

## Impresum

### Urednički odbor

#### Glavni i odgovorni urednik

Višnja Majerić Kogler  
vkogler1944@gmail.com

#### Tajnik uredničkog odbora

Ivan Radoš  
rados.ivan@kbo.hr

#### Članovi uredničkog odbora

Ines Adanić-Mikloška  
Ante Barada  
Dijana Butković  
Hrvoje Černohorski  
Mira Fingler  
Marko Jukić  
Mirjana Lončarić Katušin  
Petar Mišković  
Jadranka Morović Vergles  
Marijana Persoli Gudelj

#### Lektor za hrvatski jezik

Ljiljana Pavičić

#### Priprema i tisak

GrafiKa d.o.o. Osijek

#### Naklada

500 primjeraka

#### Osnivač i izdavač

Hrvatsko društvo za liječenje  
boli HLZ

#### Adresa uredništva

KBC Osijek  
J. Huttlera 4  
31000 Osijek  
Hrvatska

ISSN 1847-943X  
UDK 616.8-009-7-08

## Uvodnik

Poštovane kolegice i kolege,

učinkovita prevencija i liječenje akutne boli etički je i humani postupak koji je neophodno uključiti u program kvalitete liječenja bolesnika.

Prije svega, akutna je bol proglašena petim vitalnim znakom zajedno s pulsom, tlakom, disanjem i temperaturom i predstavlja važan prediktor ugroze tjelesnog i psihičkog integriteta bolesnika.

Posljednjih desetak godina snažna nocicepcijska somatska i visceralna akutna bol smatra se najznačajnijim čimbenikom razvoja endokrinih i neurohumoralnih poremećaja u neposrednom poslijeoperacijskom ili postraumatskom razdoblju te u nizu ostalih kliničkih stanja praćenih snažnom boli. Današnji status struke potvrđuje da je neliječena akutna bol tijekom perioperacijskog razdoblja najsnažniji okidač stresnog odgovora koji pokreće vitalno ugrožavajuće kaskade metaboličkog i upalnog odgovora.

Kronični postoperacijski bolni sindrom (KPBS) velik je i još uvijek neprepoznat klinički problem koji trajno utječe na radnu sposobnost, ukupnu kvalitetu života bolesnika te zdravstvenu potrošnju.

Usprkos ogromnom napretku u istraživanju i razumijevanju patofiziologije i neurobiologije boli, jasnim dokazima o brojnim neželjenim učincima neliječene akutne boli kao i ogromnoj dobrobiti pravilnog liječenja te postojanju snažnih lijekova i učinkovitih tehnika liječenja boli, neadekvatna kontrola akutne boli češće je pravilo, nego izuzetak. Brojne studije pokazuju da se akutna bol učinkovito liječi u manje od 50% bolesnika.

Istražujući uzrok nedovoljno učinkovitog liječenja akutne, posebno poslijeoperacijske boli, Specijalna interesna skupina za izučavanje akutne boli (SIGAP) Svjetskog udruženja za izučavanje boli (IASP-a) istaknula je kao najznačajnije nedovoljno znanje liječnika o potrebi liječenja akutne boli te o posljedicama neliječenja, nedostatak pisanih protokola za liječenje boli te nemjerenje i neuvažavanje intenziteta boli koji navodi bolesnik.

Uvažavajući obim problema, IASP je godinu 2010./2011. proglasio godinom borbe protiv akutne boli. Hrvatsko društvo za liječenje boli (HDLB) zajedno s IASP-om te godine pokreće niz istraživačkih i posebno edukacijskih projekata te snažnu kampanju za izradu nacionalnih smjernica za liječenje akutne boli.

Formirana je radna skupina za izradu smjernica čiji su članovi naši kolege anesteziolozi koji se uže bave pojedinim područjima liječenja akutne boli. Prof. dr. sc. Višnja Majerić Kogler voditeljica je i koordinator radne skupine, a članovi su

dr. sc. Diana Butković, prim. dr. sc. Mira Fingler, dr. Vedran Frković, doc. dr. sc. Slavica Kvolik, prim. dr. Mirjana Lončarić Katušin, dr. Mate Perković te dr. sc. Ivan Radoš. Posebno želimo istaknuti podršku Hrvatskog društva za anesteziju i intenzivno liječenje (HDAIL) pri donošenju smjernica, kao relevantnog i bliskog stručnog društva. Smjernice su sadržajno koncipirane prema najnovijem izdanju Oksfordskog priručnika liječenja boli te posljednjeg izdanja Australско-zelandskih smjernica (ANZCA, 2010) i sadrže sva relevantna poglavlja koja u cijelosti pokrivaju područje liječenja akutne boli u odraslih, djece, bolesnika starije životne dobi, ovisnika te specijalnih skupina bolesnika (postoperativna i posttraumatska bol, bol u JIL-u, opekline itd.). Razina dokaza navedena u smjernicama temelji se na ANZCA 2010 smjernicama te na najnovijoj literaturi i recentnim studijama.

