



Acta

Medica

Croatica



Vol. 73 2019.  
Supl. 1  
Zagreb

UDC 61 • AMCREF 73  
(Supl. 1) 1-96 (2019)  
ISSN 1330-0164

**ACTA MEDICA CROATICA**  
GLASILO AKADEMIJE MEDICINSKIH ZNANOSTI HRVATSKE  
**Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia**

*Urednik – Editor-in-Chief*

**PETAR KES**

*Gost urednik – Guest Editor*

**IVAN RADOŠ**

*Pomoćnik urednika – Editorial Assistant*

**ILIJA KUZMAN**

*Tajnik – Secretary*

**NIKOLA JANKOVIĆ**

*Tehnička urednica – Technical Editor*

**DUNJA BERITIĆ-STAHULJAK**

*Urednički odbor – Section Editors*

**Iva Alajbeg, Marko Banić, Nikolina Bašić Jukić, Josip Čulig, Iva Dekaris, Marko Duvnjak, Josip Djelmiš, Alenka Gagro, Josipa Kern, Dragutin Košuta, Ratko Matijević, Sanjin Rački, Zvonko Rumboldt, Adriana Vince**

*Predsjednik Uredničkog savjeta – Chief Council*

**JASNA LIPOZENČIĆ**

*Počasna urednica – Honorary Editor*

**NASTJA KUČIŠEC TEPEŠ**

*Urednički savjet – Editorial Council*

**Mladen Belicza (Zagreb), Theodor Dürrigl (Zagreb), Davorin Djanić (Slavonski Brod), Željko Grabarević (Zagreb), Olga Jelić (Slavonski Brod), Tatjana Jeren (Zagreb), Vjekoslav Jerolimov (Zagreb), Anica Jušić (Zagreb), Eduard Klain (Zagreb), Vasilije Nikolić (Zagreb), M. William Novick (Memphis), Vlado Oberiter (Zagreb), Mladen Pavlović (Zagreb), Momir H. Polenaković (Skopje), Kristina Potočki (Zagreb), Senija Rašić (Sarajevo), Željko Reiner (Zagreb), Johannes Ring (München), Daniel Rukavina (Rijeka), Antun Tucak (Osijek), Ivan Urlić (Split), Melita Valentić-Peruzović (Zagreb), John Wallwork (Cambridge), Ljiljana Zergollern-Čupak (Zagreb), Željko Zupančić (Zagreb)**

*Lektor – Language Editor*

**Antonija Redovniković**

*Omotna stranica – Cover designed*

**Ivan Picelj**

*Adresa Uredništva – Address of the Editorial Board*

**ACTA MEDICA CROATICA**

**Akademija medicinskih znanosti Hrvatske**

**Praška 2/III, 10000 Zagreb, Hrvatska**

**Tel/fax: +385 1 46 40 589; E-mail: actamedicacroatica@amzh.hr Web: www.amzh.hr**

Časopis se tiska četiri puta godišnje. Prigodno se mogu publicirati tematski brojevi i suplementi.

The Journal is published four times a year. Conveniently may be publish supplements.

Naručuje se neposredno od Uredništva. Godišnja pretplata u zemlji iznosi za ustanove 350 kn, za pojedince 150 kn, a uplaćuje se na račun IBAN: HR5423600001101481831 pri Zagrebačkoj banci.

Orders can be placed directly to our Editorial Office. The annual subscription outside Croatia is US \$150 to be paid to our bank account Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, Privredna banka Zagreb d.d., Radnička cesta 50, 10000 Zagreb, Croatia, SWIFT PBZGHR2X IBAN: HR6323400091110089793 (for Acta Medica Croatica).

*Tisak – Print:*

**Gradska tiskara Osijek d.d., 31000 Osijek, Croatia**

*Tiska se u 500 primjeraka - Printed in 500 copies*

*Tiskanje časopisa potpomognuto je financijskim sredstvima Ministarstva znanosti i tehnologije RH. The printing of the Journal is subsidized by the Ministry of Science and Technology of the Republic of Croatia*

# acta medica croatica

Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske  
Acta Med Croatica • Vol. 73 (Supl. 1) • Str. 1-96 • Zagreb, ožujak 2019.  
The Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia

## Liječenje boli

Indexed/abstracted in:  
*Biosis Previews*  
*Cancerlit*  
*Embase/Excerpta Medica*  
*Health Planning and Administration*  
*Medline/Index Medicus*  
*Toxline*  
*EBSCO*



Poštovane kolegice i kolege, dragi prijatelji,

Pred nama je tematski broj časopisa *Acta Medica Croatica* koji izdaje Akademija medicinskih znanosti Hrvatske. U njemu su skupljeni radovi sa 4. hrvatskog kongresa iz liječenja boli s međunarodnim sudjelovanjem koji se održao u Osijeku od 17. do 19. svibnja 2018. godine.

Hrvatsko društvo za liječenje boli Hrvatskog liječničkog zbora (HDLB-HLZ) je organizator ovog Kongresa, te je 4. hrvatski kongres iz liječenja boli s međunarodnim sudjelovanjem, najvažniji stručni skup Hrvatskog društva za liječenje boli Hrvatskog liječničkog zbora koji se održava jednom u četiri godine. Kao i kod organizacije dosadašnjih mnogobrojnih stručnih tečajeva, simpozija i kongresa, u organizaciji HDLB-HLZ-a, i prigodom organizacije ovog Kongresa stručna i znanstvena kvaliteta bila je imperativ. Ovim smo Kongresom pokušali održati tu najvišu razinu i po mogućnosti podići stručnu i znanstvenu razinu za još jednu ljestvicu. Jedan od načina podizanja kvalitete Kongresa je svakako i objavljivanje cjelovitih radova u ovako cijenjenom i prestižnom časopisu kao što je *Acta Medica Croatica*. Vrhunski pozvani predavači izvan Hrvatske kao što su prof. Bart Morlion predsjednik krovnog Europskog društva za liječenje boli (*The European Pain Federation – EFIC*), prof. Lars Arendt-Nielsen, budući predsjednik krovnog Svjetskog društva iz liječenja boli (*The International Association for the Study of Pain*), prof. Gabor Racz, jedan od osnivača *World Institute of Pain*, prof. Luis Villanueva, urednik visoko cijenjenog časopisa, *European Journal of Pain*, prof. Aleš Pražnikar, prof. Leonardo Kapural, predsjednik Internacionalnog neuromodulacijskog društva kao i predsjednik Sjevernoameričkog neuromodulacijskog društva, doc. Nevenka Krčevski Škvarč, doc. Mitja Benedičić, prof. Mira Pjević, prof. Snežana Tomašević Todorović, prof. Nevena Kalezić, dr. Nataša Grančarić svakako su garancija svjetske razine Kongresa koji su uz vrhunske pozvane predavače iz Hrvatske učinili ovaj Kongres najvećim i najkvalitetnijim stručno znanstvenim događajem iz medicine boli u posljednje četiri godine u Hrvatskoj.

Uz pretklinička predavanja Kongres je obuhvaćao predavanja iz najnovijih dostignuća iz liječenja akutne boli, karcinomske boli, neuropatske boli, mišićno-koštane boli, multidisciplinarnog liječenja boli, te minimalno invazivnog liječenja boli. Po prvi put u sklopu Kongresa organizirane su radionice na kadaveru iz minimalno invazivnog liječenja boli, te radionica na modelima o primjeni ultrazvuka kod minimalno invazivnih zahvata u liječenju boli. Također su po prvi put održane radionice iz multidisciplinarnog liječenja boli koje su vodili i moderirali psiholog, fizioterapeuti i radni terapeut. U sklopu Kongresa predstavljena je i udruga bolesnika s kroničnom boli čime je ovaj Kongres pokazao da je na tragu organizacije europskih i svjetskih kongresa gdje udruge bolesnika daju dodatnu dozu autentičnosti i kvalitete samih kongresa, jer je krajnji cilj ovog Kongresa upravo kvalitetnije liječenje bolesnika s boli.

Iako je kvaliteta u liječenju boli značajno poboljšana zadnjih desetak godina, edukacija liječnika je i dalje nezadovoljavajuća, a panel rasprava koju je vodila prof. Višnja Majerić Kogler, a u kojoj su sudjelovali prim. Mira Fingler, prof. Mira Pjević, prof. Leonardo Kapural s naslovom „Izvršnost u edukaciji iz medicine boli“ registrirala je najvažnije probleme edukacije iz medicine boli kao i buduće korake koje treba poduzeti da bi se edukacija poboljšala.

Gost urednik:

Doc. prim. dr. sc. Ivan Radoš, dr. med.

Predsjednik Hrvatskog društva za liječenje boli HLZ-a



# Impact of prepartal acupuncture on labor and delivery

MAJA PEŠIĆ, KATARINA KLIČAN-JAIĆ, IVKA DJAKOVIĆ<sup>1</sup>, AIŠA MURATOVIĆ, ANDRO KOŠEĆ<sup>2</sup>  
and TIHANA MAGDIĆ TURKOVIĆ

*Sestre milosrdnice University Hospital Centre, Department of Anesthesia and Intensive Care, <sup>1</sup>Sestre milosrdnice University Hospital Centre, Department of Gynecology and Obstetrics and <sup>2</sup>Sestre milosrdnice University Hospital Centre, Department of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery, Zagreb, Croatia*

Delivery is a natural process associated with a certain level of pain. With today's range of various pain relieving methods during labor, it is possible to shorten laboring, thus ensuring better compliance of parturient woman. Prepartal acupuncture is one of these methods. The results of this prospective study showed that prepartal acupuncture had a positive influence on pain experience of parturient women. There was no difference in duration of the first stage of labor between comparable groups, even in the primipara group. This study found acupuncture to have a positive influence on psychological state of the parturient women and general compliance during labor. Acupuncture should be considered as one of the possible methods for pain relief in labor and preparation for labor.

**KEY WORDS:** prepartal acupuncture, acupuncture, labor, delivery, pain relief

**ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:** Maja Pešić, MD  
Department of Anesthesiology and Intensive Care  
Sestre milosrdnice University Hospital Centre  
Vinogradska cesta 29  
10 000 Zagreb, Croatia  
Phone: +385-1-3787-428  
E-mail: majapesic1980@gmail.com

## INTRODUCTION

Delivery is a natural process associated with a certain level of pain. Usually this pain is more tolerable if the labor is short (1). With today's range of various pain relieving methods during labor, it is possible to shorten laboring, thus ensuring better compliance of parturient women (2-5). Pharmacological treatment is frequently used, but the number of drugs that can be used during lactation is limited because of the possible adverse drug reactions in neonates (6,7). Acupuncture is one of the possible alternative therapies that has already gained recognition in several obstetric indications (8). Acupuncture therapy involves inserting thin steel needles through the skin at special points to exert its therapeutic effect. The positive effect of acupuncture on pain has been confirmed in many clinical studies, but only few have investigated its effect on pain relief and labor duration after prepartal acupuncture therapy (PPAC) (9).

The aim of this prospective study was to determine the effect of PPAC on labor and delivery. Our hypothesis was that the use of PPAC would shorten labor and reduce subjective patient pain sensation.

## SUBJECTS AND METHODS

The study was performed at the Department of Gynecology and Obstetrics, Sestre milosrdnice University Hospital Centre. It was designed as a prospective interventional randomized parallel longitudinal single-center study to evaluate the effects of PPAC on labor duration and subjective pain sensation of parturient women. The study was approved by the Hospital Board of Ethics (E.P. number: 14280/16-4), according to the Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, adopted by the 18<sup>th</sup> World Medical Assembly, Helsinki, Finland, June 1964, and as amended most recently by the 64<sup>th</sup> World Medical As-

sembly, Fontaleza, Brazil, October 2013. A written informed consent was obtained from all women enrolled in the study and they were recruited after obtaining the Board of Ethics approval. The women were allocated to either of the groups by using a heads-tails binary result coin toss method. Fifty-one women were included, 26 treated by PPAC and 25 women in control group. PPAC was applied from 36<sup>th</sup> week of pregnancy, once a week for 30 minutes. Acupunctural points used in this study influence cervical morphology (Gb34, St36 and Sp6) and psychological response (DM20, Ht7 and Pc6). Acupunctural points are applied symmetrically. We analyzed age, education level, number of previous deliveries, mode of delivery (vaginal/cesarean section), previous acupuncture experience, satisfaction with PPAC, side effects of PPAC, number of PPAC sessions, cervical dilatation at admission, regularity and frequency of contractions, duration of first stage and second stage of labor, pain during labor, pain two hours after delivery and during three days of hospital stay, and need for analgesics. Pain was evaluated on a 1-10 scale, but statistical analysis included only two groups: first group with pain 1-5 on the scale and second group with pain 6-10 on the scale. First stage of labor is defined as time before complete cervical dilatation, which is the beginning of second stage of labor that ends with delivery (10). Additional oral analgesics (NSAID) could be supplied at any time upon patient request during hospital stay. Oral ibuprofen was given as first line therapy, while oral paracetamol was given as second line therapy. Analgesic consumption was recorded.

The results were expressed as number for categorical

variables and as median value (25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup> interquartile range) for continuous variables. Continuous variables were compared using Student's t-test for independent samples, while categorical variables were compared using  $\chi^2$ -test. All statistical tests were two tailed, and p values <0.05 were considered statistically significant. All statistical analyses were performed using MedCalc 9.5.1.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium).

## RESULTS

Twenty-five women were subjected to PPAC treatment. A significantly higher percentage of high school education was found in control group (p<0.01) and significantly more primiparae were found in PPAC group (p<0.16). Oral analgesics were used significantly more often in the PPAC group (p<0.02). There was no between-group difference in the mode of delivery, time from admission to delivery, and gynecologic findings at admission.

There was no between-group difference in the duration of first stage of labor ( $\chi^2=2.18$ , df=1, p>0.05) (Table 1). In the group of primiparae, there was no significant difference in the duration of first stage of labor ( $\chi^2=1.4$ , p>0.05, df=1) (Table 2). The  $\chi^2$ -test confirmed that the PPAC group had a lower incidence of strong pain experience ( $\chi^2= 5.06$ , df=1, p<0.02) (Table 3). There was no intergroup difference in delivery characterization (easy/heavy) ( $\chi^2=0.33$ , df=1, p>0.05) (Table 4). There was a significant shortening of second stage of labor in the control group ( $\chi^2=31.12$ , df=1, p<0.01) (Tables 5 and 6).

Table 1. Descriptive statistics

Sample	N	Education		Number of deliveries		Type of delivery		Maternal year of birth		
		High school	College	Primipara	Multipara	Vaginal	CS	<1980	1980-1990	>1990
Parturient women undergoing PPAC	26	2	24	23	3	24	2	1	25	0
Parturient women not undergoing PPAC	25	9	16	13	12	25	0	2	17	6

PPAC = prepartal acupuncture therapy; CS = cesarean section

Table 2. Observed and expected frequency of first stage of labor

	First stage of labor		
	<4 h	>4 h	
Control group	14	11	25
PPAC group	4	9	13
	18	20	38

Table 3. Observed and expected frequency of first labor stage duration considering only primiparae in control group

	First stage of labor		
	<4 h	>4 h	
Control group primiparae	6	7	13
PPAC group primiparae	4	9	13
	10	20	26

PPAC = prepartal acupuncture therapy

Table 4. Observed and expected levels of subjective pain assessment

	Pain experience		
	Mild	Strong	
Control group	1	24	25
PPAC group	7	19	26
	8	43	51

Table 5. Observed and expected grading of delivery associated pain

	Pain characterization		
	Mild	Severe	
Control group	20	5	25
PPAC group	19	7	26
	39	12	51

PPAC = prepartal acupuncture therapy



Table 6. Observed and expected duration of second stage of labor

	Second stage of labor		
	<1 h	>1 h	
Control group	12	13	25
PPAC group	2	11	13
	14	24	38

PPAC = prepartal acupuncture therapy

## DISCUSSION

Acupuncture has been practiced in China for more than 2000 years. Acupuncture as an additional treatment method has been applied in Western medicine since 1979 when the World Health Organization equalled acupuncture with other known methods of treatment in the Western medicine (11). Accepted indications for acupuncture in Western Europe are migraine, myalgia, ischialgia, edemas, sleep disorders and addictions. In obstetrics, acupuncture is used for nausea and vomiting, in prepartal preparation, for cesarean section, for delivery of placenta in third stage of labor, and for correction of fetal malposition. Acupuncture is a safe method without teratogenic effects, making it very convenient for obstetric use (12).

The use of acupuncture for relief of pain in labor is called prepartal preparation acupuncture and it has been used for twenty years now (13). Acupuncture helps in cervical shortening and dilatation influencing labor duration (14). Second stage of labor and time of delivery are not affected by this method. Psychological state of parturient women is greatly influenced in a positive way. PPAC starts at 36<sup>th</sup> week of pregnancy, once a week up to delivery. From 38<sup>th</sup> week, additional stimulation of uterine contractions is performed. Similar to previously reported findings, we did not find acupuncture to influence duration of first stage of labor. One of the possible reasons why the first stage of labor was not shortened in the PPAC group could lie in asymmetric grouping. In order to determine the exact relationship between PPAC and the duration of the first stage of labor, we should have had the same number of primiparae in PPAC and control group (15).

Most women had overall positive experience with acupuncture as in our study (16). Acupuncture relieves pain in labor, decreases the need for analgesics, forceps and vacuum use, and duration of labor. In cases of induced labor, acupuncture did not influence duration of labor (17). Acupuncture is an easily applicable and inexpensive method that is very well accepted by patients (18).

There are several hypotheses about analgesic effect of acupuncture. Some researchers claim that acupuncture

results in the release of endorphins and serotonin (19). Acupuncture stimulates increased uterine contractility by releasing oxytocin by central or parasympathetic uterine stimulation (20).

The effect on shortening the duration of the first stage of labor is especially important for primiparae because their labor duration is much longer than that of multiparae (21).

Our study showed that PPAC decreased pain experience in parturient women. One of the reasons why the first stage of labor was not shortened in the PPAC group were uneven groups. The groups did not have a proportional number of primiparae. This finding suggests that the duration of the first stage of labor is related to parity. In order to determine the exact relationship between PPAC and duration of the first stage of labor, we should have had the same number of primiparae in the PPAC and control groups (Table 7).

Table 7. Patient characteristics

Sample		PPAC group	Control group	p value	Statistical significance
<b>N</b>		<b>26</b>	<b>25</b>		
Age (years)	<28	0	6	0.02	Yes
	28-38	25	17		
	>38	1	2		
Education level	High school	2	9	0.01	Yes
	College	24	16		
Number of deliveries	Primipara	23	13	0.00	Yes
	Multipara	3	12		
Type of delivery	Vaginal	24	25	0.16	No
	CS	2	0		
Pregnancy follow-up	Normal	25	22	0.28	No
	Pathologic	1	3		
Time from admission to delivery (hours)	1 to 5	8	10	0.78	No
	5 to 10	10	8		
	>10	8	7		
Gynecologic examination findings	Closed	3	3	0.99	No
	Dilated 1-3 fingers	10	10		
	>3 fingers	13	12		
Analgesic use	Yes	22	14	0.02	Yes
	No	4	11		
Labor associated pain intensity	Mild	19	20	0.56	No
	Severe	7	5		

PPAC = prepartal acupuncture therapy; CS = cesarean section

## CONCLUSION

Preparations for labor and delivery have importance from the psychological, social, and physical point of

view. Good prepartal preparation guarantees better cooperation level between pregnant women and staff and better outcome of delivery. Analysis of the data obtained showed that PPAC had a positive effect on labor, although we could not demonstrate a positive influence on shortening of the first stage of labor. On the other hand, PPAC had positive effects on the maternal psychological status and reduced the subjective experience of pain, especially in women with an increased degree of anxiety. Although acupuncture is a relatively new method of prepartal preparation, it has its value in better compliance and shorter hospital stay. Properly applied acupuncture does not endanger the pregnant woman or the child and has no negative effect on pregnancy.

## REFERENCES

1. Smith CA, Levett KM, Collins CT, Armour M, Dahlen HG, Suganuma M. Relaxation techniques for pain management in labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 3: CD009514.
2. Asl BMH, Vatanchi A, Golmakani N, Najafi A. Relationship between behavioral indices of pain during labor pain with pain intensity and duration of delivery. *Electron Physician* 2018; 10(1): 6240-8.
3. Suhitharan T, Pham TP, Chen H *et al.* Investigating analgesic and psychological factors associated with risk of postpartum depression development: a case-control study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016; 12: 1333-9.
4. Bilić N, Djaković I, Kličan-Jaić K, Sabolović Rudman S, Ivanec Ž. Epidural analgesia in labor – controversies. *Acta Clin Croat* 2015; 54(3): 330-6.
5. Djaković I, Sabolović Rudman S, Košec V. Effect of epidural analgesia on mode of delivery. *Wien Med Wochenschr* 2017; 167(15-16): 390-4.
6. Bilić N, Djaković I, Kličan-Jaić K. The influence of prepartal acupuncture on the Bishop score and the duration of delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014; 27(S1): 295.
7. Smith CA, Levett KM, Collins CT, Dahlen HG, Ee CC, Suganuma M. Massage, reflexology and other manual methods for pain management in labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 3: CD009290.
8. Pinyan T, Curlee K, Keever M, Baldwin KM. A nurse-directed model for nitrous oxide use during labor. *MCN Am J Matern Child Nurs* 2017; 42(3): 160-5.
9. Committee on Practice Bulletins – Obstetrics. Practice Bulletin No. 177: Obstetric Analgesia and Anesthesia. *Obstet Gynecol* 2017; 129(4): e73-e89.
10. Behrend CJ, Schönbach EM, Vaccaro AR, Coyne E, Prasarn ML, Rechtine GR. Maximum pain on visual analog scales in spinal disorders. *Spine J* 2017; 17(8): 1061-5.
11. Wang Y, Zhishun L, Peng W, Zhao J, Liu B. Acupuncture for stress urinary incontinence in adults. 2013; *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; 1(7)CD009408. doi: 10.1002/14651858.CD009408.pub2.
12. Ajori L, Nazari L, Eliaspour D. Effects of acupuncture for initiation of labor: a double-blind randomized sham-controlled trial. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 287: 887-91.
13. Tremeau ML, Fontanie-Ravier P, Teurnier F, Demouzon J. Protocol of cervical maturation by acupuncture. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1992; 21: 375-80.
14. Mollart LJ, Adam J, Foureur M. Impact of acupressure on onset of labour and labour duration: a systematic review. *Women Birth* 2015; 28(3): 199-206. doi: 10.1016/j.wombi.2015.03.007.
15. Smith CA, Armour M, Dahlen HG. Acupuncture or acupressure for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 10:CD002962. doi: 10.1002/14651858.CD002962.pub4.
16. Trutnovsky G, Schneeweiss M, Pregartner G, Reif P, Lang U, Ulrich D. Prenatal acupuncture: women's expectations and satisfaction and influence on labor. *Birth* 2018; doi: 10.1111/birt.12336.
17. Schlaeger JM, Gabzdyl EM, Bussell JL *et al.* Acupuncture and acupressure in labor. *J Midwifery Womens Health* 2017; 62(1): 12-28. doi: 10.1111/jmwh.12545.
18. Citkovitz C, Klimenko E, Bolyai M, Applewhite L, Julliard K, Weiner Z. Effects of acupuncture during labor and delivery in a U.S. hospital setting: a case-control pilot study. *J Altern Complement Med* 2009; 15(5): 501-5. doi: 10.1089/acm.2008.0422.
19. Leake R, Broderick JE. Treatment efficacy of acupuncture: a review of the research literature. *Integr Med* 1999; 1(3): 107-15.
20. Tempfer C, Zeisler H, Heinzl H, Hefler L, Husslein P, Kainz C. Influence of acupuncture on maternal serum levels of interleukin-8, prostaglandin F2alpha, and beta-endorphin: a matched pair study. *Obstet Gynecol* 1998; 92(2): 245-8.
21. Bergsjø P, Bakketeig L, Eikhom SN. Duration of labour with spontaneous onset. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1979; 58(2): 129-34.

## SAŽETAK

### UTJECAJ PREPARTALNE AKUPUNKTURE (PPAC) NA POROĐAJ

M. PEŠIĆ, K. KLIČAN-JAIĆ, I. DJAKOVIĆ<sup>1</sup>, A. MURATOVIĆ, A. KOŠEC<sup>2</sup> I T. MAGDIĆ TURKOVIĆ

*Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zavod za anesteziju i intenzivnu skrb, <sup>1</sup>Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Klinika za ginekologiju i opstetriciju i <sup>2</sup>Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Klinika za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata, Zagreb, Hrvatska*

Porodaj je prirodni proces povezan s određenom jačinom boli. Uz današnji raspon raznih metoda za ublažavanje boli moguće je porodaj i vremenski skratiti te time osigurati bolju suradnju roditelja. Prepartalna priprema akupunkturuom jedna je od takvih metoda. Rezultati ovoga prospektivnog istraživanja pokazali su da prepartalna priprema akupunkturuom djeluje pozitivno na roditelje u smislu subjektivno manjeg osjećaja boli, no nismo uspjeli potvrditi da skraćuje prvu porođajnu dob. U skupini roditelja koje su bile na prepartalnoj pripremi akupunkturuom 7/26 roditelja je porodaj smatralo laganim za razliku od skupine roditelja koje nisu prošle prepartalnu pripremu akupunkturuom, gdje je samo 1/25 roditelja porodaj smatrala laganim. Analizom trajanja prve porođajne dobi nije bilo statistički značajne razlike među skupinama (trajanje prve porođajne dobi kraće od 4 sata imalo je 14/25 žena u kontrolnoj skupini, a samo 4/13 žena u akupunkturuom skupini). Između skupina nije bilo ni statistički značajne razlike u trajanju prve porođajne dobi ni kada su se uzele u obzir samo prvorođkinje (trajanje prve porođajne dobi kraće od 4 sata imalo je 6/13 žena u kontrolnoj skupini i samo 4/16 žena u akupunkturuom skupini). Ovo istraživanje ukazuje na pozitivan utjecaj prepartalne pripreme akupunkturuom na psihičku stabilnost roditelja i dobru suradljivost te na važnost podizanja svijesti o akupunkturuom kao mogućnosti jedne od metoda pripreme za porodaj.

**KLJUČNE RIJEČI:** prepartalna priprema akupunkturuom (PPAC), akupunktura, porodaj, bol



# Stimulacija kralježnične moždine u liječenju kronične boli - prva osječka iskustva

IVAN RADOŠ<sup>1,2</sup>, IVANA HARŠANJI DRENJANČEVIĆ<sup>1,2</sup>, MARICA KRISTIĆ<sup>1,2</sup>, DARIJA VENŽERA AZENIĆ<sup>1,2</sup>, HRVOJE ČERNOHORSKI<sup>2</sup>, OZANA KATARINA TOT<sup>1,2</sup>, IVAN OMRČEN<sup>2</sup> i DINO BUDROVAC<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sveučilište J. J. Strossmayer u Osijeku, Medicinski fakultet, Osijek i

<sup>2</sup>Klinički bolnički centar Osijek, Zavod za liječenje boli, Osijek, Hrvatska

Stimulacija kralježnične moždine (engl. *spinal cord stimulation* - SCS) je postupak kojim se ugrađuju jedna ili dvije elektrode u epiduralni prostor torakalne i lumbalne kralježnice te se elektrode spoje na bateriju koja isporučuje stimulaciju programiranu za tog bolesnika. SCS je indiciran kod bolesnika s jakom kroničnom boli koja se ne smanjuje primjenom ostalih oblika liječenja. Ovaj zahvat se radi kod bolesnika koji imaju bolove u lumbalnom dijelu kralježnice nakon neurokirurških zahvata na lumbalnoj kralježnici s posljedičnim stvaranjem priraslica, sa širenjem boli u donje ekstremitete ili bez širenja boli, kod bolesnika s bolovima nakon amputacije donjih ekstremiteta, te boli koja je posljedica kompleksnih regionalnih bolnih sindroma. U KBC-u Osijek tijekom 2017. g. postupak perkutane ugradnje elektroda za stimulator kralježnične moždine učinjen je kod 5 bolesnika. Prema našim saznanjima sve dosadašnje ugradnje stimulatora kralježnične moždine u Republici Hrvatskoj učinjene su kirurškim, a ne perkutanim pristupom. Bolesnike se procjenjivalo putem numeričke ljestvice za procjenu boli, Oswestry upitnika za procjenu stupnja invalidnosti, SF-36 upitnika za procjenu kvalitete života. Upitnici su ispunjavani prije zahvata, na kontrolnom pregledu prije ugradnje trajne stimulacije, te mjesec i tri mjeseca nakon ugradnje trajnog stimulatora. U ukupnim vrijednostima opaženo je značajno poboljšanje ocjene tjelesnog zdravlja, smanjenje stupnja invalidnosti kao i trenutni, prosječni i najjači intenzitet boli proteklih četiri tjedana u odnosu na prvu vizitu.

**KLJUČNE RIJEČI:** stimulacija kralježnične moždine, SCS, FBSS, radikularna bol

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:** Doc. prim. dr. sc. Ivan Radoš, dr. med.  
Mob.: 0917974306  
E-pošta: irados11@gmail.com

## UVOD

Sindrom neuspjele operacije leđa (*failed back surgery syndrome* - FBSS) je kronično stanje neuropatske boli koja uključuje bol u leđima i nogama u 10-40 % bolesnika koji su podvrgnuti operaciji lumbosakralne kralježnice. U usporedbi s nociceptivnom boli, neuropatska bol je manje osjetljiva na analgetsku terapiju i druge konvencionalne oblike liječenja (1-4). Godine 1967. Shealy je prvi primijenio stimulator za kralježnicu, za karcinomske bolesnike, a na temelju Melzack Wallove teorije uzlaznih vratnica (1). Stimulacija kralježnične moždine (engl. *spinal cord stimulation* - SCS) je postupak kojim se ugrađuju jedna ili dvije elektrode u epiduralni prostor torakalne i lumbalne kralježnice, te se elektrode spoje na bateriju koja isporučuje stimulaciju programiranu za tog bolesnika. Epiduralni prostor nalazi se iznad ovojnice (dure) koja oblaže kralježničnu

moždinu. Ovaj zahvat se najčešće izvodi kod bolesnika koji imaju bolovi u lumbalnom dijelu kralježnice sa širenjem boli u donje ekstremitete ili bez širenja, kod bolesnika s bolovima nakon amputacije donjih ekstremiteta, te boli koja je posljedica kompleksnih regionalnih bolnih sindroma. SCS je indiciran kod bolesnika s jakom kroničnom boli koja se ne smanjuje primjenom ostalih oblika liječenja. Djeluje tako da isporučuje blage električne impulse koji prekidaju signale boli prema mozgu i zamjenjuju ih osjećajem trnaca koji obuhvaća specifična područja u kojima se percipira bol (5-7). Iako su brojni istraživači pridonijeli razumijevanju teorije SCS-induciranom analgezijom, točni mehanizmi djelovanja SCS-a i dalje ostaju nejasni. Melzack i Wall su opisali da stimulacija velikih mijeliniziranih perifernih živaca (A $\beta$ ), koji prenose ne-bolne osjete dodira, inhibira aktivnost živčanih vlakana koji prenose bolne podražaje (nociceptivna A  $\delta$  i C vlakna) u dorzalnom



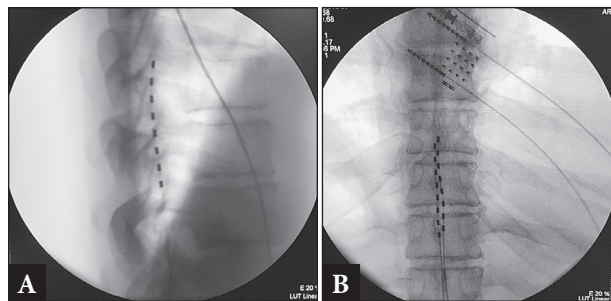
rogu kralježnične moždine. Međutim, ova teorija ne objašnjava na odgovarajući način mehanizam djelovanja SCS, budući da nisu sve vrste boli modulirane jednoliko. SCS ponajprije utječe na neuropatsku bol. Oakley i Prager ukazuju da postoji nekoliko mehanizama putem kojih SCS djeluje analgetski (8). Računalna simulacija pokazala je da stimulacija dorzalnog epiduralnog prostora uzrokuje stvaranje složenih električnih elemenata koji mogu utjecati na više struktura (9). Brojni autori smatraju da je blok spinotalamičkog trakta odgovoran za SCS analgeziju, dok drugi autori smatraju da je za analgeziju odgovorna aktivacija supraspinalnih sustava koja uključuje spinobulbarni, spinokortikalni i spinotalamički trakt. Animalni model ozlijeđenog živca pokazao je da SCS inhibira hiperekscitabilnost stanica širokog dinamičkog raspona (WDR) u stražnjem rogu leđne moždine (10,11). Najčešća i najbolje proučena indikacija za SCS je radikularna bol kao posljedica operacije lumbalnog diska (FBSS) (12). Kontraindikacije za SCS su: sistemska ili lokalna infekcija na mjestu planirane injekcije, poremećaji zgrušavanja krvi, ranija alergijska reakcija na lokalne anestetike, kontrast, trudnoća ili sumnja na trudnoću. Na učinkovitost ove metode utječu brojni čimbenici. Što je bol više lokalizirana, veći je postotak uspješnosti.

## BOLESNICI I METODE

Radi se o retrospektivnom istraživanju bolesnika kod kojih je učinjena ugradnja stimulatora kralježnične moždine perkutanom pristupom tijekom 2017. g. u Zavodu za liječenje boli pri Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje Kliničkog bolničkog centra Osijek. Kod svih su bolesnika bili iscrpljeni drugi oblici aktivnog liječenja bolova, kirurški zahvati neurokirurga ili ortopeda također više nisu bili indicirani, a dosadašnja analgetska terapija kao i nefarmakološko liječenje kod fizijatra nije dalo zadovoljavajuće smanjenje bolova. Bolesnici su ispunjavali prije samog zahvata više upitnika za procjenu boli, stupnja onesposobljenosti te kvalitete života. Navedeni upitnici bili su upitnik SF 36 koji nam pokazuje kvalitetu zdravlja bolesnika. SF-36 se rabi za mjerenje općeg zdravstvenog statusa, funkcionalnog statusa i kvalitete života povezano sa zdravljem. SF-36 uključuje jednu ljestvicu s više stavki koja mjeri svaki od 8 zdravstvenih pojmova: (1) fizičko funkcioniranje; (2) ograničenja zbog tjelesnih zdravstvenih problema; (3) tjelesnu bol; (4) socijalno funkcioniranje; (5) opće mentalno zdravlje (psihičku tjeskobu i psihološko blagostanje); (6) ograničenja zbog emocionalnih problema; (7) vitalnost (energiju / umor) i (8) percepcije općeg zdravlja. Svaka ljestvica se izravno pretvara u 0-100 ljestvicu pod pretpostavkom da svako pitanje ima jednaku težinu. Niži rezultati pokazuju veću invalidnost (13). Bolesnici su također ispunjavali Oswestri upitnik za procjenu stupnja ones-

posobljenosti ili invalidnosti, te upitnik za procjenu intenziteta boli numeričkom ljestvicom. Oswestri upitnik invalidnosti zlatni je standard u procjeni funkcionalnog statusa bolesnika s bolovima u donjem dijelu leđa. Tim upitnikom dobije se brojčana vrijednost koja označava stupanj onesposobljenosti ili invalidnosti bolesnika s bolovima u lumbosakralnoj kralježnici. 0 do 20 % znače minimalnu invalidnost. Bolesnici s tim postotkom invalidnosti mogu se nositi s većinom dnevnih aktivnosti. Bolesnike treba podučiti o pravilnom sjedanju, ustajanju, dizanju tereta te nije potrebno posebno liječenje. Bolesnici sa 21 do 40 % znače umjerenu invalidnost. Bolesnici u toj skupini osjećaju jače bolove pri sjedanju, ustajanju, dizanju tereta. Putovanja i društveni život su otežani te takvi bolesnici ponekad ne mogu obavljati svoj redoviti posao. Osobna njega, seksualne aktivnosti i spavanje nisu jako zahvaćeni, a liječenje takvih bolesnika može biti konzervativno. Bolesnici sa 41 do 60 % imaju tešku invalidnost. Bol je glavni problem u tih bolesnika s ograničenim svakodnevnim aktivnostima. Ti bolesnici zahtijevaju detaljnu obradu, dok su bolesnici sa 61 do 80 % invalidi. Njihova bol u leđima utječe na sve oblike njihova života. U tih je bolesnika potrebna intervencija pri njihovu liječenju. Bolesnici sa 81 do 100 % prikovani su za krevet ili takvi bolesnici preuveličavaju svoje simptome. Upitnike su bolesnici ispunjavali na 4 vizite, tj. prije ugradnje stimulatora, 4 tjedna nakon ugradnje privremenog probnog stimulatora, 4 tjedna nakon ugradnje trajnog stimulatora, te tri mjeseca nakon ugradnje trajnog stimulatora kralježnične moždine.

Sam postupak ugradnje privremenog perkutanog stimulatora kralježnične moždine učinjen je u operacijskoj dvorani u sterilnim uvjetima pod kontrolom fluoroskopa nakon informiranog pristanka bolesnika (sl. 1 i 2). Postupak se izvodi kod budnog bolesnika, kako bi se moglo procijeniti ispravnu razinu postavljanja elektroda (sl. 3).



Sl. 1. A - lateralna rendgenska slika s elektrodom u dorzalnom epiduralnom prostoru.

B - antero-posteriorna rendgenska slika s dvije elektrode u epiduralnom prostoru

Bolesniku se programira stimulator tako da se stimuliraju određeni dijelovi elektrode, koji imaju za cilj da

se javi fini osjet trnjenja u području u kojem bolesnik ima osjet boli. Na taj način bolesnik više neće osjećati bol u navedenom području već će imati osjet finog trnjenja koji ne smije biti neugodan. Elektrode se izvedu u području trbuha, te se spoje na kabel i privremenu bateriju preko koje bolesnik može pojačavati ili smanjivati stimulaciju, te ju po potrebi isključiti. Ako bi se privremeni perkutani stimulator kralježnične moždine pokazao učinkovitim, tada bi se nakon 4 tjedna ugradila trajna baterija za stimulator kralježnične moždine u području trbuha na koju bi se spojile elektrode koje su ranije postavljene u epiduralni prostor. Rad baterije, kao i stimulacija pojedinih dijelova elektrode, može se programirati za svakog bolesnika drugačije, ovisno o mjestu na kojem bolesnik osjeća bolove.



Sl. 2. Spajanje elektroda na privremeni stimulator kralježnične moždine



Sl. 3. Programiranje privremenog nervnog stimulatora kralježnične moždine uz budnog bolesnika na kirurškom stolu

## REZULTATI

Tijekom 2017. g. ugradnja privremenog i trajnoga stimulator učinjena je kod 5 bolesnika. Bila su ukupno tri muškarca i dvije žene prosječne dobi od 47,6 godina.

U Oswestry upitniku značajno je smanjenje svih parametara u 2., 3. i 4. viziti u odnosu na prvu vizitu (tablica 1).

Tablica 1. Procjena stupnja invalidnosti putem Oswestry upitnika

	OSWESTRY (%)
1. VIZITA	62 (54 - 72)
2. VIZITA	20 (10 - 44)
3. VIZITA	28 (20 - 59)
4. VIZITA	26 (15 - 43)
* VRIJEDNOST	0,007

\*Friedmanov test

Rezultati su također pokazala značajno poboljšanje kvalitete života u 4. viziti u gotovo svim česticama SF-36 osim u ograničenju aktivnosti zbog tjelesnog zdravlja, emocionalnih problema, mentalnog zdravlja (tablice 2-4).

Tablica 2. Procjena kvalitete tjelesnog zdravlja upitnikom SF-36

Područje zdravlja	Čestice SF - 36	Medijan (interkvartilni raspon)				p*
		1. vizita	2. vizita	3. vizita	4. vizita	
Tjelesno zdravlje	Tjelesna aktivnost	10 (8 - 30)	55 (28 - 70)	50 (30 - 65)	40 (18 - 73)	0,02
	Ograničenje zbog tjelesnog zdravlja	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 50)	0 (0 - 37)	0,39
	Tjelesna bol	10 (0 - 15)	70 (55 - 80)	60 (50 - 75)	40 (30 - 70)	0,009
	Opća percepcija zdravlja	30 (23 - 38)	67 (62 - 87)	67 (57 - 77)	60 (47 - 82)	0,02

\*Friedmanov test

Tablica 3. Procjena kvalitete mentalnog zdravlja upitnikom SF-36

Područje zdravlja	Čestice SF - 36	Medijan (interkvartilni raspon)				p*
		1. vizita	2. vizita	3. vizita	4. vizita	
Tjelesno zdravlje	Vitalnost / Energija	30 (15 - 38)	70 (53 - 88)	60 (38 - 68)	45 (30 - 78)	0,01
	Socijalne funkcije	25 (13 - 25)	75 (44 - 88)	50 (25 - 81)	50 (38 - 88)	0,02
	Ograničenje zbog emocionalnih problema	0 (0 - 0)	0 (0 - 17)	0 (0 - 67)	0 (0 - 67)	0,47
	Mentalno zdravlje	48 (36 - 50)	84 (68 - 98)	68 (44 - 94)	52 (26 - 92)	0,10

\*Friedmanov test

Tablica 4. Usporedba tjelesnog i mentalnog zdravlja procijenjenog upitnikom SF36

	Medijan (interkvartilni raspon)				p*
	1. vizita	2. vizita	3. vizita	4. vizita	
Tjelesno zdravlje	15 (11 - 16)	52 (37 - 57)	42 (37 - 66)	33 (30 - 59)	0,007
Mentalno zdravlje ukupno	22 (21 - 25)	57 (46-67)	46 (31 - 73)	33 (25 - 81)	0,09

\*Friedmanov test

Na drugoj, trećoj i četvrtoj viziti došlo je značajnog smanjenja boli u odnosu na prvu vizitu, tj. stanje prije ugradnje SCS-a (tablica 5).

Tablica 5. Procjena intenziteta boli numeričkom ljestvicom od 0 do 10

	Medijan (interkvartilni raspon)		
	Bol u ovom trenutku	Najjača u zadnja 4 tjedna	Prosječna u zadnja 4 tjedna
1. VIZITA	8 (7 - 9)	10 (9 - 10)	8 (7 - 8)
2. VIZITA	0 (0 - 2)	1 (0 - 3)	1 (0 - 2)
3. VIZITA	1 (0 - 2)	1 (0 - 5)	1 (0 - 3)
4. VIZITA	2 (2 - 3)	4 (2 - 6)	2 (2 - 4)
P* VRIJEDNOST	0,008	0,01	0,004

\*Friedmanov test

Bolesnici su ispunjavali i upitnik zadovoljstva s navedenom terapijom. Mogući odgovori su bili: vrlo veliko poboljšanje, značajno poboljšanje, minimalno poboljšanje, bez promjene, minimalno pogoršanje, značajno pogoršanje, vrlo veliko pogoršanje. Odgovori naših bolesnika bili su kod prvog bolesnika značajno poboljšanje, kod drugog značajno poboljšanje, kod trećeg vrlo veliko poboljšanje, kod četvrtog značajno poboljšanje i kod petog bolesnika vrlo veliko poboljšanje.

## RASPRAVA

Sindrom neuspjelog kirurškog zahvata kralježnice (engl. *Failed Back Surgery Syndrome* - FBSS) definira se kao trajna ili rekurentna bol u leđima/vratu ili udovima unatoč operaciji ili liječenju navedenih bolova. FBSS se razvija u oko 30 % bolesnika nakon operacije lumbalnog diska. Najčešća i najbolje proučena indikacija za ugradnju stimulatora kralježnične moždine je radikularna bol, sekundarno nakon operacije diska (FBSS). Nakon utvrđivanja uzroka FBSS-a prednost se daje multidisciplinarnom pristupu uključujući farmakološko liječenje boli, fizikalnu terapiju i bihevioralne intervencije, kao i terapijske postupke kao što su injekcije, radiofrekventna ablacija, liza adhezija, stimulacija kralježnične moždine i kirurška revizija. Fizikalna terapija i analgetsko liječenje su prva linija u liječenju FBSS. Kada ovaj kombinirani pristup nije djelotvoran, treba razmotriti terapije neuromodulacije, posebice stimulaciju kralježnične moždine - SCS (13-15). FBSS je najčešća indikacija za SCS pri čemu komponenta neuropatske boli u donjim ekstremitetima daje dobar odgovor, tj. značajno smanjenje boli (13). Autori brojnih studija proučavali su učinkovitost SCS u smanjenju boli kod FBSS (14,16). Učinkovitost SCS-a u smanjenju neizdržive boli dokazana je u mnogobrojnim multicentričnim prospektivnim studijama (17). U sustavnom

pregledu, oko 62 % bolesnika s FBSS-om liječenim SCS-om postiglo je 50 %-tno smanjenje boli ili više od toga. Osim toga, 53 % bolesnika nije više imalo potrebu za analgeticima. Razina dokaza za SCS je razina I do II za dugotrajno smanjenje kronične boli u bolesnika s FBSS LS kralježnice. Dokazi su razine II do III za stimulacije visokih frekvencija temeljenih na jednom visokokvalitetnom ispitivanju za visoku frekvencijsku stimulaciju (14,18). Za FBSS su objavljene dvije randomizirane kontrolirane studije i brojne retrospektivne studije. U *crossover* dizajnu su North i sur. proučavali 50 bolesnika s FBSS-om, koji su imali ili SCS ili je učinjena revizija kirurškog zahvata. Četrdeset i pet osoba pratili su tri godine. Devet od 19 bolesnika s SCS i 3 od 26 bolesnika s ponovnom operacijom imali su više od 50 % smanjenje boli. U skupini SCS stopa križanja bila je niža nego u reoperativnoj skupini (5/24 u odnosu na 14/26) (13). Istraživanje provedeno na 100 bolesnika s FBSS i pretežno neuropatskom boli u donjim ekstremitetima proveli su Kumar i sur. Bolesnike su razvrstali u dvije skupine: jedna je imala konvencionalnu analgezijsku terapiju, a druga skupina konvencionalni analgetik plus SCS. Najranije vrijeme za *crossover* bilo je 6 mjeseci. U to je vrijeme 48 % bolesnika koji su bili liječeni SCS-om imalo više od 50 % smanjenje boli, a u skupini koja je primala konvencionalnu analgetsku terapiju svega 9 % bolesnika. I opet je stopa križanja bila znatno niža u SCS skupini nego u konzervativnoj skupini (5/50 u odnosu na 32/50). Sustavnim pregledom pronađeni su dokazi klase IIB za učinkovitost SCS u FBSS (14,15).

Naše retrospektivno istraživanje također je dokazalo značajno smanjenje boli prije ugradnje stimulatora kralježnične moždine u odnosu na preostale tri vizite koje su bile poslije ugradnje SCS-a. Prosječan intenzitet boli prije ugradnje SCS-a bio je 8 do 10 što je predstavlja vrlo jaku bol, a poslije ugradnje stanje se značajno poboljšalo tako da je prosječan intenzitet boli bio 0-2 što je stanje bez boli do blage boli.

U našem praćenju došlo je do značajnog poboljšanja kvalitete života u 4. viziti u gotovo svim česticama SF-36 osim u ograničenju aktivnosti zbog tjelesnog zdravlja, emocionalnih problema, mentalnog zdravlja. U ukupnim vrijednostima značajno je poboljšanje ocjene tjelesnog zdravlja s medijanom 33 (interkvartilnog raspona od 30 do 59) u odnosu na 15 (interkvartilnog raspona od 11 do 16) u prvoj viziti (Friedmanov test,  $P = 0,007$ ).

Bol je glavni problem u tih bolesnika s ograničenim svakodnevnim aktivnostima. Ti bolesnici zahtijevaju detaljnu obradu: 61 do 80 % su invalidi. Njihova bol u leđima utječe na sve oblike njihova života. U tih je bolesnika potrebna pri liječenju intervencija; 81 do 100 % prikovani su za krevet ili takvi bolesnici preuveliča-



vaju svoje simptome. Naše istraživanja dokazalo je da su naši bolesnici prije ugradnje SCS-a bili invalidi da bi se nakon ugradnje SCS-a stanje značajno popravilo te više nisu bili invalidi, a nije bila prisutna ni teška invalidnost već tek umjerena invalidnost. U prvoj viziti što su veće vrijednosti Oswestry skora, to je lošije ocijenjeno tjelesno zdravlje (Spearmanov koeficijent korelacije  $Rho = -0,892$ ;  $P = 0,04$ ). Također u prvoj viziti nema povezanosti Oswestry skora s mentalnim zdravljem. U drugoj viziti nema povezanosti Oswestry skora s tjelesnim i mentalnim zdravljem, te što je jača najjača bol u posljednja 4 tjedna, to je značajno lošije tjelesno zdravlje (Spearmanov koeficijent korelacije  $Rho = -0,975$ ;  $P = 0,005$ ). U drugoj viziti što je jača prosječna bol u posljednja 4 tjedna, to je značajno lošije tjelesno zdravlje (Spearmanov koeficijent korelacije  $Rho = -0,949$   $P = 0,01$ ). U 3. viziti nema povezanosti Oswestry skora s tjelesnim zdravljem, te što su veće vrijednosti Oswestry skora to je značajno lošije mentalno zdravlje (Spearmanov koeficijent korelacije  $Rho = -0,900$   $P = 0,03$ ). U 3. viziti što je jača bol u trenutku, lošije je mentalno zdravlje (Spearmanov koeficijent korelacije  $Rho = -0,949$   $P = 0,01$ ). Također u trećoj viziti što je jača najjača bol u posljednja 4 tjedna, to je značajno lošije tjelesno i mentalno zdravlje (Spearmanov koeficijent korelacije  $Rho = -0,949$   $P = 0,01$ ). U 4. viziti nema povezanosti Oswestry skora s tjelesnim i mentalnim zdravljem.

Kod bolesnika nakon SCS dokazano je značajno poboljšanje kvalitete života (QoL) u onih bolesnika kod kojih je bol bila uzrokovana FBSS (18). U studiji posebno dizajniranoj za procjenu zadovoljstva pacijenata nakon SCS-a 70 % bolesnika izjavilo je da su zadovoljni ishodom svog liječenja (20,21). Literaturni podatci pokazuju da je učestalost nuspojava s SCS-om relativno niska. Većina je bila reverzibilna i uglavnom zbog elektroda. Nije bilo ozbiljnih štetnih događaja ni neuroloških komplikacija (21). Prospektivno randomizirano kontrolirano multicentrično ispitivanje pokazalo je da su odabrani bolesnici s FBSS-om izvijestili o kontinuiranom ublažavanju boli, klinički značajnom poboljšanju funkcionalnih sposobnosti i zdravstvenoj kvaliteti života te zadovoljstvu nakon 24 mjeseca liječenja (23). To je u skladu s našim istraživanjem gdje su dva bolesnika izvijestila da je došlo do vrlo velikog poboljšanja, a tri bolesnika da je došlo do značajnog poboljšanja. Nijedan bolesnik nije izvijestio da je došlo do minimalnog poboljšanja ili stanja koje je lošije od toga. Osim subjektivne ocjene bolesnika da je došlo do poboljšanja, i testovi kvalitete života, numerička ljestvica za procjenu intenziteta boli kao i test za procjenu stupnja invalidnosti potvrdili su kod naših bolesnika značajno bolje stanje nakon ugradnje stimulatora kralježnične moždine.

## ZAKLJUČAK

Metoda SCC već se 40 godina uspješno primjenjuje u zemljama zapadne Europe i SAD-u. Po prvi put u RH metoda SCS postavljena perkutanom načinom za liječenje kronične boli primijenjena je u Zavodu za liječenje boli KBC-a Osijek 2017. godine kod 5 bolesnika. Iako se radi o malom broju bolesnika naši prvi rezultati nedvojbeno potvrđuju učinkovitost SCC kod bolesnika s FSBB-om kod kojih ni jedan drugi oblik liječenja nije doveo do zadovoljavajućeg smanjenja boli. Stimulacija kralježnične moždine kod naših bolesnika dovela je do smanjenja boli, povećanja kvalitete života, te smanjenja stupnja invalidnosti. S obzirom da se radi o kompleksnom, invazivnom i skupom postupku, potreban je poman odabir, obrada i praćenje bolesnika kod kojih su svi prethodni modaliteti liječenja boli iscrpljeni (ili nisu dali rezultate).

