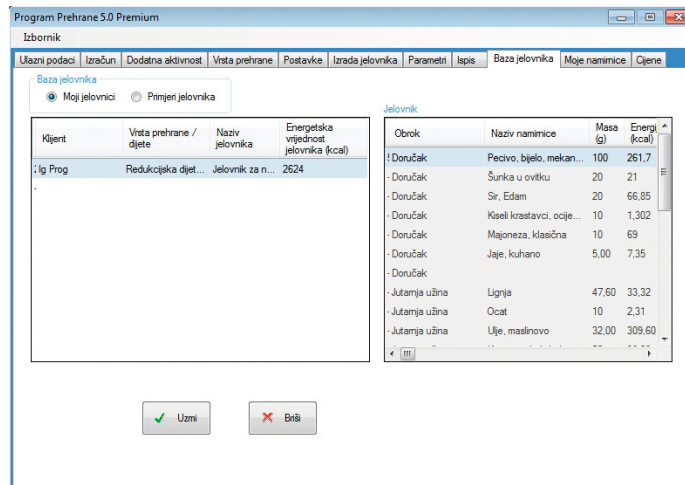
SLIKA 6. Praćenje makronutritivnog sastava jelovnika i zastupljenosti pojedinih skupina namirnica



SLIKA 7. Praćenje mikronutrijenata i drugih parametara



SLIKA 8. Nadogradnja baze namirnica novim namirnicama



SLIKA 9. Pohrana jelovnika

Osim što je važno tijekom osmišljavanja jelovnika pratiti zastupljenost pojedinih skupina namirnica, istodobno je potrebno imati uvid u makronutritivni sastav obroka, ali i mikronutritivni i makronutritivni sastav jelovnika te ih uspoređivati s preporukama (3, 4, 5, 8) kako je prikazano na slikama 6. i 7. Spomenuto je posebno važno zaposlenicima različitih ustanova gdje postoji organizirana društvena prehrana jer se pravodobno može mijenjati sastav jelovnika kako bi se zadovoljile energetske i nutritivne potrebe krajnjih korisnika.

Uz to, sastav jelovnika važan je sportašima koji prehrani moraju posvetiti posebnu pozornost te je uvidom u njegove energetske i nutritivne karakteristike lakše planirati eventualno uzimanje dodatka prehrani.

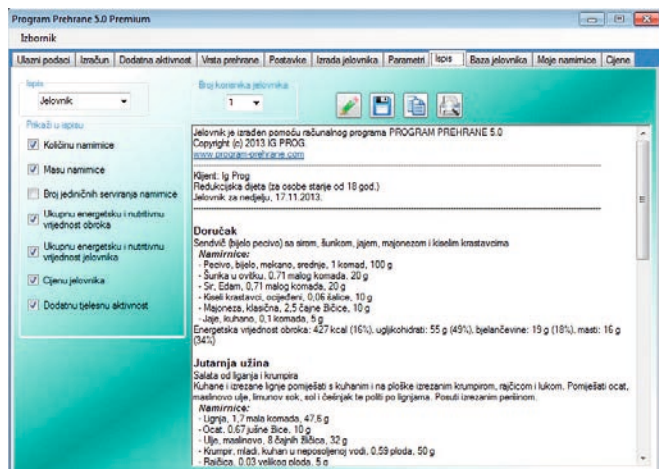
Treba naglasiti da ovaj računalni program ima jasnu edukativnu ulogu. Posljednjih desetljeća problem prekomjerne tjelesne mase i posljedica koje taj problem nosi, nažalost, pogađa sve veći broj ljudi. Svakodnevno smo „bombardirani“ različitim dijetama i alternativnim metodama koje, nerijetko, ne nude

mного više od obećanja. Štoviše, lakomisleno se upuštamo u avanture, skupe i za zdravlje i za budžet.

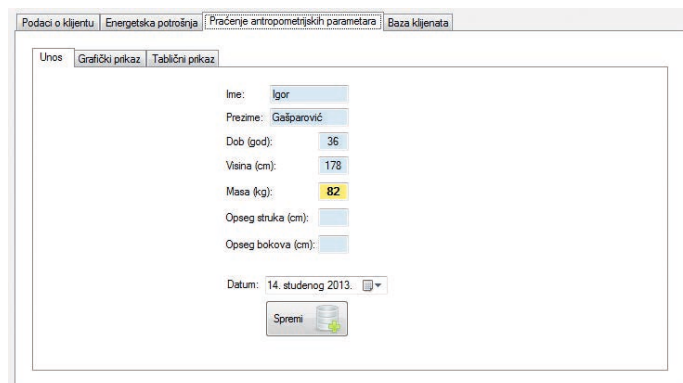
Program Prehrane 5.0 praktično pokazuje kako je osnova pravilne prehrane, a i redukcijske dijetе, uravnotežen odnos potrošnje i unosa energije te adekvatna zastupljenost nutrijenata i namirnica svih skupina.