Osnovna svrha izrade i primjene smjernica s jedne je strane poboljšanje kvalitete liječenja, a s druge strane isključenje ili smanjenje uporabe nedokazanih, neodgovarajućih i neracionalnih postupaka u kliničkoj praksi. Također, izravno ili neizravno, smjernice promoviraju i racionalnu uporabu lijekova, opreme, odnosno i ljudskih i financijskih potencijala i izvora.

Te kliničke smjernice pisane su stručno korektno, praktično i sažeto te definiraju preporuke utemeljene na dokazima koje se mogu primijeniti na većinu bolesnika i biti prikladne u svim okolnostima, ali se odluka o njihovoj primjeni donosi za svakog individualnog bolesnika sukladno njegovim osobitostima. Svi lijekovi i terapijski modaliteti navedeni u smjernicama dostupni su u našem zdravstvenom sustavu, sastavni su dio specijalističke edukacije i kliničke rutine te s tog aspekta ne postoji ograničenje za njihovo usvajanje i provođenje u praksi.

S poštovanjem,

voditeljica radne skupine za izradu smjernica,  
prof. dr. sc. Višnja Majerić Kogler

# SMJERNICE ZA LIJEČENJE AKUTNE BOLI

## **Radna skupina:**

Višnja Majerić Kogler, Vedran Frković, Slavica Kvolik, Mate Perković, Dragica  
Kopić, Sanja Pavičić Perković, Neven Elezović, Diana Butković  
Mira Fingler, Mirjana Lončarić Katušin

# Sadržaj:

## 1. Uvodne napomene

- 1.1. Razina dokaza
- 1.2. Definicija akutne boli
- 1.3. Negativni učinci nedostatno liječene akutne boli
- 1.4. Progresija akutne boli u kronični postoperativni bolni sindrom (KPBS)
- 1.5. Preventivna analgezija
- 1.6. Neuroanatomija i fiziologija boli - nociceptori i primarni aferentni neuron
- 1.7. Klasifikacija akutne boli
- 1.8. Anamneza, pregled bolesnika te procjena intenziteta boli
- 1.9. Jednodimenzionalne ljestvice

## 2. Farmakologija

- 2.1. Opioidi
  - 2.1.1. Najčešće korišteni opioidi
- 2.2. NSAIL
  - 2.2.1. Klasifikacija NSAIL-a, mehanizam djelovanja, učinkovitost, nuspojave, COX 2 inhibitori i kardiovaskularni sustav
- 2.3. Paracetamol
- 2.4. Metamizol
- 2.5. Lokalni anestetici
  - 2.5.1. Najčešće korišteni lokalni anestetici
- 2.6. Adjuvantni analgetici
- 2.7. Tehnike liječenja akutne boli
  - 2.7.1. Spinalna i epiduralna analgezija
  - 2.7.2. Osnovne napomene, prednosti, rizici primjene, nuspojave, komplikacije, kontraindikacije
  - 2.7.3. Tehnike za epiduralni pristup
  - 2.7.4. Tehnike za spinalni pristup
- 2.8. Lijekovi za spinalnu i epiduralnu primjenu, lokalni anestetici, opioidi, adjuvantni lijekovi
  - 2.8.1. Standardni režimi primjene
  - 2.8.2. Regionalni blokovi živaca
  - 2.8.3. Blokovi lumbosakralnoga spleta
  - 2.8.4. Ostali blokovi

## 3. Posebna područja liječenja akutne boli

- 3.1. Akutna poslijeoperacijska i posttraumatska bol
  - 3.1.1. Rizik nastanka rane poslijeoperacijske neuropatske boli
  - 3.1.2. Metode liječenja boli prilagođene operacijskom zahvatu

- 3.1.3. Multimodalna analgezija
- 3.1.4. Analgezija koju kontrolira bolesnik
- 3.1.5. Bol nakon operacija u jednodnevnoj ili ambulantnoj kirurgiji
- 3.1.6. Akutna bol u traumatologiji
- 3.1.7. Akutna bol nakon ozljede kralješnice
- 3.1.8. Akutna bol u leđima
- 3.1.9. Služba za liječenje akutne boli (engl. *Acute Pain Service*)
- 3.1.10. Skupine bolesnika s posebnim problemima u liječenju akutne boli
- 3.1.11. Osobe koje kronično uzimaju opioide
- 3.1.12. Analgezija u starijih osoba
- 3.2. Liječenje akutne boli u jedinici intenzivnog liječenja
  - 3.2.1. Etiologija boli u JIL-u
  - 3.2.2. Procjena boli u JIL-u
  - 3.2.3. Liječenje boli u JIL-u
- 3.3. Akutna torakoabdominalna bol
  - 3.3.1. Torakalna bol
  - 3.3.2. Abdominalna bol
- 3.4. Liječenje boli u porodu
  - 3.4.1. Nefarmakološki mjere i metode liječenja boli u porodiljstvu
  - 3.4.2. Farmakološki metode liječenja boli u porodiljstvu
  - 3.4.3. Regionalne metode liječenja boli u porodiljstvu
- 3.5. Liječenje akutne boli kod opečenih
  - 3.5.1. Farmakološko liječenje
- 3.6. Liječenje akutne boli kod djece
- 3.7. Liječenje akutne boli kod starijih
  - 3.7.1. Procjena boli
  - 3.7.2. Farmakokinetičke i farmakodinamske promjene
  - 3.7.3. Liječenje akutne boli u starijih
  - 3.7.4. Završne preporuke
- 3.8. Opioid-tolerantni bolesnici i bolesnici s adiksijskim poremećajem
  - 3.8.1. Opioidno tolerantni bolesnici
  - 3.8.2. Bolesnici s adiksijskim poremećajem