## LITERATURA

1. Dworkin RH, Backonja N, Rowbotham MC i sur. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanism and treatment recommendations. Arch Neurol 2003; 60(11): 1524–34.
2. De Andres J, Monsalve-Dolz V, Fabregat-Cid G i sur. Prospective, Randomized Blind Effect-on-Outcome Study of Conventional vs High-Frequency Spinal Cord Stimulation in Patients with Pain and Disability Due to Failed Back Surgery Syndrome. Pain Med 2017; 18(12): 2401-21.
3. North RB, Kidd DA, Farrohi F, Piantadosi S. Spinal cord stimulation versus repeated spine surgery for chronic pain: a randomized controlled trial. Neurosurgery 2005; 56(1): 98-106.
4. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. Pain 2005; 118(3): 289-305.
5. Chakravarthy K, Richter H, Christo PJ, Williams K, Guan Y. Spinal Cord Stimulation for Treating Chronic Pain: Reviewing Preclinical and Clinical Data on Paresthesia-Free High-Frequency Therapy. Neuromodulation 2018; 21(1): 10-18.
6. Shealy CN, Mortimer JT, Reswick JB. Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns: preliminary clinical report. Anesth Analg 1967; 46: 489-91.
7. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. Science 1965; 150: 971-9.
8. Oakley JC, Prager JP. Spinal cord stimulation: mechanisms of action. Spine 2002; 27: 2574-83.
9. Wong SS, Chan CW, Cheung CW. Spinal cord stimulation for chronic non-cancer pain: a review of current evidence and practice. Hong Kong Med J 2017; 23(5): 517-23.
10. Maher DP, Martins YC, Doshi T i sur. Neuropathic Pain Medication Use Does Not Alter Outcomes of Spinal Cord Stimulation for Lower Extremity Pain. Neuromodulation 2018; 21(1): 106-13.
11. Berg AP, Mekel-Bobrov N, Goldberg E, Huynh D, Jain R. Utilization of multiple spinal cord stimulation (SCS) wa-

- veforms in chronic pain patients. *Expert Rev Med Devices* 2017; 14(8): 663-8.
12. Van Buyten JP, Linderot B. The failed back surgery syndrome: Definition and therapeutic algorithms – An update. *Eur J Pain Suppl* 2010; 4(4): 273-86.
  13. Vallejo R, Bradley K, Kapural L. Spinal Cord Stimulation in Chronic Pain: Mode of Action. *Spine (Phila Pa 1976)* 2017; 42 Suppl 14: S53-S60.
  14. Frey ME, Manchikanti L, Benyamin RM, Schultz DM, Smith HS, Cohen SP. Spinal cord stimulation for patients with failed back surgery syndrome: a systematic review. *Pain Physician* 2009; 12(2): 379-97.
  15. Kumar K., Taylor R. S., Jacques L i sur. Spinal cord stimulation versus conventional medical management for neuropathic pain: A multicentre randomised controlled trial in patients with failed back surgery syndrome. *Pain* 2007; 132(1-2): 179-88. doi: 10.1016/j.pain.2007.07.028.
  16. Özdemir İ, Akbaş M, Yeğin A, Dağıstan G, Erkan DÖ. Spinal cord stimulation in 62 patients: Retrospective evaluation. *Agri* 2017; 29(1): 25-32.
  17. Zucco F, Ciampichinbi R, Lavano A i sur. Cost-Effectiveness and Cost-Utility Analysis of Spinal Cord Stimulation in Patients With Failed Back Surgery Syndrome: Results From the PRECISE Study. *Neuromodulation* 2015; 18(4): 266-76. doi: 10.1111/ner.12292.
  18. Kapural L, Yu C, Doust MW i sur. Novel 10-kHz high-frequency therapy (HF10 Therapy) is superior to traditional low-frequency spinal cord stimulation for the treatment of chronic back and leg pain: The SENZARCT randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2015; 123(4): 851-60.
  19. Kapural L, Yu C, Doust MW i sur. Randomized controlled clinical trial evaluating the safety and effectiveness of 10 kHz high-frequency and traditional low-frequency stimulation for the treatment of chronic back and leg pain: 18-month results. *Neurosurgery* 2015; 62: 228-9.
  20. Waszak PM, Modrić M, Paturej A i sur. Spinal Cord Stimulation in Failed Back Surgery Syndrome: Review of Clinical Use, Quality of Life and Cost-Effectiveness. *Asian Spine J* 2016; 10(6): 1195-1204.
  21. Van Buyten JP. Neurostimulation for chronic neuropathic back pain in failed back surgery syndrome. *J Pain Symptom Manage* 2006; 31(4 Suppl): S25-9.
  22. Van Buyten JP, Van Sundert P, Vueghs P, Vanduffel L. Efficacy of spinal cord stimulation: 10 years of experience in a pain centre in Belgium. *Eur J Pain* 2001; 5(3): 299-307.
  23. Perruchoud C, Mariotti N. Spinal cord stimulation for the management of chronic pain. *Rev Med Suisse* 2016; 12(524): 1234-7.

## SUMMARY

### SPINAL CORD STIMULATION FOR THE TREATMENT OF CHRONIC PAIN – THE INITIAL OSIJEK EXPERIENCE

I. RADOŠ<sup>1,2</sup>, I. HARŠANJI DRENJANČEVIĆ<sup>1,2</sup>, M. KRISTIĆ<sup>1,2</sup>, D. VENŽERA AZENIĆ<sup>1,2</sup>, H. ČERNOHORSKI<sup>2</sup>, O. K. TOT<sup>1,2</sup>, I. OMRČEN<sup>2</sup> and D. BUDROVAC<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine, Osijek and* <sup>2</sup>*Osijek University Hospital Centre, Department of Pain Management, Osijek, Croatia*

Spinal cord stimulation (SCS) is a procedure of incorporating one or two electrodes into the epidural space of the thoracic and lumbar spine. The epidural space is located above the dura that covers the spinal cord. This procedure is performed in patients with pain in the lumbar spine with or without pain spreading to lower extremities, in patients with lower extremity amputation, and pain resulting from complex regional pain syndromes. SCS is indicated in patients with severe chronic pain that cannot be alleviated by other modes of treatment. Total SCS was performed in five patients. Patients filled out a numerical scale assessing the intensity of pain, the Oswestry questionnaire assessing the degree of disability, and the SF36 questionnaire assessing the quality of life. The above-mentioned questionnaires were completed by the patients before implantation of permanent SCS, then one month after permanent SCS and 3 months of permanent SCS. The results showed significant improvement in the quality of life at the 4th visit in almost all SF-36 items except for limiting the activity for physical health, emotional problems, and mental health. In the overall values, the improvement in physical health assessment with a median 33 (interquartile range from 30 to 59) was significantly better as compared to the 15 (interquartile range from 11 to 16) on the first visit (Friedman's test,  $p=0.007$ ). There was also a significant reduction in the degree of disability, as well as in the current, average and most severe pain intensity lasting for four weeks compared to the first visit.

**KEY WORDS:** spinal cord stimulation, spinal cord stimulation, scar, radicular pain

# Poslijeoperacijska analgezija nakon rekonstrukcijskih zahvata koljena - usporedba različitih kombinacija perifernih živčanih blokova

MARINA BANOVIĆ<sup>1</sup>, VIŠNJA NESEK ADAM<sup>1,2</sup> i DAMJAN MARIN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinička bolnica Sveti Duh, Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje i

<sup>2</sup>Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet, Osijek, Hrvatska

**Cilj:** Prikazati jačinu rane poslijeoperacijske boli u bolesnika podvrgnutih rekonstrukcijskom zahvatu prednje ukrižene sveze koljena u neuroaksijalnoj anesteziji primjenom subarahnoidnog bloka uz primjenu kombinacije analgetskog bloka femoralnog živca u aduktornom kanalu s poplitealnim blokom ishijadičnog živca ili kombinacije bloka femoralnog živca u aduktornom kanalu s transglutealnim blokom ishijadičnog živca. **Metode:** U ovoj prospektivnoj studiji bolesnici su randomizirani u dvije skupine ovisno o vrsti primijenjenih perifernih živčanih blokova. Skupinu I (n=20) činili su bolesnici analgezirani kombinacijom bloka femoralnog živca u aduktornom kanalu i poplitealnog bloka ishijadičnog živca (AP), a skupinu II (n=20) bolesnici analgezirani kombinacijom bloka femoralnog živca u aduktornom kanalu i transglutealnog bloka ishijadičnog živca (AG). U svih bolesnika blokovi su izvedeni pod kontrolom ultrazvuka primjenom 0,25 % levobupivakaina uz dodatak 4 mg deksametazona za svaki pojedinačni blok. Nakon primjene perifernih živčanih blokova u svih je bolesnika primijenjena subarahnoidna anestezija. Mjerali smo vrijeme potrebno za izvođenje blokova, vrijeme do nastanka pojedinog bloka promjenom reakcije na hladno, razinu akutne poslijeoperacijske boli na 10-centimetarskoj vizualno analognoj ljestvici (VAS) neposredno nakon zahvata te 4, 8 i 24 sata nakon zahvata). Bilježili smo nastanak neželjenih nuspojava, ukupnu potrošnju dodatnih analgetika i zadovoljstvo bolesnika nakon provedenih postupaka numeričkom ljestvicom 1-10. **Rezultati:** Ispitanici su bili u dobi 18-30 godina, a 70 % su bili muškarci. Između skupina AP i AG nisu zabilježene statistički značajne razlike za jačinu boli ni u jednom promatranom vremenskom intervalu (AP VAS 2,70 vs AG VAS 2,35, 24 sata poslijeoperacijski). Vrijeme potrebno za izvođenje blokova bilo je značajno kraće u AP skupini (AP 7,45 min ± 1,05 vs AG 10,60 min ± 2,11). Utvrđene su značajne razlike u prosječnom vremenu potrebnom za nastup bloka ishijadičnog živca ovisno o tome je li blok izveden poplitealnim (P) ili transglutealnim pristupom (G) (P 4,45 min vs G 7,80 min). U skupini AG šest bolesnika se izjasnilo da je postupak transglutealnog pristupa bio izrazito bolan. U skupini AP nisu zabilježene komplikacije, dok je u skupini AG jedan bolesnik imao mučninu, a jedan je otežano mokrio. Razlike u učestalosti primjene dodatnih analgetika između promatranih skupina nisu bile statistički značajne. Ukupno zadovoljstvo bolesnika nakon provedenih postupaka bilo je značajno veće u AP skupini (AP 9,35 ± 0,67 vs AG 8,65 ± 0,93). **Zaključak:** Obje kombinacije perifernih živčanih blokova osigurale su zadovoljavajuću razinu poslijeoperacijske analgezije. Međutim, u AG skupini ukupno zadovoljstvo bolesnika nakon provedenih postupaka bilo je niže zbog duljeg trajanja izvođenja i bolnosti. Kombinacija aduktornog i poplitealnog bloka osigurala je dobru analgeziju bez značajnih nuspojava i bez poslijeoperacijske upotrebe opioida i ova kombinacija može koristiti kao dio multimodalne analgezije u rekonstrukcijskim zahvatima koljena.

**KLJUČNE RIJEČI:** ultrazvuk, aduktorni blok, poplitealni blok, VAS

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:** Marina Banović, dr.med.  
Klinička bolnica Sveti Duh,  
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje  
Sveti Duh 64  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
Tel: 095 9141168  
E-pošta: marinabanovic11@gmail.com

## UVOD

Rekonstrukcijski zahvati koljena su planirani kirurški zahvati koji omogućuju dobru anesteziološku pripremu i planiranje svih postupaka u perioperacijskom liječenju. Oni se mogu izvoditi u neuroaksijalnoj anesteziji ili u kombinaciji perifernih živčanih blokova koji se, osim za izvođenje samog zahvata, koriste i za osiguravanje odgovarajuće poslijeoperacijske analgezije (1).

Jednokratne tehnike blokova perifernih živaca upotrebom dugodjelujućih lokalnih anestetika i adjuvansa omogućavaju odgovarajuću poslijeoperacijsku analgeziju u trajanju i duljem od 24 sata (2-4). Izvođenje bloka zahtijeva određene vještine i vrijeme, ali povećava zadovoljstvo bolesnika, smanjuje poslijeoperacijsku primjenu analgetika, omogućuje rano oralno uzimanje hrane i tekućine i raniji početak rehabilitacije te smanjuje ukupne troškove liječenja (1).

Ranija istraživanja pokazala su da kombinirana blokada ishijadičnog i femoralnog živca osigurava bolju analgeziju nakon rekonstrukcijskih zahvata koljena u odnosu na samu blokadu femoralnog živca (5,6). Femoralni živac, osim u preponskoj regiji, možemo blokirati i ciljajući njegove distalne ogranke u aduktornom kanalu osiguravajući primjerenu analgeziju i ne narušavajući mišićnu snagu četveroglavog mišića natkoljenice što omogućava ranu mobilizaciju (7,8). Ishijadični živac također možemo blokirati na više razina (transglutealno, subglutealno, poplitealno) (9). U nekim istraživanjima, transglutealni pristup bio je uspješniji nego poplitealni (10).

Za provođenje ovog istraživanja pretpostavili smo da će kombinacija bloka femoralnog živca u aduktornom kanalu i transglutealnog bloka ishijadikusa osigurati bolju analgeziju nego kombinacija bloka femoralnog živca u aduktornom kanalu i poplitealnog bloka ishijadikusa.

## CILJ

Cilj rada bio je prikazati jačinu rane poslijeoperacijske boli u bolesnika podvrgnutih rekonstrukcijskom zahvatu prednje ukrižene sveze koljena u neuroaksijalnoj subarahnoidnoj anesteziji uz primjenu kombinacije analgetskog bloka femoralnog živca u aduktornom kanalu s poplitealnim blokom ishijadikusa ili kombinacije bloka femoralnog živca u aduktornom kanalu s transglutealnim blokom ishijadikusa.

Specifični ciljevi bili su: utvrditi vrijeme koje je potrebno za izvođenje perifernih živčanih blokova u ispitivanim skupinama, vrijeme potrebno za nastup pojedinačnog bloka, potrošnju analgetika tijekom prvih 24 sata u

ispitivanim skupinama, učestalost poslijeoperacijskih komplikacija (mučnina, povraćanje, urinarna retencija, glavobolja) te zadovoljstvo bolesnika provedenim postupcima.

## METODE

Provedeno je prospektivno randomizirano istraživanje u koje je uključeno 40 bolesnika ASA statusa I i II predviđenih za kirurški zahvat rekonstrukcije prednje ukrižene sveze koljena tetivnim presatkom. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Kliničke bolnice Sveti Duh, a provedeno je u Zavodu za ortopediju i Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje navedene bolnice.

Bolesnici su randomizirani u dvije skupine ovisno o vrsti primijenjenih perifernih živčanih blokova. Skupinu I (n=20) činili su bolesnici analgezirani kombinacijom bloka femoralnog živca u aduktornom kanalu i poplitealnog bloka ishijadičnog živca (AP), a skupinu II (n=20) bolesnici analgezirani kombinacijom bloka femoralnog živca u aduktornom kanalu i transglutealnog bloka ishijadičnog živca (AG). Randomizacija je učinjena tako da su bolesnici s parnim matičnim brojem ustanove svrstani u AP, a oni s neparnim brojem u AG skupinu. Blokove su izvodila dva liječnika Klinike u jednakom udjelu. Poplitealni blok uključivao je primjenu lokalnog anestetika iznad razine bifurkacije tibijalnog i zajedničkog peronealnog živca. Nakon primjene blokova u svih je bolesnika primijenjena subarahnoidna anestezija. Iz studije su isključeni bolesnici ASA statusa III i IV, oni s poremećajima koagulacije, od ranije poznatom alergijom na lokalne anestetike, znakovima upale na mjestu izvođenja bloka, mentalnim bolestima ili poznatom zloporabom analgetika ili opioida te bolesnici koji su odbili sudjelovati u istraživanju ili nisu htjeli da se primijene metode regionalne anestezije. Bolesnici su pristanak za sudjelovanje u istraživanju potvrdili vlastoručnim potpisom.

Ispitanici su sat prije očekivanog početka zahvata zaprimljeni u sobu za anesteziološku pripremu i priključeni na standardni monitoring koji je uključivao mjerenje krvnog tlaka, kontinuirano praćenje EKG-a, te mjerenje SpO<sub>2</sub> i frekvencije srca. Svim bolesnicima postavljen je venski put i započeta volumska nadoknada sa 500 mL 0,9 % NaCl te su premedicirani sa 50 mcg fentanila primijenjenog intravenski. U svih je bolesnika najprije učinjen blok femoralnog živca u aduktornom kanalu nakon čega su repositionirani za poplitealni ili transglutealni blok ishijadičnog živca, ovisno o skupini. Isto tako, u svih su bolesnika blokovi izvedeni pod kontrolom ultrazvuka primjenom 0,25 % levobupivakaina uz dodatak 4 mg deksametazona za svaki pojedinačni blok. Ukupni volumen lokalnog anestetika iznosio je



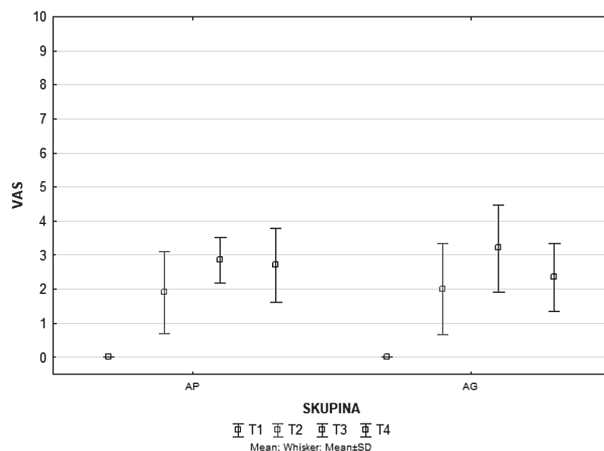
10 mL za aduktorni blok te 20 mL za poplitealni i transglutealni blok. Vrijeme potrebno za izvođenje blokova mjereno je od trenutka uzimanja ultrazvučne sonde pa do završetka aplikacije anestetika za drugi blok. Nastanak bloka testiran je gubitkom osjeta za hladno, vaticom natopljenom u medicinski alkohol. Neposredno prije odlaska u operacijsku dvoranu učinjena je subarahnoidna anestezija 0,5 %-tnim levobupivakainom u količini koja je procijenjena prema individualnim osobinama svakog bolesnika (2,8-3,2 mL). Nakon zahvata mjereno je intenzitet poslijeoperacijske boli praćen 10 cm vizualno analognom ljestvicom i to odmah nakon zahvata, 4, 8 te 24 sata nakon zahvata (T1, T2, T3, T4). Bilježena je ukupna potrošnja sustavno primijenjenih analgetika po skupinama. Bolesnicima su analgetici poslijeoperacijski ordinirani tek na njihov osobni zahtjev i to tako da su intravenski dobili paracetamol 1000 mg, ketoprofen 100 mg ili kombinaciju obih lijekova. Ako bol nije bila kupirana ovim lijekovima, ordinirao bi se tramadol 50 mg. Također je bilježeno zadovoljstvo bolesnika nakon provedenih postupaka (ocjena 1-10) te poslijeoperacijske komplikacije (mučnina, povraćanje, urinarna retencija, glavobolja).

Prikupljeni podatci obrađeni su pomoću računalnog programa Statistica v.13.3. (TIBCO Software inc.). Obrada podataka provedena je uobičajenim postupcima deskriptivne statistike. Deskriptivni su podatci za kvantitativne i za kvalitativne ordinalne varijable prikazani aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom. Deskriptivni su podatci za kvalitativne nominalne varijable prikazani apsolutnim brojevima i/ili postotcima. Testiranje razlika između skupina provedeno je Studentovim t-testom za kvantitativne i Mann-Whitneyevim U testom za ordinalne varijable. Testiranje razlika unutar pojedine skupine, a između pojedinih mjerenja provedeno je Friedman ANOVA testom za ordinalne varijable, a hi-kvadrat test korišten je za testiranje razlika frekvencija kvalitativnih nominalnih varijabli. Analiza povezanosti provedenih metoda analgezije i promatranih pokazatelja ispitana je linearnom ili Spearmanovom korelacijom zavisno o tipu varijable. Kao razina značajnosti uzeta je vrijednost  $p < 0,05$ .

## REZULTATI

Ispitanici su bili u dobi 18-30 godina, a 70 % ispitanika bili su muškarci.

Između skupina AP i AG nisu zabilježene statistički značajne razlike za jačinu boli ni u jednom promatranom vremenskom intervalu (sl. 1).



Sl. 1. Prosječne vrijednosti jačine boli prema ljestvici VAS u promatranim vremenskim intervalima po skupinama

Između skupina AP i AG zabilježene su statistički značajne razlike u prosječnom vremenu koje je bilo potrebno za izvođenje zahvata (AP 7,45 min  $\pm$  1,05 vs AG 10,60 min  $\pm$  2,11) (tablica 1,  $p < 0,001$ ). Razina koeficijenta korelacije od 0.70 utvrđena je za vrijeme izvođenja i skupinu AG.

Tablica 1. Vrijeme potrebno za izvođenje blokova po skupinama

Skupina	Mean*	Std.dev.
AP	7,45 min	1,05
AG	10,60 min	2,11

AP - skupina bolesnika s aduktornim i poplitealnim blokom

AG - skupina bolesnika s aduktornim i transglutealnim blokom ishijadikusa

Mean - aritmetička sredina, Std.dev. - standardna devijacija;  $p < 0,05$

Utvrđene su značajne razlike u prosječnom vremenu potrebnom za nastup bloka ishijadikusa ovisno o tome je li blok izveden poplitealno (P) ili transglutealno (G) (P 4,45 min vs G 7,80 min) (tablice 2 i 3,  $p < 0,001$ ).

Tablica 2. Vrijeme do nastupa bloka femoralnog živca u aduktornom kanalu po skupinama

Skupina	Mean*	Std.dev.
AP	4,10 min	0,55
AG	4,65 min	0,88

AP - skupina bolesnika s aduktornim i poplitealnim blokom

AG - skupina bolesnika s aduktornim i transglutealnim blokom ishijadikusa

Mean - aritmetička sredina, Std.dev.-standardna devijacija;  $p < 0,05$

Tablica 3. Vrijeme do nastupa bloka ishijadikusa po skupinama

Skupina	Mean*	Std.dev.
AP	4,45 min	0,69
AG	7,80 min	3,02

AP - skupina bolesnika s aduktornim i poplitealnim blokom

AG - skupina bolesnika s aduktornim i transglutealnim blokom ishijadikusa

Mean - aritmetička sredina, Std.dev.-standardna devijacija;  $p < 0,05$

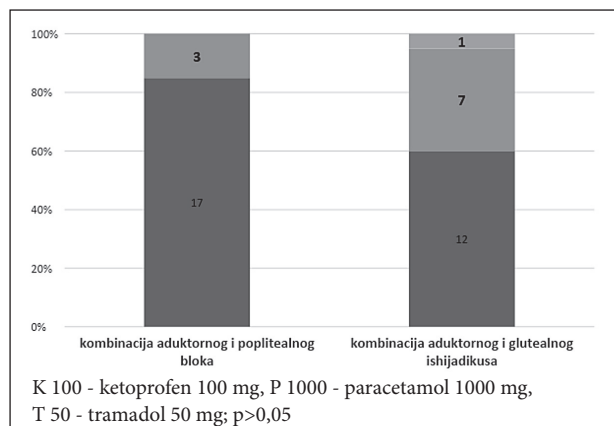
Usporedba pojavnosti komplikacija između promatranih skupina nije bila statistički značajna;  $p=0,14$ . U skupini AP nisu zabilježene komplikacije, dok je u skupini AG jedan bolesnik imao mučninu, a jedan je otežano mokrio (tablica 4).

Tablica 4. *Pojavnost komplikacija i neželjenih učinaka po skupinama*

Skupina	Otežan ultrazvučni prikaz	Bolnost kod transglutelnog pristupa	Neželjeni učinci (mučnina, otežano mokrenje)
AP	2	0	0
AG	0	6	2 (1+1)

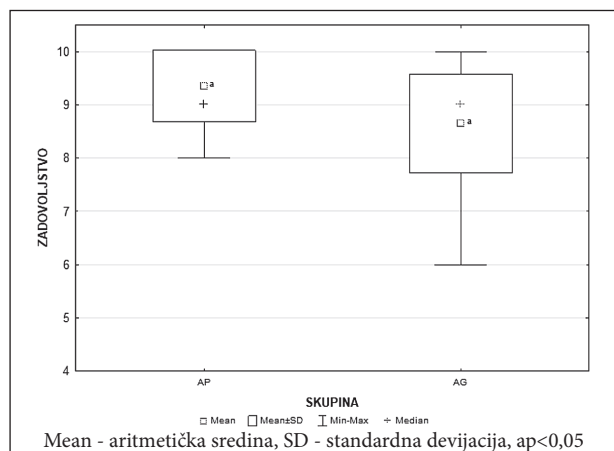
U skupini AG šest bolesnika se izjasnilo da je postupak transglutealnog pristupa bio izrazito bolan.

Razlike u učestalosti primjene dodatnih analgetika između promatranih skupina nisu bile statistički značajne (sl. 2,  $p=0,10$ ).



Sl. 2. *Potrošnja dodatnih analgetika unutar 24 sata poslijeoperacijski po skupinama*

Bolesnici u AP skupini bili su značajno zadovoljniji nego bolesnici u AG skupini (AP  $9,35 \pm 0,67$  vs AG  $8,65 \pm 0,93$ ) (sl. 3).



Sl. 3. *Zadovoljstvo bolesnika po skupinama*

## RASPRAVA

U skladu s ranijim istraživanjima (1,5) i ovo je istraživanje potvrdilo da primjena perifernih živčanih blokova osigurava dobru poslijeoperacijsku analgeziju. U našem istraživanju obje kombinacije perifernih živčanih blokova koje smo primijenili osigurale su zadovoljavajuću razinu poslijeoperacijske analgezije, ali u odnosu na ranije istraživanje koje je pokazalo bolju uspješnost transglutealnim pristupom bloku ishijadičusa (10), ovdje se transglutealni pristup nije pokazao superiornijim u odnosu na poplitealni pristup. Prosječna vrijednost VAS u promatranim intervalima nije bila viša od četiri. Vrijednosti VAS nisu se značajno razlikovale između promatranih skupina ni u jednom vremenskom intervalu koji smo promatrali. U obje skupine primijećena je tendencija rasta razine boli od mjerenja T1 prema T2 te do T3, a zatim pada razine boli od mjerenja T3 do mjerenja T4.

Izvođenje blokova trajalo je znatno kraće u AP skupini (AP  $7,45 \text{ min} \pm 1,05$  vs AG  $10,60 \text{ min} \pm 2,11$ ), iako smo kod dva bolesnika u AP skupini imali otežani ultrazvučni prikaz aduktornog kanala, dok u AG skupini nije bilo teškoća s prikazom samoga živca. U AG skupini bolesnicima je namještaj za transglutealni pristup bio teže shvatljiv nego bolesnicima u AP skupini za poplitealni pristup, iako su namještaji objašnjeni prije početka samog anesteziološkog postupka. Vremena za izvođenje blokova unutar su vrijednosti koje su zabilježene u ranijim istraživanjima gdje je npr. vrijeme potrebno za izvođenje samog bloka ishijadičusa stražnjim subglutealnim pristupom iznosilo  $4,6 \text{ min} \pm 1,58$  ili  $6 \text{ min} \pm 3$  uz napomenu da je vrijeme mjereno od insercije do vađenja igle, a nakon što je živac prethodno ultrazvučno identificiran (11,12). Nastup bloka ishijadičusa bio je značajno brži kod poplitealnog nego kod transglutealnog pristupa (P  $4,45 \text{ min} \pm 0,69$  vs G  $7,80 \text{ min} \pm 3,02$ ). Velika varijacija u vremenu nastupa bloka kod transglutealnog pristupa vjerojatno je uzrokovana činjenicom da je živac identificiran na dubini koja najčešće iznosi 6-8 cm, a za razliku od poplitealnog bloka koji je površinski i omogućuje puno jasniju vizualizaciju živčane ovojnice i samim time sigurniju aplikaciju anestetika u neposrednu blizinu samog živca i brži nastup djelovanja.

Kod promatranih bolesnika u AP skupini nije bilo neželjenih učinaka, a u AG skupini zabilježili smo jednu pojavu mučnine i jednu pojavu otežanog mokrenja, no incidencija ovih nuspojava nije bila statistički značajna što je u skladu s ranijim istraživanjima (1). U AG skupini šest bolesnika izjasnilo se da im je transglutealni pristup bio izrazito bolan.

Ukupna potrošnja dodatnih analgetika po skupinama nije se značajno razlikovala, a ni razlike u primijenje-

noj terapiji nisu bile statistički značajne. Bolesnici su na vlastiti zahtijev primili 100 mg ketoprofena, 1000 mg paracetamola ili kombinaciju tih dvaju lijekova intravenski. Samo je kod jednog bolesnika u AG skupini bilo potrebno u terapiju dodati još i 50 mg tramadola, dok u AP skupini nije bilo potrebe korištenja opioida što je u skladu s dosadašnjim spoznajama o smanjenoj poslijeoperacijskoj upotrebi opioida, ako se primijeni analgetski periferni živčani blok (1,5,6).

Dobra analgezija povećava zadovoljstvo bolesnika i njegovu mobilnost (13) što je ovo istraživanje i potvrdilo. Iako je u obje promatrane skupine razina zadovoljstva bolesnika bila visoka, ipak je zabilježena statistički značajna razlika među skupinama. Bolesnici u AP skupini bili su zadovoljniji nego bolesnici u AG skupini (AP  $9,35 \pm 0,67$  vs AG  $8,65 \pm 0,93$ ). Ovakav rezultat možemo tumačiti dužim vremenom izvođenja blokova u AG skupini i bolnošću transglutealne aplikacije, a bez obzira na podatak da je razina analgezije bila primjerena.

## ZAKLJUČAK

Objektive kombinacije perifernih živčanih blokova osigurale su zadovoljavajuću razinu poslijeoperacijske analgezije. Međutim, u AG skupini ukupno zadovoljstvo bolesnika nakon provedenih postupaka bilo je niže zbog duljeg trajanja izvođenja i bolnosti. Kombinacija aduktornog i poplitealnog bloka osigurala je dobru analgeziju bez značajnih nuspojava i bez poslijeoperacijske uporabe opioida i ova kombinacija može se koristiti kao dio multimodalne analgezije u rekonstrukcijskim zahvatima koljena.

## LITERATURA

1. Stein BE, Srikumaran U, Tan EW, Freehill MT, Wilckens JH. Lower extremity peripheral nerve blocks in the perioperative pain management of orthopaedic patients: AAOS exhibit selection. *J Bone Joint Surg Am* 2012; 94(22): e167.
2. Zorrilla-Vaca A, Li J. Dexamethasone injected perineurally is more effective than administered intravenously for peripheral nerve blocks: a meta-analysis of randomized contro-

lled trials. *Clin J Pain* 2018; 34(3): 276-84.

3. Wang CJ, Long FY, Yang LQ, Guo F, Huang TF, Gao J. Efficacy of perineural dexamethasone with ropivacaine in adductor canal block for post-operative analgesia in patients undergoing total knee arthroplasty: A randomized controlled trial. *Exp Ther Med* 2017; 14(4): 3942-6.
4. Chisolm MF, Cheng J, Fields KG i sur. Perineural dexamethasone with subsartorial saphenous nerve blocks in ACL reconstruction. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2017; 25(4): 1299-1306.
5. Harbell MW, Cohen JM, Kolodzie K i sur. Combined preoperative femoral and sciatic nerve blockade improves analgesia after anterior cruciate ligament reconstruction: a randomized controlled clinical trial. *J Clin Anesth* 2016; 33: 68-74.
6. Abdallah FW, Madjdpour C, Brull R. Is sciatic nerve block advantageous when combined with femoral nerve block for postoperative analgesia following total knee replacement? A meta-analysis. *Can J Anaesth* 2016; 63(5): 552-68.
7. Abdallah FW, Whelan DB, Chan VW i sur. Adductor canal block provides noninferior analgesia and superior quadriceps strength compared with femoral nerve block in anterior cruciate ligament reconstruction. *Anesthesiology* 2016; 124(5): 1053-64.
8. Wang D, Yang Y, Li Q i sur. Adductor canal block versus femoral nerve block for total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep* 2017; 7: 40721.
9. Tran DQ, Clemente A, Finlayson RJ. A review of approaches and techniques for lower extremity nerve blocks. *Can J Anaesth* 2007; 54(11): 922-34.
10. Taboada M, Rodriguez J, Alvarez J, Cortes J, Gude F, Atanassoff PG. Sciatic nerve block via posterior Labat approach is more efficient than lateral popliteal approach using a double-injection technique: a prospective, randomized comparison. *Anesthesiology* 2004; 101(1):138-42.
11. Yamamoto H, Sakura S, Wada M, Shido A. A prospective, randomized comparison between single- and multiple-injection techniques for ultrasound-guided subgluteal sciatic nerve block *Anesth Analg* 2014; 119(6): 1442-8.
12. Ota J, Sakura S, Hara K, Saito Y. Ultrasound-guided anterior approach to sciatic nerve block: a comparison with the posterior approach. *Anesth Analg* 2009; 108(2): 660-5.
13. Secrist ES, Freedman KB, Ciccotti MG, Mazur DW, Hammond S. Pain management after outpatient anterior cruciate ligament reconstruction: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Sports Med* 2016; 44(9): 2435-47.

## SUMMARY

### POSTOPERATIVE ANALGESIA FOLLOWING RECONSTRUCTIVE KNEE SURGERY: COMPARISON OF DIFFERENT PERIPHERAL NERVE BLOCK COMBINATIONS

M. BANOVIĆ<sup>1</sup>, V. NESEK ADAM<sup>1,2</sup> and D. MARIN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Sveti Duh University Hospital, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Zagreb,*

<sup>2</sup>*Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine, Osijek, Croatia*

The aim was to compare the quality of postoperative analgesia and incidence of adverse effects using two different peripheral nerve block combinations in patients undergoing reconstructive knee surgery under spinal anesthesia. This prospective study included 40 patients undergoing elective reconstructive knee surgery under spinal anesthesia who were randomly divided into two groups of 20 patients each. Patients in AP group received ultrasound guided adductor canal and popliteal block and patients in AG group received ultrasound guided adductor canal and transgluteal sciatic nerve block. Blocks were performed in all patients using 0.25% levobupivacaine and 4 mg dexamethasone for each block (20 mL total LA volume for transgluteal and popliteal block, 10 mL for adductor canal block). We measured and observed the time needed to perform the blocks, time to each block onset (changed reaction to cold using a cotton swab dipped in medicinal alcohol), postoperative pain level according to 10-cm visual analog scale (VAS; immediately after surgery and 4, 8 and 24 hours postoperatively), adverse effects, total analgesic consumption, and patient overall satisfaction on 1-10 numerical scale. Patients included in the study were 18-30 years old, 70% of them were male. There was no statistically significant difference in VAS scores between the groups during study protocol (mean AP VAS 2.70 vs. AG VAS 2.35 24 hours postoperatively). The time necessary to perform the blocks was significantly shorter in AP group compared to AG group (mean 7.45±1.05 min vs. 10.60±2.11 min). Time to sciatic nerve block onset was significantly shorter in AP group (mean AP 4.45 min vs. AG 7.80 min). Six patients in AG group reported transgluteal approach to be very painful. We recorded no adverse effects in AP group. In AP group, one patient reported nausea and urinary retention each. There was no significant difference in requiring additional analgesia between the groups. Patient overall satisfaction was significantly higher in AP group (mean 9.35 vs. 8.65). In conclusion, both peripheral nerve block combinations provided adequate level of postoperative analgesia but adductor canal block and transgluteal sciatic nerve block combination required longer execution time, patients reported transgluteal application to be painful, and their overall satisfaction was lower. The combination of adductor canal block and popliteal block provided adequate analgesia with no adverse effects and no postoperative opioid consumption, and this combination can be used as part of multimodal analgesia for reconstructive knee surgery.

**KEY WORDS:** ultrasound guided, adductor canal block, popliteal block, visual analog scale



# Klinička iskustva u liječenju kronične boli tapentadolom

SANJA BERIĆ LEROTIĆ<sup>1,2</sup>, IVAN ŠKLEBAR<sup>1,2,3,4</sup>, MAJA KARAMAN ILIĆ<sup>1,2</sup>, IDA KOŽUL<sup>1</sup> i MARIN MLIČEVIĆ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinička bolnica Sveti Duh, Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Zagreb, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet, Osijek, <sup>3</sup>Hrvatsko katoličko sveučilište, Zagreb i <sup>4</sup>Visoko učilište Bjelovar, Bjelovar, Hrvatska

Tapentadol je novi lijek registriran u retard obliku za umjerenu i jaku kroničnu bol koji svojim spektrom djelovanja pokriva i nociceptivnu i neuropatsku komponentu boli. Analgetski se učinak postiže djelovanjem dvaju sinergističkih mehanizama: agonističkim učinkom na mi opioidne receptore (MOR-agonizam) i inhibicijom ponovnog preuzimanja noradrenalina (NRI). *Cilj:* Usporediti naša iskustva o učinkovitosti i podnošljivosti tapentadola s iskustvima drugih istraživača u svijetu. *Metode:* U istraživanje su uključena 92 bolesnika iz naše ambulante za bol, kojima je bilo indicirano propisati tapentadol-retard u dozi od dva puta 50 mg ili višoj. Pratili smo povoljni učinak na smanjenje bolova prema vizualno-analognj ljestvici (VAS) te vrstu i učestalost neželjenih učinaka lijeka. Bilježene su i daljnje preporuke za prilagodbu doze odnosno prekid terapije. *Rezultati:* Pojava povoljnog djelovanja tapentadola na smanjenje kronične boli kod različitih bolnih sindroma pokazala se u 66 %, ispitanika. Postotak nuspojava, od blažih do težih, iskazalo je 43 % bolesnika. Pedeset i četiri % korisnika tapentadola odustalo je od terapije, 37 % zbog nuspojava, 15 % zbog nezadovoljstva kontrolom boli i 2 % zbog neodobravanja obiteljskog liječnika. *Zaključak:* Našim istraživanjem potvrđena je dobra učinkovitost tapentadola na smanjenje boli. Nuspojave se u ukupnom broju javljaju sličnom učestalosti kao u podacima iz literature, i to rjeđe nego kod terapije klasičnim opioidima. Uočena je visoka stopa prekida terapije što je u prvom redu pripisano pojavi neželjenih učinaka.

**KLJUČNE RIJEČI:** tapentadol, kronična bol, analgezija, povoljan učinak, nuspojave

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:** Ida Kožul, dr. med.  
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje  
Klinička bolnica Sveti Duh  
Sveti Duh 64  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
Mob: 0916201828  
E-pošta: ida.kozul@outlook.com

## UVOD

Bol je glavni simptom zbog kojeg osobe koje boluju od kroničnih nemalighnih ili malignih bolesti traže liječničku pomoć. Kronična mišićno-koštana bol javlja se u više od sto milijuna ljudi u Europi, a u svijetu ima tegobe gotovo svaki četvrti čovjek. Bol je prisutna u svim dobnim skupinama, a njena učestalost se povećava s porastom životne dobi i nerijetko je udružena s reumatskim bolestima (1). Maligna bol je također jedan od oblika kronične boli koja se javlja tijekom zloćudnih bolesti. U uznapredovaloj fazi maligne bolesti, bol je prisutna u 75-90 % oboljelih s naglaskom da ih je samo oko 50 % zadovoljavajuće liječeno (2). S obzirom

da je danas bol sveopći zdravstveni problem, kako kod nas tako i u svijetu, korištenje farmakoloških metoda liječenja uvelike pomaže da bolesnici žive lakše i kvalitetnije. U medikamentnom liječenju srednje jake i jake kronične boli opiodi su prihvaćeni standard. Prosječno smanjuju intenzitet tegoba za 30 % (3). Upravo zato želimo iz našeg kliničkog iskustva prikazati novi lijek koji svojim spektrom djelovanja pokriva kako nociceptivnu, tako i neuropatsku komponentu boli.

Tapentadol je registriran u kliničkoj praksi 2009. godine u Sjedinjenim Američkim Državama, a na razini Europske unije prihvaćen je 2015. godine (4). Taj lijek je začetnik nove skupine analgetika centralnog djelo-

vanja koji ima slične nuspojave poput ranije poznatog tramadola. No, tapentadol je potpuno nova analgetska supstancija sa snažnim učinkom koji je rezultat dvaju sinergističkih mehanizama djelovanja (MOR i NRI mehanizam). Modeli na životinjama zapravo upućuju na to da dominantni analgetski učinak u kroničnoj, posebno neuropatskoj boli, ima inhibicija ponovne pohrane noradrenalina (5). Oba mehanizma postižu sinergizam na spinalnoj i supraspinalnoj razini (6).

Tapentadol tablete produženog djelovanja indicirane su za ublažavanje srednje teške do teške kronične boli u odraslih koja se može odgovarajuće ublažiti samo opioidnim analgeticima. Lijek s produženim djelovanjem učinkovit je 12 sati te se uzima dva puta/dan. Tablete tapentadola produženog djelovanja proizvode se u dozi od 50 mg, 100 mg i 150 mg, a preporučene dnevne doze kreću se od 2 x 50 mg do 2 x 250 mg, dok se tapentadol tablete brzoga djelovanja proizvode u dozi od 25 mg te se kod pojedinog pacijenta koriste za bolju titraciju same doze. Lijek djeluje na jaku bol različite etiologije i primjenjuje se kod bolnih stanja kao što su: kronična križobolja, bolna dijabetička polineuropatija, osteoartritis i maligna bol (6). Metabolizam tapentadola odvija se primarno glukuronidacijom u jetri te ekskrecijom glukuronida urinom (7), dok su najčešće opisivane nuspojave: mučnina, vrtoglavica, glavobolja, halucinacije, somnolencija, nejasan i nelagodan osjećaj, hiperhidroza, umor, zbunjenost, konstipacija i dispneja (6). Mučnina i vrtoglavica javljaju se učestalo i kod mladih i kod starijih osoba, no jače su izražene u dobi iznad 65 godina (4). Većina opisanih nuspojava posljedica su opioidnog djelovanja, a ne inhibicije ponovne pohrane noradrenalina (3).

Interakcije s određenim lijekovima kao što su benzodiazepini, antipsihotici i opioidi mogu povećati rizik od respiracijske depresije. Bolesnici koji uzimaju MAO-inhibitore (monoamino oksidaza) ne bi smjeli uzimati tapentadol kao ni bolesnici koji uzimaju SSRI (selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina), jer može doći do pojave serotoniniskog sindroma (6). Proučavajući MAO u konkomitantnoj upotrebi s tapentadolom zaključeno je da teorijski postoji opasnost razvoja serotoniniskog sindroma zbog djelovanja tapentadola na ponovnu pohranu NA na sinapsama, no nisu nađena izvješća o neželjenim posljedicama ove kombinacije, već se ona ne preporuča na temelju teorijskog poznavanja ovih lijekova (8). Isto tako, na temelju jedne od kliničkih studija zaključeno je da kombinacija tapentadola i SSRI-a osim razvoja serotoniniskog sindroma ne dovodi do pojave novih ili porasta broja postojećih nuspojava tih lijekova (9).

## CILJ

Primarni cilj istraživanja bio je usporediti naša iskustva o učinkovitosti i podnošljivosti tapentadola s iskustvima kolega u svijetu. Sekundarni cilj istraživanja bio je upozoriti na razloge odustajanja od terapije i česte nuspojave koje se javljaju već i na najmanju dozu od dva puta po 50 mg retard oblika tapentadola.

## ISPITANICI I METODE

Istraživanje je retrogradna presječna analiza svih slučajeva primjene tapentadola u ambulanti u razdoblju od 13 mjeseci nakon registracije lijeka na hrvatskom tržištu. U našoj ambulanti najčešće susrećemo bolna stanja kao što su koštano-mišićne boli i maligna bol, a upravo smo takvim ispitanicima uglavnom i uvodili ovaj lijek.

Podatci su prikupljeni iz dnevnih ispisa ambulantnih nalaza dobivenih iz bolničkog računalnog sustava „Sustav prijema pacijenata“ za razdoblje od 1. siječnja 2017. do 1. veljače 2018. U istraživanje smo uključili bolesnike s malignim bolestima te koštano mišićnim bolestima, dok smo isključili bolesnike s komorbiditetima poput kronične opstruktivne bolesti pluća i bolesnike sa srčanim bolestima. Bilježilo se dob, spol, vodeće dijagnoze bolnog stanja, mjeseci provedeni na terapiji tapentadolom, doza lijeka korištena pri zadnjem pregledu, pojava i vrste nuspojava, je li se bolesniku smanjila bol na ljestvici VAS te je li bolesnik nastavio terapiju ili je preporučena promjena doze. Značajnim analgetskim učinkom smatralo se poboljšanje na VAS-u (vizualno-analognu ljestvicu boli) za barem 2 boda. Bilježili smo i posebne napomene kao što su stav primarnog liječnika o propisanoj terapiji, ako je to u nalazu bilo posebno istaknuto.

Rezultati su obrađeni deskriptivnom statističkom analizom te prikazani u tablicama i grafički.

## REZULTATI

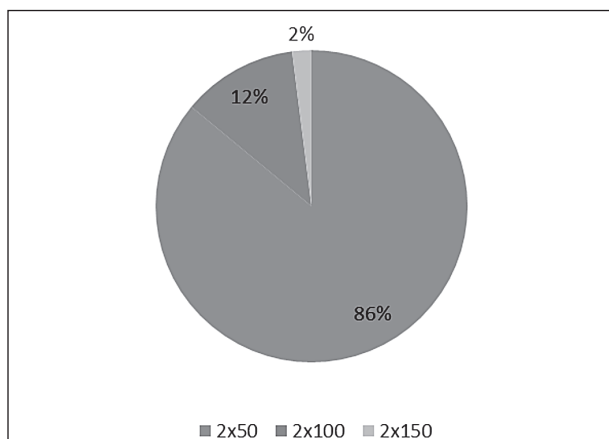
Naše kliničko ispitivanje obuhvatilo je 92 bolesnika, od čega je 21 osoba bila muškog (23 %) i 71 osoba ženskog spola (77 %). Raspon dobi varirao je od 30 do 90 godina s medijanom od 70,5 godina, a interkvartilni raspon kretao se od 60 do 78 godina.

U medicinskim zapisima ispitanika navedeno je ukupno 135 različitih dijagnoza bolnih stanja (v. tablicu 1), pri čemu su pojedini bolesnici istovremeno bolovali od nekoliko bolesti.

Tablica 1. Učestalost bolnih sindroma kod kojih se primjenjuje tapentadol. Pojedini se bolesnici u ambulanti prikazuju s više bolnih sindroma

Dijagnoza	Broj ponavljanja	Postotak (%)
Lumboischialgia/syndroma lumbosacrale	53	39,3
Syndroma cervicobrachiale	14	10,4
Coxarthrosis	7	5,2
Gonarthrosis	6	4,4
Maligna bol	5	3,7
Osteoporosis	4	3,0
Polyneuropathia	4	3,0
Syndroma thoracale	2	1,5
Syndroma canalis carpi	2	1,5
Neuralgija	1	0,7
Herpes zoster	1	0,7
Ostale neuropatske boli	23	17,0
Ostale osteomuskularne boli	13	9,6
<b>Ukupno</b>	<b>135</b>	<b>100</b>

Na najnovijoj prilagodbi doze bolesnicima su propisane dnevne doze od 2 x 50, 2 x 100 i 2 x 150 mg s različitim frekvencijama (v. sl. 1).



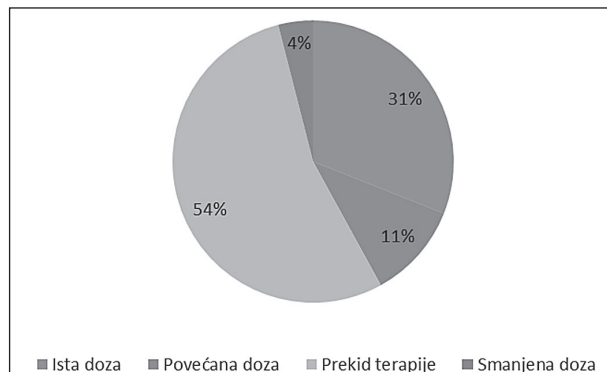
Sl. 1. Dosegnuta doza tapentadola nakon titriranja terapije.

Kod 38 bolesnika tapentadol je tek bio uveden i nije poznat njihov odgovor na terapiju (34 osobe, 37 %) ili su na kontroli prijavili da u dogovoru s LOM-om nisu uzimali lijek (4 osobe, 4,3 %).

Preostalih 54 ispitanika su u promatranom razdoblju imali kontrolni pregled na kojem su opisali svoje iskustvo. Pritom su tapentadol uzimali minimalno 1, maksimalno 10 mjeseci. Medijan trajanja terapije bio je 2 mjeseca, a interkvartilni raspon kretao se od 1 do 4 mjeseca.

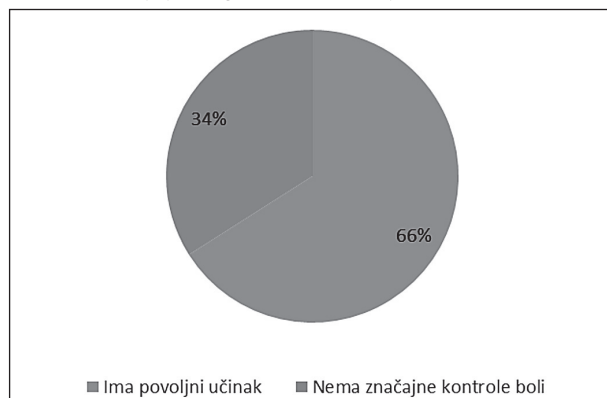
Na temelju smanjenja boli i pojave nuspojava liječnik je na kontroli mogao preporučiti nastavak u istoj dozi (17 puta), povećanje (6 puta), smanjenje (dvaput) ili potpuni prekid terapije (kod 29 ispitanika – 54 %) – relativne frekvencije preporuka liječnika na kontrolnim

pregledima prikazane su u sl. 2. Pogledaju li se razlozi prekida terapije, 20 osoba (37 %) je to učinilo zbog nepodnošljivih nuspojava, 8 (15 %) zbog nedovoljnog kupiranja boli i 1 (2 %) osoba zbog negativnog stava svog primarnog liječnika.



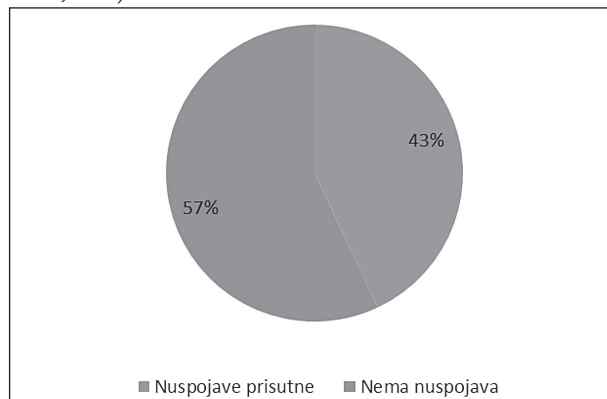
Sl. 2. Titriranje doza tapentadola i profil odgovora na terapiju

Poboljšanje rezultata VAS za 2 ili više boda zabilježeno je na kontrolnom pregledu kod 31 bolesnika, što čini 66 % onih čiji je odgovor na terapiju poznat (sl. 3).



Sl. 3. Učestalost povoljnog djelovanja tapentadola na smanjenje boli

Neželjeni učinak na kontrolnom pregledu zabilježen je u 23 bolesnika (43 % ispitanika s kontrolnim pregledom, sl. 4).



Sl. 4. Učestalost nuspojava na primjenu tapentadola

Neki su bolesnici javljali raznovrsne pojave tako da se radi o ukupno 35 spomenutih nuspojava, a dio se nuspojava među bolesnicima ponavljao (za detalje v. tablicu 2).