Korisnicima kojima nutricionizam nije struka uz računalni će program u izradi jelovnika svakako pomoći priručnik *Sam svoj nutricionist* u PDF-obliku, a sve radi dobivanja potrebne osnove iz nutricionizma. Na taj se način lakše prihvaćaju nužne promjene prehrambenih navika, a primjerena tjelesna aktivnost postaje dio svakodnevice.

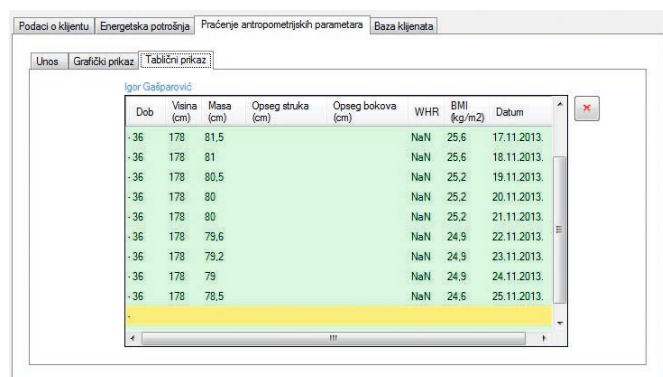
Uza sve navedeno program omogućuje proširenje baze podataka novim namirnicama i gotovim jelima (slika 8) te spremanje jelovnika (slika 9.) pa je moguće, malim izmjenama postojećih, osmisлити nove jelovnike. Ovo je velika ušteda vremena profesionalcima koji se u svom radu svakodnevno susreću s izradom jelovnika.



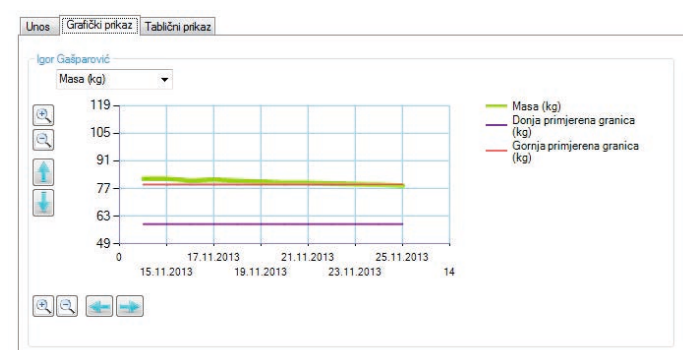
SLIKA 10. Ispis jelovnika



SLIKA 11. Praćenje stanja uhranjenosti korisnika; unos podataka



SLIKA 12. Praćenje stanja uhranjenosti korisnika; tablični prikaz



SLIKA 13. Praćenje stanja uhranjenosti korisnika; grafički prikaz

Program Prehrane 5.0 omogućuje ispis jelovnika (slika 10.) te grafičko praćenje stanja uhranjenosti korisnika (slike 11., 12. i 13). Posljednje je osobito korisno tijekom mršavljenja jer je svaki dodatni poticaj na ustrajnost u prihvaćanju dobrih prehrambenih navika korak prema dugoročnom očuvanju primjerene tjelesne mase.

Program Prehrane 5.0 je 2013. godine nagrađen srebrnom medaljom na sajmu inovacija INVENTUM te plaketom na sajmu AgroArca, dok su ranije verzije, Program Prehrane 1.0 i 2.0, nagrađene zlatnim medaljama na međunarodnim sajmovima inovacija INOVA 2009, odnosno 2012. godine.

Program se kontinuirano nadograđuje i putem interneta automatski se mogu unijeti promjene.

Više informacija možete pronaći na internetskoj stranici www.program-prehrane.com.

dr. sc. Vesna Bosanac, dipl. ing., nutricionistica i
Igor Gašparović, ing.

Kontakt e-mail: vbosan@yahoo.com

LITERATURA

1. Bender DA, Bender AE. Nutrition, a reference handbook, 1. izd. Oxford, New York, Melbourne, Toronto: Oxford University Press; 1997, str. 88–89.
2. Montoye HJ. Energy Costs of Exercise and Sport. U: Maughan RJ, urednik. Nutrition in Sport. Oxford: Blackwell Science; 2000, str. 61–72.
3. Odluka o standardu prehrane bolesnika u bolnicama (NN 121/07)
4. Normativi za prehranu učenika u osnovnoj školi (NN 146/12)
5. mypyramid.gov. My Pyramid Food Intake Patterns: USDA – United States Department of Agriculture; 2005, Dostupno na: <http://webpages.shepherd.edu/ahemp02/pyramid.htm> Datum pristupa: 14. 4. 2014.
6. Whitney EN, Rolfes SR. Understanding Nutrition. 8. izd. London: West Wadsworth; 1999, G-4 – G-12.
7. Royal Society of Chemistry. McCance and Widdowson's The Composition of Foods, Royal Society of Chemistry – Food Standard Agency. 6. izd. Cambridge; 2002.
8. Pravilnik o dodacima prehrani (NN 46/11)