Adresa za dopisivanje:  
Prof.dr.sc. Višnja Majerić Kogler  
e-pošta: [vkogler1944@gmail.com](mailto:vkogler1944@gmail.com)

# 1. Uvodne napomene

## 1.1. Razina dokaza

Učinkovita prevencija i liječenje akutne boli etički je i humani postupak koje je neophodno uključiti u program kvalitete liječenja bolesnika.

Uzroke loše liječene akutne boli definirala je Specijalna interesna skupina za izučavanje akutne boli (SIGAP) IASP-a (Međunarodno udruženje za izučavanje boli, engl. *International Association for the Study of Pain*).

Istražujući uzroke nedovoljno učinkovitoga liječenja akutne, posebno poslijeoperacijske, boli SIGAP je istaknuo sljedeće činjenice:

- kliničari su nedovoljno educirani o potrebi liječenja akutne boli te o posljedicama neliječenja
- više od 50% svih bolnica u Europi nema pisane vodiče ili protokole za zbrinjavanje boli
- u više od 50% bolnica bol se liječi samo na zahtjev bolesnika
- postoji tendencija da se ne uvažava intenzitet boli koji navodi bolesnik
- u većini se bolnica procjena intenziteta boli ne vodi
- ne postoji opći konsenzus struke o optimalnom izboru analgetske medikacije i tehnike za pojedina klinička stanja
- ne postoji interdisciplinarna suradnja kliničara u liječenju boli te odgovornost za loše liječenje

Za uspješno liječenje akutne boli neophodno je poznavati i uvažavati individualne razlike u subjektivnom doživljaju intenziteta boli pri istim kirurškim procedurama, povredama ili drugim bolnim stanjima. Genetika, epigenetika, spol i osobna anamneza dovode do razlika u osjetljivosti na bol. Značajne individualne razlike postoje i pri odgovoru na analgetsku terapiju. Psihološki faktori, kao što su očekivanja, depresija, anksioznost i strah, mogu pogoršati intenzitet i trajanje boli. Osobna vjerovanja i individualno shvaćanje bolnoga stanja mogu modulirati intenzitet boli.

Usprkos ogromnom napretku u istraživanju i razumijevanju patofiziologije i neurobiologije boli te postojanju snažnih lijekova i učinkovitih tehnika liječenja boli, neadekvatna kontrola akutne boli češće je pravilo nego izuzetak. Brojne studije pokazuju da se akutna bol učinkovito liječi u manje od 50% bolesnika.

Preporuke za poslijeoperacijsku analgeziju nakon pojedinih operacijskih zahvata temelje se na rezultatima kvalitetnih, dobro kontroliranih studija na velikom broju bolesnika koje su potvrdile učinkovitost ili neučinkovitost pojedine metode, kao i na mogućnostima izvođenja pojedine metode u ustanovi.

Razina dokaza ili jačina preporuke u daljnjem tekstu svrstavat će se kao :

- I. preporuka utemeljena na sistematskim pregledima s jednolikim rezultatima i poznatim ishodom
- II. rezultati potvrđeni randomiziranim kontroliranim studijama ili preneseni podaci sličnih studija
- III. randomizirane kontrolirane studije bez praćenja ishoda, male skupine, niža kvaliteta statistike ili studije koje nisu specifične za zahvat
- IV. nesistematski pregledi, studije slučajeva, informacije iz kliničke prakse, nedostatak podataka u nuspojava, različitost dokaza.

Cilj preporuka nije uspoređivati jednu metodu s drugom, ni međusobno ih rangirati. Izostanak preporuke za primjenu određene metode analgezije ne mora značiti da je ta metoda neefikasna, već može ukazivati na nedostatak dokaza o učinkovitosti metode temeljenih na kvalitetnim studijama koje bi potvrdile njezin analgetski učinak.

## 1.2. Definicija akutne boli

Akutna bol svako je neželjeno senzorno i emocionalno iskustvo povezano s aktualnim ili prijetećim oštećenjem tkiva ili opisano u uvjetima takvoga oštećenja (definirao IASP).

Akutna bol normalan je, predvidljiv fiziološki obrambeni odgovor na mehanički, kemijski ili temperaturni podražaj izazvan kirurškim postupkom, povredom ili akutnom bolešću.

S obzirom na to da je bol individualan osjećaj, osim senzorne, na nju će utjecati emocionalna i kognitivna komponenta.