Tablica 2. Vrste nuspojave na terapiju tapentadolom

Naziv nuspojave	Broj pojavljivanja	Postotak (%)
Ošamućenost	6	17,1
Mučnina ili povraćanje	5	14,3
Pospanost	3	8,6
Drhtavica; grčevi u nogama; alergije	3 x 2	3 x 5,7
Konstipacija, proljev, nelagoda u želucu, suha usta, svrbež, znojenje; glavobolja, poremećaj sna, vrtoglavica, dvoslike, nesiguran hod, aritmije, problemi s disanjem, stenokardija, anksioznost	15 x 1	15 x 2,9
<b>Ukupno</b>	<b>35</b>	<b>100</b>

## RASPRAVA

Uzorak ispitanika obuhvaćen ovom studijom kretao se u širokom rasponu dobi (30 do 90 godina) uz značajniju zastupljenost ženskog spola (77 %). Bolna stanja za koje je propisivan lijek također su različita, što može biti problem prigodom usporedbe rezultata sa sličnim studijama.

Najčešći bolni sindromi kod kojih smo primjenjivali tapentadol bili su: lumbosakralni sindrom/lumbois-hijalgija (39,3 %), cervikobrahijalni sindrom (10,4 %) i koksartroza (5,2 %, v. tablicu 1). Svi su bolesnici prethodno liječeni zbog kronične boli različitim modalitetima terapije, uključujući medikamentni. Unatoč tome trpili su srednje jaku do jaku bol koja je u velikom broju slučajeva uz nociceptivnu imala i naglašenu neuropatsku komponentu te je odlučeno da im se propiše tapentadol koji je upravo registriran za kroničnu bol tog intenziteta i karaktera. Terapiju smo kod svih bolesnika započeli oprezno najmanjom dozom od 2 x 50 mg koja se tijekom sljedeće kontrole titrirala do doze održavanja. Prema podacima iz literature tapentadol u dozi 100-250 mg/dan djelotvoran je u liječenju jake boli kod osteoartritisa koljena, u liječenju križobolje te boli povezane s dijabetičkom polineuropatijom (10,11). Učinak na neuropatsku bol kao u slučaju dijabetičke polineuropatije tapentadol omogućuje svojim dualnim mehanizmom djelovanja koji potencira silaznu inhibiciju prijenosa boli (12).

U našem istraživanju učestalost povoljnog djelovanja tapentadola na smanjenje boli bila je 66 % (v. sl. 3). Dosadašnja iskustva pokazuju da bolesnici koji su zadovoljni terapijom mogu sigurno koristiti tapentadol i do dvije godine (6,13). Dozu se može titrirati ti-

jekom prvih četiri tjedana terapije (14), a zatim se kod većine bolesnika konstantnom dozom postiže stabilan analgetski učinak bez razvoja značajne tolerancije (15). Naša najveća dosegnuta doza je 2 x 150 mg/dan. No, zbog zbog negativnih iskustava s nuspojavama prigodom povisivanja doze, najveći dio naših bolesnika ostao je na dozi 2 x 50 mg/dan (86 %, v. sl. 1).

Liječnici obiteljske medicine još uvijek se dosta često suzdržavaju od propisivanja opioida za nemalignu kroničnu bol, posebno u populaciji starijih bolesnika. Uzroci tome su strah od nanošenja štete bolesniku nuspojavama, subjektivni karakter boli, neadekvatna edukacija liječnika o opioidima, nepoznavanje pravilnog doziranja opioida, strah od ovisnosti, strah od legalnih sankcija i zabrinutosti da će se lijek zlorabiti. Ponekad sami bolesnici i članovi njihovih obitelji odbijaju započeti terapiju opioidima (16). U našem istraživanju također smo naišli na slučajeve neodobravanja tapentadola od liječnika obiteljske medicine. Ukupno 5 bolesnika na savjet svog primarnog liječnika nisu započeli ili su prekinuli terapiju, iako nisu imali nuspojave (5,4 % ispitanika).

Iz našeg se istraživanja vidi da je 43 % bolesnika prijavilo barem jednu nuspojavu, od kojih su najčešće bile ošamućenost (17,1 %), mučnina i/ili povraćanje (14,3 %) i pospanost (8,6 %, v. tablicu 2). Prema literaturi, oko 80 % bolesnika na uobičajenoj opioidnoj terapiji prijavljuje barem jednu nuspojavu (3), dok prema našim rezultatima tapentadol ipak pokazuje bolji profil tolerancije. Upadljiva je nešto manja incidencija gastrointestinalnih nuspojava nego u drugim istraživanjima gdje je zabilježena mučnina i/ili povraćanje i do 48 % (17). Ošamućenost i pospanost su često prijavljivane subjektivne nuspojave u kategoriji mentalnih funkcija na uobičajenoj opioidnoj terapiji u nekim studijama (18,19), dok je malo istraživanja djelovanja tapentadola na kognitivnu funkciju (20). Za razliku od dosadašnjih istraživanja kod naših ispitanika nismo zabilježili pojavu vrućice, promuklosti ili bolnog i otežanog mokrenja s pojavom hematurije (21). Od nuspojava psihijatrijske etiologije kod naših su bolesnika zabilježeni anksioznost i poremećaj sna, dok se u dosadašnjim provedenim istraživanjima navode i pojave noćnih mora, halucinacija i dezorijentacije (21). Primjećujemo da je svrbež i u naših ispitanika jedna od najčešćih dermatoloških nuspojava. Na razini respiratornog sustava kod naših se bolesnika javljaju samo suhoća usta i dispneja, dok su u drugim studijama navedeni i nazofaringitis i infekcija gornjih dišnih puteva (21). Od kardioloških nuspojava prikazan je slučaj simptomatske tahikardije nakon singularne doze tapentadola (22). Među našim ispitanicima primijećene su pojave srčane aritmije i stenokardije (v. tablicu 2). Nadalje, primijetili smo da velik broj bolesnika (do 54 % onih koji su neko vrijeme uzimali lijek) odustaje od terapije tapentadolom, veći-



nom zbog nuspojava (39 %), a manjim dijelom zbog izostanka terapijskog učinka (15 %). Dio bolesnika (5,4 % ukupnih ispitanika) ne započinje propisanu terapiju ili ju prekida isključivo zbog neodobravanja liječnika obiteljske medicine. S obzirom na visoki postotak odustajanja od terapije smatramo da bi striktnije određivanje indikacije za tapentadol te bolja informiranost bolesnika o mogućim nuspojavama i njihovom prolaznom karakteru u većini slučajeva, kao i bolja edukacija liječnika obiteljske medicine, značajno smanjili postotak bolesnika koji prerano odustaju od terapije tapentadolom. To pogotovo vrijedi u slučajevima, kakvi su i najčešći, kada je njegov učinak na bol povoljan.

## ZAKLJUČAK

Tapentadol je dobar izbor u liječenju jake kronične boli zbog dvaju sinergističkih mehanizama djelovanja u jednoj molekuli koji daju snažan analgetski učinak i u miješanih oblika nociceptivno-neuropatske boli uz relativno dobru podnošljivost. U istraživanju na našoj Klinici postotak pojave povoljnog djelovanja tapentadola na smanjenje boli bio je 66 %, a prisutnost nuspojava kod primjene lijeka zabilježena je u 43 % bolesnika, 54 % bolesnika prekinulo je terapiju, od toga 37 % zbog nuspojava. U usporedbi s drugim opioidima tapentadol ima bolji profil tolerancije. Smatra se da je inhibicija ponovne pohrane noradrenalina osobito korisna u kroničnim bolnim stanjima u kojima se ne može isključiti komponenta neuropatske boli. Funkcionalnost, zdravo stanje i kvaliteta života su također poboljšani terapijom tapentadolom. Profil gastroenterološke podnošljivosti bio je povoljniji u usporedbi s drugim opioidima. Rotacija iz slabo podnošljivih opioida u tapentadol osigurava učinkovito ublažavanje boli u mišićima i kostima u usporedbi s oksikodonom i oksikodonom/naloksonom (23).

## LITERATURA

1. Golubović V. *Suvremeni pristup liječenju mišićno-koštane boli (obrazovni materijal s tečaja)*. Zagreb: Grunenthal, 2011.
2. Fingler M, Braš M. *Neuropatska bol – patofiziologija, dijagnostika i liječenje*, Osijek: Grafika, 2009.
3. Kalso E, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain* 2004; 112: 372-80.
4. Stollenwerk A, Sohns M, Heisig F, Elling C, von Zabern D. Review of Post-Marketing Safety Data on Tapentadol, a Centrally Acting Analgesic. *Adv Ther* 2018; 35(1): 12-30.
5. Langford RM, Knaggs R, Farquhar-Smith P, Dickenson AH. Is tapentadol different from classical opioids? A review of the evidence. *Br J Pain* 2016; 10(4): 217-21.
6. *Palexia retard (tapentadol) [sažetak opisa svojstava lijeka]*. Aachen, DE: Grünenthal GMBH.
7. Terlinden R, Ossig J, Fliegert F, Lange C, Göhler K. Absorption, metabolism, and excretion of <sup>14</sup>C-labeled tapentadol HCl in healthy male subjects. *Eur J Drug Metab Pharmacokin* 2007; 32(3): 163-9.
8. Forrest J. What is the risk of interaction between opioids and monoamine oxidase inhibitors (MAOIs), Medicines Q&As, Specialist Pharmacy Service [elektronički časopis na internetu] 2017. [9 stranica] Dostupno na URL adresi: <https://www.sps.nhs.uk/articles/what-is-the-risk-of-interaction-between-opioids-and-monoamine-oxidase-inhibitors-maois/> Datum pristupa informaciji 19. ožujka 2018.
9. Brett V, Sikes C, Xiang J, Oh C, Biondi D. Post Hoc Analysis of Pooled Safety Data From Eleven Phase 3 Clinical Trials to Identify Potential Pharmacodynamic Drug Interactions Between Tapentadol and SSRIs/SNRIs, ACCP: Virtual Poster Symposium [elektronički zbor postera na internetu] 2012, [2 stranice] Dostupno na URL adresi: <https://accp.confex.com/accp/2012vp/recordingredirect.cgi/id/93>. Datum pristupa informaciji 19. ožujka 2018.
10. Afilalo M, Morlion B. Efficacy of tapentadol ER for managing moderate to severe chronic pain. *Pain Physician* 2013; 16(1): 27-40.
11. Lange B, Kuperwasser B, Okamoto A i sur. Efficacy and safety of tapentadol prolonged release for chronic osteoarthritis pain and low back pain. *Adv Ther* 2010; 27: 381-99. Erratum in: *Adv Ther* 2010; 27: 981.
12. Niesters M, Proto PL, Aarts L i sur. Tapentadol potentiates descending pain inhibition in chronic pain patients with diabetic polyneuropathy. *BJA* 2014; 113: 148-56.
13. Buynak R, Rappaport SA, Rod K i sur. Long-term Safety and Efficacy of Tapentadol Extended Release Following up to 2 Years of Treatment in Patients With Moderate to Severe, Chronic Pain: Results of an Open-label Extension Trial. *Clin Ther* 2015; 37(11): 2420-38.
14. Sánchez Del Águila MJ, Schenk M, Kern KU, Drost T, Steigerwald I. Practical considerations for the use of tapentadol prolonged release for the management of severe chronic pain. *Clin Ther* 2015; 37(1): 94-113.
15. Wild JE, Grond S, Kuperwasser B i sur. Long-term safety and tolerability of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain or osteoarthritis pain. *Pain Pract* 2010; 10: 416-27.
16. Spitz A, Moore AA, Papaleontiou M, Granieri E, Turner BJ, Reid MC. Primary care providers' perspective on prescribing opioids to older adults with chronic non-cancer pain: A qualitative study. *BMC Geriatr* 2011; 11: 35.
17. Vadivelu N, Huang Y, Mirante B i sur. Patient considerations in the use of tapentadol for moderate to severe pain. *Drug Health Patient Saf* 2013; 5: 151-9.
18. Bruera E, Macmillan K, Hanson J, MacDonald RN. The cognitive effects of the administration of narcotic analgesics in patients with cancer pain. *Pain* 1989; 39(1): 13-6.
19. Dublin S, Walker RL, Gray SL i sur. Prescription Opioids and Risk of Dementia or Cognitive Decline: A Prospective Cohort Study. *J Am Ger Soc* 2015; 63(8): 1519-26.
20. Sabatowski R, Scharnagel R, Gyllensvärd A, Steigerwald I. Driving Ability in Patients with Severe Chronic Low Back or Osteoarthritis Knee Pain on Stable Treatment with Tapenta-

- dol Prolonged Release: A Multicenter, Open-label, Phase 3b Trial. *Pain Ther* 2014; 3(1): 17-29.
21. Tapentadol side effects. Drugs.com c2000-2018. [5 ekrana/stranica] Dostupno na URL adresi: <http://www.drugs.com/sfx/tapentadol-side-effects.html/>. Datum pristupa informaciji 10. travnja 2018.
22. Vachhani A, Barvaliya M, Naik V, Tripathi CB. Cardiovascular abnormalities with single dose of tapentadol. *J Postgrad Med* 2014; 60: 189-91.
23. Baron R, Eberhart L, Kern KU i sur. Tapentadol Prolonged Release for Chronic Pain: A Review of Clinical Trials and 5 Years of Routine Clinical Practice Data. *Pain Pract* 2017; 17(5): 678-700.

## SUMMARY

### TAPENTADOL THERAPY IN CHRONIC PAIN MANAGEMENT: OUR EXPERIENCE

S. BERIĆ LEROTIĆ<sup>1,2</sup>, I. ŠKLEBAR<sup>1,2,3,4</sup>, M. KARAMAN ILIĆ<sup>1,2</sup>, I. KOŽUL<sup>1</sup> and M. MILIČEVIĆ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Sveti Duh University Hospital, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Zagreb,*

<sup>2</sup>*Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine, Osijek,* <sup>3</sup>*Catholic University of Croatia, Zagreb and*

<sup>4</sup>*Bjelovar University of Applied Sciences, Bjelovar, Croatia*

Tapentadol is a novel analgesic registered in slow-release form for medium-intensity and intense chronic pain, which targets both the nociceptive and neuropathic component of the pain signal. It utilizes two synergistic mechanisms: MOR – mu opioid receptor agonism and NRI – norepinephrine reuptake inhibition. The goal of this study was to compare the effectiveness of pain management and tolerability of tapentadol in our clinical experience with existing reports from abroad. The study included 92 patients from our pain management clinic who were prescribed slow-release tapentadol in doses of at least 50 mg twice daily. We tracked the effectiveness of pain management recorded using the visual analog scale, as well as the appearance and type of adverse effects. Further directions for dose adjustment or discontinuation of therapy were also recorded. In our experience, 66% of patients reported a satisfactory analgesic effect. The adverse effect rate was 43%; 54% of patients discontinued tapentadol therapy, i.e. 37% due to adverse effects, 15% because of inadequate pain management, and 2% because of a negative attitude of their primary care physician. Our study confirmed the efficacy of pain management with tapentadol. The total adverse effect rate was comparable to reports found in the literature and was lower than with classical opioid therapy. A relatively high therapy discontinuation rate was noted primarily due to adverse effects.

**KEY WORDS:** tapentadol, chronic pain, analgesia, drug effectiveness, adverse effects

# Neuropatska bol u glavobolji

DAVOR JANČULJAK<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinički bolnički centar Osijek, Klinika za neurologiju Osijek i

<sup>2</sup>Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet, Osijek, Hrvatska

Većina neuropatija u području glave javljaju se kao orofacijalne neuralgije, dakle boli u području lica i usne šupljine, a manjim dijelom u dijelu glave gdje se inače pojavljuju glavobolje. Trigeminalna neuralgija rijetko se javlja u području glave supraorbitalno (u oko 4 %). Bol se u trigeminalnoj neuralgiji liječi farmakološki primarno antikonvulzivima (karbamazepinom, okskarbazepinom), miorelaksansom baklofenom, a iznimno neuroleptikom pimozidom. U farmakorezistentnim slučajevima indicirane su kirurške i radiokirurške metode. Diferencijalno-dijagnostički idiopatsku i klasičnu trigeminalnu neuralgiju treba razlikovati od simptomskih neuralgija (postherpetična) i neuropatija u području čela i orbita (posttraumatska, oftalmoplegična) te od primarne idiopatske probadajuće glavobolje i numularne glavobolje. Neke primarne glavobolje mogu se javljati istovremeno s trigeminalnom neuralgijom (*cluster-tic* sindrom, paroksizmalna hemikranija-*tic* sindrom i *hemicrania continua-tic* sindrom). U primarnim glavoboljama, kao što su migrena i glavobolja tenzijskog tipa uz klasičnu nociceptivnu i specifičnu neurogenu bol može nastati neuropatska bol zbog centralne senzitivacije koja se klinički očituje alodinijom i hiperalgezijom. Rana primjena triptana u migrenskom napadaju sprječava pojavu centralne senzitivacije i omogućuje izbjegavanje alodinije. Centralno uzrokovana neuropatska bol u području glave nastaje kao posljedica bolesti i oštećenja u središnjem živčanom sustavu (najčešće moždani udar ili multipla skleroza).

**KLJUČNE RIJEČI:** neuropatska bol, trigeminalna neuralgija, glavobolja

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:** Prof. dr. sc. Davor Jančuljak, dr. med.  
Vijenac I. Mažuranića 1  
31 000 Osijek, Hrvatska  
E-pošta: davjanc@gmail.com

## UVOD

Kada govorimo o neuropatskoj boli u području glave, pod tim ne podrazumijevamo nužno da se ona očituje klinički glavoboljom (cefalalgijom). Naime, po definiciji Međunarodne udruge za glavobolje (IHS) pod glavoboljom se smatra svaka bol u području neurokranija, koja se javlja iznad orbitomeatalne linije i kranio-cervikalnog prijelaza u stražnjem dijelu glave (1). Većina čistih neuropatskih bolnih stanja u području glave javljaju se kao orofacijalne neuralgije, dakle boli u području lica i usne šupljine, a manjim dijelom u dijelu glave gdje se inače pojavljuju glavobolje. U manjem se broju bolesnika neuralgija trigeminalnog živca može javiti kranijalnije - supraorbitalno u području inervacije 1. grane živca (rjeđe kao idiopatska, a češće kao simptomatska - npr. postherpetična), a bol neuralgije okcipitalnog živca može se projicirati u zatiljni dio glave. No, neuralgija nije jedini oblik neuropatske boli u

glavi. Primarne glavobolje mogu dobiti komponente neuropatske boli u svojoj transformaciji od klasične nociceptivne boli. Migrena je tipični primjer složenog mehanizma poremećaja nocicepcijskog sustava, gdje nakon periferne senzitivacije u trigeminovaskularnom sustavu i posljedične neurovaskularne upale ponavljanjem epizodičnih napadaja dolazi do centralne senzitivacije. Ona se očituje elementima neuropatske boli: pojačanim spontanom izbijanjem bolnih podražaja, pojačanom osjetljivošću i na nebolne podražaje, proširenjem receptivne zone za nocicepciju. Klinički se to zamjećuje kao hiperalgezija i transkutana alodinija u području glave, vrata i lica.

Rijetko se centralno uzrokovana neuropatska bol koja nastaje kao posljedica bolesti i oštećenja u središnjem živčanom sustavu (moždani udar ili multipla skleroza) javlja isključivo u području glave, obično je distribuirana u više dijelova tijela.

## TRIGEMINALNA NEURALGIJA I DIJAGNOSTIČKI DIFERENCIJALNE KRATKOTRAJNE CEFALALGIJE

Trigeminalna neuralgija je najčešća neuralgija koja se javlja u području glave i lica. Procjena prevalencije je različita, ovisno o populaciji i dijagnostičkim kriterijima, i iznosi od 0,03 do 0,3 % u općoj populaciji; češće se javlja u žena nego u muškaraca, osobito nakon 40. godine života (2).

Prema patogenezi, u novoj klasifikaciji Međunarodne udruge za glavobolju (IHS), dijeli se na klasičnu, idiopatsku i simptomatsku (1). U klasičnoj trigeminalnoj neuralgiji u području korijena živca postoji kompresija krvne žile (najčešće arterije iz stražnje cirkulacije mozga) koja dovodi do atrofije živca – demijelinizacije, gubitka neurona i poremećaja mikrovaskulature. Ove morfološke promjene dovode do centralne dezinhibicije modulacije boli ili do periferne repetitivne ekotopičke aktivnosti. Bol može biti kratkotrajna paroksizmalna, najčešće u distribuciji II. i III. grane živca iste strane lica. Međutim, vremenom se može razviti i druga komponenta neuropatske boli: konkomitantna kontinuirana bol blažeg intenziteta (pretrigeminalna neuralgija) (3). U novoj klasifikaciji glavobolja IHS idiopatskom trigeminalnom neuralgijom smatra se stanje

kada magnetskom rezonancijom ili elektrofiziološkim pretragama nisu dokazane morfološke promjene u korijenu živca na mjestu kontakta krvne žile i živca (nema neurovaskularne kompresije) (1). Simptomatska trigeminalna neuralgija najčešće je posljedica ekspanzivnog procesa (akustičnog neurinoma, kolesteatoma, meningeoma, osteoma ili angioma) (4). U mlađoj životnoj dobi često je posljedica fokalne demijelinizacije u sklopu multiple skleroze. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike i obvezne neuroslikovne obrade - MR mozga ili CT mozga s posebnim osvrtom na stražnju lubanjsku jamu, angiografskog prikaza krvožilja; u slučaju nemogućnosti izvođenja navedene obrade neurofiziološkim pretragama (*blink* refleks ili inhibitorni refleks masetera) ili ultrazvučnom obradom (transkranijjski dopler) (5). Diferencijalno-dijagnostički treba isključiti druge patološke uzroke sekundarnih glavobolja i bolova u području lica i usne šupljine odgovarajućim pretragama (rendgenogram paranazalnih šupljina, temporomandibularnih zglobova, ortopan i druge). Neuropatski karakter i intenzitet boli treba evaluirati odgovarajućim upitnikom za procjenu neuropatske boli [npr. ljestvica LANSS (6)].

U tablici 1. prikazana su klinička obilježja trigeminalne neuralgije na osnovi koje se postavlja dijagnoza u 3. izdanju Klasifikacije glavobolja IHS (1).

Tablica 1. Dijagnostički kriteriji za trigeminalnu neuralgiju (1)

Barem 3 napadaja jednostrane boli lica koji ispunjavaju kriterije B i C, pojavljuje se u jednoj ili više grana trigeminalnog živca, bez širenja izvan trigeminalne distribucije
A) Bol ima sva sljedeća obilježja: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ponavlja se u paroksizmalnim napadajima koji traju od dijela sekunde do dvije minute</li> <li>• jaki intenzitet</li> <li>• poput električnog strujanja, prostrijela, bodenja ili oštrog kvaliteta</li> </ul>
B) Izazvana je bezbolnim podražajem zahvaćene strane lica
C) Ne može se bolje objasniti dijagnozom u ICHD-3 klasifikaciji glavobolja
<i>Dodatni kriteriji za klasičnu trigeminalnu neuralgiju:</i>
A) Rekurentni paroksizmi jednostrane boli lica koji zadovoljavaju gore navedene kriterije za trigeminalnu neuralgiju, bilo da su potpuno paroksizmalni ili udruženi s konkomitantnom kontinuiranom boli ili gotovo kontinuiranom boli.
B) Dokaz na magnetskoj rezonanciji ili tijekom kirurškog zahvata neurovaskularne kompresije s morfološkim promjenama u korijenu trigeminalnog živca (nije dovoljan običan kontakt krvne žile i živca)
<i>Dodatni kriteriji za simptomatsku trigeminalnu neuralgiju:</i>
A) Rekurentni paroksizmi jednostrane boli lica koji zadovoljavaju gore navedene kriterije za trigeminalnu neuralgiju, bilo da su potpuno paroksizmalni ili udruženi s konkomitantnom kontinuiranom boli ili gotovo kontinuiranom boli.
B) Dokazana uzročna bolest za koju se zna da može uzrokovati ili objasniti neuralgiju (multipla skleroza, ekspanzivna tvorba i drugi uzroci)
C) Ne može se bolje objasniti dijagnozom u ICHD-3 klasifikaciji glavobolja
<i>Dodatni kriteriji za idiopatsku trigeminalnu neuralgiju:</i>
A) Rekurentni paroksizmi jednostrane boli lica koji zadovoljavaju gore navedene kriterije za trigeminalnu neuralgiju, bilo da su potpuno paroksizmalni ili udruženi s konkomitantnom kontinuiranom boli ili gotovo kontinuiranom boli.
B) Nije dokazana klasična ni simptomatska trigeminalna neuralgija ni elektrofiziološkim pretragama ni magnetskom rezonancijom
C) Ne može se bolje objasniti dijagnozom u ICHD-3 klasifikaciji glavobolja
1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38:1-211. ICHD-3 = 3. izdanje Međunarodne klasifikacije glavobolja

Bol se obično izaziva inače bezbolnim podražajima u područjima okidanja (trigger zone): supraorbitalna i infraorbitalna foramina, unutrašnji kut vjeđa, mentalni foramen, kao i na sluznici usne šupljine. Najčešće bol okidaju uobičajene aktivnosti – govor, žvakanje, guta-

nje i doticanje kože i sluznice (npr. kod brijanja i pranja zubi). To onemogućava normalan život bolesniku i dovodi do izbjegavanja navedenih aktivnosti, depresije i sklonosti suicidu.



Postoje dvije vrste neuralgične boli: ponavljajući paroksizmi, gdje između paroksizama boli postoje remisije koje ponekad mogu trajati duže vremena ili između paroksizama postoje stanja kontinuirane atipične boli bez drugog neurološkog deficita.

U području inervacije trigeminusa može se osim neuralgije razviti i tipična kronična neuropatska bol (uz kontinuiranu bol poput pečenja ili pikanja javlja se alodinija i hiperalgezija). Takva bol može biti praćena ispadima osjeta u inervacijskom području trigeminalnog živca, za razliku od trigeminalne neuralgije, a naziva se bolnom trigeminalnom neuropatijom (1).

## LIJEČENJE

U farmakološkom liječenju lijekovi izbora su antikonvulzivi (tablica 2). Oko 70 % do 90 % bolesnika povoljno reagira na karbamazepin u početku bolesti. Taj se učinak gubi, ako se ne povećava doza održavanja, a velik broj bolesnika (do 40 %) odustaje od terapije zbog nuspojava i razvoja tolerancije (7). Lamotrigin, gabapentin, pregabalin, topiramet, levetiracetam također su se pokazali korisnima u liječenju trigeminalne neuralgije. Osim antikonvulziva primjenjuju se miorelaksansi baklofen i tiazandin. Od neuroleptika se preporuča pimozid u farmakorezistentnim slučajevima, osobito ako bolesnik ima psihotičke epizode. Mehanizam djelovanja ovih lijekova je različit, te nije jasan način na koji moduliraju nociceptivni sustav i inhibiraju bol.

Tablica 2. *Medikamentna terapija klasične trigeminalne neuralgije*

Terapijski izbor	Osnovni lijek (raspon d. doze)	Dodatni lijek (raspon d. doze)	Napomena
1. linija	Karbamazepin (200-1200 mg) ili Okskarbazepin (300-1800 mg)	*Baklofen (60-80 mg)	* u kombinaciji s karbamazepinom (500 mg/d) ili samostalno ako je karbamazepin/ okskarbazepin kontraindiciran
2. linija	Lamotrigin (100-400 mg) ili Pimozid (4-12 mg)	**Baklofen (60-80 mg)	** u kombinaciji ako nije primijenjen u 1. liniji
3. linija	Gabapentin (300-1800 mg) ili Pregabalin (150-600 mg) ili Topiramet (100-400 mg) ili Levetiracetam (1000-4000 mg)	Botulin toksin (3,22U/cm <sup>2</sup> )	
Spasonosna akutna terapija	Fenitoin iv (14 mg/kg) jednokratno uklanja bol 1-2 d		Simultano započinjanje peroralne terapije

Modificirano prema (7) Obermann M. Treatment options in trigeminal neuralgia. *Ther Adv Neurol Disord* 2010; 3: 107-15.  
d = dan, dnevna, iv = intravenski, U = jedinica

Unatoč napretku u farmakološkom liječenju, od četvrtine do polovice bolesnika zahtijeva neki oblik kirurškog zahvata radi otklanjanja boli. Suvremene tehnike obuhvaćaju mikrovaskularnu dekompresiju u slučaju identifikacije neurovaskularnog konflikta, a u idiopatskoj trigeminalnoj neuralgiji bez neurovaskularnog konflikta prednost se daje perkutanoj termorizotomiji i perkutanoj balonskoj mikrokompresiji (8).

Radiokirurške metode (gama nož) ne dovode tako brzo do puštanja boli kao konvencionalna kirurgija, a održavanje stanja bez boli je otežano, ako se nakon postupka pojavi neurološki deficit (u 12 % bolesnika dizestezija lica). Postoje pokušaji liječenja botulin toksinom.

## DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA PREMA KRANIJSKIM NEURALGIJAMA I NEUROPATIJAMA FRONTALNOG DIJELA GLAVE

Trigeminalna neuralgija rijetko se javlja u području glave (čela) supraorbitalno u području inervacije I. grane trigeminalnog živca (oko 4 %), a nešto češće istovremeno u području inervacije I. i II. grane istog živca (10 %). U prijašnjoj klasifikaciji glavobolja IHS neuralgija u području terminalnog ogranka supraorbitalnog živca definirana je kao posebni klinički entitet – *supraorbitalna neuralgija*. Supraorbitalna neuralgija bila je u primarnom idiopatskom obliku rijetko obilježena neuropatskom boli, za razliku od sekundarnog posttraumatskog oblika. Bol je bila često izazvana pokretima mišića očne jabučice. Za razliku od trigeminalne neuralgije, bol je često ublažavao triptan što se objašnjavalo učinkom mikrovaskularne dekompresije susjednih arterija u orbiti na živac. Danas se smatra da je supraorbitalna neuralgija ili rjeđa klinička varijanta trigeminalne neuralgije ili diferencijalno-dijagnostički druga primarna glavobolja.

Najčešća simptomatska neuropatija u području inervacije I. grane trigeminalnog živca je *postherpetična neuralgija*. Javlja se u više od 50 % u starijih osoba. Prema definiciji bol perzistira više od 6 mjeseci nakon povlačenja kožnih promjena herpesa zoster. Bol je konstantna i neuropatska sa superponiranim kratkotrajnim bolnim prosijecanjima poput noža i praćena je alodinijom. Rani tretman aciklovirom smanjuje trajanje neuralgije. Simptomsko liječenje obuhvaća uporabu amitriptilina uz antikonvulzive (prvi izbor gabapentin ili pregabalin), kao i lokalnu primjenu kapsaicina. Lokalni transdermalni pripravak lidokaina ima više nuspojava kod primjene na glavi nego na drugim dijelovima tijela. Druga linija liječenja obuhvaća opioidne pripravke.

*Posttraumatska bolna trigeminalna neuropatija* može nastati nakon mehaničke, kemijske, termalne traume ili je uzrokovana zračenjem. Može nastati i nakon neuroablativnih zahvata u trigeminalnom gangliju ili korijena ogranaka.

*Paratrigeminalni okulospmatetički sindrom (Raederov sindrom)* obilježen je konstantnom jednostranom boli u području inervacije prve grane n. trigemini i istostranim Hornerovim sindromom uzrokovan oštećenjem simpatikusa u srednjoj kranijalnoj fosi ili simpatičkog spleta oko istostrane unutarnje karotide.

*Ponavljajuća bolna oftalmoplegička neuropatija (oftalmoplegična migrena)* obilježena je prolaznom ponavljajućom bolnom oftalmoplegijom jednog, dva ili sva tri bulbomotorna živca. Za razliku od Tolosa-Huntovog sindroma nema jasan supstrat u kavernožnom sinusu ili gornjoj orbitalnoj fisuri. Bol nema obilježja migrenske glavobolje, a nekada glavobolja prethodi oftalmoplegiji. U pojedinim slučajevima bol uklanja kraća primjena kortikosteroida.

## DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA PREMA TRIGEMINALNIM AUTONOMNIM CEFALALGIJAMA

Trigeminalna neuralgija može se u istog bolesnika pojavljivati ipsilateralno s trigeminalnim autonomnim cefalalgijama klaster glavoboljom, paroksizmalnim hemikranijama, hemikranijom kontinuum i kratkotrajnim neuralgiformnim napadajima glavobolje s konjunktivalnom injekcijom i suženjem/ostalim autonomnim simptomima (SUNCT/SUNA). Patofiziološki mehanizmi komorbiditeta nisu razjašnjeni. Pri tome su napadaji trigeminalne neuralgije uglavnom jasno odvojeni od napadaja trigeminalnih autonomnih cefalalgija (TAC), a mogu se razlikovati prema duljini i frekvenciji napadaja i pojavi autonomnih simptoma (tablica 3).

Tablica 3. Diferencijalna dijagnoza trigeminalne neuralgije prema kratkotrajnim cefalalgijama

KLINIČKI ENTITET	KLINIČKA OBILJEŽJA											
	Spol (M:Ž)	Prevalencija %	Dob (godine)	Tip boli	Trajanje napadaja	Frekvencija	Lokalizacija	Autonomni simptomi	Precipitira alkohol	Učinak indometacina	Noćno javljanje	Lijek izbora
TRIGEMINALNA NEURALGIJA	1:1,6	0,03-0,3	Iznad 40	Neuralgična	Dio sekunde do 2 minute	Ciklički se povećava	2. i 3. grana n. trigemini	nema	-	-	-	Karbamazepin Oxkarbazepin
TAC												
KLASTER GLAVOBOLJA	3:1	0,1-0,9	20-40	Probadajuća	15 do 180 minuta	1 do 8 /dan u clusteru	Periorbitalna	Ima	++	+/-	++	Kisik, Sumatriptan sc
CPH	1:3	0,02	20-40	Probadajuća	2 do 30 minute	5 i više/dan	Orbitalna, temporalna	Ima	+	++	+	Indometacin
EPH	1:1	0,02	20-40	Probadajuća	2 do 30 minuta	5 i više/dan	Orbitalna, temporalna	Ima	+	++	+	Indometacin
SUNCT/SUNA	1,3:1	Vrlo rijetka	20-50	Neuralgična	5 do 240 sekundi	3 do 200/dan	Orbitalna, temporalna	Ima	+/-	-	-	-
HEMICRANIA CONTINUA	1:1,8	Rijetka	20-30	Stalna	moгуće remisije		Jednostrana polovica	Ima	+	++	+	Indometacin
GLAVOBOLJE												
IDIOPATSKA PROBADAJUĆA	1:1	2	Bilo kada	Neuralgiformna	Nekoliko sekundi	1/godinu do 100/dan	1. grana n. trigemini	nema	-	+	-	Indometacin
HIPNIČKA	1,8:1	rijetka	40-70	Pritiskajuća	30 do 120 minuta	1 do 2/dan	Bifrontalna, medijalna	nema	-	-	++	-

TAC : trigeminalne autonomne cefalalgije, CPH : kronična paroksizmalna hemikranija, EPH: epizodička paroksizmalna hemikranija, SUNCT: kratkotrajni neuralgiformni unilateralni napadaji glavobolje sa konjunktivalnom injekcijom i suženjem, SUNA: kratkotrajni neuralgiformni unilateralni napadaji glavobolje sa drugim autonomnim simptomima, n. – nervi, M – muški, Ž – ženski, sc – supkutano

Takve kombinacije napadaja su posebni klinički entiteti: *sindrom cluster-tic*, *paroksizmalna hemikranija-tic sindrom* i *hemicrania continua-tic sindrom* (9). Javljaju se i u primarnim i sekundarnim oblicima TAC. Trigeminalna neuralgija je češća u području I. grane trigeminalnog živca u sindromu *cluster-tic* i povoljno reagira na medikamentnu terapiju klasične trigeminalne neuralgije. Pri tome se napadaji *cluster* glavobolje liječe uobičajenom akutnom i profilaktičkom terapijom.

Najveći dijagnostički problem je preklapanje SUNCT/

SUNA napadaja s trigeminalnom neuralgijom. Trajanje individualnog napadaja je slično, premda je frekvencija SUNCT-a veća. U nekih bolesnika s trigeminalnom neuralgijom u prvoj grani V. živca opažen je edem vjeđe, a može biti prisutno i suženje. Kao i kod klasične trigeminalne neuralgije, u nekih bolesnika sa SUNCT/SUNA identificiran je neurovaskularni konflikt, koji se može uspješno kirurški liječiti. Različito od simptomatske trigeminalne neuralgije u sekundarnom obliku SUNCT-a česti je uzrok makroadenom hipofize.

Za razliku od drugih TAC u SUNCT/SUNA ne postoji lijek izbora temeljen na znanstvenim dokazima.

Najbolji su rezultati postignuti s primjenom iv. lidokaina, a dobar učinak ima lamotrigin, lijek koji se koristi kao druga linija u liječenju klasične trigeminalne neuralgije.

*Idiopatska probadajuća glavobolja* nije praćena autonomnim simptomima, ali zajedno s dvije TAC – paroksizmalnom hemikranijom i hemikranijom kontinuum, tradicionalno se ubrajala u glavobolje koje kupira indometacin (*indomethacin-responsive headache*). Budući da je bol neuralgiformna, kratko traje i opetovano se javlja u inervacijskom području I. grane n. trigemini može jako nalikovati trigeminalnoj neuralgiji u I. grani nervi trigemini. Zato je potrebno dati bolesnicima indometacin, premda prema novijim istraživanjima 35 % bolesnika ne reagira na indometacin (10).

## CENTRALNA SENZITIZACIJA U PRIMARNIM GLAVOBOLJAMA I CENTRALNA NEUROPATSKA BOL

### *Migrena*

Patogeneza boli u migreni danas se tumači neuronskom hiperekcitabilnošću u descendnom antinociceptivnom putu u CNS-u koja je potaknuta hipersenzitivnošću u trigeminovaskularnom kompleksu. Fenomen centralne senzitivizacije neurona posljedica je učestalih ponavljanih migrenskih napadaja. Pretpostavlja se da perivaskularna neurogena upala, koja je uzrokovana oslobađanjem neuropeptida kao što su supstancija P ili kalcitonin gen povezani peptid (cGRP), senzitivizira kranijalne nociceptore, te smanjuje prag podražaja za aktivnost nociceptora i proširuje njihovo receptivno polje. Nakon toga se aktiviraju i neuroni drugog i trećeg reda. Posljedica toga je hiperalgezija i kutana alodinija. Oko 79 % bolesnika s migrenom navodi da doživljava kutanu alodiniju koja se može odraziti u regije izvan klasične pulzirajuće boli (u vrat, rame i sl.) (11). Rana primjena *triptana*, selektivnih agonista 1B i 1D serotoninских receptora, u migrenskom napadaju sprječava pojavu centralne senzitivizacije, što pojačava analgetski učinak lijeka u napadaju i omogućuje izbjegavanje alodinije.

### *Glavobolja tenzijskog tipa*

U kroničnoj glavobolji tenzijskog tipa podražaji iz perifernih mišićnih nociceptora znatno više doprinose nastanku centralne senzitivizacije od kutanih nociceptora. Prag podražaja za bol je niži u bolesnika s kroničnim oblikom glavobolje nego s epizodičnim oblikom. Čini se da centralna senzitivizacija povisuje prag boli samo u kroničnoj glavobolji tenzijskog tipa s perikranijskom mišićnom osjetljivošću. U centralnoj senzitivizaciji događaju se sljedeći procesi: strukturna reorganizacija sinapsi između A-beta vlakana i nociceptivnih neurona

u stražnjim rogovima leđne moždine; normalno inhibitorne veze postaju stimulatorne za bol i inteziviraju djelovanje A- delta i C vlakana.

Pojačanje nociceptivne stimulacije supraspinalnih struktura izaziva facilitaciju prijenosa boli na razini spinalnih korijenova i nukleusa trigeminalisa i dovodi do pojačane perikranijske mišićne kontrakcije. Za razliku od migrene gdje triptani, selektivni agonisti receptora serotoninina imaju značajnu ulogu u modulaciji boli u centralnom antinociceptivnom putu, u glavobolji tenzijskog tipa bolji učinak imaju neselektivni blokatori pohrane serotoninina (*triciklički antidepressivi*) u odnosu na selektivne blokatore pohrane serotoninina ili triptane (12). Taj se učinak objašnjava proširenim djelovanjem tricikličkih antidepressiva kao inhibitora monoaminooksidaze i djelovanjem na adrenergičke, histaminske i kolinergičke receptore. Amitriptilin pojačava i djelovanje endogenih opoida.

### *Klaster glavobolja*

Nema dokaza da mehanizmi centralne senzitivizacije djeluju u klaster glavobolji slično kao u migreni. Nedavna velika populacijska studija u Nizozemskoj pokazala je da u bolesnika s klaster glavoboljom oko 36 % ima kutanu alodiniju tijekom napadaja koja se smatra posljedicom centralne senzitivizacije (13). Alodinija je češća u žena, kod klastera s početkom u mlađoj životnoj dobi, depresije i nedavnih napadaja; ne ovisi o trajanju napadaja ni o kronicitetu klastera. Prevalencija alodinije je veća u bolesnika s klaster glavoboljom, ako postoji komorbiditet migrene, što ukazuje da postoji vjerojatnost da isti mehanizam centralne senzitivizacije dovodi do alodinije u obje primarne glavobolje (12).

### *Numularna glavobolja*

Numularna glavobolja je rijetka primarna glavobolja okruglog ili ovalnog oblika kovanice, lokalizacije u parijetalnoj regiji jedne polovice glave, rijetko bifokalno ili multifokalno. Kvalitet boli može biti različit: tup, probadajući, oštar - umjerenog do jakog intenziteta. Napadaji se ponavljaju, traju od nekoliko sekundi do danima. Prisutni su simptomi senzitivizacije: hiperestezija ili hipoestezija, te alodinija. Liječi se gabapentinom ili pregabalinom, tricikličkim antidepressivima, a može pomoći i lokalna aplikacija botulin toksina (14).

### *Centralno uzrokovana neuropatska bol u području glave i lica*

Moždani udar, trauma mozga, vaskularne malformacije, tumori, demijelinizacije u talamusu i spinotalamičkom putu uzrokuju žareću bol u području suprotne strane glave i lica praćenu alodinjijom, dizestezijom, hipalgezijom i hiperpatijom. Najbolji terapijski učinak na bol imaju amitriptilin, lamotrigin i gabapentin. Bol može kratkotrajno ublažiti lokalna infiltracija anestezika.

## LITERATURA

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018; 38: 1-211.
2. De Toledo IP, Conti Réus J, Fernandes M i sur. Prevalence of trigeminal neuralgia: A systematic review. J Am Dent Assoc 2016; 147: 570-6.
3. Mitchell PG. Pre-trigeminal neuralgia. Br Dent J 1980; 149: 167-70.
4. Taarnhoj P. Decompression of posterior trigeminal root in trigeminal neuralgia: a 30-year follow-up review. J Neurosurg 1982; 57: 14-7.
5. Bašić Kes V, Zadro Matovina L. Accommodation to Diagnosis of Trigeminal Neuralgia. Acta Clin Croat 2017; 56: 157-61.
6. Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. Pain 2001; 92: 147-57.
7. Obermann M. Treatment options in trigeminal neuralgia. Ther Adv Neurol Disord 2010; 3: 107-15.
8. Broggi G, Ferroli P, Franzini A, Galosi L. The role of surgery in the treatment of typical and atypical facial pain. Neurol Sci. 2005; 26 Suppl 2: 95-100.
9. Woeber C. Tics in TACs: A Step into an Avalanche? Systematic Literature Review and Conclusions. Headache 2017; 57: 1635-47.
10. Ferrante E, Rossi P, Tassorelli C, Lisotto C, Nappi G. Focus on therapy of primary stabbing headache. J Headache Pain 2010; 11: 157-60.
11. Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh, Ransil BJ, Bajwa ZH. An association between migraine and cutaneous allodynia. Ann Neurol 2000; 26 Suppl 2: 95-100.
12. Bendtsen L. Central sensitization in tension-type headache: possible pathophysiological mechanisms. Cephalalgia 2000; 20: 486-508.
13. Wilnrink LA, Louter MA, Teernstra OPM i sur. Allodynia in cluster headache. Pain 2017; 158: 1113-7.
14. Grosberg BM, Solomon S, Lipton RB. Nummular headache. Curr Pain Headache Rep 2007; 11: 310-2.

## SUMMARY

### NEUROPATHIC PAIN IN HEADACHES

D. JANČULJAK<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Osijek University Hospital Centre, Department of Neurology, Osijek and*  
<sup>2</sup>*Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine, Osijek, Croatia*

The most common origin of neuropathic pain in the head are orofacial neuralgias; they appear mostly in the lower facial parts of the head and in the oral cavity, rarely in the upper part of the head as the main location of pain in headache disorders. Only a small proportion (4%) of patients with trigeminal neuralgia have symptoms in the supraorbital region. The first choice of drugs to treat pain in trigeminal neuralgia are anticonvulsants (carbamazepine and oxcarbazepine), followed by muscle relaxants (baclofen) and pimozide (a neuroleptic drug) in most severe cases. In drug resistant cases, either conventional surgery or gamma-knife surgery may be indicated to treat pain. Differential diagnosis has to be made to distinguish both idiopathic and classical trigeminal neuralgia from symptomatic neuralgias (post-herpetic), fronto-orbital neuropathies (post-traumatic, ophthalmoplegic) and primary headaches (idiopathic stabbing headache, nummular headache). In some cases, trigeminal neuralgia may co-occur with primary headaches (syndromes labeled as cluster-tic syndrome, paroxysmal hemicrania-tic syndrome, and hemicrania continua-tic syndrome). Neuropathic pain may be evoked by central sensitization in primary headaches like migraine and tension-type headache causing allodynia and hyperalgesia along with the usual clinical presentation of classical nociceptive and specific neurogenic pain. Early intervention with triptans at the beginning of migraine attack is the best way to prevent central sensitization and avoid allodynia. Central neuropathic pain occurring in the head region is caused by a lesion or dysfunction in the central nervous system (stroke, multiple sclerosis)..

**KEY WORDS:** neuropathic pain, trigeminal neuralgia, headache



# Bol i depresija - psihijatrijski osvrt

JOSIPA IVANUŠIĆ

*Klinički bolnički centar Osijek i Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet, Osijek, Hrvatska*

Bol je iskustvo u koje su uključeni tjelesni, emocionalni i kognitivni procesi. Svaka bol praćena je u određenoj mjeri emocionalnim distresom i strahom, a može biti praćena i poremećenim snom, otežanim kognitivnim funkcioniranjem, anksioznošću, depresivnošću, suicidalnim idejama. Klinička depresija zabilježena je u 50 % pacijenata s kroničnom boli. Kronična bol negativno utječe na osjećaj tjelesnog, emocionalnog i socijalnog blagostanja, kvalitetu života i radnu sposobnost, stvara financijska opterećenja za pojedinca, obitelj, zdravstveni sustav i društvo. Depresija u pacijenata s kroničnom boli negativno doprinosi intenzitetu i trajanju boli, radnom i socijalnom funkcioniranju te ishodima liječenja. S druge strane, zamjetan broj pacijenata s depresijom učestalo se žali na bolne simptome te ti pacijenti pokazuju težu depresiju, slabiji odgovor na liječenje antidepressivima, teže postizanje remisije, češće rane relapse te nižu razinu svakodnevnog funkcioniranja. U ovom radu prikazane su osnovne spoznaje o biološkoj i psihološkoj prirodi povezanosti boli i depresije te farmakološke i nefarmakološke terapijske mogućnosti.

**KLJUČNE RIJEČI:** bol, depresija, psihijatrija, antidepressivi

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:** Josipa Ivanušić, dr. med.  
Klinički bolnički centar Osijek  
Klinika za psihijatriju  
Zavod za integrativnu psihijatriju  
Josipa Huttlera 4  
31 000 Osijek, Hrvatska  
Tel: 385 31 511 783  
E-pošta: josipai1982@gmail.com

## UVODNO O BOLI

Bol je neugodno osjetno i emocionalno iskustvo. Bol dužu od očekivanog ili nama nepoznatog uzroka često pripisujemo obilježjima ličnosti, anksioznosti i depresivnosti (1). Razlikujemo akutnu i kroničnu, organsku i psihogenu, nociceptivnu i neuropatsku bol, a još se posebno navodi upalna i funkcionalna bol. Nociceptivna i upalna bol većinom su akutne. Neuropatska bol može biti akutna (do mjesec dana), subakutna (do 3 mjeseca) i kronična (duža od 3 mjeseca), a obično je kronična. Akutna je bol fiziološki odgovor na akutnu bolest ili ozljedu te početna faza snažne i trajne nocicepcijske kaskade koja u vrlo kratkom vremenu zbog periferne i centralne senzitivacije može prerasti u kroničnu bol (2). Kronična bol perzistira izvan akutne bolesti ili vremena potrebnog za cijeljenje, kontinuirana je ili se vraća u intervalima zbog određenog kroničnog patološkog procesa. Akutna bol ima korisnu, zaštitnu ulogu, jer zbog ozljede, bolesti ili medicinskog postup-

ka upozorava na moguće ili prisutno oštećenje te potiče na izbjegavanje opasnosti i odmor, za kroničnu bol se navodi da je „bez očite biološke vrijednosti“ (3,4). Poštediti od fizičkih napora i čuvanje bolnog područja zbog akutne boli adaptivna su ponašanja, no takvo ponašanje je maladaptivno ako postaje dominantna strategija suočavanja s kroničnom boli i može dovesti do tjelesne onesposobljenosti, smanjenog funkcioniranja te komorbidnih psihičkih poremećaja (1). Svaka bol praćena je emocionalnim distresom i strahom, može poremetiti san i kogniciju. Intenzivna bol trajanja najmanje 6 mjeseci, s patnjom, promjenama u ponašanju, razdražljivošću, umorom, kognitivnim smetnjama, smanjenom seksualnom aktivnošću, poremećajima spavanja, anksioznošću, depresivnošću, suicidalnim idejama, osjećajem beznađa i bespomoćnosti, izbjegavajućim ponašanjem i socijalnim povlačenjem, prema MKB-10 definirana je kao kronični bolni sindrom, a u određenom se broja osoba može postaviti dijagnoza

trajne promjene ličnosti (1). Oko 25 % pacijenata s kroničnom boli razvija kronični bolni sindrom (5). Godišnja prevalencija kronične boli iznosi 37 % u razvijenim zemljama i 41 % u zemljama u razvoju (3). Studija u 15 europskih država i Izraelu utvrdila je prevalenciju umjerene do teške kronične boli 19 %, s narušenom radnom aktivnošću i tjelesnim, emocionalnim i socijalnim blagostanjem te kvalitetom života u većine ispitanika (6). Kronična bol je jedan od najčešćih razloga privremene i trajne radne nesposobnosti (7).

## OSNOVNO O DEPRESIJI

Bol može biti praćena depresivnim simptomima različitog intenziteta i trajanja, a pod pojmom depresija podrazumijevamo poremećaj s više kognitivnih, afektivnih i somatskih simptoma. Incidencija depresije kod pacijenata s boli u rasponu je od 10 % do 100 %, prema nekim izvorima od 1,5 % do 100 %, a u studijama je zabilježena u 50 % pacijenata s kroničnom boli (8,9). U pojedinim područjima svijeta životna prevalencija depresije doseže 17 %, s tim da barem jednu depresivnu epizodu tijekom života razvije 20 % žena i 10 % muškaraca (10). Dva puta veća pojavnost u žena povezuje se s većom biološkom i socijalnom vulnerabilnošću tijekom hormonskih promjena u trudnoći, babinju, menopauzi, različitosti životnih uloga i psihosocijalnih stresora te naučenom bespomoćnošću. Depresija je među vodećim uzrocima smanjenja ili gubitka radne sposobnosti, a smatra se da će do 2030. godine biti vodeći uzrok zdravstvenog opterećenja (10,11). Osnovni simptomi depresije su depresivno raspoloženje i gubitak interesa za ranije aktivnosti i smanjeno doživljavanje ugone (11). Pacijenti opisuju loše, tužno, utučeno ili nesretno raspoloženje, emocionalnu prazninu ili apatiju. Depresivni pacijenti su usporeni pokreta i oskudne mimike, tiho i usporeno govore (psihomotorna inhibicija; može dosegnuti razinu depresivnog stupora s potpunom odsutnošću pokreta i govora) ili ne mogu mirno sjediti ni ležati, jauču, zapomažu (psihomotorna agitacija). Prisutna je bezvoljnost, oslabljeni apetit i libido, učestalo i rano buđenje. Moguća su razmišljanja o smrti, suicidalne ideje, planovi i pripreme te pokušaji. Oko 2/3 depresivnih pacijenata razmišlja o suicidu, a 10 % do 15 % počini suicid (11). Određeni broj depresivnih pacijenata ima povećanu potrebu za hranom pa dobivaju na tjelesnoj težini, povećana potreba za snom očituje se produljenim spavanjem i spavanjem danju, a uz pogoršanje depresivnog raspoloženja uvečer i osjećaj „teških i tromih ekstremiteta“ riječ je o tzv. atipičnoj depresiji (11). Atipične depresivne epizode kod nekih se pacijenata javljaju uglavnom u kasnu jesen ili ranu zimu i traju do proljeća, a nazivaju se sezonskim (11). Depresivni pacijenti iskazuju ideje besperspektivnosti, beznada te manje vrijednosti, a prošlost uglavnom negativno interpretiraju. Katkada je kognitivno i izvršno funkcio-

niranje tako otežano da depresija nalikuje demenciji (tzv. pseudodementni oblik) (11). U slučaju psihotične depresije prisutne su sumanute ideje krivnje, propasti, osiromašenja; hipohondrijske sumanutosti; nihilističke ideje ili ideje proganjanja i utjecaja, halucinacije. Za depresiju karakteriziranu gubitkom zadovoljstva u svim ili gotovo svim aktivnostima, nemogućnošću dobrog osjećanja ni privremeno na ugodne podražaje, buđenjem najmanje 2 sata ranije nego obično, pogoršanjem raspoloženja ujutro, gubitkom tjelesne težine, značajnom psihomotornom inhibicijom ili agitacijom te idejama krivnje, uobičajen je termin melankolija (11). Moguće su promjene srčanog ritma i krvnoga tlaka, cijanoza i hladnoća udova, otežano disanje, suhoća usta i opstipacija, poremećaj menstruacijskog ciklusa te bolovi i parestezije, a katkada su ti simptomi dominantni u kliničkoj slici (tzv. maskirana depresija) (11). Depresivni pacijenti, poglavito starije životne dobi, vrlo često se žale na tjelesne tegobe, oko 70 % ih javlja isključivo i navodi kao glavni razlog odlaska liječniku, a 80 % u PZZ dominantno navodi glavobolju, bol u abdomenu, donjem dijelu leđa ili vratu (11). Depresija je među najčešćim razlozima javljanja u obiteljsku medicinu, a bol je najčešća žalba (12). Prema europskim studijama u općoj populaciji, PZZ, psihijatrijskim klinikama ili klinikama za liječenje boli, prevalencija bolnih simptoma u depresiji kreće se od 15 % do 100 %, a klinički više od 50 % depresivnih javlja bol. Unatoč velikoj učestalosti, bolni simptomi nisu uvršteni u dijagnostičke kriterije depresije. Žalbe na bol otežavaju prepoznavanje depresije, odabir primjerene terapije i suradljivost pacijenta što povećava vjerojatnost lošijeg ishoda depresije (13). Usmjerenost pacijenta i liječnika na bolne simptome, a negiranje ili zanemarivanje afektivnih i kognitivnih simptoma često vodi brojnim dijagnostičkim obradama, a takve „nagrade“ mogu podržavati daljnje „bolno“ ponašanje (14). Uklanjanje bolnih simptoma važno je za postizanje i održavanje remisije depresije jednako kao djelovanje na emocionalne i vegetativne simptome (13).

Diferencijalno-dijagnostički potrebno je isključiti bolesti koje se mogu manifestirati depresivnim simptomima (demencije, cerebrovaskularne bolesti, Parkinsonova bolest, Huntingtonova bolest, Wilsonova bolest, multipla skleroza; tumori mozga, posebno temporalne regije, druge neoplazme; epilepsije, posebno s temporalnim ishodištem; infektivne, endokrine, metaboličke, kardiovaskularne i respiratorne bolesti) te razmotriti radi li se o posljedicama uzimanja određenih lijekova ili psihoaktivnih tvari (11,12). U postavljanju dijagnoze depresije temelj je klinički intervju, a dijagnostički kriteriji sadržani su u MKB-10, u dijelu Klasifikacija mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja. Prema broju odnosno izraženosti simptoma te smanjenju uobičajenih socijalnih i radnih aktivnosti određuje se težina depresije. Ocjenske ljestvice (npr. HAM-D

i MADRS) pomažu u procjeni izraženosti simptoma, praćenju tijeka poremećaja i vrjednovanju terapijskog odgovora, a samoocjenске ljestvice u probiru. Bol se može javiti i u sklopu perzistirajućeg somatoformnog bolnog poremećaja koji, prema MKB-10, definira 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 shvaćaju ključnim uzrocima (1). Uporna bol učestalo se nalazi i u pacijenata koji pate od GAP-a, paničnog poremećaja i agorafobije (14).

## BOL I DEPRESIJA

Povezanost boli i depresije pokušava se objasniti sličnom ili istom patofiziologijom (1). Hipoteza o zajedničkoj biološkoj podlozi temelji se na ulozi serotonina i noradrenalina u regulaciji raspoloženja i modulaciji boli te važnosti dopamina, glutamata, gamaaminoslačne kiseline (GABA), tvari P, BDNF-a i endorfina (endogeni opiodi) u neurobiologiji depresije i boli (1,15). U podlozi depresije i kronične boli mogu biti genske, strukturne ili receptorske promjene serotoninškog sustava, abnormalnosti otvaranja ionskih kanala u mozgu, atrofija hipokampusa, hipertrofija amigdala, redukcija glije u prefrontalnom korteksu, disfunkcija sustava nagrade, disfunkcija HPA osi, pojačana aktivnost proupalnih citokina (1). Bolni signali prenose se spinotalamičkim putovima, u amigdale, hipokampus, ventralni strijatum, inzularni i prefrontalni korteks što su regije uključene i u regulaciju raspoloženja (1). Talamokortikalne strukture odgovorne su za senzorno-diskriminativnu (jačina, kakvoća, spaciotemporalne karakteristike), a talamolimbike za afektivnu komponentu boli s tim da bi prednja inzularna regija mogla imati integrirajuću ulogu (1).

S aspekta kognitivnih modela ističe se važnost katastrofičnog mišljenja koje podrazumijeva pretjeranu zabrinutost i očekivanje negativnih ishoda, a u vezi je s percepcijom nedostatka kontrole nad situacijom (9). Katastrofično mišljenje pojačava iskustvo boli i depresije te onesposobljenost neovisno o tjelesnom oštećenju (8,16). Depresivni pacijenti s kroničnom boli i depresivni pacijenti bez boli pokazuju više kognitivnih distorzija u odnosu na pacijente s boli bez depresije i zdrave osobe (16). Međutim, na primjeru skupine pacijenata koji su patili od kronične boli u donjem dijelu leđa i depresije nađeno je više kognitivnih distorzija nego kod pacijenata koji su patili od depresije bez simptoma boli (15). Pojednim istraživanjima u pacijenata sa samom kroničnom boli kognitivne distorzije nisu nađene (9). Bihevioralni modeli ukazuju da se u pacijenata s kroničnom boli depresija može objasniti utjecajem kronične boli na važna područja funkcio-

niranja (9). Interferiranje kronične boli s funkcioniranjem može biti vidljivo u napuštanju radnog mjesta ili rekreacijskih aktivnosti, ograničenju svakodnevnih aktivnosti u kućanstvu i obitelji sa posljedičnim gubitkom nagrada odnosno pozitivnih potkrepljenja i u konačnici lošijom samoprocjenom (15). Ipak, ne javljaju svi pacijenti s kroničnom boli značajno smanjenje funkcioniranja i zadovoljstva životom, što je kod jednog dijela odraz objektivnog stanja, kod nekih posljedica kompenzacije drugim aktivnostima koje im pružaju nagradu i zadovoljstvo, dok jedan dio pacijenata vjeruje da njihovo funkcioniranje nije promijenjeno (4,9). Jača utjecaj averzivnih događaja, naime aktivnosti koje su prije bile nagrađujuće sada su bolne, praćene neugodom i strahom od boli pa ih pacijent izbjegava i tako ostaje u začaranom krugu smanjene funkcionalnosti, depresivnosti i boli (4). Određene socijalne posljedice ili dobiti koje proizlaze iz kronične boli mogu podržavati depresivna ponašanja i bol. Naglašava se i važnost atribucije bespomoćnosti u razvoju depresije kod pacijenata s kroničnom boli (9). Ispitivanjem tih predisponirajućih čimbenika za depresiju mogli bi se pravovremeno identificirati pacijenti pod rizikom za razvoj depresije i primjenjivati preventivno orijentirani kognitivno-bihevioralni postupci.

Hipoteza o depresiji kao preteči kronične boli temelji se na povećanju osjetljivosti na bol u depresiji. Depresivno raspoloženje povećava vjerojatnost preokupiranosti tijelom i usmjeravanja pažnje na bol, a u laboratorijskim uvjetima indukcija depresivnog raspoloženja rezultira pojavom boli (12). U stvarnosti je početak depresije i kronične boli katkada teško odrediti, a većina studija o tom pitanju je retrospektivna (12). Ipak se pokazuje da depresija često prethodi razvoju kronične boli. Hipoteza po kojoj se kronična bol i depresija javljaju istodobno ide u prilog zajedničkoj psihološkoj i/ili biološkoj podlozi te bi se takva bol mogla shvatiti varijantom depresije (12). I ovdje treba uzeti u obzir da se bol može manifestirati u sklopu depresije zbog smanjenog praga boli (18). Također se depresiju objašnjava sekundarnom, i to psihološkom reakcijom na bol (4). Međutim, ne bi trebalo isključiti biološku razinu odgovora s obzirom da se pacijenti s kroničnom boli nalaze u stanju dugotrajnog stresa koji promjenama u HPA osi može rezultirati depresijom (9). Naime, disfunkcija HPA osi prisutna je u većine depresivnih pacijenata (50 % ima povišenu jutarnju sekreciju kortizola, ostali urednu ili sniženu bazalnu vrijednost kortizola, kod nekih izostaje supresija na deksametazonskom testu) (4,19). Slično kao što životinje u laboratorijskim uvjetima izložene neizbježnom stresu razvijaju simptome „nalik depresiji“, kronična bol kao stanje stresa vjerojatno može inducirati poremećaj funkcije HPA osi praćen bihevioralnim odgovorom (18). U eksperimentalnim modelima takav bihevioralni odgovor „nalik depresiji“ potaknut kroničnim stresom povlači

se na primjenu antidepresiva i dolazi do normalizacije funkcije HPA osi (18). Sve je više dokaza da je depresija češće posljedica kronične boli, a postojanje predispozicije za depresiju povećava vjerojatnost razvoja depresije (18,19).

Kronična bol i depresija u komorbiditetu pokazuju nepovoljniji tijek i lošije ishode liječenja (8). Kronična bol u komorbiditetu s depresijom pokazuje veći intenzitet, dulje trajanje, slabiji odgovor na liječenje, veća oštećenja u radnom i socijalnom funkcioniranju, a slabija kvaliteta života dominantna je u korelaciji s depresijom (7). U studijama se težina depresije na početku praćenja pokazala najjačim neovisnim prediktorom intenziteta boli (7). Kod pacijenata koji boluju od depresije i javljaju bolne simptome zabilježen je slabiji odgovor na standardno liječenje antidepresivima, a broj bolnih simptoma i intenzitet boli u početku povezan je s težom depresijom i većim funkcionalnim ograničenjima odnosno intenzitet boli na početku najsnažniji je prediktor težine depresije (7,13). Više studija pokazalo je povezanost prisutnosti pet bolnih simptoma (bol u abdomenu, leđima, prsima, facijalna bol i glavobolja) s težom depresijom i većim funkcionalnim ograničenjima, učestalom uporabom opioidnih analgetika, više posjeta liječniku, lošijim doživljajem zdravlja i nezaposlenošću (14). Istraživanje u pacijenata koji su se žalili primarno na bolove u leđima, glavobolje i temporomandibularnu bol pokazalo je značajnu povezanost težine depresije i broja dana s bolovima te broja različitih bolnih lokacija na tijelu s to težom depresijom što su bolovi postajali difuzniji (14).

Kronična bol može pobuditi strah i zabrinutost spram intenziteta i neizvjesnosti trajanja te navesti na razmišljanja da je bol znak teške neprepoznate bolesti (4). Brojni pacijenti s kroničnom boli postaju anksiozni, a do 60 % razvija neki od anksioznih poremećaja (7). Pacijenti koji uz kroničnu bol i depresiju pate i od anksioznosti pokazuju još jaču bol, češće žalbe i veće posljedice na svakodnevno funkcioniranje, a intenzitet boli je u korelaciji s težinom anksioznosti (8).

Pacijenti s dugotrajnom kroničnom boli javljaju suicidalne ideje i pokušaje. Rizik za počinjenje suicida 2-3 puta je veći u odnosu na zdrave osobe, sa životnim rizikom 20 % (20). Češći suicidalni pokušaji i izvršenja suicida pacijenata s kroničnom boli povezani su sa depresijom (1).

## **FARMAKOTERAPIJA I NEFARMAKOLOŠKE INTERVENCIJE U PACIJENATA S KRONIČNOM BOLI I DEPRESIJOM**

Farmakološko liječenje što same depresije što same kronične boli područje je daleko šire od teme ovog rada te

će ovdje biti riječ o psihofarmacima koji se primjenjuju kao adjuvantni analgetici i specifična terapija psihijatrijskog komorbiditeta (antidepresivi određenih skupina u liječenju depresije i anksioznosti) te pregabalin u liječenju GAP-a). Spomenimo da su lamotrigin, valproat i karbamazepin koji se primjenjuju u liječenju neuropatske boli u psihijatriji poznati kao afektivni stabilizatori (stabilizatori raspoloženja) u liječenju bipolarnog afektivnog poremećaja. Neophodno je dobro znati farmakodinamiku, farmakokinetiku, potencijalne interakcije i kontraindikacije za svaki lijek jer su, ovisno o prirodi boli i komorbiditetima, moguće kombinacije antidepresiva, antikonvulziva, anksiolitika, hipnotika, opioidnih analgetika i dr. Optimalan odabir farmakoterapije smanjuje moguću polifarmaciju te poboljšava suradljivost u liječenju. Pacijenti s kroničnom boli razvijaju štetnu uporabu i ovisnost o lijekovima češće nego opća populacija (23-41 % pacijenata nasuprot 16,7 % opće populacije) te postoji opasnost predoziranja, veća kod muškaraca, osoba srednje životne dobi i osoba u ruralnim područjima (21). Pod rizikom štetne uporabe i ovisnosti posebno se smatraju pacijenti s ranijom poviješću ovisnosti te pacijenti s komorbidnim psihičkim poremećajima. Poželjno je odabirati lijekove s najmanjom vjerojatnošću razvoja tolerancije te izbjegavati lijekove s potencijalno životno ugrožavajućim učincima u slučaju predoziranja. Osnovni postulat farmakoterapijskog postupka u depresiji jest primjenjivati antidepresive u optimalnoj dozi dovoljno dugo uključujući terapiju održavanja (prevenciju relapsa). Liječenje se obično počinje nižim dozama, prate se ev. nuspojave (obično prisutne na početku, blage i prolazne) i terapijski odgovor, a ovisno o terapijskom odgovoru (izostaje, djelomičan, potpun) i podnošljivosti, dalje se postupa u skladu sa smjericama (povišenje doze lijeka, odabir lijeka s drugim mehanizmom djelovanja, kombinacija dvaju antidepresiva, augmentacija drugim psihofarmakom). Potentnost antidepresiva kao koanalgetika posljedica je inhibicije ponovnog unosa monoamina u SŽS, što dovodi do pojačane aktivnosti silaznih antinociceptivnih puteva (22). Antinociceptivni učinak vjerojatno je posljedica i blokade uzlaznih bolnih signala inhibitornim djelovanjem antidepresiva na glutamat i tvar P (1). U liječenju neuropatske boli među antidepresivima su najučinkovitiji oni s pretežitom noradrenergičkom aktivnošću, dok oni pretežitom serotoninergički (SSRI) nisu učinkoviti u liječenju boli (23). Triciklički antidepresivi te antidepresivi iz skupine SNRI pokazali su se učinkovitim u liječenju neuropatske boli, a TCA i u ne-neuropatskih bolnih sindroma (22,23). Učinkovitost kao koanalgetici te dobru podnošljivost pokazuju i mirtazapin, trazodon i bupropion (22). U liječenju kronične boli antidepresive treba u početku primjenjivati u niskoj dozi, zatim postupno povećavati dozu do postizanja terapijskog učinka ili nepodnošljivih nuspojava, a najmanje je 3 tjedna potrebno da bi se ostvario značajan učinak (24).



Učinak na kroničnu bol barem je djelomice neovisan o učinku na depresiju čemu u prilog ukazuje nastupanje učinka s kraćim razdobljem latencije i u nižim dozama (22). U bolnim stanjima antidepresivi djeluju i kod osoba urednog raspoloženja što također podupire pretpostavke o neovisnom učinku (1).

TCA su neselektivni inhibitori ponovne pohrane monoamina (25). Amitriptilin je inhibitor ponovnog unosa serotonina i noradrenalina, blokator muskarinskih kolinergičkih receptora, H1-histaminskih receptora, alfa1-adrenergičkih receptora i nekoliko tipova serotoninskih receptora, potencira učinak endogenih opioida te može djelovati kao antagonist NMDA receptora (26). Amitriptilin ima antidepresivni, anksiolitički i sedativni učinak. Dokazan je analgetski učinak u dozama od 25 do 150 mg, dok su tradicionalno doze amitriptilina u liječenju depresije od 150 do 300 mg (25). Savjetuje se da u liječenju boli početna doza amitriptilina bude 25 mg, u određenih pacijenata i 10 mg, da se uzima uvečer, jedan sat prije planiranog odlaska na spavanje, a doza se povećava postupno, obično 25 mg/tjedan, dok se ne postigne adekvatan analgetski učinak ili razviju nuspojave (29). Učinak amitriptilina na bol nastupa brži nego u depresiji, pojedini autori navode razdoblje od 1 do 7 dana, a za krajnju procjenu terapijske učinkovitosti potrebna su najmanje 3 tjedna kontinuirane primjene (28). Sedativno djelovanje može mu dati prednost kod pacijenata s teškoćama spavanja. TCA često izazivaju suhoću usta, opstipaciju, retenciju urina, ortostatsku hipotenziju i sedaciju, mogu dovesti do produljenja QT- intervala, a navodi se i iznenadna srčana smrt, posebno u višim dozama, stoga ih se preporučuje izbjegavati kod pacijenata s poremećajima srčanog provođenja (1). Kod slučajnog ili namjernog predoziranja tricikličkim antidepresivima moguć je letalan ishod. TCA su supstrati CYP450 2D6 pa je uz inhibitore izoenzima 2D6 moguće povećanje koncentracije TCA te jači nepoželjni učinci.

Duloksetin, iz skupine SNRI, s potentnom i ujednačenom inhibicijom ponovne pohrane serotonina i noradrenalina te blokiranjem natrijskih kanala pokazuje analgetska svojstva podjednaka antidepresivima u istom rasponu doza (1). Uobičajena terapijska doza duloksetina je 60 mg u depresivnom poremećaju i dijabetičkoj polineuropatiji, iako je učinak na bol prisutan u rasponu od 60 do 120 mg. Kod depresivnih pacijenata s dobrim odgovorom i anamnezom ponavljajućih depresivnih epizoda, može se razmotriti dugotrajno liječenje dozom 60 do 120 mg/dan. Kod generaliziranog anksioznog poremećaja preporučuje se početna doza 30 mg te u slučaju djelomičnog odgovora povećanje na 60 mg, što je uobičajena doza održavanja. Kod komorbiditeta generaliziranog anksioznog i depresivnog poremećaja početna doza duloksetina i doza održavanja su 60 mg, a u slučaju nedostatnog odgovora može se razmotri-

ti povećanje do 90 mg ili 120 mg, ovisno o kliničkom odgovoru i podnošljivosti. Posebno je povoljan učinak duloksetina u starijih osoba s depresijom i boli (22). Učinkovit je u liječenju emocionalnih i tjelesnih simptoma depresije, a u dozi 60 mg siguran je i dobro podnošljiv lijek (1). Najčešća nuspojava je mučnina, ali se javlja rjeđe, ako je liječenje započeto dozom 30 mg/dan u prvom tjednu. Primjena duloksetina u dozi 60 mg/dan rezultira progresivnim ublažavanjem depresivnih i bolnih simptoma u depresiji pri čemu je učinak na bolne simptome izravan, izrazitije u prvom tjednu, ali i neizravan, poboljšanjem depresivnih simptoma, dominantno u kasnijim tjednima liječenja (29). Duloksetin je CYP450 2D6 inhibitor.

Venlafaksin, također dualni antidepresiv, u nižim je dozama potentniji kao inhibitor ponovne pohrane serotonina, a povišenjem doze pojačava se inhibicija ponovne pohrane noradrenalina (1). U višim dozama ima i učinak na dopaminergički sustav (25). Venlafaksin blokira natrijske kanale (22). Ima antidepresivno i anksiolitičko djelovanje te je učinkovit u anksioznim poremećajima i depresiji s komorbidnom anksioznošću (25). Kod nas je odobrena terapijska indikacija depresivni poremećaj, kada se preporučuje početna doza venlafaksina 75 mg podijeljeno u dvije doze po 37,5 mg, a doza se može povećavati, ako je klinički indicirano s obzirom na težinu simptoma i kliničku procjenu rizika nuspojave (najviša ispitivana doza je 375 mg). Preporučuje se najniža učinkovita doza, poglavito u fazi održavanja kada je, u najvećem broju slučajeva, ona jednaka dozi u akutnoj fazi. Oblik s produljenim otpuštanjem omogućuje primjenu jednom na dan i smanjuje nuspojave, a indiciran je za liječenje depresivnog poremećaja, prevenciju relapsa depresivne epizode, liječenje generaliziranog anksioznog poremećaja, socijalne fobije i paničnog poremećaja s agorafobijom ili bez nje. Preporučena početna doza venlafaksina s produljenim oslobađanjem je 75 mg, može se povećati do najviše 375 mg kod depresije, odnosno 225 mg kod anksioznih poremećaja. Studije i klinička iskustva pokazuju učinak venlafaksina na bol u rasponu doza od najmanje 150 mg pa do 225 mg, dok doza od 75 mg nije učinkovita u liječenju boli (1). Kliničke studije pokazale su učinkovitost venlafaksina kod neuropske boli, migrene i fibromialgije (1). Danas se SNRI češće primjenjuju nego TCA zbog bolje podnošljivosti. Kao češće nuspojave navode se mučnina ovisna o dozi lijeka i porast krvnog tlaka odnosno pogoršanje hipertenzije osobito kod viših doza, pa lijek ne bi trebalo preporučivati pacijentima s nereguliranim tlakom (1).

Mirtazapin je noradrenergički i specifični serotoninergički antidepresiv (NaSSa), djeluje antagonistički na presinaptičke alfa2-adrenergičke receptore, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> i 5-HT<sub>3</sub> receptore te stimulira 5-HT<sub>1A</sub> receptore (23). Također blokira histaminske receptore H<sub>1</sub>,

s tim da je u nižim dozama učinak na H1 receptore dominantan posljedica čega su pojačan apetit, porast tjelesne težine i sedacija, dok je u višim dozama taj učinak slabiji (30). Sedativni učinak mirtazapina može biti dobitan za pacijente s kroničnom boli koji imaju poremećeni san (30). Mirtazapin se pokazao kao dobar izbor u pacijenata s karcinomskom boli te pridruženom anksioznošću, depresivnošću i mučninom. Postoje izvješća o povoljnom učinku mirtazapina kod pacijenata s kroničnom tenzijskom glavoboljom i depresijom te kod migrene, klaster glavobolje i boli u donjem dijelu leđa (31). Mirtazapin pokazuje povoljan učinak na bolne simptome depresije. Pokazao se dobro podnošljivim lijekom, s dobrim sigurnosnim profilom. Poluzivot od 20 do 40 sati omogućuje doziranje jednom na dan, prije spavanja.

Kod primjene lijekova sa serotoninergičkim djelovanjem postoji rizik serotoninškog sindroma. Serotoninski sindrom manifestira se dijarejom, nemirom pa i ekstremnom agitacijom, hiperrefleksijom, nestabilnošću autonomnog živčanog sustava, mioklonusima, drhtanjem, rigidnošću mišića, hipertermijom, rijetko i rabdomiolizom, a u najtežim slučajevima mogući su koma i smrt. Liječi se isključivanjem lijekova sa serotoninergičkim djelovanjem te simptomatskim i potpornim mjerama odnosno vitalnim zbrinjavanjem u jedinicama intenzivne skrbi.

Pregabalin je strukturni analog gama-amino-maslačne kiseline. Ima visoki afinitet za alfa2delta podjedinicu naponski ovisnih kalcijevih kanala, i to posebno prekomjerno ekscitiranih neurona. Vezivanjem pregabalina za alfa2delta smanjuje se unos kalcija u neuron i time se smanjuje ekscitacijska neurotransmisija odnosno oslobađanje glutamata i tvari P te postiže anksiolitičko, antikonvulzivno i antinociceptivno djelovanje. Pregabalin je odobren za generalizirani anksiozni poremećaj, epilepsiju i neuropatsku bol. Učinak na psihičke i somatske simptome anksioznosti pojavljuje se već u prvom tjednu pa i četvrtog dana primjene (32,33). Već u prvom tjednu ima povoljan učinak na spavanje, vjerojatno neovisno o anksiolitičkom i antinociceptivnom učinku (34). Isto može biti korisno kod pacijenata s kroničnom boli i poremećenim spavanjem. Pregabalin je dobro podnošljiv lijek, s blagim do umjerenim, vrlo često prolaznim nuspojavama, najčešće vrtoglavicom. Izlučuje se bubrezima nepromijenjen, a dozu je potrebno prilagoditi u pacijenata s bubrežnim oštećenjem. Preporučena početna doza pregabalina je 150 mg na dan, podijeljeno u dvije ili tri doze, a neki kliničari započinju dozom 75 mg uvečer kako bi smanjili vjerojatnost nuspojava, posebice u starijih pacijenata. Nakon 3 do 7 dana doza se može povećati na 300 mg, nakon 2 tjedna na 450 mg, a nakon 3 tjedna do maksimalne doze 600 mg na dan. Krivulja doze i učinka je linearna.

Primjena psiholoških intervencija u liječenju boli temelji se na laboratorijski i klinički dokazanom utjecaju psiholoških čimbenika na doživljaj boli (35). Psihološke intervencije pozitivno utječu na svakodnevnu funkcioniranje i kvalitetu života pacijenata s kroničnom boli, posebno kada su pridružene anksioznost i depresivnost (35). Ciljevi psiholoških intervencija su smanjenje boli i onesposobljenosti povezane s boli, liječenje komorbidnih psihičkih poremećaja, poboljšanje percepcije kontrole i samoučinkovitosti, poticanje zdravih životnih stilova te djelovanje na psihosocijalne čimbenike u vezi s boli kao što su obiteljsko ili radno funkcioniranje (35). Primjena kognitivno-bihevioralnih intervencija u pacijenata s kroničnom boli temelji se na spoznajama o utjecaju kognitivnih i emocionalnih čimbenika na doživljaj boli te bihevioralnom odgovoru na bol uz dokaze naj snažnije učinkovitosti na bol u donjem dijelu leđa, bol kod reumatoidnog artritisa i osteoartritisa (35). Kognitivno-bihevioralne intervencije pokazuju pozitivan učinak na intenzitet boli, depresiju povezanu s kroničnom boli, funkcioniranje i kvalitetu života (35). Kognitivnim tehnikama cilj je modulirati doživljaj boli, utjecati na stavove i očekivanja, a očekivan je i pozitivan učinak na emocije i ponašanja proizašla iz doživljaja boli (35). Kognitivne tehnike se mogu koristiti u pripremi pacijenta na akutnu bol kod invazivne terapije. U neuroslikovnim studijama, na primjenu bolnog podražaja u osoba koje su znale što mogu očekivati jer su već iskusile isto bolno podraživanje nađena je smanjena aktivnost u prednjom cingulatnom korteksu i orbitofrontalnom korteksu, a u osoba koje nisu imale prethodno iskustvo aktivnost je u navedenim moždanim regijama bila povećana (35). Očekivanja mijenjaju fiziološke odgovore povezane s descendnom spinalnom inhibicijom i kortikalnom aktivnošću pa je kod placebo analgezije dokazana aktivacija endorfinskog sustava u moždanim regijama za centralno procesuiranje boli, a kod noceba aktivacija CCK i blokada descendne inhibicije (35). U pacijenata s kroničnom boli može se provoditi identificiranje, evaluacija i modificiranje negativnih misli i vjerovanja, uvježbavanje tehnika distrakcije i imaginacije te vještine rješavanja problema (35).

Psihofiziološki modeli boli podupiru primjenu relaksacijskih tehnika. Pretpostavlja se da bol dovodi do subtilnog povećanja mišićne napetosti koja zatim pojačava bol pa je cilj relaksacije prekinuti taj začarani krug. U većini relaksacijskih tehnika, primjer je progresivna mišićna relaksacija, uvježbava se prepoznavanje i postizanje napetosti i relaksiranosti pojedinih mišićnih skupina (35). Autogeni trening koristi tehniku duboke relaksacije uz elemente hipnoze. Progresivna mišićna relaksacija i autogeni trening smatraju se korisnim kod boli koja je posljedica mišićne napetosti poput određenih glavobolja. Hipnoza je stanje svijesti u kojemu je osoba podložna sugestiji, a cilj je utjecati na vjerovanja

o boli i potaknuti preuzimanje veće kontrole nad boli. Pacijente s kroničnom boli može se podučiti vještini samohipnoze za umanjivanje boli (35). Najviše je istraživana primjena hipnoze u pacijenata s karcinomskom boli, boli vezanom za sindrom iritabilnog crijeva, poremećajima temporomandibularnog zgloba i tenzijskim glavoboljama (35). Hipnozom je moguće smanjiti stres i tjeskobu kod organske, psihogene i funkcionalne boli (36). *Biofeedback* registrira i pomaže kontrolirati fiziološki odgovor organizma na bol u obliku mišićne napetosti, ubrzanog srčanog ritma i frekvencije disanja, povišenog arterijskog tlaka (12). Opisuje se povoljan učinak *biofeedback*-a na tenzijske i migrenske glavobolje te bol u donjem dijelu leđa (36). Brojne studije pokazale su učinkovitost *biofeedback*-a u depresiji (12).

Tjelovježba ima povoljne učinke na kroničnu bol i raspoloženje. Bilježi se manje depresivnih i anksioznih simptoma te manje kognitivnih teškoća u odraslih osoba koje su redovito tjelesno aktivne. Relevantne studije pokazale su obrnuto proporcionalan odnos tjelesne aktivnosti i depresije tako da su osobe koje su učestalo tjelesno aktivne javljale nižu razinu depresije, osobe koje su bile povremeno tjelesno aktivne pokazivale su višu razinu depresije, a najviša razina depresije zabilježena je kod tjelesno neaktivnih (37). Pozitivni učinci na depresivne simptome potvrđeni su u oba spola te u svim dobnim skupinama, posebno kod starijih (37). Neke studije pokazale su da je u osoba s depresivnim simptomima učinak tjelovježbe podjednak učinku farmakoterapije i psihoterapije te jednak učinku kognitivne terapije (37,38). U studiji o učinku aerobne tjelovježbe u depresiji, smanjenje depresivnih simptoma bilo je usporedivo s učincima antidepresiva i veće u odnosu na placebo, a u drugoj studiji se remisija depresivnih simptoma postizala više uz kombiniranu terapiju antidepresivima i tjelovježbom u odnosu na samu aerobnu tjelovježbu (37). Anaerobna tjelovježba također može rezultirati smanjenjem depresivnih simptoma. Animalni modeli pokazuju da je aerobna tjelesna aktivnost praćena porastom razine serotonina u mozgu, noradrenalina u hipokampusu i frontalnom korteksu, endogenih opioida pretežito beta-endorfina u središnjem i perifernom živčanom sustavu. Prema određenim istraživačima, porast razine beta-endorfina veći je kod anaerobnih vježbi (37). Kao posljedica tjelesne aktivnosti opisan je i porast razine BDNF-a u hipokampusu i kaudalnom neokorteksu što poboljšava funkcioniranje serotoninergičkog sustava (39). Tjelesna aktivnost izaziva promjene u HPA osi (38). Povećanje razine monoamina, endorfina i BDNF-a, a smanjenje kortizola zbog redovne tjelovježbe može dovesti do poboljšanja raspoloženja i smanjenja boli pa se preporučuje kao adjuvantna terapija u depresiji (12). Pozitivni učinci ostvaruju se i jačanjem samopouzdanja, razvijanjem osjećaja samoučinkovitosti te interakcijama u grupnim aktivnostima (12,39). Ipak, čini se da

u depresiji individualna i grupna tjelovježba pokazuju jednake učinke (37).

## ZAKLJUČAK

Bol je iskustvo u koje su uključeni tjelesni, emocionalni i kognitivni procesi. Osnovna funkcija boli je zaštita organizma od stvarnog ili potencijalnog oštećenja, ozljede ili bolesti. Bol koja traje duže od očekivanog i narušava kvalitetu života često je pod bitnim utjecajem psihosocijalnih čimbenika. Kronična bol često je praćena depresijom. Osim poznavanja neurobiologije važno je uzeti u obzir crte ličnosti, kognitivne i bihevioralne stilove pojedinca. Katastrofično mišljenje, nedostatak povjerenja u vlastite mogućnosti kontroliranja boli i naučena bespomoćnost predisponiraju razvoj depresije u kroničnoj boli, dodatno potencirano negativnim posljedicama kronične boli na svakodnevno funkcioniranje, međuljudske odnose i radnu aktivnost. Brojni autori ističu da razvoj depresije ovisi o jačini i učestalosti boli, a da će zatim jačina boli ovisiti o težini depresije. Nепреpoznata i neliječena depresija doprinese kronifikaciji i pojačanom doživljaju boli te potencirati pasivne strategije nošenja s boli. Bol se može javiti u sklopu depresije te je u gotovo polovici pacijenata vodeći simptom, a takva je klinička slika teže prepoznatljiva kao depresija. Iz svega navedenog jasno proizlazi potreba za multidisciplinskim pristupom koji uključuje stručnjake različitih specijalnosti (anestezijolog, psihijatar, psiholog) te različite metode i modalitete liječenja. U klinikama i centrima za liječenje boli psihijatar i klinički psiholog dio su tima, uz farmakoterapiju se primjenjuju psihološke intervencije i relaksacijske tehnike, a samo suportivno okruženje također je lječidbeno. Farmakoterapija što boli što depresije provodi se prema smjernicama, a u komorbiditetu mora biti optimalno odabrana kako bi bila što učinkovitija i sigurnija. Amitriptilin, duloksetin i venlafaksin ističu se učinkovitošću kod kronične boli i komorbidne depresije. KBT je učinkovita u liječenju boli i depresije i može pomoći u boljoj adaptaciji kroničnoj boli. Pacijenti koji izbjegnu katastrofično mišljenje spram boli i koji vjeruju da kontroliraju bol pokazivat će bolje funkcioniranje i imati bolju kvalitetu života. Psihoterapija može biti korisna samostalno ili u kombinaciji s antidepresivima. Vježbe disanja, mišićna relaksacija te hipnoza pokazale su se učinkovitima kod komorbiditeta kronične boli i anksioznosti. Za pacijente s depresijom poželjna je tjelesna aktivnost prilagođena bolnom stanju. Cilj je postići smanjenje tegoba, poboljšanje svakodnevnog funkcioniranja i kvalitete života.



## LITERATURA

- Ivanušić J, Harangozo A. Psihološko-psihijatrijski aspekti liječenja boli. *Medicus* 2014; 23(1): 15-22.
- Majerić Kogler V. Akutna bol. *Medicus* 2014; 23(2): 83-92.
- Katz J, Rosenbloom BN, Fashler S. Chronic pain, psychopathology and DSM-5 somatic symptom disorder. *Can J Psychiatry* 2015; 60(4): 160-7.
- Banks SM., Kerns RD. Explaining high rates of depression in chronic pain: a diathesis-stress framework. *Psychol Bull* 1996; 119(1): 95-110.
- Braš M. Psihijatrijski komorbiditet kod bolesnika s neuropatskom boli. U: Fingler M, Braš M, ur. *Neuropatska bol: patofiziologija, dijagnostika i liječenje*. 2. izd. Osijek: Medicinski fakultet, 2009, 73-87.
- 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(4): 287-333.
- Bair MJ, Wu J, Damush TM, Sutherland JM, Kroenke K. Association of depression and anxiety alone and in combination with chronic musculoskeletal pain in primary care patients. *Psychosom Med* 2008; 70(8): 890-7.
- Arnou BA, Hunkele EM, Blasey CM i sur. Comorbid depression, chronic pain, and disability in primary care. *Psychosom Med* 2006; 68(2): 262-8.
- Rudy TE, Kerns RD, Turk DC. Chronic pain and depression: toward a cognitive-behavioral mediation model. *Pain* 1988; 35(2): 129-40.
- Radanović Grgurić Lj. Afektivni poremećaji. U: Filaković P, ur. *Psihijatrija*. Osijek: Medicinski fakultet, 2014, 310-28.
- Ivanušić J, Degmečić D. Klinička slika, dijagnoza i diferencijalna dijagnoza depresivnih poremećaja. *Medix* 2013; 19(106): 139-43.
- Surah A, Baranidharad G, Morley S. Chronic pain and depression. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2014; 14(2): 85-9.
- Bair MJ, Robinson RL, Eckert GJ i sur. Impact of pain on depression treatment response in primary care. *Psychosom Med* 2004; 66(1): 17-22.
- Van Korff M, Simon G. The relationship between pain and depression. *Br J Psychiatry* 1996; 168(Supl 30): 101-8.
- Romano JM, Turner JA. Chronic pain and depression: does the evidence support a relationship? *Psychol Bull* 1985; 97(1): 18-34.
- Sullivan MJ, D'Eon JL. Relation between catastrophizing and depression in chronic pain patients. *J Abnorm Psychol* 1990; 99(3): 260-3.
- Smith TW, O'Keefe JL, Christensen AJ. Cognitive distortion and depression in chronic pain: association with diagnosed disorders. *J Consult Clin Psychol* 1994; 62(1): 195-8.
- Blackburn-Munro G, Blackburn-Munro RE. Chronic pain, chronic stress and depression: coincidence or consequence? *J Neuroendocrinol* 2001; 13(12): 1009-23.
- Fishbain DA, Cutler R, Rosomoff HL, Rosomoff RS. Chronic pain-associated depression: antecedent or consequence of chronic pain? A Review *Clin J Pain* 1997; 13(2): 116-37.
- Maletic V, Demuri B. Chronic pain and depression: Understanding 2 culprits in common. *Curr Psychiatry* 2016; 15(2): 40-4, 52, 54.
- Dersh J, Polatin PB, Gatchel RJ. Chronic pain and psychopathology: research findings and theoretical considerations. *Psychosom Med* 2002; 64(5): 773-86.
- Mika J, Zychowska M, Makuch W, Rojewska E, Przewlocka B. Neuronal and immunological basis of action of antidepressants in chronic pain- clinical and experimental studies. *Pharmacol Rep* 2013; 65: 1611-21.
- Maizels M, McCarberg B. Antidepressants and antiepileptic drugs for chronic non-cancer pain. *Am Fam Physician* 2005; 71(3): 483-90.
- Stauffer JD. Antidepressants and chronic pain. *J Fam Pract* 1987; 25(2): 167-70.
- Folnegović-Šmalc V, Folnegović Grošić P, Henigsberg N i sur. Farmakoterapija depresija. *Medicus* 2004; 13(1): 31-9.
- Bendtsen L, Jensen R. Mirtazapine is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. *Neurology* 2004; 62(10): 1706-11.
- McQuay HJ, Moore A. Antidepressants and chronic pain. *BMJ* 1997; 314(7083): 763-4.
- Ivić D. Uloga pomoćnih analgetika u liječenju bolesnika s kroničnom boli. U: Fingler M, Braš M, ur. *Neuropatska bol: patofiziologija, dijagnostika i liječenje*. 2. izd. Osijek: Medicinski fakultet, 2009, 97-110.
- Haradaa E, Tokuokaa H, Fujikoshib S i sur. Is duloxetine's effect on painful physical symptoms in depression an indirect result of improvement of depressive symptoms? Pooled analyses of three randomized controlled trials. *Pain* 2016; 157(3): 577-84.
- Brannon GE, Stone KD. The use of mirtazapine in a patient with chronic pain. *J Pain Symptom Manage* 1999; 18(5): 382-5.
- Freyenhagen R, Multh-Selbach U, Lipfert P i sur. The effect of mirtazapine in patients with chronic pain and concomitant depression. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(2): 257-64.
- Montgomery SA, Tobias K, Zornberg GL, Kasper S, Pande AC. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 2006; 67(5): 771-82.
- Kasper S, Herman B, Nivoli G i sur. Efficacy of pregabalin and venlafaxine-XR in generalized anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled 8-week trial. *Int Clin Psychopharmacol* 2009; 24: 87-96.
- Holsboer-Trachsler E, Prieto R. Effects of pregabalin on sleep in generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013; 16(4): 925-36.
- Wegener ST, Wolfman J, Haythornthwaite JA. Psychological interventions for chronic pain. U: Benzon HT, Raja SN i sur. *Essentials of pain medicine*. 3. izd. Philadelphia: Elsevier Sanders, 2011, 180-3.
- Baraba R. Centralno procesuiranje bolnoga impulsa. U: Fingler M, Braš M, ur. *Neuropatska bol: patofiziologija, dijagnostika, liječenje*. 2. izd. Osijek: Medicinski fakultet, 2009, 45-52.
- Dinas PC, Koutedakis Y, Flouris AD. Effects of exercise and physical activity on depression. *Ir J Med Sci* 2011; 180(2): 319-25.
- Ströhle A. Physical activity, exercise, depression and anxiety disorders. *J Neural Transm* 2009 ;116(6): 777-84.
- Strawbridge WJ, Deleger S, Roberts RE, Kaplan GA. Physical activity reduces the risk of subsequent depression for older adults. *Am J Epidemiol* 2002; 156(4): 328-34.

## SUMMARY

### PAIN AND DEPRESSION - PSYCHIATRIC REVIEW

J. IVANUŠIĆ

*Josip Juraj Strossmayer University in Osijek, Faculty of Medicine, Osijek, Croatia*

Pain is an experience involving body, emotional and cognitive processes. Every pain is, to a certain extent, accompanied by emotional distress and fear, and may be accompanied by disturbed sleep, impaired cognitive functioning, anxiety, depression, and suicidal ideation. Clinical depression was reported in 50 % of patients with chronic pain, while 25 % of chronic pain patients develop chronic pain syndrome. Chronic pain negatively affects the sense of physical, emotional and social well-being, quality of life and work ability, creates financial burdens for the individual, family, health system and society. In patients with chronic pain, depression has negative effects on pain intensity, duration of pain, occupational and social functioning and the treatment outcomes. A noticeable number of depressed patients often complain of painful symptoms, and these patients show more severe depression, lower rates of response to antidepressants, more difficulties in achieving remission, more frequent early relapses and a lower levels of everyday functioning. This paper presents basic knowledge of the biological and psychological nature of pain and depression and therapy possibilities, pharmacological and nonpharmacological.

**KEY WORDS:** pain, depression, psychiatry, antidepressants





# Oncologic approach to the treatment of cancer-associated pain

ANTONIO JURETIĆ

*University of Zagreb, School of Medicine and Zagreb University Hospital Centre, Department of Oncology, Zagreb, Croatia*

Pain in cancer patients is a symptom especially prevalent in those in advanced or terminal stage of the disease. Pain, especially of chronic type, negatively affects patient quality of life, physical functioning, as well as his/her psychological, social and spiritual well-being. Cancer pain treatment planning and implementation should start with initial comprehensive assessment of the pain. Consequent treatment should be multimodal, encompassing pharmacological and nonpharmacological management options for pain, depending on pain etiology, intensity, location, patient performance status, cancer disease stage and comorbidities. Radiotherapy as a nonpharmacological treatment modality has its role in cancer pain treatment, especially in case of patients with painful localized metastatic bone lesions. Irradiation of these bone metastatic sites can provide effective pain control and decrease the probability of the occurrence of skeletal-related events. In the case of pain associated with primary and metastatic brain tumors (headaches), irradiation is applied on the endocranium (brain). This article provides a brief overview of clinical radiotherapy and palliative radiotherapy indications in cancer patients. Evidence suggests that in palliative treatment indications, low-dose hypofractionated short-course radiotherapy schedules can be as effective as high-dose protracted radiotherapy.

**KEY WORDS:** difficult intubation, prominence of upper incisors, interincisor gap, intubation difficulty scale

**ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:** Professor Antonio Juretić, MD, PhD  
School of Medicine, University of Zagreb  
and Zagreb University Hospital Centre,  
Department of Oncology  
Kišpatičeva 12  
10 000 Zagreb, Croatia  
E-mail: ajuretic@kbc-zagreb.hr

## INTRODUCTION

Pain is one of the more common symptoms of malignant disease. It is an extremely unpleasant and frightening symptom that as a rule manifests in more advanced stages of the disease. Due to the nature and spread of tumor disease (incurability), the pain experienced by oncologic patients is frequently of a chronic type. In such conditions, there is no doubt that pain adversely affects the patient quality of life. Alongside physical pain, patients suffering from a malignant disease can also experience mental (emotional) pain. Consequently, the pain felt by oncologic patients is not only a physical experience but a manifestation of a variety of psychological, social and spiritual elements. That is why the concept of 'total pain' is used. When treating pain, the focus should

not be only on the pain itself (physical pain) but also on the person as a whole. Since all the components of pain must be attended, treating oncologic patients very often requires a multimodal and multidisciplinary approach. Pharmacological treatment of pain, which includes the use of non-opioid analgesics, opioids and other drugs, is the basis of treating pain (1-6). Radiotherapy also has its place in the treatment of pain, for example, pain caused by bone metastases and pain (headaches) associated with primary and metastatic brain tumors. This paper aims to briefly outline the role of radiotherapy in treating cancer pain. Since such clinical situations most often involve patients suffering from incurable diseases, palliative radiotherapy approach is adopted with the aim of alleviating discomfort (pain) and maintaining or improving the quality of life (2, 7-9).

Radiotherapy is a standard cancer treatment modality. It is based on the use of ionizing radiation, most commonly high-energy x-ray beams or high-energy electron beams. Nowadays, radiotherapy is used in the treatment of more than 50% of all patients suffering from a malignant disease. Since the discovery of x-ray in 1895 by Wilhelm Roentgen, this treatment modality has evolved considerably both in technical and clinical terms (8,10-13).

Technically, these beams are most frequently applied in the form of so-called external beam radiotherapy (EBRT) or teletherapy. This means that the beam source is outside the body or at a distance from the treated patient who is lying on the treatment couch. Nowadays, EBRT is administered using linear accelerator as a radiotherapy machine or beam source. In the linear accelerator, high-energy x-ray beams are produced by accelerating a stream of electrons and allowing them to collide with a metal target. High-energy electrons are obtained by removing the target from the stream of accelerated electrons. The resulting high-energy rays or beams are afterwards pointed at a particular part of the body, either the tumor (primary or metastatic tumor) or the tumor bed after the tumor has been surgically removed (adjuvant radiotherapy) (8,10-13).

When x-rays or electrons are passing through the cells, energy is absorbed, which results in ionization of a number of atoms and generation of fast moving electrons and free radicals. The ionization of atoms can alter both the structure and function of cell (macro)molecules. Biologically, the most significant damage at the molecular level is that of deoxyribonucleic acid (DNA) impairments in the form of strand breaks. Since DNA molecules are cell genetic or hereditary material, any damage to them can, unless repaired, block their ability to further divide and proliferate. Cells whose DNA is damaged beyond repair are expected to stop dividing and die. Consequently, the main goal of radiation therapy is to deprive cancer cells of their multiplication potential and eventually kill cancer cells. Radiation therapy can kill cancer cells by a variety of mechanisms, i.e. apoptosis, mitotic catastrophe, necrosis, senescence and autophagy. The SI unit for the absorbed dose of radiation is the gray (Gy), i.e. the energy absorbed *per* unit mass (joules *per* kilogram) (8,10-13).

Although radiation damages both normal cells and cancer cells, the goal of radiation therapy is to maximize the radiation dose to abnormal cancer cells while minimizing exposure to normal cells, which are adjacent to cancer cells or in the path of radiation. Clinical radiotherapy came to be applied in clinical practice as a result of the fact that normal cells are usually able to repair themselves at a faster rate and more effectively than cancer cells. EBRT is normally delivered over

multiple sessions (or fractions), usually as once-daily doses, to exploit the differences in repair and repopulation between tumor cells and normal cells. Radiotherapy can be applied with either curative or palliative intent to relieve the symptoms caused by cancer. Radiotherapy treatment intent thus depends on tumor extent (disease stage), tumor location, patient performance status and comorbidities, availability of modern radiotherapy treatment machines and their technical and software capabilities. It can be used as the sole treatment modality or combined with other treatment modalities, for example, concomitantly or sequentially with chemotherapy and surgery. The concomitant use of chemotherapy with radiotherapy can achieve a better overall response, albeit with an increased number of treatment-related toxicities. In combination with surgery, it can be administered postoperatively as adjuvant, which is a form of radiotherapy with curative intent. It is directed at the operated tumor bed with the aim of reducing the chances of a local tumor relapse as a result of any potentially remaining tumor cells. If administered preoperatively (neoadjuvantly), its aim might be to shrink the tumor and make it operable or easily operable. Also, if preoperative staging indicates that the patient will need adjuvant radiotherapy, neoadjuvant application of radiotherapy can have less side effects and consequently result in better patient compliance. Radiotherapy can also be applied, albeit rarely, intraoperatively (8,10-13).

In clinical radiotherapy, the radiation tolerance of normal tissue and organs surrounding the tumor limits the radiotherapy dose that can be given safely. As the dose is increased, the incidence and severity of normal tissue damage rise. When severe, normal tissue damage can produce life-threatening morbidities. Multiple parameters such as total radiation dose, fraction size, overall treatment time, volume and type of normal tissue to be irradiated, definition of target volume, and quality control of radiotherapy techniques should be taken into account. Reduction of radiotherapy-related toxicity is fundamental to the improvement of clinical results in oncologic patients. The present knowledge of radiation toxicity is derived from conventional and more recent 3-dimensional (3D)-conformal radiotherapy (3D-CRT) data. The QUANTEC project produced data that are currently used to predict the side effects of radiotherapy and the plausibility of evaluated treatment plans. Before being approved, all radiotherapy treatment plans have to be evaluated for the probability of organ-specific radiation toxicity (8,10-13).

Most EBRT is planned using computed tomography (CT) imaging to locate the tumor and provide information on the patient shape and tissue density. As a result of evolving radiation imaging and computer technology, there have been a number of innovations

in radiotherapy practice over the past several decades. Conventional 2-dimensional (2D) treatment simulation has been replaced with CT planning, with volumes delineated according to the International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) report and ICRU supplements. This CT-based planning, as well as the possibility of implementing other imaging methods such as positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) and magnetic resonance imaging (MRI) have enabled more precise target border and volume determination, with the consequence of radiotherapy treatment plans having better tumor dose conformity and sparing the surrounding normal tissue (10-13).