## 1.3. Negativni učinci nedostatno liječene akutne boli

Posljednjih desetak godina snažna nocicepcijska somatska i visceralna akutna bol smatraju se najznačajnijim čimbenicima razvoja endokrinih i neurohumoralnih poremećaja

u neposrednom poslijeoperacijskom ili posttraumatskom razdoblju te u nizu ostalih kliničkih stanja praćenih snažnom boli. Ta stanja stoga obilježava porast katabolizma, povećano lučenje stresnih hormona, povećano opterećenje kardiovaskularnoga sustava, poremećaj plućne funkcije, pojava hiperkoagulabiliteta, pad fibrinolize, imunosupresija, paralitički ileus, mučnina i povraćanje. Posljedice gore navedenih zbivanja jesu poremećaj u homeostazi glukoze, metabolizmu lipida i proteina te lokalno otpuštanje citokina (IL1, IL6, TNF alfa). Današnji status struke potvrđuje da je neliječena akutna bol tijekom perioperacijskoga razdoblja naj snažniji okidač stresnoga odgovora koji pokreće vitalno ugrožavajuće kaskade metaboličkoga i upalnog odgovora (Carli, Schricker, 2009).

Neučinkovito liječena akutna bol ima niz negativnih učinaka na organe i organske sustave (Tablica 1.).

**Tablica 1.** Sistemske učinci akutne boli

ORGANSKI SUSTAV	UČINAK
kardiovaskularni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• porast cirkulirajućih kateholamina</li> <li>• povećana potreba miokarda za kisikom</li> <li>• pad perfuzije tkiva</li> <li>• hiperkoagulabilnost, DVT</li> </ul>
respiratorni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pad FRC-a, atelektaze</li> <li>• poremećaj refleksa kašlja</li> <li>• hipoksemija</li> <li>• poremećaj V/Q odnosa</li> </ul>
gastrointestinalni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• hipoperfuzija hepatosplanhnikusa</li> <li>• dilatacija želuca</li> <li>• paralitički ileus</li> </ul>
renalni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• porast razine antidiuretskih hormona</li> </ul>
metabolički	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rezistencija na inzulin, katabolizam</li> </ul>
imunološki	<ul style="list-style-type: none"> <li>• napetost, nesanica</li> </ul>

#### 1.4. Progresija akutne boli u kronični postoperativni bolni sindrom (KPBS)

KPBS se javlja kao posljedica specifičnih neurobioloških promjena središnjega živčanog sustava (centralni nervni

sistem, CNS) uzrokovanih produženom inflamatornom nocicepcijom te jatrogenim oštećenjem živaca i traje dulje od 3 do 6 mjeseci.

Čimbenike značajne za razvoj KPBS-a razvrstavamo u ove:

- preoperativne – psihološka obilježja bolesnika, preoperativna funkcija nociceptora, postojanje drugih bolnih sindroma (glavobolja, križobolja, fibromijalgija), bol u operacijskoj regiji
- intraoperativne – tip incizije, oštećenje živčanih struktura, kirurška tehnika
- postoperativne – intenzitet akutne postoperativne boli, trajanje boli, medikacija i tehnika liječenja boli, priroda bolesti (Kehlet, Jansen, 2006; Visser, 2006; Kehlet, 2006; Macrae, 2008).

Bol u području kirurške incizije jedinstven je patološki i nociceptivni entitet s udruženim karakteristikama inflamatorne nocicepcijske i neuropatske boli. Periferna i centralna senzitivizacija, formiranje ožiljka, promjene u simpatičkome živčanom sustavu, jatrogeno oštećenje živčanih struktura, regionalna nervna inflamacija - pojava kompleksnoga regionalnog bolnog sindroma (CRPS-a) imaju značajnu ulogu u kompleksnoj patofiziologiji KPBS-a. Opisana nova neuroplastičnost CNS-a uzrokuje stanje trajne senzitivizacije praćeno kroničnom postoperativnom boli snažnog intenziteta neosjetljivom na standardne analgetike.

(Brennan, Zahn, Pogatzki-Zahn, 2005; Voscopoulos, Lema, 2010).

#### 1.5. Preventivna analgezija

Preventivna analgezija postupak je liječenja koji sprječava i zaustavlja bolni podražaj na putu prema središnjem živčanom sustavu, umanjuje bolni doživljaj, ukupnu ekscitabilnost središnjega živčanog sustava, razvoj centralne senzitivizacije te mogućnost pojave hiperalgezije i alodinije. Pri tome je bitno da se postupak preventivne analgezije počne provoditi predoperativno, provodi tijekom čitavoga perioperacijskog razdoblja te da uključuje potpunu blokadu provodljivosti živčanoga impulsa lokalnim anestheticima i suzbijanje ekscitabilnosti središnjega živčanog sustava prije ulaska nocicepcijskog podražaja iz periferije primjenom multimodalnoga agresivnog farmakološkoga liječenja (Dahl, Moiniche, 2004; Pogatzki-Zahn, Zahn, 2006).



## 1.6. Neuroanatomija i fiziologija boli - nociceptori i primarni aferentni neuron

Osjet boli, nocicepcija, nastaje podraživanjem posebnih prihvatača koji se nazivaju nociceptori. Nociceptori su slobodni živčani završeci A-delta, tankih mijeliniziranih vlakana i C nemijeliniziranih debelih vlakana specijaliziranih za provođenje osjeta boli. Većinom su polimodalni, to jest, odgovaraju na mehaničke, kemijske i termičke podražaje. Nocicepcija je svjesni doživljaj boli koji nastaje kao posljedica informacija koje idu od perifernih nociceptora do struktura u središnjem živčanom sustavu i kore mozga (Loeser, Treede, 2008).