Owing to better delineation of tumor margins and reduced rates of radiation-associated toxicity, the currently standard radiation treatments based on the implementation of these various technical and technological advances in radiation planning and delivery have allowed for the design of clinical studies with radiotherapy dose escalations and modified fractionation schemes. The goal of radiation treatment is to improve clinical outcomes while reducing damage to normal tissue. Newer radiotherapy equipment, techniques and treatment planning software can, owing to better delineation of tumor margins and reduced rates of radiation-associated toxicity, allow tumor dose escalation to improve local control and possibly lead to tumor cure. Advances in radiotherapy techniques were achieved by using functional images for target definition (PET/CT), 4D-computed tomography (CT), intensity modulated radiation therapy (IMRT) techniques with image guidance (image-guided radiation therapy; IGRT), adaptive radiotherapy and stereotactic (ablative) radiation therapy (SRT) (10-13).

Since protons not only have the ability to potentially reduce the dose of radiation applied to normal tissue but are radiobiologically more effective than high-energy x-rays, proton therapy has found its place among the new therapeutic approaches. However, this type of therapy also has its limitations, so the number of radiotherapy centers using this type of machines is relatively small (10-13).

Internal radiation or brachytherapy is delivered from inside the body directly to the tumor site by radioactive sources sealed in catheters or seeds. It is especially used in the routine treatment of gynecologic malignancies (10-13).

## FRACTIONATION

Radiation therapy delivered in a fractionated regimen is based on differing radiobiological properties of can-

cer and various normal tissues. These regimens in general amplify the survival advantage of normal tissue over cancer cells, largely as a result of better sublethal damage repair of radiation damage in normal cells as compared to cancer cells. A typical radiation therapy regimen with curative intent consists of daily fractions of 1.8 to 2.0 Gy given over several weeks. Commonly used doses for conventional fractionation with curative intent radiotherapy with or without chemotherapy range from 60 to 70 Gy with daily fractions of, as has already been mentioned, 1.8 to 2.0 Gy *per* fraction. Postoperative or adjuvant radiotherapy doses range from 50 to 60 Gy, 1.8 to 2.0 Gy *per* fraction (10-13). Palliative radiotherapy treatment aims at alleviating symptoms (for example, pain) and improving the patient quality of life. The stage of the patient's disease or his/her medical condition is such that cure, unfortunately, is not expected. Therefore, in the case of patients with a limited expected survival time, late side effects of radiotherapy are of secondary importance. Another aim is to spare disabled patients and their families and accompanying persons from having to visit too frequently radiotherapy centers when the aim of their treatment is palliative radiotherapy. Consequently, palliative radiotherapy uses much shorter courses of larger fraction size (hypo-fractionation). In terms of the equieffective dose delivered in 2-Gy fractions (EQD2), these palliative doses are below the radical doses with standard size fraction (for example, with 60 Gy dose in 30 fractions, 2 Gy *per* fraction). Examples of palliative radiotherapy doses include 30 Gy in 10 fractions, 20 Gy in 5 fractions or 8 Gy in 1 fraction (2,7,9). The 30 Gy dose in 10 fractions is considered to be biologically equivalent to the dose of 40 Gy or 33 Gy in 2 Gy fractions (EQD2; calculated with the alpha/beta (a/b) ratio of 1 and 10, respectively). The 20 Gy dose in 5 fractions is considered to be biologically equivalent to the dose of 33 Gy or 23 Gy in 2 Gy fractions (EQD2; calculated with the a/b ratio of 1 and 10, respectively). The 8 Gy dose in 1 fraction is considered to be biologically equivalent to the dose of 24 Gy and 12 Gy in 2 Gy fractions (EQD2; calculated with the a/b ratio of 1 and 10, respectively) (14-16).

Figure 1 shows schematic presentation of several fractionation schedules in radiation treatment. Figures 2 and 3 present simple palliative treatment plans with treatment fields.

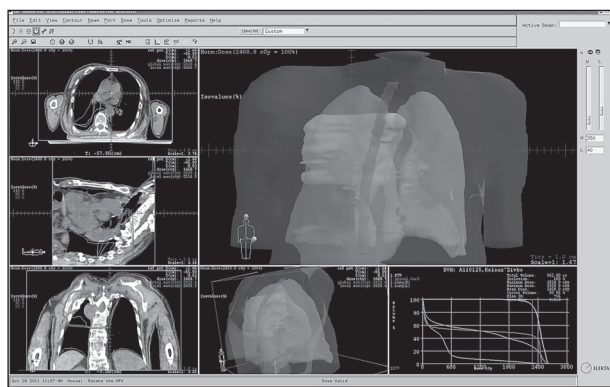
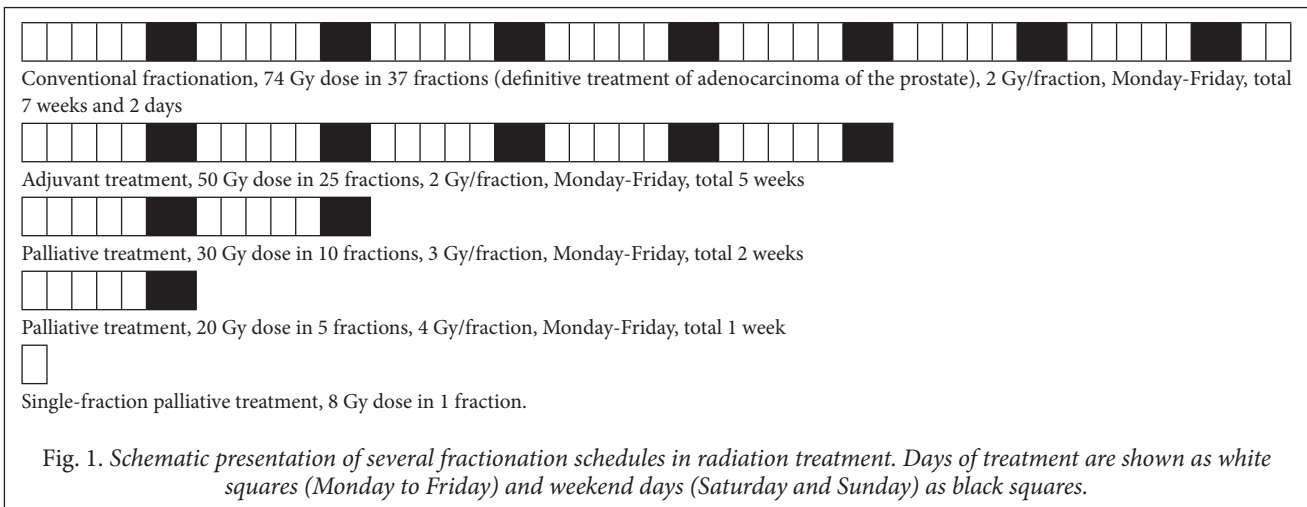


Fig. 2. Radiotherapy treatment plan for a bone metastatic cancer located in the upper thoracic vertebra. Applied dose was 30 Gy in 10 fractions (3 Gy/fraction). It was executed by using two opposite anteroposterior 15 MV photon beams.

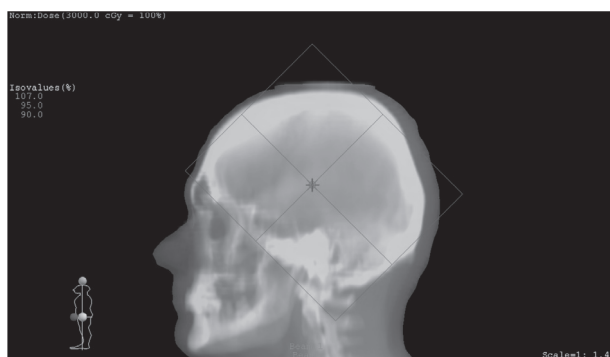


Fig. 3. Treatment field for whole brain irradiation in a patient with multiple brain metastases. Applied dose was 20 Gy in 5 fractions (4 Gy/fraction). It was executed by using two opposite lateral 6 MV photon beams

## PALLIATIVE RADIOTHERAPY INDICATIONS

Palliative radiotherapy rarely improves overall survival. Also, since radiotherapy is a local anti-cancer treatment option, palliative radiotherapy should supplement and not replace holistic palliative care. Palliative radiotherapy is indicated for a relatively wide range of

local symptoms such as pain resulting from bone metastases (the most frequent indication and application in clinical practice), obstructive cancer disease in the mediastinum (superior vena cava syndrome), pain and neurological compromise due to malignant spinal cord compression, symptoms due to brain metastases, alleviation of symptoms due to advanced head and neck and pelvic cancers, tumor compression of surrounding tissue and organs in the head and neck region, abdomen and pelvic region, control of bleeding, pain, and malodor due to skin cancer or skin or subcutaneous skin metastases resulting from other tumors (for example, locoregionally advanced breast cancer) (2,7,9).

Radiotherapy side effects depend on which tissues in cancer vicinity are receiving substantial radiotherapy doses. Since on the basis of tumor anatomical location it is possible to predict side effects, symptomatic therapy for preventive purposes can be administered as early as and concomitantly with radiotherapy. In other situations, it can be applied later on, with the appearance of relatively severe symptoms, if such symptoms appear at all (2,7,9).

## CONCLUSIONS

In conclusion, in the case of oncologic patients with advanced cancer, palliative radiotherapy has a wide range of indications and is aimed at decreasing the intensity of their suffering due to pain and other cancer-related symptoms. In clinical practice, it has proven to be an effective treatment modality for the majority of patients with indications for palliative radiotherapy. In the majority of such patients, the effects of radiotherapy are visible within several weeks of finishing treatment, in some even during treatment. Based on these findings, major oncologic and pain societies have included in their guidelines radiotherapy and palliative radiotherapy (17-19). Also, there are publications of updated results of palliative radiotherapy (20, 21).



## REFERENCES

1. Paice JA, Ferrell B. The management of cancer pain. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 157-82. doi: 10.3322/caac.20112.
2. Portenoy RK. Treatment of cancer pain. *Lancet* 2011; 377: 2236-47. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60236-5.
3. Schmidt BL. The neurobiology of cancer pain. *J Oral Maxillofac Surg* 2015; 73(12 Suppl): S132-5. doi: 10.1016/j.joms.2015.04.045.
4. von Moos R, Costa L, Ripamonti CI, Niepel D, Santini D. Improving quality of life in patients with advanced cancer: targeting metastatic bone pain. *Eur J Cancer* 2017; 71: 80-94. doi: 10.1016/j.ejca.2016.10.021.
5. Portenoy RK, Ahmed E. Cancer pain syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am* 2018; 32: 371-86. doi: 10.1016/j.hoc.2018.01.002.
6. Scarborough BM, Smith CB. Optimal pain management for patients with cancer in the modern era. *CA Cancer J Clin* 2018 Mar 30. doi: 10.3322/caac.21453.
7. Ahmad SS, Duke S, Jena R, Williams MV, Burnet NG. Advances in radiotherapy. *BMJ* 2012; 345: e7765. doi: 10.1136/bmj.e7765.
8. Baskar R, Lee KA, Yeo R, Yeoh KW. Cancer and radiation therapy: current advances and future directions. *Int J Med Sci* 2012; 9: 193-9. doi: 10.7150/ijms.3635.
9. Spencer K, Parrish R, Barton R, Henry A. Palliative radiotherapy. *BMJ* 2018; 360: k821. doi: 10.1136/bmj.k821.
10. Schae D, McBride WH. Opportunities and challenges of radiotherapy for treating cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2015; 12: 527-40. doi: 10.1038/nrclinonc.2015.120.
11. Baumann M, Krause M, Overgaard J *et al.* Radiation oncology in the era of precision medicine. *Nat Rev Cancer* 2016; 16: 234-49. doi: 10.1038/nrc.2016.18.
12. Choi WH, Cho J. Evolving clinical cancer radiotherapy: concerns regarding normal tissue protection and quality assurance. *J Korean Med Sci* 2016; 31 Suppl 1: S75-87. doi: 10.3346/jkms.2016.31.S1.S75.
13. Citrin DE. Recent developments in radiotherapy. *N Engl J Med* 2017; 377: 1065-75. doi: 10.1056/NEJMra1608986.
14. Barton M. Tables of equivalent dose in 2 Gy fractions: a simple application of the linear quadratic formula. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 371-8.
15. Bentzen SM, Dörr W, Gahbauer R *et al.* Bioeffect modeling and equieffective dose concepts in radiation oncology-terminology, quantities and units. *Radiother Oncol* 2012; 105: 266-8. doi: 10.1016/j.radonc.2012.10.006.
16. Fowler J. Bioeffect modeling and equieffective dose concepts in radiation oncology: comments on Bentzen *et al.*'s paper from ICRU in *Radiother Oncol* 2012; 105: 266-8. *Radiother Oncol* 2013; 108: 354. doi: 10.1016/j.radonc.2013.07.009.
17. Persoli M, Juretić A, Lončarić M. Smjernice za liječenje karcinomske boli odraslih. *Bol* 2011; 1: 2-14. Available at URL: [http://www.hdlb.org/wp-content/uploads/2012/01/Bol\\_glasilo\\_br\\_2\\_2011\\_web.pdf](http://www.hdlb.org/wp-content/uploads/2012/01/Bol_glasilo_br_2_2011_web.pdf). Accessed on May 25, 2018. (in Croatian)
18. Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, Berti M, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2012; 23 Suppl 7: vii139-54. doi:10.1093/annonc/mds233.
19. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines). Adult cancer pain. Version 1.2018. NCCN.org (47 pages). Available at URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx#supportive](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#supportive). Accessed on May 25, 2018.
20. Pin Y, Paix A, Le Fèvre C, Antoni D, Blondet C, Noël G. A systematic review of palliative bone radiotherapy based on pain relief and retreatment rates. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018; 123: 132-7. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.01.006.
21. Rich SE, Chow R, Raman S *et al.* Update of the systematic review of palliative radiation therapy fractionation for bone metastases. *Radiother Oncol* 2018; 126: 547-57. doi: 10.1016/j.radonc.2018.01.003.

## SAŽETAK

### ONKOLOŠKI PRISTUP U LIJEČENJU KARCINOMSKE BOLI S NAGLASKOM NA RADIOTERAPIJU

A. JURETIĆ

*Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet i Klinički bolnički centar Zagreb, Zavod za onkologiju, Zagreb, Hrvatska*

U onkoloških bolesnika, naročito onih s uznapredovalim ili terminalnim stadijem bolesti, bol je učestali simptom. Bol kroničnog tipa negativno utječe na kvalitetu života onkoloških bolesnika, njihovo fizičko funkcioniranje te psihološku, socijalnu i duhovnu dobrobit. Planiranje i provedba liječenja trebaju se temeljiti na sveobuhvatnoj procjeni pacijentove boli (kvalitete i kvantitete). Posljedično, liječenje može biti multimodalno i multidisciplinsko ovisno o etiologiji, intenzitetu i lokaciji boli, bolesnikovu izvedbenom statusu, stadiju bolesti i komorbiditetima. Radioterapija kao nefarmakološki terapijski modalitet ima važno mjesto u liječenju onkološke boli, naročito u bolesnika s lokaliziranim koštanim metastazama. Ozračivanjem koštanih sekundarizama moguće je postići kvalitetnu kontrolu boli te smanjiti učestalost neželjenih koštanih događaja. Isto tako, kod boli (glavobolje) uzrokovane primarnim ili sekundarnim moždanim tumorima ozračivanje mozga učinkovit je modalitet liječenja. Cilj je ovoga rada dati kratak prikaz kliničke radioterapije i palijativnih radioterapijskih indikacija. Empirijski rezultati kao i podatci kliničkih studija upućuju na to da u palijativnoj primjeni niskodozna kratkotrajna hipofrakcionirana radioterapija može biti jednako učinkovita kao i standardno frakcionirana visokodozna radioterapija.

**KLJUČNE RIJEČI:** bol, karcinomska bol, radioterapija

# Sigurnost radiofrekvencijske denervacije u liječenju kronične boli - iskustva Kliničkog bolničkog centra Osijek

IVANA HARŠANJI DRENJANČEVIĆ<sup>1,2</sup>, IVAN RADOŠ<sup>1,2</sup>, DARIJA VENŽERA-AZENIĆ<sup>1,2</sup>, MARICA KRISTIĆ<sup>1,2</sup>,  
OZANA KATARINA TOT<sup>1,2</sup>, HRVOJE ČERNOHORSKI<sup>1</sup>, IVAN OMRČEN<sup>1</sup>, DINO BUDROVAC<sup>1,2</sup> i GORDANA KRISTEK<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinički bolnički centar Osijek, Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu i <sup>2</sup>Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet i Katedra za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, Osijek, Hrvatska

Liječenje bolesnika koji pate od kronične boli bilo kojeg uzroka vrlo je zahtjevno i zahtijeva više modalitetni pristup analgeticima, nefarmakološkim metodama (fizikalna terapija i akupunktura), injekcijama lokalnog anestetika i kortikosteroida unutar zglobnih prostora ili u okolinu živaca, a svaki dio ovog pristupa nosi određeni rizik povezan s nuspojavama i komplikacijama. Oralni protuupalni lijekovi pomažu smanjiti bol i upalu, no u određenim skupinama bolesnika su kontraindicirani ili nose veći rizik od nuspojava i komplikacija. Opioidni analgetici mogu biti teško podnošljivi, zbog mučnine ili, u težim slučajevima, povraćanja i opstipacije te bolesnici nerijetko odustaju od tih analgetika. Koanalgetici (antidepresivi i antikonvulzivi) su također lijekovi sa značajnim nuspojavama i većina ih bolesnika teško podnosi i nerado uzima. Nefarmakološke metode liječenja kronične boli su uglavnom vezane uz minimalne ili nikakve komplikacije, no ograničenog su analgetskog učinka. Injekcije lokalnog anestetika i kortikosteroida u zglobne prostore ili epiduralno nose također određene rizike od komplikacija. RF (radiofrekvencijska denervacija, neurotomija, ablacija) u literaturi se opisuje kao minimalno invazivni postupak kojim se u svrhu prekida bolnog signala u mozak na živčanom tkivu stvara toplinska lezija. RF najčešće primjenjujemo u sljedećim kroničnim bolnim stanjima: neuralgija trigeminalnog živca, bolovi u kralježnici uzrokovani degenerativnim upalnim promjenama fasetnih zglobova te artroza zgloba kuka i koljena. Tijekom ovog postupka, kao i tijekom svake druge medicinske intervencije, moguće su komplikacije koje su u literaturi vrlo rijetko opisane. U ovom članku donosimo pregled literature i naša iskustva vezana uz komplikacije RF živaca za najčešće bolne sindrome.

**KLJUČNE RIJEČI:** radiofrekvencijska denervacija, komplikacije, neuralgija trigeminalnog živca, fasetni zglobovi, kronična bol u koljenu

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:** Dr. sc. Ivana Haršanji Drenjančević, dr. med.  
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu  
Klinički bolnički centar Osijek  
Josipa Huttlera 4  
31 000 Osijek, Hrvatska  
Tel: +38531511502; faks: +38531512205  
E-pošta: ihdrenjan@gmail.com

## RADIOFREKVENCIJSKA DENERVACIJA

Liječenje pacijenata koji pate od kronične boli bilo kojeg uzroka vrlo je zahtjevno i nerijetko uključuje više modalitetni pristup. Na raspolaganju su nam analgetici, nefarmakološke metode (fizikalna terapija i akupunk-

tura) u nekim indikacijama te injekcije lokalnog anestetika i kortikosteroida unutar zglobnih prostora ili u okolinu živaca. Svaki dio ovog pristupa nosi određeni rizik povezan s nuspojavama i komplikacijama (1). Radiofrekvencijska denervacija (neurotomija, ablacija) u literaturi se opisuje kao minimalno invazivni postupak

kojim se na živčanom tkivu stvara toplinska lezija, a u svrhu prekida bolnog signala u mozak. Obično se koristi za liječenje kronične boli kod koje konzervativnije metode nisu dovele do zadovoljavajuće analgezije za pacijenta. Radiofrekvencijske struje se primjenjuju pomoću elektrode koja se smješta u blizinu ciljanog živca, obično pod kontrolom fluoroskopa ili ultrazvuka. Kod konvencionalne RF, radiofrekvencijske struje stvaraju toplinu (80-90° C) u okolini živca kako bi se stvorila lezija. Kod hladene RF (engl. *water-cooled radiofrequency*) koristi se temperatura od 60° C za stvaranje lezije, a pulsna radiofrekvencijska neurotomija je modificirana inačica tradicionalnih radiofrekvencijskih postupaka kod koje se u kratkom razdoblju radiofrekvencijska struja primjenjuje na ciljani živac na nižoj temperaturi (ispod 42° C). Takav način "otupi" živac, a ne uzrokuje destrukciju živca (2). Tijekom ovog postupka, kao i tijekom svake druge medicinske intervencije, moguće su komplikacije koje su u literaturi vrlo rijetko opisane. Utjecaj topline na tkivo i ozljede uzrokovane toplinom, kao i klinički učinak koji se očituje smanjenjem boli vrlo su varijabilni.

Radiofrekvencijsku denervaciju u Kliničkom bolničkom centru Osijek najčešće primjenjujemo u liječenju bolesnika s neuralgijom trigeminalnog živca, bolovima u kralježnici koji su uzrokovani degenerativnim upalnim promjenama fazetnih zglobova i bolovima uzrokovanih artrozom zgloba kuka i koljena. U ovom članku donosimo pregled literature i naša iskustva vezana uz komplikacije radiofrekvencijske denervacije živaca koje najčešće koristimo u liječenju kronične boli.

## RADIOFREKVENCIJSKA DENERVACIJA TRIGEMINALNOG GANGLIJA

Trigeminalni ganglij (*ganglion trigeminale*, *ganglion semilunare*, *ganglion Gasseri*) je osjetni ganglij u obliku polumjeseca, smješten u Meckelovoj špilji (*cavum trigeminale*) blizu vrha petroznog dijela temporalne kosti, koje prekriva dura mater iz kojega izlaze tri velika živca usmjerena prema naprijed i lateralno: oftalmički, maksilarni i mandibularni. Medijalno od ganglija je unutrašnja karotidna arterija i stražnji dio kavernoznog sinusa. Ganglij sadrži tijelo prvog neurona osjetnog puta trigeminusa. Motorički korijen prolazi ispred i medijalno senzoričkom korijenu i prolazi ispod ganglija (bez prikopčavanja u njemu) i napušta lubanju kroz foramen ovale i pridružuje se mandibularnom živcu. Ispod ganglija je i nervus petrosus major, a na svojoj medijalnoj strani ganglij prima niti karotidnog pleksusa simpatikusa. Također daje sitne ogranke za *tentorium cerebelli* i duru mater središnje lubanjske jame.

Dijagnostički blok trigeminalnog ganglija se može koristiti kao dio dijagnostičke procjene bolova lica kada

pokušavamo utvrditi podrijetlo boli (somatsko ili simpatičko). Izvodi se prije RF, koja je indicirana kod ublažavanja maligne boli povezane s invazivnim tumorima orbite, maksilarnog sinusa i mandibule, neuralgije trigeminalnog živca, „cluster“ glavobolje rezistentne na liječenje analgeticima kao i boli u očima zbog perzistirajućeg glaukoma. Poznavanje anatomije je ključno prigodom izvođenja ovog bloka zbog potencijalne neželjene punkcije okolnih struktura i komplikacija koje tom prigodom mogu nastati (3).

Vrlo česta komplikacija ovog bloka je hematoma lica i subskleralni hematoma oka zbog velike prokrvljenosti ovog prostora i blizine unutrašnje karotidne i srednje meningalne arterije. Komplikacije krvarenja nisu neuobičajene, a zbog lokalizacije na licu i subskleralnom hematomu vidljive su na prvi pogled, pa svi bolesnici kod kojih izvodimo ove intervencije na trigeminalnom gangliju moraju znati za ovu potencijalnu komplikaciju u svrhu sprječavanja pretjerane anksioznosti u slučaju krvarenja. Pretraživanjem literature opisani su bolesnici s intrakranijskim (4) i subarahnoidnim krvarenjem (5,6) nakon ovog postupka, koji su liječeni konzervativno. Autori u zaključku upozoravaju na obaveznu provjeru koagulacijskih parametara prije izvođenja samog postupka, te njihovu korekciju u slučaju odstupanja od referentnih vrijednosti

Budući da se ganglij nalazi u središnjem živčanom sustavu, prekriven durom mater, male količine lokalnog anestetika ubrizganog u cerebrospinalnu tekućinu mogu dovesti do potpune spinalne anestezije. Zbog toga se preporuča ubrizgavanje malih inkrementnih doza lokalnog anestetika, s razmakom između svake doze da bi se mogao procijeniti učinak prethodnih doza i na vrijeme uočiti potencijalni razvoj ove komplikacije (7).

Zbog mogućeg izazivanja anestezije oftalmoloških grana i posljedične anestezije rožnice, osjetljivost rožnice treba ispitati pamučnom vaticom nakon dijagnostičkog bloka trigeminalnog ganglija lokalnim anestetikom. Ako je prisutna anestezija rožnice, potrebno je koristiti sterilnu oftalmološku mast, a oštećeno oko očistiti sterilnom fiziološkom otopinom kako bi se izbjeglo oštećenje anestezirane rožnice. Ovakvo postupanje se mora nastaviti za svo vrijeme trajanja anestezije rožnice, a ako se pojavi trajna anestezija rožnice, preporuča se konzultacija oftalmologa. U istraživanju Easwera i sur., kojemu je bio cilj procijeniti korist upotrebe fluoroskopa i CT-a za izbjegavanje komplikacija tijekom izvođenja radiofrekvencijske denervacije trigeminalnog ganglija, 2 bolesnika (od uključenih 53) imala su komplikaciju anestezije rožnice i slabost živca abducensa (8).

Disestezija nakon postupka, uključujući anesteziju

dolorozu javlja se u oko 6 % pacijenata nakon neurodestruktivnih postupaka trigeminalnog ganglija. Te disestezije mogu biti blage, poput osjećaja stezanja ili peckanja do jakih bolova koje nazivamo anestezija doloroza. Smatra se da su ti simptomi posljedica nepotpune destrukcije ganglija. Može doći i do ljuštenja kože u tom području (3).

Uz senzorička oštećenja, blokada ili denervacija trigeminalnog ganglija može rezultirati abnormalnom motoričkom funkcijom uključujući i slabost žvačnih mišića uz posljedičnu asimetriju lica. Zheng i sur. su objavili istraživanje kojemu je cilj bio utvrditi učestalost, stupanj i prognozu disfunkcije žvačnih mišića povezanih s ozljedama motornih grana trigeminalnog živca nakon radiofrekvencijske denervacije. Zaključili su da je ovaj postupak učinkovit i siguran, ali nedugo nakon postupka postoji visoki postotak privremene žvačne disfunkcije, koja je reverzibilna unutar jedne godine (9).

Hornerov sindrom također može nastati kao posljedica blokade. Pacijenta treba upozoriti da se sve te komplikacije mogu dogoditi, jer je uz ovaj blok vezano više komplikacija i nuspojava nego uz druge. Opisana je i neočekivana komplikacija rinoreje (10).

Zanimljivo je da se nakon blokade ili radiofrekvencijske denervacije trigeminalnog ganglija može dogoditi pojava herpesa labijalisa, a ponekad i aktivacija herpesa zostera nakon postupka. To se događa kod oko 10 % pacijenata kod kojih se izvode postupci na trigeminalnom gangliju, a pacijente treba upozoriti i na tu mogućnost.

Infekcija je rijetka komplikacija, no kao i kod svake invazivne intervencije postoji potencijalna mogućnost za njen razvoj, posebno kod imunokompromitiranih bolesnika. Rano otkrivanje infekcije ključno je za izbjegavanje potencijalno opasnih posljedica.

Posebno opasna komplikacija je anestezija rožnice nakon postupka, a prepoznavanje ove komplikacije je iznimno važno zbog potencijalno katastrofalne posljedice - gubitka vida (11).

Kanpolat i sur. su 2001. objavili iskustva sa 1600 bolesnika tijekom 25 godina koje su liječili perkutanom radiofrekvencijskom denervacijom i zaključuju da je to visoko-účinkovit minimalno invazivan postupak s niskim postotkom komplikacija (12). Komplikacije koje su ovi autori naveli su: ugašen kornealni refleks-anestezija rožnice (5,7 %), slabost masera i paralizu (4,1 %), disesteziju (1 %), anesteziju dolorozu (0,8 %), keratitis (0,6 %) te prolaznu paralizu trećeg i šestog kranijalnog živca (0,8 %). Trajna paraliza živca abducensa zabilježena je u dva bolesnika, kao i istjecanje cerebrospinal-

ne tekućine, karotidna kavernozna fistula kod jednog bolesnika i aseptični meningitis kod jednog bolesnika.

Unazad 3 godine, u našem Zavodu za liječenje boli učinjena je RF trigeminalnog ganglija kod 8 bolesnika; od toga je jedan bolesnik imao hematoma na licu u području insercije igle, koji se razvio ubrzo nakon izvedenog postupka i spontano se povukao unutar nekoliko sati. Druge komplikacije koje se navode u medicinskoj literaturi i objavljenim člancima u našem centru nisu bile zabilježene, a ova komplikacija je u literaturi i opisana kao najčešća.

## RADIOFREKVENCIJSKA DENERVACIJA FASETNIH ZGLOBOVA ILI MEDIJALNE GRANE SPINALNIH ŽIVACA

Radiofrekvencijska denervacija cervikalnih i lumbalnih fasetnih zglobova ili medijalne grane spinalnih živaca je indicirana za bolesnike koji su imali značajno i kratkotrajno ublaženje boli nakon dijagnostičke blokade lokalnim anestetikom. Indicirana je u liječenju bolnih stanja koja uključuju traumu, prijelom, artritis ili upalu fasetnih zglobova, a klinički se očituju kao bol u vratu (ponekad uz glavobolju), sa širenjem u ramena ili supraklavikularno, te bol u lumbalnom dijelu leđa sa širenjem u kukove, gluteuse, bedra ili ingvinalno bez tipične distribucije po dermatomima. Bol vezana uz promjene na fasetnim u zglobovima može biti povezana sa smanjenim opsegom gibanja (rotacija, stajanje, ili sagibanje prema naprijed) lumbalne kralježnice i grčevima lumbalne paraspinalne muskulature, iako valja naglasiti kako ni jedan klinički test nije potpuno valjan kao prognostički pokazatelj.

Fasetni zglob (mali zglob, apofizealni ili Z-zglob) je sinovijalni zglob koji se nalazi između gornjeg artikularnog nastavka jednog kralješka i donjeg artikularnog nastavka drugog kralješka. Osim atlanto-okcipitalnih i atlantoaksijalnih zglobova, svi ostali fasetni zglobovi kralježnice su pravi zglobovi prekriveni sinovijalnom membranom i zglobnom kapsulom koja je bogato inervirana, što podupire tezu fasetnog zgloba kao potencijalnog izvora bolova. Zbog hiperekstenzije i hiperfleksije, fasetni zglobovi vratne kralježnice su podložni artritičkim promjenama i traumi čije oštećenje može uzrokovati bol nakon rupture kapsule zgloba ili upale sinovijalne ovojnice. Svaki fasetni zglob prima inervaciju iz stražnjih ogranaka (ramusa) dva susjedna spinalna živca, a na svakoj razini stražnji ramus daje medijalnu granu koja zavija oko zgloba pripadajućeg kralješka.

Budući da su kralježnična moždina i izlazišta živčanih korjena, kao i krvnih žila u neposrednoj blizini, poznavanje anatomije ovog područja je neophodno. Blizina vertebralne arterije i visoka prokrvljenost ovog pod-



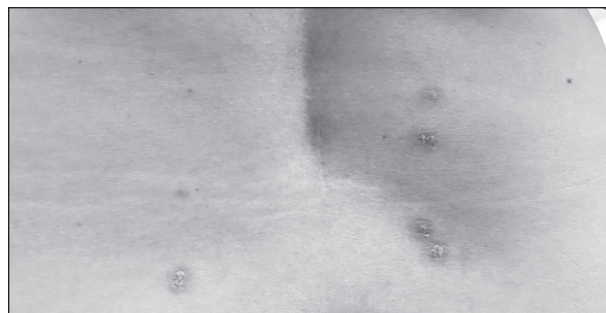
ručja opasnost su za nehotičnu intravaskularnu injekciju lokalnog anestetika ili traumatu krvne žile. Ovo je posebno opasno u vratnom dijelu, jer i male količine lokalnog anestetika mogu izazvati epileptički napadaj zbog neposredne blizine mozga i moždanog debla a ataksija je relativno česta nuspojava zbog apsorpcije lokalnog anestetika u krvotok (13).

Dio bolesnika se žali na prolazno pogoršanje glavobolje i cervikalgije nakon radiofrekvencijske denervacije fasetnih zglobova ili medijalne grane vratne kralježnice što se može ublažiti injekcijom kortikosteroida tijekom ili nakon postupka. Slično, prolazno pogoršanje boli nakon radiofrekvencijske denervacije može se dogoditi i u lumbalnom dijelu, a primjena kortikosteroida se preporuča kao i u vratnom dijelu kralježnice. Nepravilno postavljanje RF igle može dovesti do trajne slabosti donjih ekstremiteta, neuritisa, osobito genitofemoralnog živca i trajnog osjetnog deficita (14).

Retrospektivnim istraživanjem medicinske dokumentacije koja je uključila 92 bolesnika kod kojih je učinjena radiofrekvencijska denervacija lumbalnih fasetnih zglobova, Kornick i sur. zaključili su da je incidencija za pojavu manjih komplikacija 1%. Utvrđeno je šest manjih komplikacija, koje su uključivale: 3 bolesnika s lokaliziranom boli koja je trajala više od 2 tjedna (0,5 %) i 3 bolesnika s boli zbog neuritisa koja je trajala manje od 2 tjedna (0,5%). Nije bilo bolesnika kod kojih su se razvile infekcije ni novi motorni ili senzorni deficiti (15).

Engel i sur. 2016. objavljuju sistematski pregledni članak kojemu je cilj procijeniti učinkovitost i rizike veze uz radiofrekvencijsku denervaciju medijalne grane za fasetne zglobove cervikalne kralježnice. U literaturi su pronašli dvanaest radova u kojima su prijavljeni neželjeni učinci od kojih je većina manja i privremena, te zaključuju da nikakve ozbiljne komplikacije nikada nisu zabilježene. Komplikacije (nuspojave) koje su pronašli u literaturi bile su postproceduralna bol u 98 % bolesnika, promijenjen osjet (od hipoestezije do hiperalgije) u 30 % bolesnika, utrnutost kože kod 47 % bolesnika, vrtoglavicu i ataksiju kod 23 % bolesnika, svrbež kod 9 % bolesnika, neuritis kod 2% bolesnika, a kod jednog bolesnika površnu infekciju koja je uz antibiotsku terapiju izliječena (14). U jednom prikazu slučaja iz 2014. godine, Walega kod jednog bolesnika objavljuje opekline trećega stupnja nakon hladene radiofrekvencijske denervacije medijalne grane za liječenje boli torakalnog sindroma fasetnih zglobova (17).

U Zavodu za liječenje boli KBC-a Osijek od učinjenih 138 postupaka RF denervacije fasetnih zglobova i medijalne grane cervikalnih i lumbalnih živaca, kod jednog bolesnika su zabilježene promjene u obliku crvenila na mjestima uboda u lumbalnom području (sl. 1), koje su se spontano povukle unutar nekoliko dana.



Sl. 1. Promjene u obliku crvenila i svrbeža na mjestima uboda nakon radiofrekvencijske denervacije medijalne grane lumbalnih živaca (fotografirao dr. Ivan Radoš, uz dozvolu bolesnice)

## RADIOFREKVENCIJSKA DENERVACIJA ŽIVACA KOJE INERVIRAJU ZGLOB KOLJENA

Radiofrekvencijska denervacija živaca koji inerviraju koljenski zglob indicirana je za pacijente koji su imali značajno i kratkotrajno ublaženje boli nakon dijagnostičke blokade tih živaca lokalnim anestetikom. Najčešća indikacija je kronična bol u koljenu uzrokovana kroničnim osteoartritisom za pacijente kod kojih nije postignuta zadovoljavajuća razina analgezije farmakološkim i nefarmakološkim metodama liječenja (18,19). Dio pacijenata očekuje kirurško liječenje, a radiofrekvencijska denervacija dio je više modalnog liječenja kronične boli u koljenu do operacije (20). Bolesnici koji trpe bol zbog kroničnog osteoartritisa koljenskog zgloba vrlo često pripadaju starijoj populaciji, a dio njih zbog značajnih komorbiditeta i visokog rizika za operaciju nisu kandidati za kirurško liječenje.

Radiofrekvencijska denervacija genikularnih živaca dovodi do značajnog smanjenja boli i funkcionalnog poboljšanja u skupini starijih bolesnika koji pate od kroničnih bolova u koljenu i može biti učinkovit postupak kod tih bolesnika (21).

Iako je umetanje totalne endoproteze koljena zlatni standard kirurškog liječenja, 15 % do 30 % operiranih bolesnika i dalje doživljava bol i funkcionalno ograničenje (22).

Poznavanje anatomije je ključno kako bi se osigurao uspješan ishod nakon ovog postupka. Franco i suradnici su u svom istraživanju pretražili literaturu o inervaciji prednje kapsule koljenskog zgloba i potom izveli disekciju 8 ljudskih koljena kako bi se identificirala kapsularna inervacija (23). Pregledom literature uočen je nedostatak konsenzusa o broju i podrijetlu grana živaca koji inerviraju prednju kapsulu koljena. Sve disekcije otkrile su sljedećih 6 živaca: superolateralna grana iz vastusa lateralis, superomedijalna grana iz vastusa medijalis, srednja grana iz vastusa intermedius, inferolateralna (rekurentna) grana iz zajedničkog peronealnog živca,

inferomedijalna grana iz nervusa safenusa i lateralna zglobna grana od zajedničkog peronealnog živca. Grane živaca pokazuju varijabilne proksimalne ogranke, ali konstantne distalne točke kontakta s femurom i tibijom. U zaključku navode da inervacija prednje kapsule koljeničnog zgloba slijedi konstantan uzorak koji čini najmanje 3 od tih živaca, a koji su dostupni perkutanoj ablaciji. Pretragom literature vezane uz komplikacije nakon izvođenja ovog postupka, čini se da je ovaj postupak dosta siguran, a da su komplikacije rijetke.

U dvostruko slijepoj randomiziranoj studiji Woo-Jong Choa i sur., koja je obuhvatila 38 bolesnika, kod kojih je nakon učinjene totalne endoproteze koljena zbog perzistirajuće boli jedna skupina bolesnika (n=19) liječena radiofrekventnom denervacijom, ni u jednog bolesnika nakon izvedenog postupka nije bilo komplikacija (24).

U prikazu slučaja McCormicka i sur. opisane su opekline trećega stupnja kod bolesnika nakon primjene radiofrekvencijske denervacije genikularnih živaca (25).

Nakon izvedenog postupka RF denervacije genikularnih živaca kod 88 bolesnika u Zavodu za liječenje boli KBC-a Osijek, kod jednog su bolesnika zabilježene promjene na mjestima uboda u obliku crvenila i svrbeža (sl. 2), koje su se spontano povukle unutar nekoliko dana, te kod jednog bolesnika promjene na koži duž cijele noge poput opekline, koje su se uz konzervativno liječenje povukle unutar mjesec dana.



Sl. 2. Promjene u obliku crvenila i svrbeža na mjestima uboda nakon radiofrekvencijske denervacije genikularnih živaca (fotografirala dr. Marica Kristić, uz dozvolu bolesnice).

## ZAKLJUČAK

Slijedom pretraživanja dostupne medicinske literature o mogućim komplikacijama nakon izvedene radiofrekvencijne denervacije, možemo zaključiti da je ova metoda relativno sigurna, ovisno o mjestu izvođenja i indikaciji kod pojedinog bolnog sindroma. Najčešće komplikacije su, kao što je i očekivano, vezane uz izvođenje radiofrekvencijne denervacije trigeminalnog živca u liječenju neuralgije trigeminalnog živca, zbog samog pristupa i smještaja ciljanog živca. Najmanje opisanih komplikacija vezano je uz radiofrekvencijnu denervaciju medijalne grane cervikalnih i lumbalnih spinalnih živaca, fasetnih zglobova i radiofrekvencijsku denervaciju živaca koji inerviraju koljenski zglob. Iskustva vezana uz komplikacije radiofrekvencijske denervacije Zavoda za liječenje boli KBC-a Osijek značajno se ne razlikuju. Radiofrekvencijska denervacija je sigurna metoda u liječenju kroničnih bolnih sindroma, a uz pažljivo i pravilno izvođenje komplikacije su minimalne.

## LITERATURA

1. Jukić M, Puljak L, Katić M. Smjernice o uporabi opioida za liječenje kronične nekarinomske boli. Dostupno na URL adresi: <http://www.hdlb.org/wp-content/uploads/2014/09/Smjernice-o-uporabi-opioida-za-lijecenje-kronicne-nekarinomske-boli.pdf>. Datum pristupa informaciji: 16. prosinca 2018.
2. Van Zundert J, Sluijter M, van Kleef M. Thermal and pulsed radiofrequency. U: Raj PP, Lou L, Erdine S et al. *Interventional Pain Management: Image-Guided Procedures*. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2008, 56-65.
3. Waldman SD. Gasserian Ganglion Block Radiofrequency Lesioning. U: *Atlas of Interventional Pain Management*, 4th Edition. Philadelphia: WB Saunders, 2014, 36-39.
4. Rath GP, Dash HH, Bithal PK, Goyal V. Intracranial hemorrhage after percutaneous radiofrequency trigeminal rhizotomy. *Pain Pract* 2009; 9: 82-4.
5. Savas A, Sayin M. Subarachnoid bleeding into the superior cerebellopontine cistern after radiofrequency trigeminal rhizotomy: case report. *Acta Neurochir* 2010; 152: 561.
6. Madhusudan Reddy KR, Arivazhagan A, Chandramouli BA, Umamaheswara Rao GS. Multiple cranial nerve palsies following radiofrequency ablation for trigeminal neuralgia. *Br J Neurosurg* 2008; 22: 781-3.
7. Sriganesh K, Ranjan M, Ventataramaiah S, Somanna S. Transient brainstem anaesthesia following a diagnostic block for trigeminal neuralgia. *Pain Physician* 2014; 17: 239-40.
8. Easwer HV, Chatterjee N, Thomas A, Santhosh K, Raman KT, Sridhar R. Usefulness of flat detector CT (FD-CT) with biplane fluoroscopy for complication avoidance during radiofrequency thermal rhizotomy for trigeminal neuralgia. *J Neurointerv Surg* 2016; 8: 830-3.
9. Zheng S, Wu B, Zhao Y i sur. Masticatory Muscles Dysfunction after CT-guided Percutaneous Trigeminal Radiofrequency Thermocoagulation for Trigeminal Neuralgia: A

- Detailed Analysis. *Pain Pract* 2015; 15: 712-9.
10. Ugur HC, Savas A, Elhan A, Kanpolat Y. Unanticipated complication of percutaneous radiofrequency trigeminal rhizotomy: rhinorrhea: report of three cases and a cadaver study. *Neurosurgery* 2004; 54: 1522-6.
  11. Waldman SD. Gasserian Ganglion Block Radiofrequency Lesioning. U: *Atlas of Interventional Pain Management*, 4th Edition. Philadelphia: WB Saunders, 2014. 38-39.
  12. Kanpolat Y, Savas A, Bekar A, Berk C. Percutaneous controlled radiofrequency trigeminal rhizotomy for the treatment of idiopathic trigeminal neuralgia: 25-year experience with 1,600 patients. *Neurosurgery* 2001; 48: 524-32.
  13. Waldman SD. Cervical Facet Neurolysis Radiofrequency Lesioning of the Cervical Medial Branch U: *Atlas of Interventional Pain Management*, 4th Edition. Philadelphia: WB Saunders, 2014, 169-172.
  14. Waldman SD. Lumbar Facet Block. Radiofrequency Lesioning of the Medial Branch of the Primary Posterior Rami U: *Atlas of Interventional Pain Management*, 4th Edition. Philadelphia: WB Saunders, 2014, 473-478.
  15. Kornick C, Kramarich SS, Lamer TJ, Todd Sitzman B. Complications of lumbar facet radiofrequency denervation. *Spine* 2004; 29: 1352-4.
  16. Engel A, Rappard G, King W, Kennedy DJ. The Effectiveness and Risks of Fluoroscopically-Guided Cervical Medial Branch Thermal Radiofrequency Neurotomy: A Systematic Review with Comprehensive Analysis of the Published Data. *Pain Med* 2016; 17: 658-69.
  17. Walega D, Roussis C. Third-degree burn from cooled radiofrequency ablation of medial branch nerves for treatment of thoracic facet syndrome. *Pain Pract* 2014; 14: 154-8.
  18. Bellini M, Barbieri M. Cooled radiofrequency system relieves chronic knee osteoarthritis pain: the first case-series. *Anaesthesiol Intensive Therapy* 2015; 47: 30-3.
  19. Zhang Y, Jordan J. M. Epidemiology of osteoarthritis. *Clin Geriatr Med* 2010; 26(3): 355-69.
  20. Roos EM, Arden NK. Strategies for the prevention of knee osteoarthritis. *Nature Rev Rheumatol* 2016; 12(2): 92-101.
  21. Iannaccone F, Dixon S, Kaufman A. A Review of Long-Term Pain Relief after Genicular Nerve Radiofrequency Ablation in Chronic Knee Osteoarthritis. *Pain Physician* 2017; 20(3): 437-44.
  22. Qudsi-Sinclair S, Borrás-Rubio E, Abellan-Guillén JF, Padilla Del Rey ML, Ruiz-Merino G. A Comparison of Genicular Nerve Treatment Using Either Radiofrequency or Analgesic Block with Corticosteroid for Pain after a Total Knee Arthroplasty: A Double-Blind, Randomized Clinical Study. *Pain Pract* 2017; 17: 578-88.
  23. Franco CD, Buvanendran A, Petersohn JD, Menzies RD, Menzies LP. Innervation of the Anterior Capsule of the Human Knee: Implications for Radiofrequency Ablation. *Reg Anesth Pain Med* 2015; 40: 363-8.
  24. Choi WJ, Hwang SJ, Song JG i sur. Radiofrequency treatment relieves chronic knee osteoarthritis pain: a double-blind randomized controlled trial. *Pain* 2011; 152: 481-7.
  25. McCormick ZL, Walega DR. Third-Degree Skin Burn from Conventional Radiofrequency Ablation of the Inferiomedial Genicular Nerve. *Pain Med* 2018; 19: 1095-7.

## SUMMARY

### SAFETY OF THE RADIOFREQUENCY DENERVATION FOR CHRONIC PAIN TREATMENT - SINGLE CENTRE EXPERIENCE FROM OSIJEK UNIVERSITY HOSPITAL CENTRE

I. HARŠANJI DRENJANČEVIĆ<sup>1,2</sup>, I. RADOŠ<sup>1,2</sup>, D. VENŽERA-AZENIĆ<sup>1,2</sup>, M. KRISTIĆ<sup>1,2</sup>, O. K. TOT<sup>1,2</sup>, H. ČERNOHORSKI<sup>1</sup>, I. OMRČEN<sup>1</sup>, D. BUDROVAC<sup>1</sup> and G. KRISTEK<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Osijek University Hospital Centre and* <sup>2</sup>*Josip Juraj Strossmayer University in Osijek, School of Medicine Osijek, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Medicine, Osijek, Croatia*

Treatment of patients suffering from chronic pain of any cause is very demanding and often involves multimodal approach. Analgesics, non-pharmacological methods (physical therapy and acupuncture), local anesthetics and corticosteroids as intraarticular injection or near the nerves are parts of this multimodal approach. Each part of this approach carries a certain risk of side effects and complications. Oral anti-inflammatory drugs reduce pain and inflammation, but in certain groups of patients they are contraindicated or represent a greater risk for side effects and complications. Opioid analgesics could be less tolerable for some patients during the treatment due to nausea or, in severe cases, vomiting and constipation, and patients often abandon these analgesics. Co-analgesics (antidepressants and anticonvulsants) are also medicines with significant side effects, most of them are difficult to tolerate and patients are reluctant to take them. Non-pharmacological methods for treating chronic pain are mostly associated with minimal or no complications, but with limited analgesic effect. Intraarticular injections of local anesthetics and corticosteroids or injections in the epidural space also represent certain risks for complications. Radiofrequency denervation (neurotomy, ablation) is described in the literature as a minimal invasive procedure in order to induce thermal lesions on the nerves to stop the pain signals to the brain. Radiofrequency denervation is most commonly used in the following chronic pain conditions: trigeminal nerve neuralgia, cervical or back pain caused by degenerative inflammatory changes in facet joints and osteoarthritis of hip and knee joints. During this procedure, as well as during any other medical intervention, complications are possible, but rarely described in the literature. In this article, we provide an overview of the literature and our experiences associated with the complications of radiofrequency denervation of the nerves most commonly used.

**KEY WORDS:** radiofrequency denervation, complications, trigeminal nerve neuralgia, facet joints, chronic knee pain





# Primjena radiofrekventne neuromodulacije u liječenju trigeminalne neuralgije

DARIJA VENŽERA-AZENIĆ<sup>1,2</sup>, IVAN RADOŠ<sup>1,2</sup>, MARICA KRISTIĆ<sup>1,2</sup>, IVANA HARŠANJI-DRENJANČEVIĆ<sup>1,2</sup>,  
OZANA KATARINA TOT<sup>1,2</sup>, HRVOJE ČERNOHORSKI<sup>1</sup>, IVAN OMRČEN<sup>1</sup> i DINO BUDROVAC<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinički bolnički centar Osijek, Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, Zavod za liječenje boli i

<sup>2</sup>Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet, Katedra za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, Osijek, Hrvatska

Trigeminalna neuralgija (TN) jedan je od najčešćih uzroka boli lica. Medikamentno liječenje katkada nije dovoljno učinkovito i može imati neprihvatljive nuspojave. Ostale mogućnosti liječenja obuhvaćaju kirurški zahvat, te minimalno invazivne tehnike poput perkutane rizotomije glicerolom, perkutane mikrokompresije balonom, te kontinuirane radiofrekventne termokoagulacije (CRF). CRF se široko rabi u liječenju TN, no visoke temperature >70° C mogu dovesti do ozbiljnih komplikacija, dok su niže temperature nedovoljno učinkovite. Pulsna radiofrekventna neuromodulacija (PRF) rabi struju u kratkim, visokovoltaznim impulsima, dok "tiha" faza omogućava eliminaciju topline te temperatura tkiva u pravilu ne prelazi 42° C. Mehanizam kojim se PRF dovodi do smanjenja boli bez termičkog oštećenja tkiva nije potpuno razjašnjen, no pretpostavlja se da brze promjene električnog polja dovode do promijenjenog prijenosa bolnih impulsa. Prema dostupnoj literaturi, u odnosu na CRF učinkovitost je nešto niža, no sa značajno manje komplikacija. Ipak, produljenje vremena izvođenja PRF sa 2 na 6 do 8 minuta može značajno povećati učinkovitost navedene metode.

**KLJUČNE RIJEČI:** trigeminalna neuralgija, radiofrekventna neuromodulacija

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:** Darija Venžera-Azenić, dr. med.  
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje  
Zavod za liječenje boli  
Klinički bolnički centar Osijek  
J. Huttlera 4  
31 000 Osijek, Hrvatska  
E-pošta: darija977@gmail.com

## UVOD

Prevalencija trigeminalne neuralgije (TN) u općoj populaciji je 0,01-0,3 %. Češće zahvaća ženski spol i obično se javlja u starijoj životnoj dobi (1). Iako TN sama po sebi nije povezana s kraćim životnim vijekom, dovodi do značajnog pogoršanja kvalitete života, razvoja depresije, gubitka tjelesne težine, te u najtežim slučajevima i do samoubojstva.

TN karakterizira oštra, probadajuća bol u području jednog ili više ogranaka trigeminalnog živca („*tic douloureux*“). Bol je tipično unilateralna, trajanja dijela sekunde do dvije minute, u području II. i III. grane trigeminalnog živca. Zahvaćanje oftalmičke grane je najrjeđe i javlja se u oko 5 % slučajeva. Kod većine pa-

cijenata postoji „*trigger*“ zona, najčešće oko nosa i usta, čija blaga stimulacija, kao npr. pranje zubi, brijanje i sl., može precipitirati napad.

## DIJAGNOZA

Prema novoj Međunarodnoj klasifikaciji glavobolja ICHD-3 bolesti trigeminalnog živca dijele se na trigeminalnu neuralgiju i bolnu trigeminalnu neuropatiju (2). Trigeminalna neuralgija može biti klasična, sekundarna i idiopatska, dok se bolna trigeminalna neuropatija javlja kao posljedica drugih bolesti, primjerice herpesa zoster, traume ili drugih ozljeda ogranaka trigeminalnog živca (tablica 1).

Tablica 1. ICHD-3 klasifikacija bolesti trigeminalnog živca prema Međunarodnom društvu za glavobolje

Trigeminalna neuralgija	Bolna trigeminalna neuropatija
<p>Klasična trigeminalna neuralgija</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• TN s paroksizmima, bez boli između napada</li> <li>• TN s konstantnom boli uz povremene napade</li> </ul> <p>Sekundarna</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kod multiple skleroze</li> <li>• Tumori CNS-a</li> <li>• Ostali uzroci</li> </ul> <p>Idiopatska</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• S paroksizmima, bez boli između napada</li> <li>• S konstantnom boli uz povremene napade</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bolna trigeminalna neuropatija kod herpesa zoster</li> <li>• Trigeminalna postherpetična neuralgija</li> <li>• Bolna posttraumatska trigeminalna neuropatija</li> <li>• Bolna trigeminalna neuropatija kod drugih bolesti</li> <li>• Idiopatska bolna trigeminalna neuropatija</li> </ul>

Prema Međunarodnom udruženju za glavobolje (IHS) postavljanje dijagnoze trigeminalne neuralgije obuhvaća ispunjavanje definiranih kriterija (tablica 2) (2). Dijagnostička obrada obuhvaća detaljan neurološki pregled te radiološku obradu radi isključivanja sekundarne neuralgije uzrokovane ekspanzivnim intrakranijskim procesom.

Tablica 2. Dijagnostički kriteriji za trigeminalnu neuralgiju prema Međunarodnom društvu za glavobolje

<p>Ponavljani paroksizmi unilateralne boli lica u distribuciji jedne ili više grana trigeminalnog živca, bez širenja izvan dermatoma<sup>1</sup>, uz ispunjavanje kriterija A i B</p> <p>A. Bol ima jednu od sljedećih karakteristika</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Traje od dijela sekunde do 2 minute<sup>2</sup></li> <li>2. Visokog je intenziteta<sup>3</sup></li> <li>3. Probadajuća, poput udara struje, oštra</li> </ol> <p>B. Izazivaju je bezbolni podražaji u distribuciji zahvaćenog ogranka trigeminalnog živca</p> <p>C. Ne uklapa se u druge uzroke boli lica ICHD-3 klasifikacije</p> <p>Napomena:</p> <p><sup>1</sup> U manjem broju pacijenata bol se može širiti u područje drugog ogranka, ali ostaje unutar granice inervacije trigeminalnog živca</p> <p><sup>2</sup> Trajanje se može mijenjati tijekom vremena, paroksizmi mogu trajati dulje. Tek manji broj pacijenata ima napade koji traju dulje od 2 minute</p> <p><sup>3</sup> Bol može postajati sve jača tijekom vremena</p> <p><sup>4</sup> Pojedini se napadi mogu javiti spontano, no uvijek mora postojati podatak o izazivanju napada normalno bezbolnim podražajem</p> <p>Komentar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dijagnoza trigeminalne neuralgije mora biti potvrđena kliničkim pregledom. Osim izazivanja napada podraživanjem okidačke zone, kod većine pacijenata nema poremećaja osjeta u zahvaćenom području, ako se ne primijene napredne metode testiranja (npr. kvantitativno senzorno testiranje). Ako se otkrije poremećaj osjeta, potrebna je neodgodiva radiološka obrada radi otkrivanja mogućeg uzroka.</li> <li>• Kod vrlo visokog intenziteta boli može doći do grčeva mišića lica zahvaćene strane (<i>tic douloureux</i>).</li> <li>• Blagi autonomni simptomi poput suzenja i blagog crvenila oka zahvaćene strane također mogu biti prisutni.</li> <li>• Nakon bolnog paroksizma postoji refrakterno razdoblje kada se bol ne može ponovno izazvati.</li> </ul>
--

## PATOFIZIOLOGIJA

Patofiziologija TN i dalje nije potpuno razjašnjena. Smatra se da je u većini slučajeva u podlozi demijelinizacija u području korjena trigeminalnog živca blizu njegovog ulaska u pons (REZ – *root entry zone*) (3). U velikog broja pacijenata demijelinizacija je posljedica pritiska trigeminalnog živca vaskularnim strukturama. Multipla skleroza, tumori i vaskularne malformacije također mogu dovesti do primarne demijelinizacije. Ipak, neurovaskularni konflikt ne nalazimo kod svih pacijenata s TN, dok su studije na kadaverima pokazale postojanje neurovaskularnog konflikta kao slučajnog nalaza na obdukciji kod osoba koje nisu za života imale simptoma TN (4).

## MEDIKAMENTNO LIJEČENJE

Medikamentno liječenje je u pravilu učinkovito kod gotovo 75 % pacijenata. Osnovni lijekovi za liječenje TN su antiepileptici, u prvom redu karbamazepin. Primjena karbamazepina ima i dijagnostičku vrijednost, budući da izostanak pozitivnog odgovora može dovesti u pitanje dijagnozu idiopatske TN. Međutim, zbog naglašenih nuspojava kod značajnog broja pacijenata je kontraindiciran. Ostali lijekovi koji se koriste u liječenju TN su okskarbamazepin, lamotrigin, gabapentin, pregabalin, baklofen, te pojedini antidepresivi. U tijeku su kliničke studije učinkovitosti deksstrometorfana, botulinum toksina i misoprostla u liječenju TN. No, prema literaturi, čak 25-50 % pacijenata s vremenom prestaje učinkovito odgovarati na lijekove i zahtijeva neki drugi oblik liječenja.

## KIRURŠKO LIJEČENJE

Protetkili su se godina izvodile brojne intervencije poput injekcija fenola ili alkohola, presijecanje perifernih senzornih ogranka i sl. Međutim, učinkovitost je bila niska, s visokim postotkom povrata boli.

Kirurška mikrovaskularna dekompresija (MVD) je zlatni standard u liječenju klasične TN kod mlađih, zdravih pacijenata s dokazanim neurovaskularnim konfliktom, osobito ako bol zahvaća prvu ili sve tri grane trigeminalnog živca. Metoda je invazivna, no nedestruktivna i podrazumijeva umetanje teflonskog materijala između živca i arterije ili vene. Inicijalna učinkovitost je preko 80 %, a stopa povrata bolesti je najniža u odnosu na ostale metode (20 % nakon 1 god., 25 % nakon 5 god.). Komplikacije obuhvaćaju istostrani gubitak sluha, osjeta ili motorike ličnih mišića, anestezijska rožnica, *anaesthesia dolorosa*, meningitis. Mortalitet je u iskusnim centrima ispod 0,5 % (5).

Operacija „*gamma knife*“ (GNS) je destruktivnija u odnosu na MVD, no manje invazivna i tehnički jednostavnija. Učinkovitost je slična MVD, no potrebno je duže vrijeme da rezultati budu vidljivi, obično nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci. Stopa povrata bolova je oko 25 % u razdoblju između 2-3 godine. Najčešće komplikacije su parestezije i gubitak osjeta u zahvaćenom području.

### MINIMALNO INVAZIVNE TEHNIKE

Minimalno invazivne perkutane tehnike ne zahtijevaju hospitalizaciju i opću anesteziju te se najčešće primjenjuju kod starijih osoba s drugim komorbiditetima i TN sa slabim odgovorom na lijekove. Obuhvaćaju perkutanu rizotomiju glicerolom, perkutanu mikrokompresiju balonom te kontinuiranu radiofrekventnu trigeminalnu gangliolizu (CRF).

Kod sve tri intervencije uvodi se igla ili troakar lateralno od usnog kuta, te se pod kontrolom fluoroskopa kroz *foramen ovale* pristupa ganglionu Gasseri i blokira provođenje bolnih podražaja balonom, glicerolom ili termičkim oštećenjem.

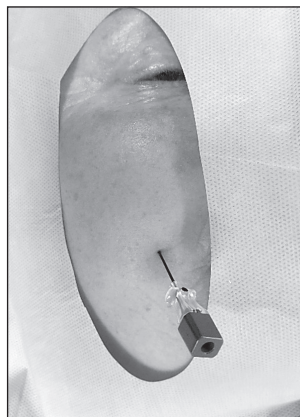
Najbolju učinkovitost imaju kada se primijene rano u tijeku bolesti, te ako se medikamentno liječenje pokaže neučinkovitim, ne treba odgađati učinkovitije i invazivnije liječenje.

### KONTINUIRANA RADIOFREKVENTNA TERMOKOAGULACIJA (CRF)

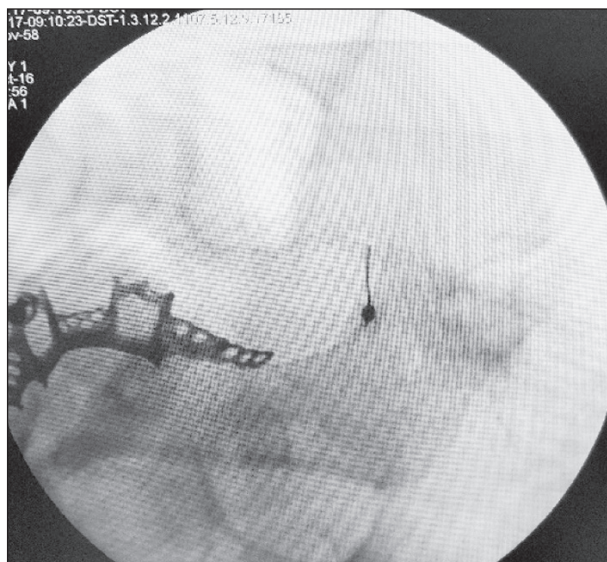
CRF je metoda kontrolirane primjene radiofrekventnih struja s ciljem termičke lezije nociceptivnih A $\delta$  i C vlakana, uz očuvanje debelih A $\beta$  vlakana koja prenose osjet dodira. Primjenjuju se temperature između 55° i 70°C.

Metodu je prvi puta opisao Sweet 1974. god. Pacijent leži na leđima, s glavom blago zabačenom i rotiranom u kontralateralnu stranu. Prati se elektrokardiogram, krvni tlak i pulsna oksimetrija. Fluoroskop se postavi u položaj za submentalni pogled s ciljem najbolje vizualizacije *foramena ovale*. Ulazna točka je 2-3 cm lateralno od usnog kuta (sl.1). Koža se anestetizira 1 %-tnim lidokainom. U aseptičnim uvjetima igla se usmjerava prema ipsilateralnoj zjenici (sl.2). Prstom provjeravamo ne nalazi li se igla u usnoj šupljini, te u tom slučaju iglu treba zamjeniti zbog rizika unošenja infekcije. Nakon što se približimo *foramenu ovale* pacijenta sediramo propofolom i prelazimo u lateralni pogled fluoroskopom radi provjere dubine položaja igle u odnosu na petroklivalni kut (sl.3). Kod neuralgije mandibularne grane potreban je nešto plići položaj igle, dok je za oftalmičku granu du-

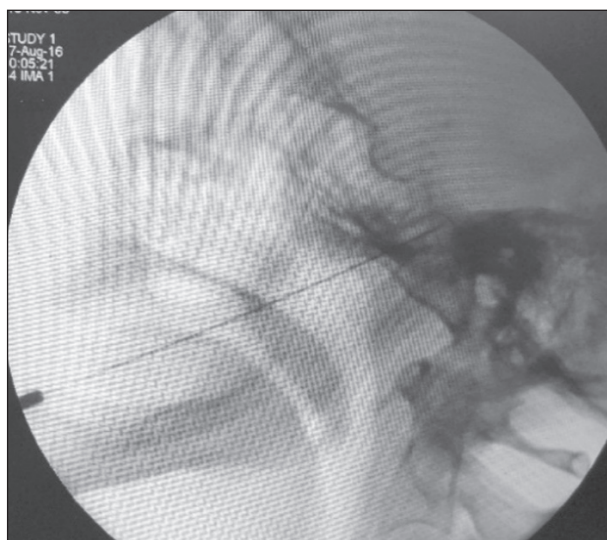
blji. Zatim se sedacija ukida, i nakon buđenja pacijenta provodi senzorna stimulacija sa 50 Hz. Cilj je postići parestezije u zahvaćenom području pri 0,1-0,3 V.



Sl.1. Položaj igle 2-3 cm lateralno od usnog kuta (autorska fotografija uz suglasnost bolesnice)



Sl. 2. Igla usmjerena prema foramenu ovale, submentalni pogled (autorska fotografija uz suglasnost bolesnice)



Sl.3. Lateralni pogled (autorska fotografija uz suglasnost bolesnice)



Najveća objavljena studija primjene CRF kod trigeminalne neuralgije Kanpolara i sur. obuhvatila je 1600 pacijenata u razdoblju od 25 godina (6). Smanjenje boli neposredno nakon tretmana zabilježeno je kod 97,6 % pacijenata. Rani povratak boli (<6 mj.) javio se kod 7,7 % pacijenata. Nakon 5 godina preko 50 % pacijenata koji su ostali u studiji i dalje je imalo izvrsnu kontrolu boli. Najčešće komplikacije bile su oslabljen kornealni refleks (5,7 %), slabost i paraliza žvačnih mišića (4,1 %), disestezija (1 %), *anaesthesia dolorosa* (0,8 %), keratitis (0,6 %), te prolazna paraliza III. i IV. kranijalnog živca (0,8 %). Kod dva pacijenta je došlo do razvoja propuštanja cerebrospinalnog likvora, te kod po jednog do razvoja karotido-kavernozne fistule i aseptičnog meningitisa.

## RASPRAVA

Pulsna radiofrekventna neuromodulacija (PRF) rabi struju u kratkim, visokovoltaznim impulsima, dok "tiha" faza omogućava eliminaciju topline te temperatura tkiva u pravilu ne prelazi 42° C. Temperatura je odabrana prema spoznajama da do nekroze u mekim tkivima dolazi tek iznad 43° C. Mehanizam kojim PRF dovodi do smanjenja boli bez termičkog oštećenja tkiva nije potpuno razjašnjen, no pretpostavlja se da brze promjene električnog polja dovode do promijenjenog prijenosa bolnih impulsa. Predloženi mehanizmi pozitivnog učinka su inhibicija prijenosa signala nemijeliniziranim C vlaknima, smanjenje poremećenog lučenja neurotransmitera u demijeliniziranim vlaknima trigeminalnog živca, promjene električnog polja u tkivu što modulira ekspresiju C-fos gena i aktivaciju transkripcijskog faktora 3 i promjene staničnih struktura uključenih u prijenos bolnih impulsa (7-10).

Jedna od prvih studija primjene PRF u liječenju TN objavljena je 2003. godine (11). Zundert i sur. pratili su 5 visokorizičnih pacijenata tijekom prosječno 20 mjeseci i zabilježili odličan dugoročni učinak na smanjenje boli kod 3 pacijenta, djelomični kod jednog i kratkotrajni učinak također kod jednog pacijenta. Erdine i sur. su u dvostruko slijepoj randomiziranoj studiji uspoređivali CRF i PRF na ukupno 40 pacijenata i našli značajno slabiju učinkovitost PRF (12). Svi pacijenti u CRF skupini imali su izvrstan učinak na smanjenje boli, dok su isti rezultat imala samo dva od dvadeset pacijenata u PRF skupini. Međutim, postoje određene zamjerke koncepciji studije. Prvo, pacijentima je PRF rađena samo u području jedne grane trigeminalnog živca, bez obzira na distribuciju boli prije intervencije, dok je u CRF skupini provođena na sve zahvaćene ogranke. Osim toga, PRF je provođena širinom pulsa od 20 ms, frekvencije 2 HZ u trajanju 2 minute, što je nedovoljno za postizanje adekvatnog učinka.

Chua i sur. proveli su retrospektivnu analizu 36 pacijenata kod kojih je učinjena PRF produljenog trajanja od 6 minuta (13), u 80 % smanjenje boli zabilježili su kod 73,5 % pacijenata nakon 2 mjeseca, kod 61,8 % pacijenata nakon 6 mjeseci, dok je 55,9 % pacijenata imalo izvrstan učinak i nakon godinu dana. Nisu zabilježene nikakve komplikacije i ni jednog pacijenta nije trebalo hospitalizirati.

Luo i sur. analizirali su razloge neuspjeha PRF u pojedinim pacijenata. Kod 28 pacijenata je PRF provedena pod kontrolom CT-a (14). Prije intervencije provedeno je senzorno i motorno testiranje. RF generator je postavljen na automatski mod sa standardnim postavkama (temperatura 42 °C, frekvencija 2 Hz, širina pulsa 120 ms). Analizirali su izlazni napon i otpor tkiva, te potom izračunali intenzitet električnog polja u ciljnom području. Dobar analgetski odgovor (smanjenje boli za ≥50 %) imalo je 17 pacijenata. Izlazni napon i intenzitet električnog polja bili su značajno niži kod pacijenata kod kojih nije došlo do učinkovitog smanjenja bolova. Uzroci različitog izlaznog napona uz iste zadane parametre mogu biti razlika u udaljenosti igle od krvnih žila i mozgovnih ovojnica ili protoku krvi i cerebrospinalne tekućine koji mogu preuzeti dio energije. RF generator automatski povećava izlazni napon s ciljem održavanja temperature na 42° C. Ni u jednoj skupini nisu zabilježene neželjene nuspojave. Stoga autori predlažu da se učinkovitost PRF može poboljšati povećanjem izlaznog napona, bez rizika oštećenja živaca dok god temperatura ne prelazi 42° C.

Poseban je problem primjena CRF kod neuralgije oftalmičke grane trigeminalnog živca (V1). Većina studija isključuje neuralgiju V1, dok u nekima nije navedena temperatura provođenja CRF V1. Bhatjiwale i sur. objavili su prikaz slučaja pacijenta u kojem su primijenili "ultra-extended" CRF za liječenje neuralgije oftalmičkog živca u trajanju čak 40 minuta, uz temperaturu 37° C i napon od 7V (15). Prije intervencije intenzitet boli bio je 9/10 prema vizualno-analognoj ljestvici (VAS). Odmah nakon intervencije VAS je bio 0/10. Šest mjeseci nakon postupka pacijent i dalje nije imao bolova.

Jedna od mogućnosti je i primjena PRF prije CRF. Rezultati novijih studija pokazuju da PRF može učinkovito smanjiti broj komplikacija i skratiti vrijeme oporavka od komplikacija koje se javljaju nakon CRF (16-18). Zhao i sur. proveli su istraživanje na 80 pacijenata s TN. Skupina u kojoj je prije CRF proveden PRF imala je znatno brži oporavak slabosti žvačnih mišića, utrnjenosti lica i hipoestezije rožnice u odnosu na skupinu u kojoj je proveden samo CRF. Peng Yao i sur. analizirali su primjenu PRF nakon CRF kod neuralgije oftalmičke grane i osim smanjenja trajanja komplikacija nakon CRF zabilježili su i nižu incidenciju povrata boli u odnosu na skupinu kod koje je proveden samo CRF (18).

## ZAKLJUČAK

CRF je jednostavan i učinkovit način liječenja trigeminalne neuralgije koji se uspješno primjenjuje preko 40 godina. Ipak, komplikacije poput hipestezije, dizestezije, slabosti žvačnih mišića, anestezije rožnice, gubitka kornealnog refleksa, dijagnoze *anaesthesia dolorosa*, aseptičnog meningitisa, te prolazne paralize trohlearnog živca su neizbježne. Navedene komplikacije nisu opisane nakon PRF. Međutim, prema dosadašnjim studijama, učinkovitost navedene metode je i dalje niža u odnosu na PRF te su potrebna daljnja istraživanja kojima bi se utvrdili optimalni parametri primjene PRF kod TN.

## LITERATURA

1. Mueller D, Obremann M, Yoon MS i sur. Prevalence of trigeminal neuralgia and persistent idiopathic facial pain: a population based study. *Cephalalgia* 2011; 31: 1542-8.
2. The International Classification of Headache Disorders; 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38(1) 1–211.
3. Burchiel KJ. Abnormal impulse generation in focally demyelinated trigeminal roots. *J Neurosurg* 1980; 53(5): 674-83.
4. Nurmikko TJ, Eldridge PR. Trigeminal neuralgia—pathophysiology, diagnosis and current treatment. *Br J Anaesth* 2001;87: 117-32.
5. Olson S, Atkinson L, Weidmann M. Microvascular decompression for trigeminal neuralgia: recurrences and complications. *J Clin Neurosci* 2005; 12(7): 787-9.
6. Kanpolat Y, Savas A, Bekar A, Berk C. Percutaneous controlled radiofrequency trigeminal rhizotomy for the treatment of idiopathic trigeminal neuralgia: 25-year experience with 1,600 patients. *Neurosurgery* 2001; 48(3): 524-32.
7. Sandkühler J, Chen JG, Cheng G i sur. Low-frequency stimulation of afferent A delta fibers induces longterm depression at primary afferent synapses with substantia gelatinosa neurons in the rat. *J Neurosci* 1997; 17: 6483-91.
8. Devor M, Amir R, Rappaport ZH. Pathophysiology of trigeminal neuralgia: the ignition hypothesis. *Clin J Pain* 2002; 18: 4-13.
9. van Zundert J, de Louw AJ, Joosten EA i sur. Pulsed and continuous radiofrequency current adjacent to the cervical dorsal root ganglion of the rat induces late cellular activity in the dorsal horn. *Anesthesiology* 2005; 102: 125-31.
10. Hamann W, Abou-Sherif S, Thompson S i sur. Pulsed radiofrequency applied to dorsal root ganglia causes a selective increase in ATF3 in small neurons. *Eur J Pain* 2006; 10: 171-6.
11. Van Zundert J, Brabant S, Van de Kelft E, Vercruyssen A, Van Buyten JP. Pulsed radiofrequency treatment of the Gasserian ganglion in patients with idiopathic trigeminal neuralgia. *Pain* 2003; 104(3): 449-52.
12. Erdine S, Ozyalcin NS, Cimen A, Celik M, Talu GK, Disci R. Comparison of pulsed radiofrequency with conventional radiofrequency in the treatment of idiopathic trigeminal neuralgia. *Eur J Pain*. 2007; 11(3): 309-13.
13. Chua NHL, Halim W, Beems T, Vissers KCP. Pulsed radiofrequency treatment for trigeminal neuralgia. *Anesth Pain Med* 2012; 1: 257-61.
14. Luo F, Meng L, Wang T i sur. Pulsed radiofrequency treatment for idiopathic trigeminal neuralgia: a retrospective analysis of the causes for ineffective pain relief. *Eur J Pain* 2013; 17: 1189-92.
15. Bhatjiwale MG, Bhatjiwale MM, Bhagat A. Ultra-extended eutermic pulsed radiofrequency for the treatment of ophthalmic neuralgia: A case report with elaboration of a new technique. *Surg Neurol Intern*. 2016;7(Suppl 35): S818-S823. doi:10.4103/2152-7806.194062.
16. Zhao WX, Wang Q, He MW i sur. Radiofrequency thermocoagulation combined with pulsed radiofrequency helps relieve postoperative complications of trigeminal neuralgia. *Genet Mol Res* 2015; 14: 7616-23.
17. Ali Eissa AA, Reyad RM, Saleh EG i sur. The efficacy and safety of combined pulsed and conventional radiofrequency treatment of refractory cases of idiopathic trigeminal neuralgia: a retrospective study. *J Anesth* 2015; 29: 728-33.
18. Yao P, Hong T, Zhu Y i sur. Efficacy and safety of continuous radiofrequency thermocoagulation plus pulsed radiofrequency for treatment of V1 trigeminal neuralgia: A prospective cohort study. *Medicine* 2016; 95(44): e5247.



## SUMMARY

### TREATMENT OF TRIGEMINAL NEURALGIA BY RADIOFREQUENCY NEUROMODULATION

D. VENŽERA-AZENIĆ<sup>1,2</sup>, I. RADOŠ<sup>1,2</sup>, M. KRISTIĆ<sup>1,2</sup>, I. HARŠANJI-DRENJANČEVIĆ<sup>1,2</sup>, O. KATARINA TOT<sup>1,2</sup>,  
H. ČERNOHORSKI<sup>1</sup>, I. OMRČEN<sup>1</sup> and D. BUDROVAC<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Osijek University Hospital Centre, Pain Clinic and* <sup>2</sup>*Josip Juraj Strossmayer University in Osijek, School of Medicine Osijek, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Medicine, Osijek, Croatia*

Trigeminal neuralgia (TN) is one of the most common causes of facial pain. Sometimes medical treatment is not effective enough and may have unacceptable side effects. Other treatment options include surgical interventions and minimally invasive techniques such as percutaneous rhizotomy with glycerol, percutaneous balloon decompression, and percutaneous radiofrequency thermocoagulation (CRF). CRF is widely used for TN treatment, but high temperatures >70 °C can cause serious complications, while lower temperatures are inefficient. Pulsed radiofrequency (PRF) uses the current in short, high-power pulses, while the 'silent' phase allows heat elimination and temperature of the tissue generally does not exceed 42 °C. The mechanism by which PRF leads to pain reduction without thermal damage to the tissue is not fully understood, but rapid changes in the electrical field are assumed to result in altered transmission of pain signals. According to available literature, compared to CRF, efficacy is lower, but with significantly less complications. However, the prolongation of PRF time from 2 to 6 to 8 minutes can significantly increase the efficiency of this method.

**KEY WORDS:** trigeminal neuralgia; pulsed radiofrequency

# Kanabis u liječenju karcinomske boli

MIRJANA LONČARIĆ–KATUŠIN, DAHNA ARBANAS<sup>1</sup>, ANTONIO ŽILIĆ, ERVIN JANČIĆ<sup>2</sup> i JOSIP ŽUNIĆ

*Opća bolnica Karlovac, Odjel za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, Karlovac, <sup>1</sup>Karlovačke ljekarne, Karlovac i <sup>2</sup>Opća bolnica Karlovac, Odjel za neurologiju, Karlovac, Hrvatska*

Kanabinoidi, aktivni sastojci *Cannabis sativa*, oponašaju učinke endogenih kanabinoida (endokanabinoidi), aktivacijom specifičnih kanabinoidnih receptora, osobito CB1 dominantno smještenih u centralom živčanom sustavu i CB2 pretežito u stanicama uključenim u imunološku funkciju. Kanabinoidi su učinkoviti za liječenje boli kod odraslih, kemoterapijom inducirane mučnine i povraćanja i spasticiteta udruženog s multiplom sklerozom. Medicinski kanabis umanjuje kroničnu ili neuropatsku bol kod bolesnika s uznapredovalim karcinomom. Nedostatno liječenje kronične i neuropatske boli udružene s karcinomom ima negativne učinke na kvalitetu života bolesnika. Kod neuropatske boli i karcinomske boli medicinski kanabinoidi dolaze u obzir za bolesnike čije je stanje refrakturno na standardno liječenje. Medicinski kanabinoidi dodatak su drugim propisanim analgeticima. Potencijalnu štetu i korist treba razmotriti s bolesnikom.

**KLJUČNE RIJEČI:** medicinski kanabis, karcinom, bol

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:** Prim. dr. sc. Mirjana Lončarić-Katušin, dr. med.  
Opća bolnica Karlovac  
Odjel za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu  
Andrije Štampara 3  
47 000 Karlovac, Hrvatska  
E-pošta: mikatusi@inet.hr

## UVOD

Kod bolesnika oboljelih od karcinoma čest problem je nedostatno liječenje kronične boli udružene s karcinomom, osobito njezine neuropatske komponente. Posljedica je narušavanje kvalitete života oboljelih (1).

Nuspojave vezane uz primjenu opioidne terapije dodatni su čimbenik rizika narušavanja kvalitete života. Stoga se kod ove skupine bolesnika često poseže za primjenom terapijskih opcija koje nudi komplementarna i alternativna medicina (2). Upravo kod bolesnika oboljelih od karcinoma, a sa ciljem učinkovitijeg liječenja karcinomske boli danas se koriste kanabis i njegovi derivati (3).

## KANABIS, KANABINOIDI, ENDOGENI KANABINOIDNI SUSTAV

Kanabis, konoplja ili marihuana pripadnik je obitelji *Cannabaceae*, roda *Cannabis*. Neki botaničari klasificirali su kanabis u 3 različite vrste, dok neki prepoznaju

samo jednu, *Cannabis sativa*, s dvije podvrste: *Cannabis indica* i *Cannabis sativa*.

Kanabis sadrži više od 400 kemijskih spojeva, od toga oko 80 kanabinoida, i više od 200 nekanabinoida. Sa stajališta medicine klinički najznačajniji kanabinoidi su delta-9-tetrahidrokanabinol (THC) i kanabidiol (CBD), a od ne-kanabinoida terpenoidi i flavonoidi. Kanabinoidi su aktivne komponente biljke *Cannabis sativa*. Oponašaju učinke endogenih kanabinoida aktivacijom specifičnih kanabinoidnih receptora (4).

Pod medicinskim kanabisom podrazumijeva se upotreba kanabisa ili kanabinoida u svrhu liječenja bolesti ili ublažavanja simptoma. Medicinski kanabis poznat još pod nazivom medicinska marihuana. Razlikuje se od takozvane rekreacijske marihuane koja sadrži visoke razine THC-a i manji udio CBD-a. Kanabinoidi se mogu primijeniti oralno, sublingvalno ili lokalno, inhalirati, pušiti, pomiješati s hranom, ili mogu se stavljati u čaj (5).

Razlikujemo tri vrste kanabinoida:

1. Fitokanabinoidi iz biljke kanabisa,
2. Sintetski kanabinoidi koji se baziraju na kemijskoj strukturi THC-a ili njegovih liganda koji se vežu na kanabinoidne receptore,
3. Edokanabinoidi koji su prirodni spojevi kao 2 - arahidonoil glicerol (2-AG) i anandamid (AEA).

Endogeni kanabinoidni sustav (EKS) sastavljen je od kanabinoidnih receptora, endogenih liganda, sekundarnih glasnika i endokanabinoidnih razgradnih puteva. Za razumijevanje EKS-a važno je poznavanje dva ljudska kanabinoidna receptora, CB1 i CB2, dok je treći GPR55 u procesu karakterizacije (7). Za razliku od opioidnih receptora koji su smješteni ekstracelularno, CB receptori također se nalaze na intracelularnim organelama kao što su mitohondriji, Golgijevo tjelešce i jezgra. Oni su funkcionalno povezani s G proteinima. CB1 receptori smješteni su uglavnom na neuralnom tkivu u okviru centralnog nervnog sistema (CNS) i aferentnih nociceptora. CB2 receptori poglavito su vezani uz imuni sustav, slezenu, tonzile, limfne čvorove, makrofage i limfocite, prisutni su i u mikroglijji (6). Glavni ljudski endokanabinoidi su arahidonoil etanolamid, anandamid (AEA) i 2 - arahidonoil glicerol (2-AG). AEA je fiziološki agonist CB1 receptora, a 2-AG je fiziološki ligand za CB2 receptore. Njihov farmakološki učinak sličan je THC-u.

Biosinteza endokanabinoida odvija se u neuronima kao odgovor na poticaj. Izlučeni se vežu za receptor CB1 na presinaptičkom neuronu te inhibiraju oslobađanje glutamata, gama aminomaslačne kiseline (GABA) i drugih neurotransmitora u sinaptičku pukotinu. AEA se razgrađuje hidrolizom pomoći enzima hidrolaze viših masnih kiselina. (FAAH - *fatty-acid amide hydrolase*) te nastaju arahidonska kiselina i etanolamin. 2-AG se hidrolizira enzimom monoacilglicerol lipazom (MGL), a produkti su arahidonska kiselina i glicerol. Arahidonska kiselina je jak medijator upale. FAAH je postsinaptički, a MGL je presinaptički enzim. Ovi enzimi mogu biti i terapijski cilj, jer inhibicija deaktivacije endokanabinoida povećava njihovu razinu na mjestu sinteze i otpuštanja.

CB1 receptor je primarno neuromodulatorni receptor (otkriven je 1988. g.), odgovoran za psihofarmakološke učinke THC-a i najveći dio njegovog analgetskog učinka. Endokanabinoidi se izlučuju na zahtjev u postsinaptičkoj stanici i djeluju na presinaptički CB1 receptor retrogradnim mehanizmom. Aktivacijom presinaptičkih CB1 receptora dolazi do inhibicije otpuštanja neurotransmitera s presinaptičkog neurona. Zbog toga se endokanabinoidi nazivaju i retrogradnim sinaptičkim glasnici. CB2 receptor je otkriven 1992. g., periferni je imunomodulatorni receptor, ima isto važan učinak na bol. Uloga mu je u modulaciji trajne upalne i neuropatske boli (8).

ECS sustav sudjeluje u modulaciji boli na spinalnoj, supraspinalnoj i perifernoj razini. Endokanabinoidi se izlučuju na zahtjev u CNS-u prigušujući senzitivnost na bol. Posjeduju ključnu integrativnu ulogu u centru za bol kao što su periakveduktalna siva tvar, ventroposterolateralna jezgra talamusa i spinalna moždina. Oni su endogeni medijatori stresom inducirane analgezije, suprimiraju bolne fenomene kao što su *wind up* fenomen, alodinija i hiperalgezija. ECS ima učinak i na perifernu bol, upalu i hiperalgeziju putem CB1 i CB2 mehanizma. Oni su također umiješani u regulaciju kontaktnog dermatitisa i pruritisa. THC i CBD su i potentni protuupalni antioksidansi. THC inhibira PGE<sub>2</sub> sintezu i stimulira lipooksigenazu, imaju učinak i na ciklooksigenazu (COX -1 i COX - 2).

Endokanabinoidi se ne vežu na opioidne receptore, ali djeluju paralelno s endogenim opioidnim sustavom. THC stimulira beta endorfin, prevenira opioidnu toleranciju i sustezanje. Kombinacija opioda i kanabinoida u liječenju boli povećava analgetski učinak svakog pojedinog lijeka, sa smanjenjem učestalosti nuspojava i neželjenih događaja.

Viša razina biorasploživosti postiže se pušenjem i vapoizacijom (isparavanjem) nego s oralnom ingestijom. Biorasploživost THC-a pušenjem ili isparavanjem je 10-25 %. Ovisi o trajanju i dubini udisaja. Vršna koncentracija u serumu postiže se za 2 do 10 minuta. Biorasploživost oralno primijenjenog THC-a i CB-a je 2 % do 20 %. Oba se metaboliziraju pod utjecajem P450 u jetri. Visoko su lipofilni i imaju veliki volumen distribucije. Jako se vežu za serumske proteine (6).

## KANABIS ZA MEDICINSKE SVRHE

Oblici medicinskog kanabisa uključuju (9):

1. Sirovi biljni ( botanički ) kanabis: bilo koji dio bilo kojeg dijela biljke roda kanabisa,
2. Ekstrakt kanabisa: obično organskim otapalima proizvedeno ulje koje se ekstrahira iz biljke, ili bilo koji drugi pripravak koji ga sadrži. Pri tom je magistralni pripravak pripremljen u skladu s liječničkim receptom za svakog pojedinog bolesnika,
3. Kanabinoidi: skupina kemijskih spojeva s učinkom na kanabinoidne receptore, bilo da se radi o fitokanabinoidima ili sintetskim oblicima.

Nabiximols, Nabilone i Dronabinol raspoloživi su medicinski oblici kanabisa u kliničkoj praksi (3).

*Nabiximols* dolazi u obliku oromukoznog spreja. Dobi-va se iz biljke *Cannabis sativa*. Sadrži kanabinoid THC (2,7 mg) i CBD ( 2,5 mg/), ali i terpenoide i flavonoide. Početak djelovanja nastupa mu za 15–40 minuta nakon primjene, a traje 2-sata. Indiciran je kod multi-

ple skleroze (MS) za simptomsko liječenje spasticiteta kod bolesnika koji nisu učinkovito odgovorili na druge terapijske postupke. Također je indiciran za bolesnike s MS i pridruženom neuropatskom boli. Može biti primijenjen i kao adjuvantni analgetik kod bolesnika s karcinomskom boli. Doziranje: jedan potisak svaka 4 sata. Prosječna doza 5 potisaka/dan, maksimalna 16 potisaka/dan.

*Nabilone* dolazi u obliku oralnih kapsula. Sadrži sintetski kanabinoid sličan THC-u (0,25 mg, 0,5 mg i 1 mg). Početak djelovanja nastupa mu za 60-0 minuta, a trajanje je od 8 do 12 sati. Glavna indikacija za njegovu primjenu su mučnina i povraćanje kao posljedica kemoterapije, a po neuspješnosti prethodnog terapijskog pristupa. Također se može primijeniti kod kroničnih bolnih stanja. Doziranje: 0,25 mg do 2 mg svakih 12 sati. Maksimalna dnevna doza je 6 mg.

*Dronabinol* se primjenjuje u obliku oralnih kapsula, ili kao oralna otopina koja sadrži sintetski THC (2,5, 5 ili 10 mg). Početak djelovanja mu je nakon 30–60 minuta, a trajanje 4-6 sati.

Glavna indikacija je anoreksija udružena s gubitkom tjelesne težine kod bolesnika s AIDS (*Acquired ImmunoDeficiency Syndrome*) i mučnina i povraćanje udružene s kemoterapijom kod karcinoma, nakon neuspjeha prethodnog liječenja. Može biti primijenjen kod kroničnih bolnih stanja. Doziranje je 2,5 do 5 mg svakih 12 sati. Maksimalna dnevna doza je 20 mg.

Kanabis se unosi u organizam pušenjem ili inhalacijom. Nema formalnog odobrenja. Koristi se kod različitih bolnih stanja. Prosječna doza je 1–3 g/dan. Početak djelovanja mu je nakon 5 minuta, a trajanje 2–4 sata.

Glavne kontraindikacije za primjenu kanabinoida obuhvaćaju: dob ispod 25 godina, trudnoću i dojenje, shizofreniju, psihozu povezanu s rekreativnim kanabisom i anamnezu zlorabe alkohola i droge.

Mjere opreza su neophodne kod istovremene upotrebe sedativa i hipnotika, ovisnika o cigaretama (rizik kanabisom inducirano arteritisa), hipotenzije (10).

Procijenjeni rizik nastanka neželjenih događaja kanabinoida u odnosu na placebo je 80 % u odnosu na 60%, a prekid terapije kao posljedica neželjenog događaja je 11 % u odnosu na 3 %. Ukupan rizik za njihov nastanak sličan je za različite vrste medicinskih kanabinoida. Najčešći neželjeni događaji koji se javljaju su sedacija, disforija, dezorijentacija, poremećaj pažnje, nepovezana misli, vrtoglavica i hipotenzija (11).

## ZAKONSKA REGULATIVA GLEDE PRIMJENE KANABISA U MEDICINSKE SVRHE

Uvidom u zakonsku regulativu vidljivo je da i u Europi (*The European Medicines Agency* - EMA) i u Americi (*The United States Food and Drug Administration* - FDA) nije dozvoljena medicinska uporaba biljnog kanabisa i njegovih ekstrakta. FDA, 23 europske države i Kanada dozvoljavaju primjenu nekoliko vrsta medicinskog kanabisa. Kanada, Njemačka, Izrael, Nizozemska i više od 50 % država u SAD dozvoljavaju primjenu biljnog kanabisa. U većini zemalja liječnik određuje indikaciju za primjenu kanabisa, dok su u nekim zemljama zakonskom regulativom određene specifične indikacije za njegovu primjenu (9).

Europsko udruženje za liječenje boli (*European Pain Federation* - EFIC) provelo je istraživanje u nacionalnim društvima za liječenje boli o dozvoli za uporabu svih tipova pripravaka na bazi kanabisa koji se primjenjuju za liječenje kronične boli i kontrolu simptoma u palijativnoj/suportivnoj skrbi.

Kod najvećeg broja zemalja članica EFIC-a upotrebljava se oromukozni pripravak Nabiximol (THC/CBD). Dozvoljen je i raspoloživ u liječenju spasticiteta kod MS u 21 zemlji. U Austriji, Njemačkoj i Irskoj Dronabinol je indiciran za mučninu i povraćanje refraktorne na standardu terapiju u onkologiji i palijativnoj skrbi, a u Danskoj u liječenju karcinomske boli. Za stimulaciju apetita kod HIV-a propisuje se u Irskoj. Od sintetskih analoga kanabinoida koristi se *Nabilone* (1 tbl = 1 mg THC-a). Primjenjuje se kod mučnine i povraćanja refraktornih na standardnu terapiju u Austriji, Njemačkoj, Irskoj i Srbiji. Šta se tiče medicinskog kanabisa, u njemu koncentracija THC-a varira od 1 do 22 %, a CBD-a od 0,05 do 9 %. Koristi ga osam zemalja, a među njima i Republika Hrvatska (RH) (12). U RH je dostupno ulje kanabisa u bočicama od 25 mL s dozatorom. 1 mL otopine sadržava 2,5 mg, odnosno 5,0 mg aktivnih tvari (THC-a i CBD-a). Kapi se u propisanoj dozi mogu uzimati dodavanjem u jelo ili uz nekoliko gutljaja vode. Lijek se izdaje na liječnički recept, dostupan je u dvije formulacije: Ulje kanabisa u bočicama, *Tilray Drops (Cannabis Sativa Oil)* 5,0 mg THC-a/5,0 mg CBD-a po 1 mL ulja i 2,5 mg THC-a/2,5 mg CBD-a po 1 mL ulja (13).

## KANABINOIDI I BOL

Whiting i sur. su 2015. godine. objavili pregledni rad i meta-analizu medicinske upotrebe kanabisa sa ciljem evaluacije učinkovitosti i nuspojava u različitim medicinskim indikacijama (5). Ukupno su uključili 79 randomizirano-kontroliranih studija sa 6462 ispitanika. Većina studija evaluirala je mučninu i povraćanje zbog kemoterapije ili kroničnu bol i spasticitet zbog multiple skleroze (MS)



i paraplegije. Svega 5 studija uključilo je druge kategorije bolesnika. Većina studija pokazala je poboljšanje simptoma kod upotreba kanabinoida, ali u mnogima nije dosegnuta statistička značajnost.

Temeljeno na stupnju preporuke zaključili su sljedeće:

1. Učinkovitost u liječenju kronične neuropatske ili karcinomske boli: THC pušenje i Nabiximols, umjerena snaga preporuke
2. Spasticitet zbog MS: nabiximols, nabilone, THC/CBD kapsule i Dronabinol, umjerena snaga preporuke.
3. Smanjenje mučnine i povraćanja zbog kemoterapije: Dronabinol i Nabiximols, mala snaga preporuke
4. Gubitak težine kod HIV-a: Dronabinol, mala snaga preporuke
5. Poremećaj spavanja: Nabilone, Nabiximols, mala snaga preporuke
6. Touretteov sindrom: THC kapsule, mala snaga preporuke
7. Depresija, vrlo mala snaga preporuke

U manjem broju je dostupnost radova koji su usmjereni isključivo na upotrebu medicinskog kanabisa u liječenju karcinomske boli. Neizostavno uz karcinomsku bol vežu se i preporuke uz liječenje neuropatske boli koja je često prisutna kod ovih bolesnika.

Blake i sur. su napravili pregled literature na Medlinu od 1975.–2017. godine koristeći kao ključne riječi: kanabis, THC, CBD, Nabiximol, karcinom i bol (3). U pet raspoloživih studija zaključili su da ne postoje preporuke upotrebe kanabisa u kliničkoj praksi. Idealna doza kanabisa bila bi ona koja omogućuje učinkovitu terapiju boli, ali ne dovodi do netolerabilnih nuspojava. Time je naglašena važnost protokola titracije kako bi dana doza bila učinkovita i tolerabilna. Postoje dokazi koji ukazuju da medicinski kanabis reducira kroničnu ili neuropatsku bol kod bolesnika s uznapredovalim karcinomom. Problem je dostupnih ispitivanja da nemaju statističku snagu i da se u nekima radi o ograničenom broju ispitanika.

Schleider i sur. objavili su 2018. godine ispitivanje u kojem su prospektivno pratili 2970 bolesnika oboljelih od karcinoma, a koji su bili liječeni medicinskim kanabisom. Utvrdili su glavne razloge uključivanja kanabisa u liječenje. Najučestaliji razlog bili su problemi sa spavanjem (78,4 %), potom slijedi bol kod 77,7 % bolesnika. Medijan intenziteta boli iznosio je 8/10. Od ostalih razloga slijede slabost, mučnina i gubitak apetita. Šest mjeseci nakon početka ispitivanja ostalo je ukupno 1211 bolesnika (60,6 %). Njih 95,9 % izvijestilo je o poboljšanju svog stanja. Četiri bolesnika (0,3 %) izvijestila su da je došlo do pogoršanja. Početni intenzitet boli na ljestvici VAS koji je iznosio 8-10 u preko 50 % ispivane populacije nakon 6 mjeseci jednakog intenziteta ostao je isti kod manje od 5 % ispitanika (14).

Allan i sur. su 2018. godine objavili sistemski pregled sistemskih pregleda sa ciljem određivanja učinka medicinskog kanabisa na bol, spasticitet, mučninu i povraćanje, uz utvrđivanje neželjenih događaja. U analizu su uključili samo one sistemske preglede koji su obuhvatili najmanje dva kontrolirana, randomizirana ispitivanja. Od ukupno 31 sistemskog pregleda 23 se odnosilo na bol, 5 na spasticitet, 6 na mučninu i povraćanje i 12 na neželjene događaje. Zaključili su da postoje jasni dokazi da kanabinoidi povoljno utječu na mučninu i povraćanje nakon kemoterapije. Mogu poboljšati spasticitet primarno kod MS. Neizvjesno je kako poboljšavaju bol, ali postoji mala korist kod neuropatske boli (11). Ovaj rad poslužio je kao osnova stvaranja pojednostavljenih preporuka za propisivanje medicinskog kanabisa od Allana sa suradnicima (14). Učinjen je sistemski pregled literature za četiri klinička područja primjene kanabinoida: bol, mučnina i povraćanje, spasticitet i nuspojave. Ovim se preporukama ukazuje na razmatranje primjene medicinskog kanabisa u području refraktorne neuropatske boli, i refraktorne boli u palijativnoj skrbi, kod mučnine i povraćanja inducirane kemoterapijom, spasticiteta kod MS i ozljede leđne moždine. Njegova primjena dolazi u obzir ako preporučeni, standardni oblik liječenja nije dao rezultate. Ako su postignuti kriteriji za medicinski kanabis, kao prvi oblik preporuke preporuča se Nabilone ili Nabiximols.

Oni su također dali razinu preporuka za primjenu kanabisa u liječenju boli. Za akutnu bol, glavobolju i reumatološku bol, s obzirom na nedostatak dokaza, preporuka je za neprimjenu medicinskog kanabisa sa svrhom liječenja boli.

U liječenju neuropatske boli medicinski kanabis se ne preporuča kao lijek izbora prve ili druge linije zbog ograničene koristi u odnosu na štetu (snaga preporuke jaka).

Može se primijeniti kod refraktorne neuropatske boli (snaga preporuke mala) u slučaju kada:

- Liječnik je s bolesnikom razmotrio korist i rizik upotrebe kanabisa u liječenju boli
- Postoji refraktorna, trajna neuropatska bol, unatoč liječenju koje je provedeno sukladno preporukama, tijekom 6 tjedana, a da su pritom ispitana tri ili više lijeka.

U liječenju palijativne (*end – of – life*) karcinomske boli medicinski kanabis se ne preporuča kao lijek izbora prve ili druge linije zbog ograničene koristi u odnosu na štetu (snaga preporuke jaka).

Kliničar treba razmišljati o njegovoj primjeni kod palijativnih bolesnika s refraktornom karcinomskom boli (snaga preporuke mala) kod kojih je unatoč optimali-



zaciji terapije tijekom 6 tjedana i upotrebi najmanje 2 ili više preporučena analgetika bol trajna.

U RH su izdane preporuke za doziranje krutih oralnih pripravaka kanabinoida sukladno smjernicama Ministarstva zdravstva RH. Kod bolesnika s malignom bolesti indicirana je primjena za ublažavanje boli te kemoterapijom inducirane mučnine i povraćanja (13).

Opća načela primjene stavljaju naglasak na:

1. Primjenu kanabinoida kao dodatnu terapiju standardnoj;
2. Ne preporuča se primjena kod bolesnika koji koriste alkohol i antipsihotike;
3. Pripravak se u liječenju uvijek uvodi postepeno.

Kod karcinomske boli neki od bitnih uvjeta uključivanja kanabinoida u terapiju su:

1. Umjerena do teška bol ( $NRS \geq 4$ ), THC/CBD je dodatna terapija postojećoj;
2. Pojedinačne doze dostavljaju se tri puta dnevno u približnim razmacima od 8 sati;
3. Liječenje se sastoji od faze titracije doze i faze održavanja;
4. Primijenjena doza ima analgetski učinak, ako je NRS skor niži za 25 % u odnosu na početnu vrijednost.

## ZAKLJUČAK

Kod neuropatske boli i karcinomske boli primjena medicinskih kanabinoida dolazi u obzir za bolesnike čije je stanje refraktorno na standardno liječenje. Medicinski kanabinoidi dodatak su drugim propisanim analgeticima. Potencijalnu štetu i korist treba razmotriti s bolesnikom. Medicinski kanabis može umanjiti bol kod bolesnika s uznapredovalim karcinomom ako se primjenjuje u skladu s preporukama glede indikacija i doza.

## LITERATURA

1. Katz N. The impact of pain management on quality of life. *J Pain Symptom Manage* 2002; 24: S38-47.
2. Bao Y, Kong X, Yang L i sur. Complementary and Alternative Medicine for Cancer Pain: an Overview of Systematic Reviews, Hindawi Publishing Corporation, Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, Vol 2014, Article ID 170396.
3. Blake A, Wan BA, Malek L i sur. A selective review of medical cannabis in cancer pain management. *Ann Palliat Med* 2017; 6( 2): S215-S2.
4. Grotenhermen F, Russo E. Cannabis and Cannabinoids: Pharmacology, Toxicology, and Therapeutic Potential. New York, NY: The Haworth Therapeutic Press, 2002.
5. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S i sur. Cannabinoids for Medical Use A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2015; 313(24): 2456-73.
6. Maida V, Daeninck PJ. A user's guide to cannabinoid therapies in oncology. *Curr Oncol* 2016; 23(6): 398-406.
7. Davis DP. Cannabinoids for symptom management and cancer therapy: The evidence. *J Natl Compr Canc Netw* 2016; 14: 915-22.
8. Borgelt LM, Franson KL, Nussbaum AM, Wang GS. The Pharmacologic and Clinical Effects of Medical Cannabis. *Pharmacotherapy* 2013; 33(2): 195-209.
9. Abuhasira R, Shbiro L, Landschaft Y. Medical use of cannabis and cannabinoids containing products – Regulations in Europe and North America. *Eur J Intern Med* 2018; 49: 2-6.
10. Ablin J, Ste-Marie PA, Schäfer M, Häuser W, Fitzcharles MA. Medical use of cannabis products: Lessons to be learned from Israel and Canada. *Schmerz* 2016; 30(1): 3-13.
11. Allan GM, Finley CR, Ton J i sur. Systematic review of systematic reviews for medical cannabinoids. Pain, nausea and vomiting, spasticity, and harms. *Can Fam Physician* 2018; 64: e78-94.
12. Krceviski-Skvarc N, Wells C, Häuser W. Availability and approval of cannabis-based medicines for chronic pain management and palliative/supportive care in Europe: A survey of the status in the chapters of the European Pain Federation. *Eur J Pain* 2018; 22: 440-54.
13. <https://zdravlje.gov.hr/UserDocsImages/2675>
14. Schleider LB, Mechoulam R, Lederman V i sur. Prospective analysis of safety and efficacy of medical cannabis in large unselected population of patients with cancer. *Eur J Intern Med* 2018; 49: 37-43.
15. Allan GM, Ramji J, Perry D i sur. Simplified guideline for prescribing medical cannabinoids in primary care. *Can Fam Physician* 2018; 64: 111-20.