Nocicepciju dijelimo u četiri faze:

1. Transdukcija - prenošenje mehaničkoga, kemijskoga i termičkoga podražaja u živčanu aktivnost.
2. Transmisija - provođenje živčanoga impulsa A-delta tankim mijeliniziranim i C debelim nemijeliniziranim nitima (aferentni neuron prvoga reda) do drugoga, transmisijskoga neurona u kralješničnoj moždini te prijenos podražaja ascendentnim putevima (spinalnolaminični, spinohipotlamični, spinoretikularni) prema subkortikalnim centrima srednjeg mozga., talamusu te neuronom trećeg reda do kortikalnih centara.
3. Modulacija - obrada i transformacija informacija o boli na periferiji, to jest, mjestu nastanka bolnoga doživljaja te u kralješničnoj moždini i višim centrima. Modulacijom bolni doživljaj može biti pojačan – periferna (upalna juha) i centralna senzitivizacija (engl. *windup*) ili oslabljen – descendentna inhibicija. Najznačajnije mjesto modulacije bolnoga doživljaja stražnji je rog kralješnične moždine gdje se odvijaju kompleksni procesi centralne senzitivizacije te descendentne inhibicije. Najznačajniji su ekscitatorni neurotransmiteri koji sudjeluju u modulaciji bolnoga doživljaja ekscitatorne aminokiseline glutamat i asparta, neuropeptidi supstanca P i calcitonin gene-related peptide (CGRP), NMDA te faktor rasta (BDNF) (Sandkuhler, 2009). Inhibitorni neurotransmiteri endogeni su opioidi te GABA i glicin.

Descendentna inhibicija odvija se preko sustava betaendorfina, dinorfina i leuencefalina te noradrenergičkoga i serotonergičkoga sustava (Millan, 2002; Suzukii sur., 2004).

Modulacija bolnoga doživljaja dovodi do niza patoloških pojava – deaferentacije, dezinhibicije, nove neuroplastičnosti, strukturalne reorganizacije te hiperalgezije i alodinije (Jii sur., 2009).

4. Percepcija - projekcija živčanih putova za prijenos boli u moždanu koru i subkortikalne centre kompleksnoga doživljaja boli – osjetne deskriptivne komponente, emocionalne, afektivne komponente te prateće neurovegetativne komponente.

## 1.7. Klasifikacija akutne boli

Prema mehanizmu nastanka akutnu bol klasificiramo kao:

1. nocicepcijsku somatsku i visceralnu bol
2. neuropatsku bol

Somatska bol nastaje podraživanjem perifernih nociceptora u oštećenom tkivu, kostima, zglobovima, vezivnom tkivu, mišićima itd. Bol je najčešće kontinuirana, dobro lokalizirana. Intermitentno javljanje boli povezano je s kretanjem ili spazmima mišića. Osjet snažne štipajuće ili gnječeće boli koja se vrlo brzo pojavljuje, dobro je ograničena te pobuđuje fleksorne trzajne reflekse naziva se epikritička bol. Bol koja se sporo razvija mukla je, žareća ili režuća naziva se protopatskom boli.

Koštana bol entitet je somatske boli, uzrokovana je pretežno osteolizom, praćenom edemom i upalom zbog pojačane aktivnosti osteoklasta.

Bol nastalu ozljedom unutarnjih organa, visceralnu bol, prepoznaju visceralni nociceptori vezani za autonomni živčani sustav. Najčešći su uzroci grčenje i rastezanje glatkih mišićnih slojeva u stijenci šupljih organa ili rastezanje ovojnice pojedinih parenhimatoznih organa. Visceralna bol ne nastaje u svim organima jer u mnogima ne postoje senzorni nociceptori. Primjer su za to pluća, bubreg i jetra. Velike destrukcije tih organa ne izazivaju bolne senzacije. Premda unutarnji organi imaju malen broj nocicepcijskih vlakana, ona u kralješničnoj moždini mogu aktivirati velik broj neurona širokoga raspona (WDR). Visceralna je bol stoga difuzna, slabo lokalizirana, može biti iradirajuća, a istodobno se pobuđuju i osjetni, motorički i autonomni sustav.

Prenesena bol visceralnim se živčanim vlaknima provodi u stražnje rogove kralješnične moždine, ali se dio bolnoga impulsa prenosi u udaljena tjelesna područja putem drugih živčanih vlakana koja u istom segmentu ulaze u kralješničnu moždinu.

Neuropatska bol uzrokovana je oštećenjem živčanoga tkiva kao posljedicom kirurškoga zahvata, povrede ili akutne bolesti. Bol je kontinuirana ili paroksizmalna, paleća, iradirajuća, izrazito jakog intenziteta. U liječenju je neophodna primjena multimodalnoga pristupa u kojem je najučinkovitija primjena adjuvantnih lijekova.

## 1.8. Anamneza, pregled bolesnika te procjena intenziteta boli

Nužan preduvjet učinkovite analgezije objektivna je procjena svih čimbenika vezanih za bolni doživljaj (Scott, McDonald, 2008; Victori sur., 2008).

Uzimanje anamnestičkih podataka, pregled bolesnika i objektivna procjena stanja bolesnika temelje se na sljedećim načelima:

- upotrebi alata koji su primjereni dobi i kognitivnim sposobnostima bolesnika
- dobivanju detaljnih podataka o lokaciji, intenzitetu i kvaliteti boli, čimbenicima koji ju pogoršavaju kao i onima koji ju olakšavaju, o značenju boli za bolesnika, prisutnosti trpljenja, distresu
- uočavanju postojanja simptoma koji često prate bolni doživljaj sindrom
- pomnoj evidenciji medikacije koju bolesnik trenutno uzima i njezinoj učinkovitosti te nuspojavama ili štetnim učincima
- izvođenju pomnoga fizikalnog pregleda bolesnika, procjeni stupnja funkcionalnoga oštećenja te potrebi za provođenjem sigurnosnih mjera (Dworkin, 2007; Scott, McDonald, 2008).

## 1.9. Jednodimenzionalne ljestvice

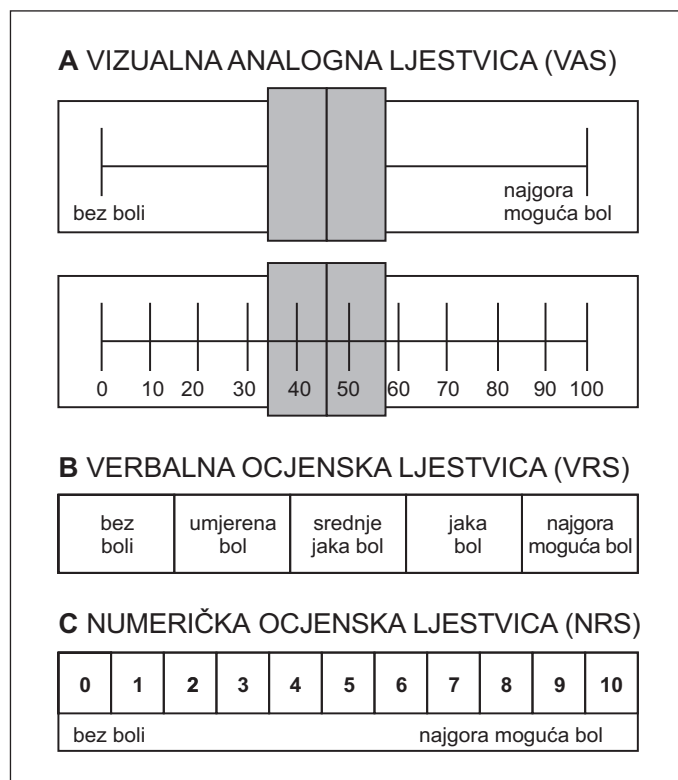
U kliničkoj praksi za jednostavnu procjenu intenziteta akutne boli koriste se takozvane jednodimenzionalne ljestvice.

Najčešće su korištene:

1. ljestvica izraza lica, od lica s osmijehom do lica sa suzama, pogodna je za djecu, stare te bolesnike u JIL-u, osobe s kojima je komunikacija ograničena
2. ljestvica COMFORT uključuje 8 parametara: uznemirenost, mirnoću, respiratorni distres, vikanje, fizičke pokrete, mišićni tonus, izraz lica i promjene vitalnih funkcija

3. verbalna, numerička i vizualno-analoga (VAS) ocjenska ljestvica

Jednodimenzionalne ljestvice za određivanje intenziteta boli u kliničkoj rutini



Procjenu intenziteta boli nužno je provesti u mirovanju i pokretu bolesnika te pri kašlju i dubokom disanju.

*The Functional Activity Scale score (FAS score)* opisuje tri razine fizičke aktivnosti i jednostavno se primjenjuje uz krevet bolesnika. (Scott, McDonald, 2008).

A – nema ograničenja fizičke aktivnosti bolesnika zbog bolova, izmjereni je intenzitet boli od 0 do 3

B – manje ograničenje fizičke aktivnosti bolesnika, bolesnik osjeća umjerenu do snažnu bol, izmjereni je intenzitet boli od 4 do 10

C – značajno ograničenje fizičke aktivnosti bolesnika uzrokovano bolovima ili nuspojavama povezanim s liječenjem boli, neovisno o izmjerenom intenzitetu boli.

Primjena analgetika te mnogobrojnih adjuvantnih lijekova u poslijeoperacijskom razdoblju nalaže trajni nadzor sljedećih kliničkih parametara: frekvencije disanja, sistoličkoga tlaka, oksigenacije bolesnika (pulsna oksimetrija) te pojave iznenadnoga nemira, grčeva, mučnine i povraćanja.