## SUMMARY

### CANNABIS IN CANCER PAIN MANAGEMENT

M. LONČARIĆ KATUŠIN, D. ARBANAS<sup>1</sup>, A. ŽILIĆ, E. JANČIĆ<sup>2</sup> and J. ŽUNIĆ

*Karlovac General Hospital, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Medicine, <sup>1</sup>Karlovac Pharmacy and <sup>2</sup>Karlovac General Hospital, Department of Neurology, Karlovac, Croatia*

Cannabinoids, the active components of *Cannabis sativa*, mimic the effects of endogenous cannabinoids (endocannabinoids), activating specific cannabinoid receptors, particularly CB1 found predominantly in the central nervous system and CB2 found predominantly in the cells involved in immune function. Cannabinoids are effective in the treatment of pain in adults, chemotherapy-induced nausea and vomiting and spasticity associated with multiple sclerosis. In cancer patients, cannabis has a number of potential benefits, especially in the management of symptoms. Medical cannabis reduces chronic or neuropathic pain in advanced cancer patients. Insufficient management of cancer-associated chronic and neuropathic pain adversely affects patient quality of life. In neuropathic pain and cancer pain, medical cannabinoids should only be considered for patients whose conditions are refractory to standard therapies. Medical cannabinoids are adjuncts to other prescribed analgesics. The potential harms and benefits should be discussed with the patient.

**KEY WORDS:** medical cannabis, cancer, pain

# Odabir pacijenata za ugradnju stimulatora kralježnične moždine

DARIJA VENŽERA-AZENIĆ<sup>1,2</sup>, IVAN RADOŠ<sup>1,2</sup>, MARICA KRISTIĆ<sup>1,2</sup>, IVANA HARŠANJI-DRENJANČEVIĆ<sup>1,2</sup>,  
OZANA KATARINA TOT<sup>1,2</sup>, HRVOJE ČERNOHORSKI<sup>1</sup>, IVAN OMRČEN<sup>1</sup> i DINO BUDROVAC<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinički bolnički centar Osijek, Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, Zavod za liječenje boli  
i <sup>2</sup>Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet, Katedra za anesteziologiju, reanimatologiju i  
intenzivnu medicinu, Osijek, Hrvatska

Stimulacija kralježnične moždine (SCS) je neuromodulacijski postupak koji ne dovodi samo do smanjenja boli, već i do poboljšanja funkcije i kvalitete života pacijenata s kroničnom boli. No, SCS je skupi, invazivni postupak s mogućim komplikacijama. Rani pokušaji primjene SCS doveli su razočaravajućih rezultata zbog, između ostalog, lošeg odabira pacijenata. Pravilan odabir pacijenata za ugradnju SCS je ključni čimbenik za postizanje dobrih kratkoročnih i dugoročnih rezultata. Proces odabira obuhvaća dva glavna područja – osnovnu bolest i stanje pacijenta, poput njegovog zdravstvenog statusa, pridruženih bolesti i mentalnog statusa. Multidisciplinski pristup procjeni pacijenta je neophodan za postizanje najboljih rezultata.

**KLJUČNE RIJEČI:** stimulacija kralježnične moždine, odabir pacijenata, kronična bol

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:** Darija Venžera-Azenić, dr, med.  
Zavod za liječenje boli  
Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje  
Klinički bolnički centar Osijek  
J. Huttlera 4  
31 000 Osijek, Croatia  
E-pošta: darija977@gmail.com

## UVOD

Stimulacija kralježnične moždine (*Spinal Cord Stimulation* – SCS) je neuromodulacijska metoda liječenja kronične boli isporukom električnih impulsa putem ugrađenih elektroda. Početci kliničke primjene SCS sežu u 60-te godine prošlog stoljeća, no s razočaravajućim rezultatima. Osim slabih tehničkih mogućnosti problem je bio i neadekvatan odabir pacijenata. Devedesetih godina se pojavljuju prve smjernice za primjenu SCS (1). Danas, sve suvremene smjernice naglašavaju važnost multidisciplinskog pristupa pacijentu s kroničnom boli.

## MEHANIZAM DJELOVANJA

Ideja primjene električne stimulacije kralježnične moždine u liječenju kronične boli javlja se 1965. godine objavom „teorije kontrole prolaza“ Walla i Melzaca (2). Ta teorija ukazuje da stimulacija velikih, mijelini-

ziranih aferentnih vlakana koja prenose osjet dodira dovodi do inhibicije prijenosa bolnih impulsa tankim, nemijeliniziranim A $\delta$  i C vlaknima. Stoga, elektrode postavljene epiduralno ometale bi prijenos bolnih impulsa u nociceptivnim putevima stražnjih rogova kralježnične moždine (3). Danas znamo da je mehanizam djelovanja SCS mnogo kompleksniji. SCS ne dovodi do stimulacije samo stražnjih rogova kralježnične moždine, već i lateralnog funikularnog trakta, kao i dorzalnih korijenova. Njihovom stimulacijom postizemo inhibiciju prijenosa bolnih impulsa ascendentnim nociceptivnim vlaknima, kao i stimulaciju descendentnog, inhibitornog puta, te modulaciju osjeta boli na spinalnoj i supraspinalnoj razini. Također, dolazi do pojačanog lučenja inhibicijskih neurotransmitora poput tvari P, serotonina, noradrenalina i GABA-e, a smanjenog oslobađanja ekscitacijskih poput glutamata. Mehanizam analgetskog učinka SCS kod ishemične boli vjerojatno leži u snižavanju simpatičkog tonusa i mogućem oslobađanju vazodilatacijskih neurotransmitora poput

CGRP (4,5). Dodatno, čini se da SCS ima i imunomodulacijski učinak putem smanjene ekspresije pro- i antiinflamatornih citokina s posljedično smanjenom disfunkcijom endotela, poboljšanjem protoka i tkivne oksigenacije (6).

## INDIKACIJE ZA STIMULACIJU KRALJEŽNIČNE MOŽDINE

Iako se danas SCS provodi kod nekoliko tisuća pacijenata diljem svijeta, kvalitetne randomizirane kontrolirane studije (RCT) primjene SCS su do sada provedene tek za četiri indikacije: sindrom neuspjele operacije kralježnice (*failed back surgery syndrome* – FBSS), kompleksni regionalni bolni sindrom (*complex regional pain syndrome* – CRPS), refraktorna angina pektoris (RAP) i kritična ishemija uda (*critical limb ischemia* – CLI).

Nacionalni institut za zdravstvo i kliničku izvrsnost (NICE) 2008. godine objavio je smjernice za SCS kojima je preporučio SCS kao terapijsku opciju liječenja kronične neuropatske kod FBSS i CRPS, dok je zaključio da ne postoje dovoljno čvrsti dokazi za preporuku SCS kod pacijenata s ishemičnom boli. Međutim, u veljači 2014. donesena je izmjena prema kojoj su uključili i navedenu indikaciju (7).

Britansko udruženje za liječenje boli donosi popis mogućih indikacija za SCS, te ih razvrstava prema vjerojatnosti hoće li navedena metoda biti učinkovita u određenoj indikaciji (tablica 1) (8).

Tablica 1. Indikacije za stimulaciju kralježnične moždine u liječenju boli – Preporuke Britanskog udruženja za liječenje boli

Dobre indikacije (vjerojatno dobra učinkovitost)	Neuropatska bol u ruci ili nozi nakon operacije vratne ili lumbalne kralježnice (FBSS) Kompleksni regionalni bolni sindroma (CRPS) Neuropatska bol nakon ozljede perifernog živca Bol uzrokovana perifernom bolesti arterija Refraktorna angina pektoris (RAP) Bol brahijalnog pleksusa: traumatska (djelomična, ne avulzija), postradijacijska
Osrednje indikacije (može biti dobra učinkovitost)	Amputacijska bol (bol bataljka ima bolji odgovor u odnosu na fantomsku bol) Aksijalna bol u leđima nakon operacije kralježnice Interkostalna neuralgija (nakon torakotomije, postherpetična neuralgija) Bol povezana s ozljedom kralježnične moždine Ostale periferni neuropatija, primjerice nakon trauma
Loše indikacije (rjetko zadovoljavajući odgovor)	Centralna bol koja nije podrijetlom iz kralježnične moždine Ozljeda kralježnične moždine s klinički kompletnim gubitkom funkcije stražnjih rogova kralježnične moždine Perinealna, anorektalna bol
Bez odgovora na SCS	Kompletna transekcija kralježnične moždine Neishemijska nociceptivna bol Avulzija korjena živca

## A. Sindrom neuspjele operacije kralježnice (FBSS)

FBSS karakterizira trajna ili ponavljajuća bol, uglavnom u leđima i/ili nogama, nakon prethodne operacije kralježnice. Dijagnoza FBSS postavlja se isključivanjem ozbiljnih promjena na kralježnici koje bi zahtijevale ponovno kirurško liječenje, poput nestabilnosti ili ponovljene hernije diska. Deset do četrdeset posto pacijenata koji su podvrgnuti kirurškom zahvatu na lumbosakralnoj kralježnici zbog radikularne boli nakon zahvata imaju trajnu ili ponavljajuću bol, što dovodi do značajnog smanjenja kvalitete života i opterećenja zdravstvenog sustava. Jedna od najvećih randomiziranih kliničkih studija SCS provedena na 100 pacijenata s FBSS analizirala je učinkovitost SCS u odnosu na uobičajeno medikamentno liječenje (9). Glavni cilj istraživanja bilo je barem 50 %-tno smanjenje boli u nogama, a proučavane su i razine smanjenja boli u leđima, funkcionalni kapacitet, kvaliteta života, uzimanje analgetika te sveukupno zadovoljstvo pacijenata. Nakon 6 mjeseci 48 % pacijenata kod kojih je učinjena SCS zadovoljilo je primarni cilj, dakle 50 %-tno smanjenje boli u nogama, dok su isti rezultati bili zabilježeni kod svega 9 % pacijenata na medikamentnoj terapiji. U SCS skupini je također zabilježen bolji funkcionalni kapacitet, kvaliteta života, te ukupno zadovoljstvo pacijenata.

North i sur. su uspoređivali SCS s ponovljenim operacijama kod pacijenata s FBSS i našli da je značajno više pacijenata kod kojih je učinjen SCS (47 %) postiglo >50 %-tno smanjenje boli u odnosu na pacijente koji su podvrgnuti ponovljenom kirurškom zahvatu (12 %;  $p < 0,01$ ) (10). Pacijenti su također imali mogućnost prijeći u drugu skupinu, ako su bili nezadovoljni, 21 % pacijenata sa SCS su se potom odlučili za operaciju, dok je 54 % reoperiranih pacijenata tražilo ugradnju SCS ( $p = 0,02$ ). Meta-analiza 72 studije u kojima je učinjen SCS radi liječenja boli uzrokovane FBSS je pokazala da je kod 62 % pacijenata došlo do barem 50 %-tnog smanjenja boli, dok 53 % pacijenata nije više imalo potrebe za analgeticima (11).

Na osnovi brojnih studija i više godina praćenja identificirano je nekoliko prediktora učinkovitosti SCS u liječenju FBSS: 1) rano liječenje (0-3 godine) nakon prve neuspješne operacije kralježnice; 2) dominantna neuropatska bol u nozi; i 3) odsustvo psihičkih poremećaja poput depresije (12).

## B. Kompleksni regionalni bolni poremećaj (CRPS)

CRPS možemo podijeliti u dva oblika: tip I, ranije poznat kao refleksna simpatička distrofija, kod kojeg ne nalazimo jasno oštećenje živca, i tip II, ranije zvan kauzalgijska, kod kojega možemo identificirati ozljedu živca. Oba tipa su karakterizirana trajnom boli, alodinijom i hiperalgezijom, a često se u kasnijem tijeku javljaju

i vazomotorne i trofičke promjene kože, te motorna disfunkcija. Liječenje je kompleksno i zahtijeva multidisciplinski pristup s ciljem postizanja maksimalne funkcionalnosti zahvaćenog uda (13).

Kemler i sur. randomizirali su 36 pacijenata s CRPS u dvije skupine. U jednoj je skupini provedena samo fizikalna terapija (FT), dok je druga skupina primala SCS + FT (14-16). Nakon 6 mjeseci pacijenti u SCS+FT skupini imali su prosječni VAS niži za 2,4 u odnosu na početni, dok je FT skupina imala prosječnu VAS vrijednost za 0,2 višu od početne. Nakon 2 godine SCS+FT skupina je dalje imala značajno niži intenzitet boli i kvalitetu života u odnosu na FT, no nakon 3 i 5 godina praćenja navedni učinak više nije bio statistički značajan. Međutim, unatoč dugoročnom slabljenju učinka čak 95 % pacijenata bi se ponovno odlučilo za SCS, kada bi znali da će ishod biti isti.

### C. Refraktorna angina pectoris (RAP)

RAP je kronično stanje karakterizirano učestalim napadima anginozne boli u prsima uzrokovane koronarnom insuficijencijom unatoč optimalnom medikamentnom liječenju pacijenata koji nisu kandidati za kardiokirurško liječenje (CABG) ili perkutane koronarne intervencije (PCI). Mehanizam djelovanja SCS kod RAP-a je kompleksan i vjerojatno više posredovan aktivacijom sustava descendente inhibicije nego modulacijom aktivnosti simpatičkog živčanog sustava kako se ranije smatralo (17,18).

God. 2017. objavljena je meta-analiza koja je obuhvatila 12 randomiziranih kontroliranih studija s ukupno 476 pacijenata (19). U odnosu na kontrolnu skupinu, pacijenti s SCS imali su manju potrebu za nitroglicerinom, niži VAS, bolje podnošenje napora i ukupno zadovoljstvo, dok nije zabilježena statički značajna razlika u stabilnosti angine i fizičkim ograničenjima.

### D. Kritična ishemija uda (CLI)

Kritična ishemija uda (*critical limb ischemia - CLI*) je stanje karakterizirano ishemičnom boli u udu posljedično perifernoj bolesti arterija. SCS je indiciran kada stanje postane inoperabilno. Kao najznačajniji negativni prediktor uspjeha SCS je identificirana teška dijabetička polineuropatija.

God. 2013. objavljena je Cochranova meta-analiza koja je obuhvatila 6 studija s ukupno gotovo 450 pacijenata koje su uspoređivale SCS uz bilo koji oblik konzervativnog liječenja u usporedbi sa samo konzervativnim liječenjem (20). Postavljanje indikacije za amputaciju uda nakon 12 mjeseci terapije bilo je značajno niže u SCS skupini. Značajno smanjenje bolova postignuto je u obje skupine, no SCS skupina je zahtijevala značajno manje analgetika.

## ODABIR PACIJENATA

SCS je skupa, invazivna metoda s potencijalnim komplikacijama koja zahtijeva često doživotno praćenje pacijenata. Stoga, pacijenti koji su kandidati za ugradnju SCS trebali bi biti predočeni multidisciplinskom timu koji bi zatim proveo selekciju i donio konačnu odluku. Članovi takvog tima mogu biti anesteziolozi, neurolozi, neurokirurzi, psiholozi, psihijatri, fizioterapeuti, radni terapeuti i ostali, no tim bi se svakako trebao sastojati od barem dva stručnjaka s dobrim poznavanjem metode i medicine boli.

Neophodna je dobra i temeljita procjena pacijentovog zdravstvenog stanja, kao i psihološkog i socijalnog profila. Potrebno je temeljito raspraviti očekivanja pacijenta od SCS i razjasniti mu realne ciljeve poput smanjenja bolova (ne njihovog potpunog uklanjanja!), poboljšanja kvalitete života, smanjenja uporabe analgetika te povratka na radno mjesto. Osim toga, kako ni jedna metoda nema 100%-tnu učinkovitost, čak ni nakon temeljite selekcije pacijenata neki ipak neće imati pretpostavljenu korist čega pacijenti moraju biti svjesni prije donošenja odluke.

## KRITERIJI ODABIRA

Iako svaka ustanova koja se bavi ugradnjom SCS mora imati definirane kriterije selekcije pacijenata, ne postoji „zlatni standard“ prema kojemu bi precizno odabrali pacijente koji će imati očekivanu korist od navedene metode. Ipak, postoje određeni prediktori koji ukazuju na veću vjerojatnost uspjeha navedene metode (8,21,22).

### 1. Jasna dijagnoza neuropatske boli

SCS je pokazao najbolju učinkovitost kod probadajuće kronične neuropatske boli s osjećajem pečenja, dok je djelovanje na tupu neuropatsku bol slabije, vjerojatno zbog različitih mehanizama prijenosa boli u različitim stanjima (23). Ipak, miješani tip boli, odnosno prisutnost nociceptivne komponente, kao primjerice kod FBSS, ne isključuje primjenu SCS.

### 2. Nedovoljan odgovor na konzervativno liječenje

Kod pacijenata je pokušano konzervativno liječenje, poput fizikalne terapije, medikamentnog liječenja uključujući primjenu antikonvulziva, antidepressiva i ostalih lijekova poput opioida koji nisu imali zadovoljavajući učinak ili su kontraindicirani ili isključeni zbog ozbiljnih nuspojava.



### 3. Psihološka stabilnost pacijenta

Mnogi pacijenti koji pate od kronične boli boluju i od depresije i anksioznosti. Dijagnoza depresivnog i anksiozno-depresivnog poremećaja nije kontraindikacija za SCS dok god je dobro kontrolirana. Stoga su psiholog i/ili psihijatar neizostavan dio multidisciplinskog tima koji donosi odluku o ugradnji SCS. Teže psihijatrijske bolesti, poput poremećaja osobnosti, psihoza, sklonosti samoozljeđivanju i slično općenito su kontraindikacija za SCS, kao i ovisnost o alkoholu, droga i lijekovima.

### 4. Kognitivni status

Pacijent treba imati sposobnost razumijevanja postupka, očekivanja i rizika. Također, mora moći preuzeti odgovornost za rukovanje ugrađenom opremom. Kognitivno funkcioniranje može biti oslabljeno kod neuroloških, internističkih bolesti ili prirodnih zastoja mentalnog razvoja, te je kod takvih pacijenata prije donošenja odluke neophodna psihološka procjena.

### 5. Kirurški zahvat nije indiciran

Kirurški zahvat kojim bi otklonili uzrok bolova kod pacijenta nije moguć ili preporučljiv, bilo radi karakteristika bolesti ili radi stanja pacijenta.

### 6. Nepostojanje kirurških kontraindikacija za ugradnju

Kontraindikacije za SCS uključuju generalne kontraindikacije za kirurški zahvat poput poremećaja zgrušavanja, te lokalne ili sistemne infekcije.

### 7. Razdoblje testiranja

Prije odluke o definitivnoj ugradnji SCS provodi se testiranje u trajanju od 2 do 4 tjedna nakon čega slijedi razgovor s pacijentom radi procjene jesu li postignuti predviđeni ciljevi, poput stupnja smanjenja bolova, poboljšanja funkcionalnog stanja i smanjenja potrebe za analgeticima.

## ZAKLJUČAK

Kronična bol, osim patnje koju uzrokuje pojedincu, ima i značajan socioekonomski utjecaj. Primjena SCS u liječenju kronične boli vrlo je vrijedna metoda koja može pomoći osobama kod kojih su sve druge mogućnosti liječenja iscrpljene. Tijekom gotovo pola stoljeća, koliko je u kliničkoj primjeni, mijenjalo se naše razumijevanje patofiziologije, medicine boli i bolnih sindroma, a time i indikacije za primjenu SCS. Razvojem tehnologije, SCS će zacijelo biti prepoznat kao dodatna mogućnost i u liječenju nekih stanja koja nisu navedena u ovom tekstu.

## LITERATURA

1. North R. Spinal cord stimulation for intractable pain: Indications and technique. U: North RB, Kidd DH, Zohavak M, ur. Current Therapy in Neurological Surgery. Philadelphia, PA: BC Decker, 1989, 297-301.
2. Melzack R, Wall P. Pain Mechanisms: A new theory. Science 1965; 150: 971-9.
3. Jeon Y, Huh BK. Spinal cord stimulation for chronic pain. Ann Acad Med Singapore. 2009; 38(11): 998-1003.
4. Oakley JC, Prager JP. Spinal cord stimulation: mechanisms of action. Spine 2002; 27: 2574-83.
5. Linderth B, Foreman RD. Physiology of spinal cord stimulation: review and update. Neuromodulation 1999; 2: 150-64.
6. Kriek N1, Schreurs MWJ2, Groeneweg JG1 i sur. Neuromodulation. 2018; 21(1): 77-86. doi: 10.1111/ner.12704. Epub 2017 Oct 24. Spinal Cord Stimulation in Patients With Complex Regional Pain Syndrome: A Possible Target for Immunomodulation?
7. NICE clinical guideline: Spinal cord stimulation for chronic pain of neuropathic or ischaemic origin. Technology appraisal guidance [TA159] Published date: 22 October 2008. Dostupno na URL adresi: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta159>. Datum pristupa informaciji: 20. ožujka 2018.
8. The British Pain Society's Spinal cord stimulation for the management of pain: recommendations for best clinical practice. A consensus document prepared on behalf of the British Pain Society in consultation with the Society of British Neurological Surgeons. April 2009. Dostupno na URL adresi: [https://www.britishpainsociety.org/static/uploads/resources/files/book\\_scs\\_main\\_1.pdf](https://www.britishpainsociety.org/static/uploads/resources/files/book_scs_main_1.pdf) Datum pristupa informaciji: 25. ožujka 2018.
9. Kumar K<sup>1</sup>, Taylor RS, Jacques L i sur. Spinal cord stimulation versus conventional medical management for neuropathic pain: a multicentre randomised controlled trial in patients with failed back surgery syndrome. Pain 2007; 132(1-2): 179-88. Epub 2007 Sep 12.
10. North RB, Kidd DH, Farrokhi F, Piantadosi SA. Spinal cord stimulation versus repeated lumbosacral spine surgery for chronic pain: A randomized controlled trial. Neurosurgery 2005; 56: 98-107.
11. Taylor RS: Spinal cord stimulation in complex regional pain syndrome and refractory neuropathic back and leg pain/failed back surgery syndrome: results of a systematic review and meta-analysis. J Pain Symptom Manage 2006; 31 (4 Suppl): S13-S19.
12. Lee AW, Pilitsis JG. Spinal cord stimulation: indications and outcomes. Neurosurg Focus 2006; 21(6): E3.
13. Jukić M, Majerić Kogler V, Fingler M i sur. Bol - uzroci i liječenje. Zagreb: Medicinska naklada, 2010.
14. Kemler MA, Barendse GA, van Kleef M i sur. Spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy. N Engl J Med 2000; 343: 618-24.
15. Kemler MA, DeVet HCW, Barendse GAM i sur. The effect of spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy: two year follow-up of the randomized controlled trial. Ann Neurol 2004; 55: 13-18.

16. Kemler MA, de Vet H, Barendse G, van den Wildenberg F, van Kleef M. Spinal cord stimulation for chronic reflex sympathetic dystrophy – five year follow-up. *N Eng J Med* 2006; 354: 2394-6.
17. Kriek N, Schreurs MWJ, Groeneweg JG i sur. Spinal Cord Stimulation in Patients With Complex Regional Pain Syndrome: A Possible Target for Immunomodulation? *Neuromodulation*. 2018; 21(1): 77-86. doi: 10.1111/ner.12704. Epub 2017 Oct 24.
18. SaadeNE, Barchini J, Tchachaghian S i sur. The role of the dorsolateral funiculi in the pain relieving effect of spinal cord stimulation: a study in a rat model of neuropathic pain. *Exp Brain Res* 2015; 33: 1041-52.
19. Xiaoxiao P, Hongguang B, Yanna S i sur. Spinal Cord Stimulation for Refractory Angina Pectoris: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin J Pain* 2017; 33(6): 543-51.
20. Ubbink DT, Vermeulen H. Spinal cord stimulation for non-reconstructable chronic critical leg ischaemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; Issue 2. Art. No.: CD004001. DOI: 10.1002/14651858.CD004001.pub3.
21. Deer T, Masone RJ. Selection of Spinal Cord Stimulation Candidates for the Treatment of Chronic Pain. *Pain Medicine* 2008; 9 (Issue suppl 1): 82-92. Doi.org/10.1111/j.1526-4637.2008.00443.x
22. Atkinson L, Sundaraj SR, Brooker C i sur. Recommendations for patient selection in spinal cord stimulation. *J Clin Neurosci* 2011; 18(10): 1295-302. doi: 10.1016/j.jocn.2011.02.025. Epub 2011 Jun 29.
23. Tasker R, de Carvalho G, Dolan E. Intractable pain of spinal cord origin: Clinical features and implications for surgery. *J Neurosurg* 1992; 77: 373.

## SUMMARY

### PATIENT SELECTION FOR SPINAL CORD STIMULATION

D. VENŽERA-AZENIĆ<sup>1,2</sup>, I. RADOŠ<sup>1,2</sup>, M. KRISTIĆ<sup>1,2</sup>, I. HARŠANJI-DRENJANČEVIĆ<sup>1,2</sup>, O. KATARINA TOT<sup>1,2</sup>,  
H. ČERNOHORSKI<sup>1</sup>, I. OMRČEN<sup>1</sup> and D. BUDROVAC<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Osijek University Hospital Centre, Pain Clinic and* <sup>2</sup>*Josip Juraj Strossmayer University in Osijek, School of Medicine Osijek, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Medicine, Osijek, Croatia*

Spinal cord stimulation (SCS) as a neuromodulation procedure not only reduces pain but also improves function and quality of life in patients with chronic pain. However, SCS is an expensive and invasive procedure with possible complications. Early treatment with SCS led to disappointing results due to, among other factors, poor patient selection. Proper selection of patients for SCS implantation is a critical factor for good short-term and long-term outcomes. The selection process includes two main areas, underlying medical condition and patient characteristics, such as their health status, comorbidities and psychological status. A multidisciplinary approach in patient evaluation is essential for achieving the best results.

**KEY WORDS:** spinal cord stimulation, patient selection, chronic pain



# Maligna bol u hitnoj medicini

IGOR MAŠALA, MIRJANA LONČARIĆ-KATUŠIN<sup>1</sup> i JOSIP ŽUNIĆ<sup>1</sup>

*Nastavni zavod za hitnu medicinu Grada Zagreba, Zagreb i <sup>1</sup>Opća bolnica Karlovac, Odjel za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu, Karlovac, Hrvatska*

Bol je potrebno liječiti prema prihvaćenim smjernicama, a cilj je našeg istraživanja bio utvrđivanje učestalosti i osobitosti intervencija u izvanbolničkoj hitnoj medicini (HMP) zbog liječenja maligne boli. Učinili smo retrospektivnu analizu prospektivne baze podataka Nastavnog zavoda za hitnu medicinu Grada Zagreba u razdoblju od 1. siječnja do 31. prosinca 2014. godine. U ispitivanje su uključeni bolesnici oboljeli od maligne bolesti, a razlog intervencija tima hitne medicinske pomoći bila je maligna bol. Analizirani su: demografski podatci (dob, spol), struktura ispitanika prema vrsti maligne bolesti (Međunarodna klasifikacija bolesti), vrijeme intervencije (noć/dan), vrijeme intervencije prema danu u tjednu, vrsta primijenjenog analgetika (neopioid, opioid, adjuvantni analgetik) i načinu unosa analgetika u organizam. Podatci su prikazani u tablicama, kategorijske i nominalne vrijednosti prikazane su odgovarajućim frekvencijama i udjelima. U promatranom razdoblju HMP Zagreb imao je 70 155 intervencija, a zbog maligne boli ih je bilo 516 (0,74 %): 265 (51 %) bolesnica 251 (49 %) bolesnika. Povećan udio starije dobne skupine uzrok je sve većeg broja novootkrivenih bolesnika s malignim bolestima. Tako distribucija bolesnika prema dobnim skupinama pokazuje da je najveći broj bolesnika bio između 60. i 80. godine života (335 ili 64,91 %). Između 50. i 60. godine života pomoć je zatražio dvostruko manji broj bolesnika - 85 (16,47 %). Prema MBK klasifikaciji bolesti najčešći uzrok bolova zbog kojih su bolesnici zatražili pomoć HMP-a bile su zloćudne novotvorine probavnih organa (138, 26,74 %), respiratornih i intratorakalnih organa (10,5, 20,34 %). Tijekom dana ekipa HMP-a obavila je 288 (55,81 %) intervencija, tijekom noći 228 (44,19 %). Tijekom vikenda obavljeno je 178 (34,36 %) intervencija, a radnim danom 340 (65,64 %). Ove intervencije posljedica su specifične organizacije rada izvanbolničkih zdravstvenih djelatnosti. Neopioidni su analgetici kao prva stepenica u liječenju maligne boli primijenjeni su puta 303 (58,72 %), slabi opioidi 205 puta (39,74 %), a jaki opioidi 8 puta (1,55 %). Glavna prepreka za optimalno liječenje boli je neadekvatna procjena boli. Najčešća je bila intramuskularna primjena analgetika (483, 93,24 %), a potom intravenska (21, 4,05 %) i supkutana (10, 1,93 %). Zaključujemo da je neophodno potrebno educirati timove HMP-a s naglaskom na procjenu jačine boli ljestvicama za bol uz propisivanje analgetičke terapije sukladno preporukama.

**KLJUČNE RIJEČI:** bol, hitna medicina, maligna bol

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:** Prim. dr. sc. Mirjana Lončarić-Katušin, dr. med.  
Opća bolnica Karlovac  
Odjel za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu  
Andrije Štampara 3  
47 000 Karlovac, Hrvatska  
E-pošta: mikatusi@inet.com

## UVOD

Maligne su bolesti poslije kardiovaskularnih drugi vodeći uzrok smrti u svijetu i u Hrvatskoj (1). Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) predviđa da će incidencija karcinoma u svijetu u sljedećih 20 godina porasti za 50 % te da će do 2020. god. biti 15 milijuna novootkrivenih slučajeva na godinu (2). Udio stanovnika starije dobi u stalnom je porastu, a s time raste i

broj novootkrivenih bolesnika s malignom bolesti. Bol je značajan simptom maligne bolesti i po učestalosti se nalazi odmah iza otežanog disanja (3). Incidencija boli u uznapređovalom stadiju karcinoma iznosi do 80 %, a često je po svom intenzitetu vrlo jaka i iscrpljujuća. Simptome bolesnika s malignim bolestima potrebno je trajno liječiti zbog održavanja što kvalitetnijeg života (4). Radi učinkovitog liječenja maligne boli u svakodnevnoj kliničkoj praksi, a time i podizanja kvalitete

života, neophodna je primjena kliničkih smjernica koje nude preporuke za dijagnostičke i terapijske postupke, lijekove i strategiju liječenja "prosječnog" bolesnika (5). Smjernice sa svojim preporukama trebaju, s jedne strane, dovesti do poboljšanja kvalitete liječenja, a s druge strane do isključenja ili smanjenja uporabe nedokazanih, neodgovarajućih i neracionalnih postupaka u kliničkoj praksi. U slučaju neučinkovitog terapijskog pristupa u liječenju boli bolesnici su primorani nerijetko potražiti pomoć timova hitne medicinske pomoći (6,7). Iako je bol zbog akutnih i kroničnih bolesti jedan od čestih razloga intervencija ekipa hitne medicinske pomoći malo je dostupnih istraživanja koja opisuju učestalost i karakteristike boli u okvirima prehospitalne hitne medicine (6,7). Tako je u istraživanju Kosinskog i sur. maligna bol bila tek treći uzrok bolnog stanja u 0,68 % bolesnika (8).

## CILJ RADA

Opći cilj ovog istraživanja je utvrđivanje učestalosti i osobitosti intervencija u izvanbolničkoj hitnoj medicini zbog liječenja maligne boli. Specifični ciljevi istraživanja su: utvrditi učestalost intervencija s obzirom na vrijeme intervencije (dan/noć), utvrditi učestalost intervencija s obzirom na dane u tjednu, strukturu ispitanika prema vrsti maligne bolesti – Međunarodna klasifikacija bolesti (MKB X), kvalitetu liječenja prema vrsti primijenjenih analgetika i načinu aplikacije analgetika.

## ISPITANICI I METODE

Učinjena je retrospektivna analiza prospektivne baze podataka Nastavnog zavoda za hitnu medicinu Grada Zagreba bolesnika koji su zatražili intervenciju Hitne medicinske pomoći Zagreb u razdoblju od 1. siječnja do 31. prosinca 2014. godine.

U ispitivanje su uključeni bolesnici oboljeli od maligne bolesti, a razlog intervencija bila je maligna bol. Bolesnici oboljeli od maligne bolesti kod kojih razlog intervencije nije bila maligna bol isključeni su iz analize. Za sve uključene bolesnike analizirani su: demografski podatci (dob, spol), struktura ispitanika prema vrsti malignog oboljenja (Međunarodna klasifikacija bolesti - MKB X), vrijeme intervencije tima hitne medicinske pomoći (noć/dan), vrijeme intervencije HMP-a prema danu u tjednu, vrsta primijenjenog analgetika (neopioid, opioid, adjuvantni analgetik) i način unosa primijenjenog analgetika u organizam. Podatci su prikazani u tablicama i grafički. Kategorijske i nominalne vrijednosti prikazane su odgovarajućim frekvencijama i udjelima.

Plan istraživanja odobrilo je Etičko povjerenstvo Nastavnog zavoda za hitnu medicinu grada Zagreba za

korištenje medicinske dokumentacije u svrhu izrade diplomskog rada s temom „Maligna bol u hitnoj medicini“.

## REZULTATI

U ispitivanom razdoblju Hitna medicinska pomoć Zagreb imala je 70 155 intervencija. Zbog maligne boli bilo je 516 (0,74 %) intervencija: 265 (51 %) bolesnika je bilo ženskog, a 251 (49 %) muškog spola. Prosječno je 1,4 bolesnik tražio intervenciju zbog maligne boli na dan.

Distribucija bolesnika s malignom boli prema dobnim skupinama prikazana je na tablici 1. Zapaža se da je najveći broj bolesnika bio između 60. i 80. godine života: ukupno 335 (64,91 %). Podjednak broj bolesnika zabilježen je između 60. i 70. i između 70. i 80. godine života (oko 32 %). Između 50. i 60. godine života pomoć je zatražio dvostruko manji broj bolesnika - 85 (16,47 %). Najmanje bolesnika (22, 4,26 %) pripadalo je dobnj skupini između 20. i 30. godine života.

Tablica 1. Dobna struktura ispitanika s malignom boli

Dobna skupina (godine)	Ukupan broj ispitanika (N)	Postotak (%)
30 – 40	22	4,26
40 – 50	30	5,82
50 – 60	85	16,47
60 – 70	167	32,36
70 – 80	168	32,55
80 – 90	67	12,99

U tablici 2. prikazana je vrsta maligne bolesti prema MBK klasifikaciji bolesti u naših bolesnika koja je bila uzrok bolova zbog kojih su naši bolesnici zatražili pomoć hitne medicinske pomoći. Zbog bolova je pomoć zatražilo 138 (26,4 %) bolesnika oboljelih od zloćudne novotvorine probavnih organa i 105 (20,34 %) bolesnika oboljelih od zloćudnih novotvorina respiratornih i intratorakalnih organa (C30-C39). Bolovi su bili razlog poziva hitne medicinske pomoći u 46 (8,92 %) bolesnika oboljelih od zloćudnog tumora muških spolnih organa (C60-C63), u 36 bolesnika (6,97 %) s malignom bolesti dojke (C50, C50.9) i u 28 (5,42 %) bolesnika s nedovoljno definiranim zloćudnim novotvorinama, sekundarnim i nespecificiranim (C76-C80). Zloćudne novotvorine limfatičnog, hematopoetskog i srodnoga tkiva (C81-C96) bile su uzrok bolova u 25 (4,84 %) bolesnika, a tumor ženskih spolnih organa (C51-C58) u 24 (4,65 %) bolesnika. Isti je broj bolesnika (19, 3,68 %) zatražio pomoć zbog bolova kojima su bili uzroci tumor oka, mozga i drugih dijelova središnjega živčanog sustava odnosno mokraćnog trakta. Zloćudne novo-



tvorine kože (C43-C44) bile su uzrok bolova u 14 (2,32 %), a novotvorine usne, usta i ždrijela (C00-C14) u 12 (2,32 %) bolesnika. Ukupno je 13 (2,5 %) bolesnika zatražilo pomoć zbog bolova uzrokovanih tumorima kostiju i zglobova (C40-C41), mezotelno i mekog tkiva (C45-C49) te štitnjače i ostalih endokrinih žlijezda (C73-C75).

Tablica 2. Struktura ispitanika (N=516) prema vrsti maligne bolesti<sup>1</sup>

RB	MBK	N	%
1.	C15-C26	138	26,74
2.	C30-C39	105	20,34
3.	C60-C63	46	8,92
4.	C76-C80	28	5,42
5.	C50	25	4,84
6.	C81-C96	25	4,84
7.	C43-C44	14	2,72
8.	C00-C14	12	2,32
9.	C50.9	11	2,13
10.	C69-C72	19	3,68
11.	C64-C68	19	3,68
12.	C45-C49	5	0,96
13.	C40-C41	4	0,77
14.	C73-C75	4	0,77
15.	C51-C58	24	4,65

<sup>1</sup>MBK - Međunarodna klasifikacija bolesti; C00-C14 Usna, usna šupljina i ždrijelo; C15-C26 Probavni organi; C30-C39 Dišni organi i intratorakalni organi; C40-C41 Kost i zglobna hrskavica; C43-C44 Koža; C45-C49 Mezotelno i meko tkivo; C50 Dojka; C50.9 Dojka, nespecificirana; C51-C58 Ženski spolni organi; C60-C63 Muški spolni organi; C64-C68 Mokraćni (urinarni) trakt; C69-C72 Oko, mozak i drugi dijelovi središnjega živčanog sustava; C73-C75 Štitnjača i ostale endokrine žlijezde; C76-C80 Nedovoljno definirane zloćudne novotvorine, sekundarne i nespecificirane; C81-C96 Zloćudne novotvorine limfatičnoga, hematopoetskoga i srodnoga tkiva, navedene kao primarne, ili za koje se pretpostavlja da su primarne

U ispitivanom razdoblju tijekom dana (7,00-19,00 sati) ekipa hitne medicinske pomoći Zagreb obavila je 288 (55,81 %) intervencija, a tijekom noći (19,00-7.00 h) 228 (44,19 %). Kod 178 ispitanika (34,36 %) intervencija je pružena tijekom subote i nedjelje, a kod 340 (65,64 %) radnim danom (ponedjeljak - petak).

U tablici 3. prikazan je farmakoterapijski odabir i način aplikacije analgetika kod ispitanika s malignom boli. Zapaža se da su neopioidni analgetici kao prva stepenica u liječenju boli primijenjeni 303 puta (58,72 %), slabi opioidi 205 puta (39,74), a jaki opioidi 8 puta (1,55 %).

Analiza načina aplikacije primijenjenih analgetika pokazala je da je najčešća intramuskularna primjena analgetika (483, 93,24 %). U 21 (4,05 %) bolesnika analgetik je primijenjen intravenskim putem, a u 10 (1,93 %) supkutanom primjenom. Peroralnim putem analgetik je primijenjen samo u 4 (0,08 %) bolesnika.

Tablica 3. Farmakoterapijski odabir analgetika kod ispitanika s malignom boli

Analgetici prema analgoscali SZO (WHO)	Ukupan broj (N)	%
I stepenica - NEOPIOID	303	58,72
II stepenica - SLABI OPIOIDI	205	39,73
III stepenica - JAKI OPIOIDI	8	1,55
Ukupno	516	100,00

## RASPRAVA

Malo je dostupnih istraživanja koja opisuju učestalost i karakteristike boli u okvirima prehospitalne hitne medicine unatoč činjenici da je bol zbog ozljede, ali i bol zbog akutnih i kroničnih bolesti, jedan od čestih razloga intervencija ekipa hitne medicinske pomoći (6-8).

U naše istraživanje uključeni su bili bolesnici oboljeli od maligne bolesti u području grada Zagreba, a razlog intervencije ekipe Hitne medicinske pomoći bila je maligna bol. Udio ovih intervencija u ukupnom broju intervencija u ispitivanom razdoblju iznosio je 516 odnosno 0,74 %. Dnevno je 1,4 bolesnika tražilo intervenciju zbog maligne boli. Kosiński i sur. ispitivali su učestalost i karakteristike boli kod različitih medicinskih stanja u bolesnika zbrinutih od tima vanbolničke hitne medicinske pomoći (8). Najučestalija je bila bol u korelaciji s traumom te kardiovaskularnim bolestima. Bol povezana s malignom bolešću bila je zastupljena kod 0,68% ispitanika. Prema vrsti maligne bolesti s obzirom na MKB klasifikaciju bolesti najveći broj ispitanika imao je zloćudnu novotvorinu probavnih organa 26,74 % i zloćudnu novotvorinu respiratornih i intratorakalnih organa (20,34 %).

Povećan udio starije dobne skupine uzrok je sve većeg broja novootkrivenih bolesnika s malignim bolestima. I iz naših rezultata vidljivo je da je upravo najveći broj ispitanika bio u dobi od 60 do 80 godina (64,91 %) s različitim terapijskim pristupom, potencijalno učestalijim i ozbiljnijim nuspojavama (9,10).

Udio intervencija s obzirom na dnevnu raspodjelu nije pokazao značajnu razliku iako je nešto veći broj intervencija (56 %) zatražen od 7 do 19 sati. Međutim, analiza učestalosti intervencija kod ispitanika prema danu u tjednu pokazala je da čak 1/3 (34,36 %) traži liječničku intervenciju vikendom (subota i nedjelja). Ovaj

podatak traži dodatne analize koje bi mogle upućivati na nedostupnost obiteljskog liječnika tijekom vikenda ili otpust bolesnika iz bolnice petkom uz nedostupnost propisanih lijekova u bolnici.

U liječenju maligne boli stoje nam na raspolaganju neopioidni i opioidni analgetici te pomoćni ili adjuvantni analgetici (11). Za liječenje maligne kronične pozadinske boli preporuča se primjena trostepene analgoskale (12). S obzirom da je jaki opioid bio primijenjen tek u 8 bolesnika (1,55 %) možemo govoriti o sporadičnosti njegove primjene, dok je teško vjerovati da je vrlo jaka maligna bol bila prisutna tek kod 8 bolesnika. Najzastupljenija je bila primjena neopioidnih analgetika (58,72%). Slabi opioid (Tramadol) primijenjen je kod 39,74 % bolesnika. Ni u jednog bolesnika nije primijenjena kombinacija navedenih analgetika prema preporukama. Kosiński i sur. su u svom istraživanju utvrdili da je od lijekova za smanjenje boli, najzastupljenija bila primjena ketoprofena, dok je kombinacija NSAIL s tramadolom, samo tramadol ili osobito jaki opijadni analgetik bila primijenjena sporadično (8). Analgoskala određuje terapiju prema intenzitetu boli i treba ju slijediti kod određivanja terapije boli (13). Upravo se glavnom zaprekom za optimalno liječenje boli smatra neadekvatna procjena boli. Podatci iz literature govore da se jednodimenzionalne ljestvice za procjenu jačine boli u Hitnoj medicini primjenjuju tek kod 22,3 % ispitanika. Čak i kod njihove primjene korelacija primijenjenih analgetika nije pratila jačinu boli kod bolesnika (8). U našem istraživanju vidljivo je da se u svakodnevnoj kliničkoj praksi ne koriste jednodimenzionalne ljestvice za procjenu jačine boli kao odrednica na kojoj se temelji i ordinirana analgetska terapija.

Analiza načina aplikacije primijenjenih analgetika pokazala je da je kod 483 (93,24 %) analgetik primijenjen intramuskularno, dok je intravenska, supkutana te peroralna primjena bila sporadična.

Naši rezultati upozoravaju da je potrebna kontinuirana edukacija timova hitne medicinske pomoći. Protokol liječenja boli u hitnoj medicini mora sadržavati brojne dokumentirane komponente: procjenu jačine boli pomoću validiranih i primjenjivih alata, indikacije i kontraindikacije za liječenje boli, preporuke za farmakoterapijske i nefarmakoterapijske metode liječenja, komplikacije liječenja boli, nadzor bolesnika i praćenje indikatora kvalitete radi unaprjeđenja postojećih protokola postupanja (14). Ovakvi bi analgetski protokoli morali biti, u skladu s preporukama, neizostavni dio terapijskog pristupa i evaluacije terapijskog učinka bolesnika s malignom boli u prehospitalnoj medicini.

## ZAKLJUČAK

Ovo istraživanje može poslužiti za sljedeća istraživanja učestalosti i kvalitete liječenja maligne boli u prehospitalnoj hitnoj medicini. Naredna istraživanja trebala bi biti dizajnirana kao prospektivna s uključenjem većeg broja bolesnika u dužem razdoblju uz procjenu jačine boli jednodimenzionalnim ljestvicama za bol. Obaveznom procjenom jačine boli ljestvicama za bol uz propisivanje analgetske terapije sukladno jačini uzroka boli prema preporukama stvorila bi se osnova za stvaranje sveobuhvatnih protokola za podizanje kvalitete liječenja ovih bolesnika.

## LITERATURA

1. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2015. godine. Bilten br. 40.
2. Frankish H. 15 million new cancer cases per year by 2020, says WHO. *Lancet* 2003; 361: 1278.
3. Sadik M, Ozlem K, Huseyin M, AliAyberk B, Ahmet S, Ozgur O. Attributes of cancer patients admitted to the emergency department in one year. *World J Emerg Med* 2014; 5(2): 85-90.
4. Jongen JL, Huijsman ML, Jessurun J i sur. The evidence for pharmacologic treatment of neuropathic cancer pain: Beneficial and adverse effects. *J Pain Symptom Manage* 2013; 46: 581-90.
5. Paice JA, Portenoy R, Lacchetti C i sur. Management of Chronic Pain in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016; 34: 3325-45.
6. McLean SA, Maio RF, Domeier RM. The epidemiology of pain in the prehospital setting. *Prehosp Emerg Care* 2002;6: 402-5.
7. Lord B, Cui J, Kelly AM: The impact of patient sex on paramedic pain management in the prehospital setting. *Am J Emerg Med* 2009; 27: 525-9.
8. Kosiński S, Bryja M, Wojtaszowicz R, Górká A. Incidence, characteristics and management of pain in one operational area of medical emergency teams. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2014; 46: 83-7.
9. Fentiman IS, Tirelli U, Monfardini S i sur. Cancer in the elderly: why so badly treated? *Lancet* 1990; 335: 1020-2.
10. Janger CJ, Manola J, Bernardo P i sur. Cisplatin-Based Therapy for Elderly Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Implications of Eastern Cooperative Oncology Group 5592, a Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 173-81.
11. Khan MI, Walsh D, Brito-Dellán N. Opioid and adjuvant analgesics: compared and contrasted. *Am J Hosp Palliat Care* 2011; 28: 378-83.
12. Zech DFJ, Grond S, Lynch J, Hertel D, Lehmann KA. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain* 1995; 63: 65-76.

13. Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM i sur. Assessment of pain. *Br J Anaesth* 2008; 101: 17-24.

14. McManus JG, Sallee DR. Pain Management in the Prehospital Environment. *Emerg Med Clin N Am* 2005; 23: 415-31.

## SUMMARY

### MALIGNANT PAIN IN EMERGENCY MEDICINE

I. MAŠALA, M. LONČARIĆ-KATUŠIĆ<sup>1</sup> and J. ŽUNIĆ<sup>1</sup>

*Municipal Institute of Emergency Medicine, Zagreb and <sup>1</sup>Karlovac General Hospital, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Karlovac, Croatia*

It is necessary to treat pain according to accepted guidelines and the goal of our research was to determine the frequency and characteristics of interventions in outpatient emergency medical services (EMS) for the treatment of malignant pain. We performed retrospective analysis of the prospective database of the Zagreb Municipal Teaching Institute of Emergency Medicine in the period from January 1 to December 31, 2014. The study included patients suffering from malignant diseases and malignant pain as the reason for the EMS team intervention. We analyzed demographic data (age, gender), structure of patients by type of malignant disease (International Classification of Diseases, ICD), time of intervention (night/day), time of intervention according to day of the week, type of analgesics applied (non-opioid, opioid analgesic or adjuvant), and the route of painkiller administration. Data are presented in tables, categorical and nominal values are shown as appropriate frequencies and shares. Zagreb EMS had 70,155 interventions in the period observed, of which 516 (0.74%) patients with malignant pain, including 265 (51%) female and 251 (49%) male patients. The increased proportion of elderly population caused a growing number of newly diagnosed patients with malignant diseases. Therefore, distribution of patients according to age groups showed that the highest number of patients were in the 60-80 age group (n=335; 64.91%). Eighty-five (16.47%) patients aged 50-60 requested help from EMS. According to the ICD, the most common cause of pain for which patients sought help from EMS were malignant neoplasms of digestive organs (n=138; 26.4%), respiratory and intrathoracic organs (10.5% and 20.34%, respectively). The EMS team had 288 (55.81%) interventions during the day and 228 (44.19%) interventions during the night. They had 178 (34.36%) interventions over weekend and 340 (65.64%) interventions on work days. These interventions are the result of the specific work organization of outpatient hospital health services. Non-opioid analgesics as the first step in the treatment of malignant pain were administered 303 (58.72%) times, weak opioids 205 (39.74) times, and strong opioids 8 (1.55%) times. The main obstacle to optimal pain management is inadequate assessment of pain. Intramuscular administration of analgesics (n=483; 93.24%) was most frequent, followed by intravenous (n=21; 4.05%) and subcutaneous (n=10; 1.93%) route. We conclude that it is necessary to educate EMS teams, especially focusing on the assessment of the degree of pain using scales for pain with prescription of analgesic therapy in accordance with recommendations.

**KEY WORDS:** emergency medicine, malignant pain, pain



# Bolna neuropatija lingvalnog živca

DUŠKA ŠKLEBAR<sup>1,5</sup> i IVAN ŠKLEBAR<sup>2,3,4,5</sup>

<sup>1</sup>Klinička bolnica Merkur, Sveučilišna klinika Vuk Vrhovac, Zagreb, <sup>2</sup>Klinička bolnica Sveti Duh, Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Zagreb, <sup>3</sup>Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet, Osijek, <sup>4</sup>Hrvatsko katoličko sveučilište, Zagreb i <sup>5</sup>Veleučilište u Bjelovaru, Bjelovar, Hrvatska

Prikazan je slučaj šezdesetdvostrane bolesnice s karakterističnom kliničkom slikom kronične neuropatske orofacijalne boli u inervacijskom području lingvalnog živca. Medicinska dokumentacija pokazuje da je bolesnica tijekom šestogodišnjeg liječenja učinila brojne kliničke preglede kao i laboratorijske, ultrazvučne, radiološke, neuroradiološke i endoskopske pretrage u cilju pronalaženja mogućeg patološkog procesa u podlozi neuropatske boli. Upotrebom različitih analgetika i koanalgetika postignuta je tek djelomična analgezija. Razlozi za to mogu se pripisati nedostatku dobre komunikacije s bolesnicom, nedostatku definiranih lako primjenjivih dijagnostičkih kriterija i metoda, nedostatnoj edukaciji o boli u dodiplomskoj nastavi, te nedostatku analgetika i koanalgetika koji bi bili učinkovitiji, sigurniji i s manje nuspojave. Još jednu od značajnih prepreka donosi i neusklađenost terapijskih algoritama i smjernica za propisivanje lijekova stručnih društava i propisa nacionalnog zavoda za zdravstveno osiguranje.

**KLJUČNE RIJEČI:** neuralgija lingvalnog živca, bolna neuropatija lingvalnog živca, dijagnostika orofacijalne boli, liječenje neuropatske orofacijalne boli

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:** Prim. dr. sc. Duška Šklebar, dr. med.  
Klinička bolnica Merkur  
Sveučilišna klinika Vuk Vrhovac  
Dugi dol 4a  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: dsklebar@gmail.com

## UVOD

Kronična neuropatska orofacijalna bol može biti simptom širokoga spektra bolesti, a može kao idiopatska, postojati i samostalno, bez drugih kliničkih znakova ili simptoma, uz uredne radiološke i/ili laboratorijske nalaze.

Neuropatija lingvalnog živca može se manifestirati osjećajem utrnulosti, disestezijama i/ili parestezijama u inervacijskom području živca (1), a zbog uske povezanosti s kordom timpani može nastati i poremećaj okusa, disgeuzija (2). Oštećenje lingvalnog živca može nastati kao komplikacija dentalnih ili kirurških postupaka ili biti uzrokovano infekcijom, različitim metaboličkim i toksičnim utjecajima ili posljedica nekih sistemskih bolesti (3). Dijagnostička je obrada često zahtjevna i dugotrajna, ponekad bez definitivne potvrde patofiziološkog mehanizma u podlozi bolnog sindroma. S druge strane, kronična bol općenito, a naročito

kronična neuropatska bol, osim tjelesne patnje, uzrokuje i emocionalne, psihološke i socijalne poremećaje i tako značajno utječe na kvalitetu života oboljele osobe.

## PRIKAZ BOLESNICE

Slučaj koji opisujemo djelomično je rekonstruiran iz dostupne medicinske dokumentacije (prvih pet godina), a djelomično je rezultat prospektivnog praćenja. Bolesnica u dobi od šezdeset i dvije godine upućena je u Ambulantu za liječenje boli zbog povremenog osjećaja žarenja u lijevoj polovici jezika i području ispod jezika koji traje posljednjih pet godina. Ima povremene smetnje usnivanja i/ili prosnivanja, ali nisu vezane uz pojavu boli. Žvakanje, govor, smijanje i pranje zubi potiču ili pogoršavaju tegobe, a nesteroidni analgetici (ibuprofen 400-800 mg, diklofenak 50-150 mg) i paracetamol (300-500 mg) ne smanjuju ni otklanjaju bol. Kombinaciju tramadola i paracetamola (37,5 mg+ 325 mg) na-



kon kratkog vremena je prestala uzimati zbog nuspojava (osjećaja nestabilnosti u hodu). Pojavi spomenutih tegoba nije prethodila infekcija, trauma ni liječenje koje bi zahtijevalo upotrebu opće anestezije. Nastanak tegoba ne povezuje s eventualnim dentalnim postupcima u tom području, iako ne otklanja potpuno mogućnost da su prethodno provedeni uz upotrebu lokalnog anestetika. Tijekom života nije bila teže bolesna, zbog povremene egzacerbacije kroničnog gastritisa uzimala je pantoprazol 20-40 mg. Medicinska dokumentacija pokazuje da je bolesnica tijekom dijagnostičke obrade i liječenja učinila brojne kliničke preglede kao i laboratorijske, ultrazvučne, radiološke, neuroradiološke i endoskopske pretrage u cilju pronalaženja mogućeg patološkog procesa u podlozi neuropatske boli. Osam puta bila je na pregledu kod otorinolaringologa, četiri puta kod specijalista oralne patologije, četiri puta kod neurologa, dva puta kod psihijatra, dva puta kod gastroenterologa i maksilofacijalnog kirurga. Četiri puta učinjen je ultrazvuk žlijezda slinovnica, dva put laringoskopija, dva put gastroskopija s biopsijom, jednom biopsija jezika. Nije bilo eritema na sluznici usne šupljine i jezika, nije bilo edema, laceracije ni kontuzije. Motorička funkcija jezika bila je uredna, a osjet dodira u lijevoj polovici jezika promijenjen. Žalila se na osjećaj „drvenosti“ lijeve polovice jezika. Osjet okusa subjektivno nije bio promijenjen. MSCT kostiju glave bio je uredan, MR mozga s 3D-CISS i 3D-TOF angiografskim sekvencama pokazao je mikrovaskularne lezije u dubokoj bijeloj tvari periventrikularno obostrano. Na CISS sekvenci prikazani segmenti oba n. trigemina morfološki su urednog nalaza, bez vidljivog neurovaskularnog konflikta. Dvije godine od nastanka tegoba preporučeno joj je karbamazepin od 400 mg. Nakon tri mjeseca liječenja bolovi u lijevoj polovici jezika i ispod jezika bili su prema mišljenju bolesnice značajno ublaženi. Sljedeća tri mjeseca uzima karbamazepin od 600 mg. Prestaje ga uzimati, jer više ne osjeća pozitivno analgetsko djelovanje. Tri godine od početka simptoma specijalist oralne patologije postavlja dijagnozu neuralgije lingvalnog živca i preporučuje liječenje „blokodom lingualisa“ pet puta. U dostupnoj medicinskoj dokumentaciji nije naveden generički ni zaštićeni naziv upotrijebljenog lijeka. Nakon provedenog liječenja konstatira se „blaže poboljšanje“. Preporučuje se nastavak liječenja laserom deset puta i „neurobion ampulama“ dvanaest puta. Terapija je primijenjena intramuskularno. Vjerojatno se radi o ampulama koje sadrže 100 mg tiaminklorida, 100 mg piridoksinklorida i 1 mg cijanokobalamina, dostupnima na hrvatskom tržištu. Nakon provedenog liječenja bolovi i dalje traju, promjenjivog su intenziteta. Zbog sindroma kronične boli psihijatar preporučuje escitalopram 10 mg ujutro i diazepam 2 mg uvečer. Na kontrolnom pregledu nakon tri mjeseca uz diazepam 2 mg uvečer preporučuje duloksetin 60 mg ujutro dva tjedna, a zatim 120 mg. Zbog izostanka očekivanog djelovanja, nakon tri mjeseca

prestaje uzimati preporučenu terapiju. U medicinskoj dokumentaciji koja obuhvaća razdoblje od prvih pet godina liječenja nema podataka o upotrebi upitnika za probir vrste boli i intenziteta boli.

Gotovo šest godina od pojave tegoba javlja se u Ambulantu za bol. Intenzitet boli mjereno vizualno analognom ljestvicom (VAS) procjenjuje na 10/10, osobine boli upitnikom za probir na neuropatsku bol *pain Detect* (PD) 23/38 (4,5). Uvodi se amitriptilin 10 mg, zatim 25 mg, a kasnije 50 mg i provede tretman akupunkturom koji je sadržavao standardnu preskripciju hrvatskih autora uz dodatak točaka za sedaciju (4). Nakon završetka ciklusa akupunkture osjeća se značajno bolje, bol je manjeg intenziteta (VAS 4/10), atake manje učestalosti, san je zadovoljavajući, PD 20/38. U međuvremenu je prestala uzimati amitriptilin, jer se osjećala bolje. Nakon tri mjeseca zbog egzacerbacije boli (VAS 9/10) postepeno se uvodi gabapentin. Pri dozi od 900 mg odustaje od uzimanja lijeka zbog nuspojava pretežno kognitivne prirode. Ponovno je proveden ciklus akupunkture. Učestalost napadaja boli je manja, intenzitet boli je manji (VAS 5/10). Zbog povremenih intenzivnih napadaja boli uvede se tapentadol u dozi od 50 mg, uz mogućnost ponavljanja još jedne doze u slučaju potrebe. Predviđen je novi ciklus akupunkture.

## RASPRAVA

Prema anamnestičkim podacima tegobe ove bolesnice potječu iz inervacijskog područja lingvalnog živca koji je ogranak živca mandibularisa, treće grane trigeminalnog živca. Lingvalni živac prenosi osjet iz prednje dvije trećine jezika i mukozne membrane dna usne šupljine, tonzila i frontalnog dijela desni donje čeljusti (2). Prolazi nedaleko lingvalne strane korijena donjih drugog i trećeg kutnjaka. Bliska povezanost lingvalnog živca i korteksa mandibule može biti razlog uklještenja živca (7), a više studija kao razlog povećane vulnerabilnosti živca navode veliku anatomsku varijabilnost njegovog smještaja (3,7-9). Oštećenje lingvalnog živca može nastati kao komplikacija ekstrakcije trećeg donjeg kutnjaka (9,10), lokalno apliciranog anestetika (mehaničko i kemijsko oštećenje) (11-14), nakon facijalnih kirurških zahvata uklanjanja tumora, osteotomije ili kao rezultat frakture mandibule. Može biti posljedica infekcije, metaboličkih poremećaja, kemoterapije i radioterapije. U novije se vrijeme češće navodi kao moguća komplikacija ugradnje zubnih implantata (15,16). Može nastati zbog kompresije i/ili istezanja živca tijekom izvođenja laringoskopije (17,18) i trahealne intubacije (19,20), istezanja jezika, upotrebe laringealne maske (21), lošeg položaja glave pri nekim kirurškim zahvatima (22), prejakog pritiska orofacijalne maske i hiperekstenzije vrata pri izvođenju anestezije ili reanimacije (17-19, 21,22). Kemijsko oštećenje živca može nastati kao po-

sljedica dentalnih postupaka pri kojima se koriste eugenol, alkohol, fenol i endodontski ispuni koji sadrže paraformaldehid (23).

Bol u inervacijskom području trigeminalnog živca prema nekim istraživanjima zahvaća od 4 do 13 osoba na 100 000 stanovnika (1,25,26). Učestalost raste s dobi, bolest je češća u žena (27). Incidencija trajnog oštećenja lingvalnog živca nakon ekstrakcije trećeg donjeg kutnjaka prema nekim studijama iznosi od 0,5 % do 2 %, a ovisi o iskustvu liječnika koji izvodi postupak, o izabranoj metodi liječenja i specifičnostima pojedinog bolesnika (28). Podatci o incidenciji oštećenja živca kao posljedice lokalne anestezije razlikuju se u studijama, od 1:175 000 postupaka (3), do 1:67 000 i 1:200 000 (10). Čimbenici rizika za nastanak oštećenja živca su neke anatomske varijante koje se odnose na smještaj i orijentaciju trećeg donjeg kutnjaka, životna dob iznad 35 godina i ženski spol (10). Dijagnostika i liječenje orofacijalne boli zahtijevaju multidisciplinski pristup, pa bi racionalni postupak trebao uključiti ponajprije polazak od najjednostavnijeg, tj. anamneze i pregleda doktora dentalne medicine i utvrđivanja radi li se o odontogenoj ili neodontogenoj neuropatskoj boli. Ako se utvrdi da bolest zuba nije razlog neuralgije, trebalo bi modernim slikovnim metodama utvrditi radi li se o primarnoj ili o simptomatskoj neuralgiji. S obzirom da se bol zbog trigeminalne neuralgije smatra jednom od najjačih poznatih boli, neophodno je što ranije preporučiti adekvatno liječenje, kako bi biološka komponenta boli što manje inducirala psihološku i socijalnu komponentu, kao i *vice versa*. Osim navedenog, za uspjeh liječenja, neophodno je bolesniku objasniti mogućnosti i ograničenja lijekova koji se propisuju, a naročito kada može očekivati početak analgetskog djelovanja. U probiru neuropatske komponente boli od pomoći nam mogu biti standardizirani upitnici (LANSS, DN4, *pain Detect*) (4, 29-31) preporučeni od svjetskih (IASP, *International Association for the Study of Pain*) i europskih (EFNS, *European Federation of Neurological Societies*) udruženja koja se bave problematikom boli, od kojih neki imaju i svoju hrvatsku inačicu (*pain Detect*) (32,33). Valja napomenuti da su upitnici sredstva probira, a ne alat za postavljanje dijagnoze. Zlatni standard u postavljanju dijagnoze i dalje ostaje povijest bolesti, te klinički i neurološki pregled, dopunjeni modernim metodama slikovne i elektrofiziološke dijagnostike. To se poglavito odnosi na laboratorijske pretrage krvi, serološke testove, magnetsku rezonanciju i elektrofiziološko testiranje trigeminalnih refleksa (34,35). Ponekad je neophodno učiniti biopsiju kože ili živca.

Zbog složenosti biopsihosocijalnih komponenti boli liječenje je često ograničene učinkovitosti. Na raspolaganju su nam neinvazivne (farmakološke, psihološke i komplementarne) i invazivne (kirurške) metode (34). Izbor ovisi o tome radi li se o idiopatskoj ili simpto-

matskoj neuralgiji, učinkovitosti medikamentnog liječenja i spektru nuspojava. Kao prva linija liječenja preporučuje se karbamazepin u početnoj dozi od 100 do 200 mg dvaput na dan, uz postupno povećanje doze. U većini slučajeva učinkovite su doze od dvaput 300 mg do dvaput 400 mg, a u nekim slučajevima potrebna je maksimalna doza od 1200 mg/dan (36,37). U slučaju nepodnošenja karbamazepina može se pokušati okskarbamazepin. Za većinu bolesnika, uz postupnu titraciju, učinkovita je doza od dvaput 300 mg. U slučaju nepodnošenja ili refrakternosti na lijek može se pokušati s baklofenom ili lamotriginom kao dodatnom terapijom, uz postupnu titraciju doze. Unatoč nedovoljnom broju adekvatnih kliničkih studija, u praksi dobar učinak kod nekih bolesnika pokazuju pregabalin u dozi od 300 do 600 mg i gabapentin od 900 do 1800 mg. Iako bez uporišta u kliničkim studijama, ponekad se odlučujemo za upotrebu manjih doza opioidnih analgetika u slučajevima akutne egzacerbacije boli koja traje nekoliko dana ili tjedana, ili u početnoj fazi titracije terapije antikonvulzivima. Kod bolesnika refrakternih na medikamentno liječenje preporučuje se razmotriti optimalne opcije kirurškog liječenja. Neke studije ukazuju na razlike u pristupu liječenju boli između specijalista algologa i nespacijalista. Za razliku od pokušaja utjecaja na pojedinačne simptome specijalisti se značajno češće odlučuju za ciljano liječenje, usklađeno s predmnijevanim patofiziološkim mehanizmom u podlozi neuropatske boli.

## ZAKLJUČAK

Učestalost neuropatije lingvalnog živca nije velika, vrlo često je neprepoznata i neadekvatno liječena. Uzroci njenog nastanka mogu biti raznoliki, a najčešće su u vezi s izvođenjem dentalnih postupaka. Dijagnostička je obrada često zahtjevna i dugotrajna, a učinkovitost liječenja boli često ograničena. U svakodnevnoj kliničkoj praksi, u postavljanju dijagnoze ključna je uloga povijesti bolesti, te kliničkog i neurološkog pregleda dopunjenih slikovnim metodama. U određivanju prirode i intenziteta boli, te ocjeni učinkovitosti liječenja, od pomoći nam mogu biti standardizirani upitnici. Poboljšanje komunikacije s bolesnicima, definiranje u praksi lako primjenjivih dijagnostičkih kriterija i metoda, poboljšanje edukacije o boli u dodiplomskoj nastavi, razvoj učinkovitijih i sigurnijih analgetika i koanalgetika s manje nuspojava te usklađenost terapijskih algoritama i smjernica za propisivanje lijekova preporučenih od stručnih društava s propisima zdravstvenog osiguravatelja neke su od mogućnosti poboljšanja brige o bolesnicima s neuropatskom boli.

## LITERATURA

1. Bašić Kes V, Zadro Matovina L. Accommodation to Diagnosis of Trigeminal Neuralgia. *Acta clinica Croatica* [Internet]. 01.03.2017. [pristupljeno 02.08.2018.];56.(1.):157-161. doi: <https://doi.org/10.20471/acc.2017.56.01.21>
2. Baehr M, Frotscher M. *Topical Diagnosis in Neurology*. Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag, 2005, 160.
3. Pogral MA, Thamby S. The etiology of altered sensation in the inferior alveolar, lingual and mental nerves as a result of dental treatment. *California Dent Assoc J* 1999; 27: 531-8.
4. Haefeli M, Elfering A. Pain assessment. *Eur Spine J* 2006; 15(Suppl 1): S17-S24.
5. Freyhagen R, Baron R, Goeckel U, Tolle TR. PainDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin* 2006; 22(10): 1911-20.
6. Ferković M, Tapalović M. *Akupunktura*. Zagreb: Školska knjiga; 1986.
7. Holzle FW. Anatomic position of the lingual nerve in the mandibular third molar region with special considerations of an atrophied mandibular crest: an anatomical study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001; 30: 333-8.
8. Robinson PP, Loesch AR, Smith KG. A prospective, quantitative study on the clinical outcome of lingual nerve repair. *Br J Oral Maxillofacial Surg* 2001; 38: 255-63.
9. Graff-Radford SB, Evans RW. Lingual Nerve Injury. *Headache* 2003; 43: 975-83.
10. Valmeseda-Castellon E, Berini-Aytes L, Gay-Escoda C. Lingual nerve damage after third molar extraction. *Oral Surg Oral Med Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 90: 567-73.
11. Krafft TC, Hickel R. Clinical investigation into the incidence of direct damage to the lingual nerve caused by local anesthesia. *J Craniomaxillofac Surg* 1994; 22: 294-6.
12. Gentili F, Hudson AR, Hunter DA i sur. Nerve injection injury with local anesthetic agents: a light and electron microscope fluorescent microscopic and horseradish peroxidase study. *Neurosurgery* 1980; 6: 263-72.
13. Haas DA, Lennon D. A 212 year retrospective study reports of paresthesia following local anesthetic administration. *J Can Dent Assoc* 1995; 61: 961-7.
14. Haas DA. Localized complications from local anesthesia. *California Dent Assoc J* 1998; 26: 677-82.
15. Quirynen M, De Soete M, van Steenberghe D. Infectious risks for oral implants: A review of the literature. *Clin Oral Implants Res* 2002; 13: 1-19.
16. Klinge B, Hultin M, Berglundh T. Peri-implantitis. *Dent Clin North Am* 2005; 49: 661.
17. Silva DA, Colingo KA, Miller R. Lingual nerve injury following laryngoscopy. *Anesthesiology* 1992; 76: 650-1.
18. Gaut A, Williams M. Lingual nerve injury during suspension microlaryngoscopy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126: 669-71.
19. Loughman E. Lingual nerve injury following tracheal intubation. *Anaesth Intensive Care* 1983; 11: 171-2.
20. Alvira Gonzales J, Gay-Escoda C. Sensory disturbances of buccal and lingual nerve by muscle compression: A case report and review of the literature. *J Clin Exp Dent* 2016; 8(1): 93-6.
21. Ahmad NS, Yentis SM. Laryngeal mask airway and lingual nerve injury. *Anesthesia* 1996; 1: 707-8.
22. Winter R, Munro M. Lingual and Buccal Nerve Neuropathy in a Patient in the Prone Position: A Case Report. *Anesthesiology* 1989; 71: 452-4.
23. Le Banc JP, Epker BN. Serious inferior alveolar nerve dysesthesia after endodontic procedure. Report of three cases. *J Am Dent Assoc* 1984; 108: 605-9.
24. Matwychuk MJ. Diagnostic Challenges of Neuropathic Tooth Pain. *J Can Dent Assoc* 2004; 70(8): 542-6.
25. Katusic S, Williams DB, Beard CM i sur. Epidemiology and clinical features of idiopathic trigeminal neuralgia and glossopharyngeal neuralgia: similarities and differences, Rochester, Minnesota, 1945-1984. *Neuroepidemiology* 1991; 10: 276-75.
26. MacDonald BK, Cockerell OC, Sander JW, Shorvon SD. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. *Brain* 2000; 123(4): 665.
27. Childs AM, Meaney JF, Ferrie CD, Holland PC. Neurovascular compression of the trigeminal and glossopharyngeal nerve: three case reports. *Arch Dis Child* 2000; 82: 311.
28. Zuniga JR, Chen N, Philips C. Chemosensory and somatosensory regeneration after lingual nerve repair in humans. *J Oral Maxillofacial Surg* 1997; 55: 2-13.
29. Bennet MJ, Attal N, Backonja M i sur. Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain* 2007; 127: 199-203.
30. Bennet M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain* 2001 92: 147-57.
31. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H i sur. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005; 114: 29-36.
32. Finnerup N, Haroutounian S, Kamerman P i sur. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain* 2016; 157: 1599-1606.
33. Cruccu G, Sommer C, Ananad P i sur. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009.
34. Bašić Kes V, Zavoreo I, Bosnar Puretić M i sur. Neuropathic pain. *Acta Clin Croat* 2009; 48: 359-65.
35. Cesarik M, Zavoreo I, Zadro-Matovina L, Papić M, Bašić Kes V. Effects of Trigeminal Nerve Dysfunction in Various Types of Headache. *Coll Antropol* 2016; 40: 177-81.
36. Demarin V, Bašić Kes V, Zavoreo I i sur. Recommendations for Neuropathic Pain Treatment. *Acta Clin Croat* 2008; 47(3): 181-91.
37. Finnerup N, Attal N, Haroutounian S i sur. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review, meta-analysis and updated NeuPSIG recommendations. *Lancet Neurol* 2015; 14(2): 162-73.

SUMMARY

PAINFUL NEUROPATHY OF THE LINGUAL NERVE – A CASE REPORT

D. ŠKLEBAR<sup>1,5</sup> and I. ŠKLEBAR<sup>2,3,4,5</sup>

*<sup>1</sup>Merkur University Hospital, Vuk Vrhovac Clinic for Diabetes, Endocrinology and Metabolic Diseases, Zagreb, <sup>2</sup>Sveti Duh University Hospital, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care, Zagreb, <sup>3</sup>University of Osijek, School of Medicine, Osijek, <sup>4</sup>Croatian Catholic University, Zagreb and <sup>5</sup>Bjelovar University of Applied Sciences, Bjelovar, Croatia*

In this paper, we present a case of a female 62-year-old patient with a characteristic clinical picture of chronic neuropathic orofacial pain in the lingual nerve innervation area. During six years of treatment, the patient had undergone numerous diagnostic tests, which were normal. By using different analgesics and co-analgesics, partial analgesia was achieved. The reasons for this could be the lack of appropriate communication with the patient, absence of validated and diagnostic criteria and methods easily applicable in clinical practice, insufficient education in pain management through undergraduate medical studies, as well as shortage in analgesics and co-analgesics that would be more efficient, safer and with fewer side effects. Another major obstacle originates from the mismatch in therapeutic algorithms and prescribing guidelines favored by professional societies and those regulated by the National Institute of Health.

**KEY WORDS:** lingual nerve neuropathy – diagnosis, lingual nerve neuropathy – therapy, neuropathic orofacial pain – diagnosis, neuropathic orofacial pain – therapy





## UPUTE AUTORIMA

Časopis ACTA MEDICA CROATICA objavljuje uvodnike, izvorne radove, smjernice, preglede, klinička zapažanja, osvrtne, prikaze bolesnika, pisma uredništvu i prikaze knjiga na hrvatskom i engleskom jeziku. Osim redovitih brojeva časopis objavljuje tematske i dodatne brojeve (posvećene kongresima i simpozijima). Dodatne brojeve časopisa uređuje gost-urednik u skladu s uputama časopisa Acta Medica Croatica. Upute autorima u skladu su s općim zahtjevima za rukopise dogovorenim na International Committee of Medical Journal Editors dostupnim na [www.icmje.org](http://www.icmje.org)

### Prijava rukopisa

Rukopis i popratno pismo šalju se u elektroničkom obliku, isključivo e-poštom na adresu [actamedicacroatica@amzh.hr](mailto:actamedicacroatica@amzh.hr). Priloge koji se šalju treba označiti prezimenom prvog autora uz dodatak što prilog sadrži (npr. Horvati-pismo; Horvat-rad; Horvat-slike; Horvat-tablice; Horvat-literatura). Rukopisi koji ne udovoljavaju tehničkim zahtjevima oblikovanja biti će vraćeni autoru na doradu bez razmatranja sadržaja.

### Popratno pismo

Popratno pismo mora sadržavati puni naziv članka, popis i potpisano izjavu svih autora da se radi o originalnom radu koji do danas nije objavljen, kao i da se slažu s njegovim sadržajem i da nisu u sukobu interesa. Nadalje, potrebno je navesti podatke o autoru za kontakt (ime i prezime, titule, naziv i punu adresu ustanove u kojoj radi i e-poštansku adresu).

### Oblikovanje rukopisa

Članci i svi prilozi dostavljaju se na hrvatskom ili engleskom jeziku u elektroničkom obliku (Word for Windows) pisan oblikom slova Times New Roman veličine 11 točkica. Rad ne bi trebao imati više od 15 stranica, tipkanih 1,5 preredom te rubom širine 2,5 cm sa svih strana. Smije imati do ukupno 10 slika i/ili tablica i do 50 navoda iz literature. Svaki rukopis izvornog rada mora sadržavati sljedeće sastavnice: naslovnu stranicu, proširene strukturirane sažetke na hrvatskom i engleskom jeziku, organizacijske sastavnice ovisno o vrsti znanstvenoga članka, priloge (slike i tablice) i popis literature. Prošireni strukturirani sažetak (naslov rada, autori, naziv i adresu ustanove, cilj, metode, rezultati, rasprava i zaključak) koji smije sadržavati do 600 riječi, treba napisati na engleskom jeziku ako je rad napisan na hrvatskom odnosno na hrvatskom ako je rad napisan na engleskom jeziku. Naslovna stranica sadrži: puni naslov rada, puna imena i prezimena svih autora (bez titula) nazive ustanova autora i do 6 ključnih riječi bitnih za brzu identifikaciju i klasifikaciju sadržaja rada. Izvorni radovi sadrže: uvod, cilj rada, metode rada, rezultate, raspravu, zaključke i literaturu. Uvod je kratak i jasan prikaz problema, cilj sadrži kratak opis svrhe istraživanja. Metode se prikazuju tako da čitatelju omoguće ponavljanje opisana istraživanja. Poznate se metode ne opisuju, nego se navode izvorni literaturni podatci. Ako se navode lijekovi, rabe se njihova generička imena (u zagradi se može navesti njihovo tvorničko ime). Rezultate treba prikazati jasno i logički, a njihovu značajnost dokazati odgovarajućim statističkim metodama. U raspravi se tumače dobiveni rezultati i uspoređuju s postojećim spoznajama na tom području. Zaključci moraju odgovoriti postavljenom cilju rada. Popis literature počinje na zasebnoj stranici s rednim brojevima prema redoslijedu kojim se citat pojavljuje u tekstu. Literatura se citira prema dogovoru postignutom u Vancouveru, a za naslove časopisa treba rabiti kraticu navedenu u Index medicus. Na posebnoj stranici prilaže se popis tablica s rednim brojem i naslovom te popratnim objašnjenjima ispod tablice kao i popis slika s rednim brojem i naslovom te popratnim opisom ili legendom ispod slike. Tablice moraju imati redni broj koji ih povezuje s tekстом i naslov. Prikazuju se posebno u svojoj datoteci u izvornom obliku i PDF formatu.

Slike moraju imati redni broj koji ih povezuje s tekстом i ime

prvog autora rada. Prikazuju se zasebno u svojoj datoteci u JPEG ili TIF formatu razlučivosti ne manje od 300 dpi.

### Upute za pisanje popisa literature

Članak u časopisu (navedite sve autore ako ih je 5 ili manje, ako ih je više, navedite prva 3 i dodajte: i sur.: Smerdelj M, Pećina M, Hašpl M. Surgical treatment of infected knee contracture after war injury. Acta Med Croatica 2000; 53: 151-5.

### Suplement časopisa

Djelmiš J, Ivanišević M, Mrzljak A. Sadržaj lipida u placenti trudnica oboljelih od dijabetesa. Acta Med Croatica 2001; 55 (Supl. 1): 47-9.

### Knjige i monografije

Guluyer AY, ur. Health indicators. An international study for the European Science Foundation. Oxford: M. Robertson, 1983.

### Poglavlje u knjizi

Weinstein I, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. U: Sodeman WA, ur. Pathologic physiology: mechanism of disease. Philadelphia: WB Saunders, 1974, 457-72.

### Disertacija ili magistarski rad

Cigula M. Aktivnosti nekih enzima u humanom serumu kao pokazatelji apsorpcije žive (disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet, 1987, str. 127.

### Članak sa znanstvenog skupa

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. U: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG (ur.). Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer, 2002; 182-91.

### Članak objavljen u online znanstvenom časopisu

Terauchi Y, Takamoto I, Kubota N. Glucokinase and IRS-2 are required for compensatory beta cell hyperplasia in response to high-fat diet-induced insulin resistance. J Clin Invest [Internet]. 2007;117. [cited 2007 Aug 12]. Available from: <http://www.jci.org/cgi/content/full/117/1/246>

### Internetska stranica

Cancer-Pain.org [Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc. c2000-01 [cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>.

### Baza podataka na internetu

Who's Certified [Internet]. Evanston (IL): The American Board of Medical Specialists. c2000 [cited 2001 Mart 8]. Available from: <http://www.abms.org/newsearch.asp>

### Softver (program)

Epi Info [kompjutorski program]. Verzija 6. Atlanta, GA. Center for Disease Control and Prevention, 1994.

### Opće napomene

Autori rada mogu predložiti do 4 recenzenta s ekspertnim znanjem o tematici rada, a konačna odluka o izboru ovisi o uredničkom odboru. Svaki rad mora proći najmanje dvostruku anonimnu recenziju. Ako recenzenti predlažu određene promjene ili dopune rada, nepotpisana kopija recenzije dostavlja se autoru za kontakt radi konačne odluke o doradi teksta. Autor za kontakt dobiva probni otisak prihvaćenog rada na korekturu. Uredništvo ne mora radove objavljivati onim redom kojim pristižu. Ako tiskanje rada zahtijeva veće troškove od uobičajenih Uredništvo časopisa može zatražiti od autora da sudjeluje u njihovom pokrivanju. Sadržaj Acta Medica Croatica može se reproducirati uz navod "preuzeto iz Acta Medica Croatica"

## INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Acta Medica Croatica publishes editorials, original research articles, guidelines, reviews, clinical observations, case reports, letters to the Editor, and book reviews, written in Croatian or English language. Besides regular issues, the journal publishes topical issues and supplements (related to congresses and symposia). Journal supplements are edited by guest editors, in line with the journal Instructions to Authors. Instructions to Authors are consistent with general requirements for manuscripts, agreed upon by the International Committee of Medical Journal Editors, available at [www.icmje.org](http://www.icmje.org).

### Manuscript submission

The manuscript and cover letter should be submitted in e-form, exclusively by e-mail, to the following e-address: [actamedicacroatica@amzh.hr](mailto:actamedicacroatica@amzh.hr). Attachments should be identified by first author's name and description (e.g., Horvat-letter; Horvat-manuscript; Horvat-figures; Horvat-tables). Manuscripts that do not meet technical requirements will be returned to the author without considering its contents.

### Cover letter

Cover letter should contain title of the manuscript, list and signed statement of all authors that the manuscript has not been published or submitted for publishing elsewhere, a statement that they have read the manuscript and approved its contents, and a statement that there is no conflict of interest. Data on the corresponding author should be provided including first and last name, degree, affiliation name and postal address, and e-address.

### Preparation of manuscript

Manuscripts and all attachments are submitted in Croatian or English language in e-form (Word for Windows), font Times New Roman, font size 11, not more than 15 pages, 1.5 line spacing, with 2.5 cm left, right, top and bottom margins. The number of figures and/or tables is limited to 10 and the list of references to 50. The manuscript should be divided into the following sections: title page, summary in Croatian and English language, organizational sections depending on the type of manuscript, attachments (figures and tables), and list of references. If the paper is written in Croatian language, the extended structured summary (containing title of manuscript, author names, affiliation name and address, objective, methods, results, discussion and conclusion) of not more than 600 words should be written in English language, and *vice versa*. Title page: full title of the manuscript, first and last names of all authors (no degrees), names of all authors' affiliations, and up to 6 key words for fast identification and classification of the paper. Original research articles: introduction, aim, methods, results, discussion, conclusion and references. The introduction section briefly presents the problem of the study; the aim section gives short description of the study purpose. Methods should be so presented to enable reproducibility of the research described; widely known methods are not described but referred to by respective reference number. Generic names of drugs should be used (trade names can be written in parentheses with first letter capitalized). Results should be presented clearly and logically, and their significance demonstrated by appropriate statistical methods. In discussion section, the results obtained are presented and compared with current state-of-the-art in the field. Conclusions should be so structured to correspond to the study objective set above. The list of references should begin on a separate page and numbered in the order of their first citation in the text. References are cited according to the Vancouver style, with journal abbreviations as stated in Index Medicus. The list of tables with their numbers, titles and possible legend below tables, and the list of figures with their numbers, captions and possible legend below figures should be written on a separate page. Tables should be numbered consecutively and entitled;

figures are written each on a separate page and in PDF format. Figures should be numbered consecutively and marked with the first author's name; figures are presented in JPEG or TIF format, resolution no less than 300 dpi.

### References – examples

*Journal article* (list all authors if there are 5 or less; list the first 3 authors and add et al. if there are 6 or more authors): Smerdelj M, Pećina M, Hašpl M. Surgical treatment of infected knee contracture after war injury. *Acta Med Croatica*. 2000;53:151-5.

#### *Journal supplement*

Djelmiš J, Ivanišević M, Mrzljak A. Sadržaj lipida u placenti trudnica oboljelih od dijabetesa. *Acta Med Croatica*. 2001;55 (Suppl 1):47-9. (in Croatian)

#### *Books and monographs*

Guluyer AY, editor. *Health Indicators. An International Study for the European Science Foundation*. Oxford: M. Robertson, 1983.

#### *Chapter in a book*

Weinstein I, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA, editor. *Pathologic Physiology: Mechanism of Disease*. Philadelphia: WB Saunders, 1974;457-72.

#### *Doctoral dissertation or MS thesis*

Cigula M. Aktivnosti nekih enzima u humanom serumu kao pokazatelji apsorpcije žive. *Doctoral dissertation*. Zagreb: School of Medicine, 1987; p. 127. (in Croatian)

#### *Conference paper*

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editors. *Genetic Programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5<sup>th</sup> European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland*. Berlin: Springer, 2002;182-91.

#### *Article in online journal*

Terauchi Y, Takamoto I, Kubota N. Glucokinase and IRS-2 are required for compensatory beta cell hyperplasia in response to high-fat diet-induced insulin resistance. *J Clin Invest [Internet]*. 2007;117. [cited 2007 Aug 12]. Available from: <http://www.jci.org/cgi/content/full/117/1/246>

#### *Web site*

Cancer-Pain.org [Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc. c2000-01 [cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>

#### *Database on the Internet*

Who's Certified [Internet]. Evanston, IL: The American Board of Medical Specialists. c2000 [cited 2001 Mar 8]. Available from: <http://www.abms.org/newsearch.asp>

#### *Software*

Epi Info [computer program]. Version 6. Atlanta, GA: Center for Disease Control and Prevention, 1994.

### General notes

Authors can suggest up to 4 reviewers with expert knowledge in the field of manuscript, however, final decision on the reviewers is on the Editorial Board. Each manuscript should undergo at least double anonymous peer reviewing. If reviewers suggest modifications or amendments to the manuscript, unsigned copy of the review is sent to the corresponding author for final decision on the manuscript revision. Corresponding author will receive page-proof version for approval. Editorial Board is not obliged to publish papers in the order of their receipt. If printing of a paper requires higher than usual expenses, Editorial Board can ask the authors to participate in the cost. The contents of *Acta Medica Croatica* can be reproduced with a note "taken from *Acta Medica Croatica*".









STADA

Samo za zdravstvene radnike. PAL-AD-001-11032019

PALEXIA  
tapentadol



 **doreta**<sup>®</sup>

tramadol i paracetamol  
filmom obložene tablete  
37,5 mg/325 mg, 75 mg/650 mg



Dvostrukom  
snagom  
protiv boli.



 **KRKA**

*Naša inovativnost i znanje posvećeni su zdravlju. Zbog toga naša odlučnost, ustrajnost i iskustvo zajedno doprinose jednom cilju – razvoju djelotvornih i neškodljivih proizvoda vrhunske kakvoće.*

**NAZIV LIJEKA:** Doreta 37,5 mg/325 mg filmom obložene tablete i Doreta 75 mg/650 mg filmom obložene tablete. **SASTAV: Doreta 37,5 mg/325 mg** – svaka filmom obložena tableta sadrži 37,5 mg tramadolklorida i 325 mg paracetamola. **Doreta 75 mg/650 mg filmom** – svaka filmom obložena tableta sadrži 75 mg tramadolklorida i 650 mg paracetamola. **TERAPIJSKE INDIKACIJE:** Doreta tablete su indicirane za simptomatsko liječenje umjerene do jake boli. Primjena Dorete se mora ograničiti na bolesnike u kojih se procjenjuje da je za liječenje umjerene do jake boli neophodna kombinacija tramadola i paracetamola. **DOZIRANJE I NAČIN PRIMJENE:** Dozu je potrebno individualno prilagoditi prema intenzitetu boli i odgovoru pojedinog bolesnika na liječenje. Općenito se za analgeziju mora odabrati najniža učinkovita doza. Interval između doziranja ne smije biti manji od šest sati. Doreta se ni u kojem slučaju ne smije primjenjivati duže nego je to nužno neophodno. Ukoliko je potrebna ponovljena primjena ili dugotrajno liječenje Doretom s obzirom na prirodu i težinu bolesti, nužno je pažljivo i redovito nadziranje (s prekidima u liječenju, kada je to moguće), kako bi se ocijenila neophodnost nastavka liječenja. Doreta je namijenjena za odrasle i adolescente u dobi od 12 godina i starije. *Pedijatrijska populacija* – učinkovita i sigurna primjena nije utvrđena u djece mlađe od 12 godina. Stoga se njezina primjena u navedenoj populaciji ne preporučuje. *Stariji bolesnici* – prilagodba doze nije potrebna do 75 godina. U bolesnika starijih od 75 godina eliminacija može biti produljena. Stoga, ako je potrebno, može se produžiti interval doziranja ovisno o potrebama pojedinog bolesnika. *Insuficijencija bubrega* – u bolesnika s renalnom insuficijencijom eliminacija tramadola je odgođena. U ovih bolesnika se mora pažljivo razmotriti produženje intervala doziranja ovisno o potrebama pojedinog bolesnika. *Oštećenje jetre* – u bolesnika s oštećenjem jetre eliminacija tramadola je odgođena. U ovih bolesnika se mora pažljivo razmotriti produženje intervala doziranja ovisno o potrebama pojedinog bolesnika. Zbog prisutnosti paracetamola, Doreta se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem jetre. **Doreta 37,5 mg/325 mg** – preporučuje se početna doza od dvije tablete (što odgovara 75 mg tramadolklorida i 650 mg paracetamola) kod odraslih i djece starije od 12 godina. Prema potrebi mogu se uzeti dodatne doze ne prelazeći 8 tableta Dorete 37,5 mg/325 mg (što odgovara 300 mg tramadolklorida i 2600 mg paracetamola) dnevno. **Doreta 75 mg/650 mg filmom** – preporučuje se početna doza od jedne tablete. Dodatne doze mogu se uzeti prema potrebi, ne prelazeći 4 tablete (što odgovara 300 mg tramadola i 2600 mg paracetamola) dnevno. **KONTRAINDIKACIJE:** Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari. Akutna intoksikacija alkoholom, hipnotičkim lijekovima, analgeticima koji utječu na središnji sustav, opioidima ili psihotropnim lijekovima. Doreta se ne smije primjenjivati u bolesnika koji primaju inhibitore monoamino oksidaze ili unutar dva tjedna od njihove obustave. Teško oštećenje jetre, epilepsija, koja nije kontrolirana liječenjem. Kontraindicirana je istovremena primjena Dorete sa navedenim lijekovima: neselektivnim MAO inhibitorima (rizik od serotoninergičkog sindroma – proljev, tahikardija, hiperhidroza, drhtanje, konfuzija, čak i koma), selektivni-A MAO inhibitori (ekstrapolacija od neselektivnih MAO inhibitora – rizik od serotoninergičkog sindroma: proljev, tahikardija, hiperhidroza, drhtanje, konfuzija, čak i koma), selektivni-B MAO inhibitori (simptomi ekscitacije središnjeg živčanog sustava koji podsjećaju na serotoninški sindrom – proljev, tahikardija, znojenje, drhtanje, smetenost, čak i koma). **POSEBNA UPOZORENJA I MJERE OPREZA: Doreta 37,5 mg/325 mg** – Ne smije se prekoračiti maksimalna doza od 8 tableta Dorete u odraslih osoba i adolescenata u dobi od 12 godina ili starijih. Potrebno je savjetovati bolesnike da ne prekoračuju preporučenu dozu, te da istodobno ne primjenjuju nikakav drugi lijek koji sadrži paracetamol (uključujući lijekove koji se izdaju bez liječničkog recepta) ili tramadolklorid bez savjetovanja s liječnikom. U slučaju teške renalne insuficijencije (klirens kreatinina < 10 ml/min), ne preporučuje se primjena Dorete. Doreta se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem vjetre. Rizici od predoziranja paracetamolom su veći u bolesnika s ne-cirotičnom alkoholnom bolesti jetre. U umjerenim slučajevima, potrebno je pažljivo razmotriti produljenje intervala doziranja. Primjena Dorete se ne preporučuje u slučaju teške respiratorne insuficijencije. Tramadol nije pogodan kao zamjena u bolesnika ovisnih o opioidima. Iako je opioidni agonist, tramadol ne može suzbiti simptome ustezanja od morfina. Konvulzije su prijavljene u bolesnika liječenih tramadolom sklonih napadajima ili bolesnika koji primaju druge lijekove koji snižavaju prag napadaja, posebice selektivne inhibitore ponovne pohrane serotoninina, tricikličke antidepresive, antipsihotike, analgetike sa središnjim djelovanjem ili lokalnu anesteziju. Bolesnici s epilepsijom koja je kontrolirana terapijom ili bolesnici skloni napadajima smiju se liječiti Doretom samo u nužnim slučajevima. Konvulzije su prijavljene u bolesnika koji primaju tramadol u preporučenim dozama. Rizik se može povećati u slučaju prekoračenja preporučene gornje granice doziranja tramadola. Ne preporučuje se istodobna primjena opioidnih agonista-antagonista (nalbufin, buprenorfin, pentazocin). Može se razviti tolerancija i fizička i/ili psihička ovisnost, čak i pri terapijskim dozama. Klinička potreba za analgetskim liječenjem se mora redovito revidirati. U ovisnika o opijatima i bolesnika s anamnezom zloupotrebe lijeka ili ovisnosti, liječenje smije trajati samo kratko vrijeme i pod liječničkim nadzorom. Doreta se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s kranijalnom traumom, u bolesnika sklonih konvulzivnom poremećaju, poremećajima bilijarnog sustava, u stanju šoka, s promjenom stanja svijesti zbog nepoznatih uzroka, s poteškoćama koje utječu na respiratorni centar ili respiratornu funkciju ili s povišenim intrakranijalnim tlakom. Kod predoziranja, paracetamol u pojedinih bolesnika može uzrokovati toksičnost jetre. Mogu se pojaviti simptomi ustezanja slični onima što nastaju tijekom apstinencije od opijata čak i u terapijskim dozama i pri kratkotrajnom liječenju. Simptomi ustezanja mogu se izbjeći postupnim smanjivanjem doze prilikom prekidanja liječenja, pogotovo u slučaju dugotrajnog liječenja. Rijetko su zabilježeni slučajevi ovisnosti i zlouporabe. U jednom ispitivanju je prijavljeno da je primjena tramadola tijekom opće anestezije s enfluranom i dušičnim oksidom pojačala stupanj intraoperativne svjesnosti (intraoperative recall). Sve dok ne budu dostupne dodatne informacije, potrebno je izbjegavati primjenu tramadola tijekom nižih stupnjeva anestezije. **Doreta 75 mg/650 mg** – Ne smije se prekoračiti maksimalna doza od 4 tablete Dorete kod odraslih osoba i adolescenata u dobi od 12 godina i starijih. Sva upozorenja i mjere opreza navedene za Doretu 37,5 mg/325 mg vrijede i za Doretu 75 mg/650 mg. **UČESTALE NUSPOJAVE** – somnolencija, omaglica, mučnina, pospanost. **NAČIN I MJESTO IZDAVANJA LIJEKA** – lijek se izdaje na liječnički recept, u ljekarnama. **NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET:** KRKA-FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb, Hrvatska. **BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET:** Doreta 37,5 mg/325 mg – UP/I-530-09/13-02/368; Doreta 75 mg/650 mg – UP/I-530-09/11-01/130.

**SAMO ZA ZDRAVSTVENE DJELATNIKE.** Ovaj promotivni materijal sadržava bitne podatke o lijeku koji su istovjetni cjelokupnom odobrenom sažetku opisa svojstava lijeka te cjelokupnoj odobroj uputi o lijeku sukladno članku 15. Pravilnika o načinu oglašavanja o lijekovima (NN broj 43/2015). Za detaljnije informacije o lijeku, molimo, pročitati Sažetak opisa svojstava lijekova (SmPC) koji su dostupni na internetskoj stranici Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode: [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr).



# FENTAGESIC<sup>®</sup>

f e n t a n i l

**Fentagesic<sup>®</sup>** transdermalni flaster indiciran je za liječenje teške kronične boli koja zahtijeva kontinuiranu dugotrajnu primjenu opioida

## Fentanil transdermalni flaster

DOSTUPAN NA OSNOVNOJ LISTI LIJEKOVA

**5 x 25 µg/h**  
(4,125mg)

**5 x 50 µg/h**  
(8,25mg)

**5 x 100 µg/h**  
(16,50mg)

**Izvor:** Sažetak opisa svojstava lijeka Fentagesic<sup>®</sup>, odobreno od HALMED-a 12.11.2018. **NAPOMENA:** Upućujemo zdravstvene radnike na posljednji cjelokupni sažetak opisa svojstava lijeka te uputu o lijeku Fentagesic<sup>®</sup>, koji je dostupan na internetskoj stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode ([www.almp.hr](http://www.almp.hr)). **Način izdavanja:** na recept, u ljekarni. **Datum sastavljanja:** ožujak, 2019. HR/FTGC/19/0001

PLIVA HRVATSKA d.o.o., Prilaz baruna Filipovića 25, 10000 Zagreb, Hrvatska. Tel.: + 385 1 37 20 000, Faks: + 385 1 37 20 111; [www.pliva.hr](http://www.pliva.hr), [www.plivamed.net](http://www.plivamed.net)

# LARIBON<sup>®</sup>

buprenorfin

**Laribon<sup>®</sup>** je indiciran za liječenje umjerene do jake boli u bolesnika oboljelih od raka, te za liječenje jake boli koja ne reagira na neopioidne analgetike

## Buprenorfin transdermalni flaster

DOSTUPAN NA OSNOVNOJ LISTI LIJEKOVA

**4 x 32 µg/h**  
(20mg)

**4 x 52,5 µg/h**  
(30mg)

**4 x 70 µg/h**  
(40mg)

**Izvor:** Sažetak opisa svojstava lijeka Laribon<sup>®</sup>, odobreno od HALMED-a 30.10.2018. **NAPOMENA:** Upućujemo zdravstvene radnike na posljednji cjelokupni sažetak opisa svojstava lijeka te uputu o lijeku Laribon<sup>®</sup>, koji je dostupan na internetskoj stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode ([www.almp.hr](http://www.almp.hr)). **Način izdavanja:** na recept, u ljekarni. **Datum sastavljanja:** ožujak, 2019. HR/BLHP/19/0001

PLIVA HRVATSKA d.o.o., Prilaz baruna Filipovića 25, 10000 Zagreb, Hrvatska. Tel.: + 385 1 37 20 000, Faks: + 385 1 37 20 111; [www.pliva.hr](http://www.pliva.hr), [www.plivamed.net](http://www.plivamed.net)

# acta medica croatica

The Journal of the Academy of Medical Sciences of Croatia  
Acta Med. Croatica • Vol. 73 (Suppl. 1) • pp 1-96 • Zagreb, March 2019.

## Table of Contents

- 3 Introduction**  
*I. Radoš*
- Clinical Studies**
- 5 Impact of prepartal acupuncture on labor and delivery**  
*M. Pešić, K. Kličan-Jaić, I. Djaković, A. Muratović, A. Košec, T. Magdić Turković*
- 11 Spinal cord stimulation for the treatment of chronic pain – the initial Osijek experience**  
*I. Radoš, I. Haršanji Drenjančević, M. Kristić, D. Venžera Azenić, H. Černohorski, O. K. Tot, I. Omrčen, D. Budrovac*
- 17 Postoperative analgesia following reconstructive knee surgery: comparison of different peripheral nerve block combinations**  
*M. Banović, V. Neseke Adam, D. Marin*
- 23 Tapentadol therapy in chronic pain management: our experience**  
*S. Berić Lerotić, I. Šklebar, M. Karaman Ilić, I. Kožul, M. Miličević*
- Reviews**
- 29 Neuropathic pain in headache**  
*D. Jančuljak*
- 35 Pain and depression – psychiatric review**  
*J. Ivanušić*
- 45 Radiotherapy as oncologic approach to the treatment of cancer pain**  
*A. Juretić*
- 51 Safety in the radiofrequency denervation for chronic pain treatment – single centre experience from Osijek University Hospital Centre**  
*I. Haršanji Drenjančević, I. Radoš, D. Venžera-Azenić, M. Kristić, O. K. Tot, H. Černohorski, I. Omrčen, D. Budrovac, G. Kristek*
- 59 Treatment of trigeminal neuralgia by radiofrequency neuromodulation**  
*D. Venžera-Azenić, I. Radoš, M. Kristić, I. Haršanji-Drenjančević, O. K. Tot, H. Černohorski, I. Omrčen, D. Budrovac*
- 65 Cannabis in cancer pain management**  
*M. Lončarić-Katušić, D. Arbanas, A. Žilić, E. Jančić, J. Žunić*
- 71 Patient selection for spinal cord stimulation**  
*D. Venžera-Azenić, I. Radoš, M. Kristić, I. Haršanji-Drenjančević, O. K. Tot, H. Černohorski, I. Omrčen, D. Budrovac*
- Professional Paper**
- 77 Malignant pain in emergency medicine**  
*I. Mašala, M. Lončarić-Katušić, J. Žunić*
- Case Report**
- 83 Painful neuropathy of the lingual nerve**  
*D. Šklebar, I. Šklebar*
- 90 Notes to Contributors**



# acta medica croatica

Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske  
Acta Med. Croatica • Vol. 73 (Supl. 1) • str. 1-96 • Zagreb, ožujak 2019.

## Sadržaj

- 3 Predgovor**  
*I. Radoš*
- Klinička istraživanja**
- 5 Utjecaj prepartalne akupunktura (PPAC) na porođaj (na engl.)**  
*M. Pešić, K. Kličan-Jaić, I. Djaković, A. Muratović, A. Košec, T. Magdić Turković*
- 11 Stimulacija kralježnične moždine u liječenju kronične boli – prva osječka iskustva**  
*I. Radoš, I. Haršanji Drenjančević, M. Kristić, D. Venžera Azenić, H. Černohorski, O. K. Tot, I. Omrčen, D. Budrovac*
- 17 Poslijeoperacijska analgezija nakon rekonstrukcijskih zahvata koljena: usporedba različitih kombinacija perifernih živčanih blokova**  
*M. Banović, V. Neseck Adam, D. Marin*
- 23 Klinička iskustva u liječenju kronične boli tapentadolom**  
*S. Berić Lerotić, I. Šklebar, M. Karaman Ilić, I. Kožul, M. Miličević*
- Pregledi**
- 29 Neuropatska bol u glavobolji**  
*D. Jančuljak*
- 35 Bol i depresija – psihijatrijski osvrt**  
*J. Ivanušić*
- 45 Onkološki pristup u liječenju karcinomske boli s naglaskom na radioterapiju (na engl.)**  
*A. Juretić*
- 51 Sigurnost radiofrekvencijske denervacije u liječenju kronične boli - iskustva Kliničkog bolničkog centra Osijek**  
*I. Haršanji Drenjančević, I. Radoš, D. Venžera-Azenić, M. Kristić, O. K. Tot, H. Černohorski, I. Omrčen, D. Budrovac, G. Kristek*
- 59 Primjena radiofrekventne neuromodulacije u liječenju trigeminalne boli**  
*D. Venžera-Azenić, I. Radoš, M. Kristić, I. Haršanji-Drenjančević, O. K. Tot, H. Černohorski, I. Omrčen, D. Budrovac*
- 65 Kanabis u liječenju karcinomske boli**  
*M. Lončarić-Katuškin, D. Arbanas, A. Žilić, E. Jančić, J. Žunić*
- 71 Odabir pacijenata za ugradnju stimulatora kralježnične moždine**  
*D. Venžera-Azenić, I. Radoš, M. Kristić, I. Haršanji-Drenjančević, O. K. Tot, H. Černohorski, I. Omrčen, D. Budrovac*
- Stručni rad**
- 77 Maligna bol u hitnoj medicini**  
*I. Mašala, M. Lončarić-Katuškin, J. Žunić*
- Prikaz bolesnika**
- 83 Bolna neuropatija lingvalnog živca**  
*D. Šklebar, I. Šklebar*
- 89 Upute autorima**