Primjena opioida nužno zahtijeva bodovnu ocjenu sedacije, a primjena epiduralne analgezije procjenu motorike, senzibiliteta, pojavu retencije urina te inkontinencije stolice u točno određenim razmacima.

Procjena intenziteta boli u određenim vremenskim razmacima doprinosi boljem učinkovitom liječenju akutne boli (U) (razina dokaza III-3).

Dokazana je dobra korelacija između vizualno-analogne ljestvice i numeričke ljestvice za procjenu intenziteta boli (U) (razina dokaza III-2).

Deskriptivna verbalna ocjena intenziteta boli ima manju senzitivnost u primjeni postupaka liječenja boli od vizualno-analogne ljestvice (Jensen i sur., 2002; razina dokaza IV).

U procjeni intenziteta akutne boli često se daje prednost verbalnoj numeričkoj ljestvici zbog njezine jednostavne primjene, konzistentnih rezultata te dobre korelacije s vizualno-analognom ljestvicom (Murphy i sur., 1988; razina dokaza IV; De Loach i sur., 1998; razina dokaza IV; Breivik i sur., 2000; razina dokaza IV).

Jednodimenzionalne ljestvice, uključujući i vizualno-analognu ljestvicu, neadekvatne su i nedostatne za procjenu intenziteta neuropatske boli. Razvijene su specifične ljestvice kojima je moguće procijeniti deskriptivne čimbenike specifične za neuropatsku bol (Bouhassira i sur., 2005; razina dokaza IV; Dworkin i sur., 2007; razina dokaza III-2). Spomenute ljestvice, osim procjene karaktera neuropatske boli, vrednuju i odgovor na liječenje boli.

Kada god je to moguće, bolesniku se adekvatno preporuča samoprocjena intenziteta i karaktera boli jer je bol po svojoj definiciji subjektivno iskustvo.

## 2. Farmakologija liječenja akutne boli

### 2.1. Opioidi

Opioidi su lijekovi koji svoj učinak ostvaruju putem opioidnih receptora. Opioidni receptori nalaze se u mozgu, leđnoj moždini i perifernim nociceptorima. Opioidni receptori fiziološki su mjesta učinka endogenih opioda.

Najvažniji farmakološki učinak koji egzogeni opioidi ostvaruju vezivanjem na receptore jest moduliranje nocicepcije.

Opioidni receptori - mehanizam djelovanja, klasifikacija, farmakološki učinci, pravila za sigurnu primjenu opioida, opioidna hiperalgezija

Opioidni receptori sastoje se od ekstracelularnih transmembranskih regija koje određuju specifičnost receptora i intracelularnih regija vezanih na G proteine. Aktivacija opioidnih receptora dovodi do slanja signala putem natrijskih kanala i sustava enzima protein kinaze C što dovodi do inhibicije adenilil ciklaze, smanjenja koncentracije cAMP-a, aktivacije kalijevih kanala, skraćivanja akcijskoga potencijala, blokade kalcijevih kanala i smanjenja oslobađanja neurotransmitera iz živčanih završetaka.

Trenutno je dokazano postojanje triju grupa opioidnih receptora (OPR);  $\mu$  ili OPR<sub>1</sub>,  $\kappa$  ili OPR<sub>2</sub>, i  $\delta$  ili OPR<sub>3</sub>.

Putem  $\mu$  receptora ostvaruje se supraspinalna analgezija, ali i respiratorna depresija, mijoza, mučnina i povraćanje, euforija, psihička i fizička ovisnost i hipomotilitet crijeva.

$\kappa$  receptori moduliraju spinalnu i visceralnu analgeziju uz minimalan učinak na respiraciju.

$\delta$  receptori facilitiraju aktivnost  $\mu$  receptora i pojačavaju supraspinalnu i spinalnu analgeziju.

Prema učinku na receptore, opiodi se dijele na: agoniste, agoniste-antagoniste i antagoniste.

Agonisti su lijekovi koji se vezuju na receptore srednjim do visokim afinitetom i dovode do maksimalnoga učinka u odgovarajućoj dozi. Primjer su morfij, fentanil, sufentanil, alfentanil, remifentanil, diamorfin i petidin.

Djelomični agonisti vezuju se na  $\mu$  receptore s velikim afinitetom, ali ih nepotpuno aktiviraju. Posljedično, u malim dozama ostvaruju rastući učinak do točke u kojoj povećanje doze nema analgetskoga učinka ili ga čak umanjuje. Primjer djelomičnih agonista jesu buprenorfin i pentazocin.

Antagonisti su lijekovi visokoga afiniteta za opioidne receptore koji na njima ne ostvaruju unutarstanični učinak. Oni djeluju na način da istiskuju agoniste s receptora. Primjer su nalokson i naltrekson.

Glavni je učinak opioida analgezija. Opioidna analgezija učinkovitija je za slabo lokaliziranu visceralnu bol, nego za oštru somatsku bol.

Osim analgezije, opiodi dovode u različitoj mjeri i do drugih učinaka poput: respiratorne depresije, sedacije, mijoze, bradikardije i hipotenzije, vazodilatacije, mučnine i povraćanja, euforije, disforije, oslobađanja histamina, rigiditeta mišića, pruritusa, opstipacije, usporenoga pražnjenja želuca, retencije urina, pojačanoga lučenja adrenokortikotropnog (ACTH) i antidiuretskoga (ADH) hormona, tolerancije i ovisnosti.

Opiodi se uglavnom koriste za liječenje umjerene do teške boli različitih etiologija. Zbog navedenih nuspojava, a osobito respiratorne depresije, opioide je potrebno titrirati prema odgovoru bolesnika. Preporučene doze potrebne za odgovarajući učinak uglavnom su samo okvirne jer među bolesnicima postoji velika varijabilnost u odgovoru na opioide uzrokovana genskim polimorfizmom i posljedičnom varijabilnošću u metaboliziranju opioda.

Sigurna uporaba opioda u liječenju akutne boli podrazumijeva nisku početnu dozu lijeka kojoj se potom u odgovarajućim vremenskim intervalima dodaju ponavljane doze do zadovoljavajućeg odgovora. Do respiratorne depresije zbog prevelike doze opioda najčešće će doći tek po postignutoj analgeziji, a uglavnom joj prethodi sedacija.

Kod produljene uporabe opioda može doći do tolerancije i razvoja ovisnosti. Tolerancija nastaje zbog receptorske desenzitizacije. Brz razvoj tolerancije pokazuju opioidni učinci kao respiratorna depresija, pruritus, retencija urina, učinci na raspoloženje. Tolerancija na analgeziju razvija se sporo, a na opstipaciju nikada.

Po razvoju tolerancije potrebno je postupno ukidati opioide jer nagli prekid terapije može dovesti do sindroma ustezanja (disforija, mučnina, povraćanje, bolovi, znojenje, umor), koji je znak ovisnosti.

U dijelu bolesnika koji su na dugotrajnoj opioidnoj terapiji dolazi do opioidne hiperalgezije. Radi se o povećanoj osjetljivosti na bolni podražaj ili čak bolnoj senzaciji nebolnih podražaja (alodinija). Smatra se da nastaje zbog promjena NMDA receptora u stražnjem rogu leđne moždine. Liječenje opioidne hiperalgezije provodi se rotacijom opioda, postupnim ukidanjem opioda i primjenom NMDA antagonista.

### 2.1.1. Najčešće korišteni opiodi

Morfij: nespecifični agonist, veže se za  $\mu$ ,  $\kappa$  i  $\delta$  receptore. Standard je za usporedbu svih ostalih opioda. Umjereno je

potentan lijek, sporoga nastupa djelovanja i vršnoga učinka, srednje duljine djelovanja. Vrlo je hidrofilan i sporo prolazi krvno-moždanu barijeru. Standardne opioidne nuspojave morfija ovisne su o dozi. Morfij oslobađa histamin i može dovesti do hipotenzije i bronhospazma u osjetljivih bolesnika. Pojačava tonus glatke muskulature, pa može pojačati bilijarne i ureteralne kolike. Bioraspoloživost morfija iznosi 20 - 30% po oralnoj primjeni. Lijek podliježe enterohepatičnoj recirkulaciji, a metabolizira se glukuroniziranjem u glavni, aktivni metabolit, morfij-6-glukuronid. Morfij-6-glukuronid izlučuje se bubrezima, pa je potreban oprez u bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega zbog mogućnosti nagomilavanja aktivnoga metabolita.

Oksikodon: semisintetski  $\mu$  agonist, a prema nekim istraživanjima primarni  $\kappa$  agonist. Pokazuje znatno manje nuspojava od morfija. Njegova bioraspoloživost po oralnoj primjeni iznosi 60 - 85%. Oralno primijenjen, potentniji je od morfija 1,5 puta dok je u parenteralnoj primjeni, morfij 1,5 puta potentniji od oksikodona. Bržeg je nastupa djelovanja od morfija. Metabolizira se u jetri kroz sustav citokroma P450 u aktivni metabolit noroksikodon. Zbog metaboličkoga puta potrebno je pažljivo titriranje kod istovremene primjene SSRI-a, tricikličkih antidepresiva i neuroleptika. Izlučivanje je renalnim putem.

Hidromorfon: semisintetski  $\mu$  selektivni agonist, manje hidrofilan od morfija, lakše prolazi krvno-moždanu barijeru. Bržeg je nastupa djelovanja i 5 - 6 puta potentniji od morfija. Hidromorfon ima manji učinak na oslobađanje histamina, posljedično je manja vjerojatnost hipotenzije i bronhospazma. Koristan je u bolesnika s teškom boli koji slabo reagiraju na morfij ili pokazuju snažnu opioidnu toleranciju te nuspojave morfija. Pokazuje manju učestalost pruritusa i pretjerane sedacije u odnosu na morfij. Budući da je čisti  $\mu$  agonist, nuspojave poput mučnine, sedacije i respiratorne depresije ovisne su o dozi. Metabolizira se u jetri N-demetilacijom i glukuronidacijom. Izlučuje se u urinu kao inaktivni hidromorfon-3-glukuronid i manjim dijelom kao aktivna supstanca, pa se može koristiti s oprezom i u bolesnika s bubrežnim zatajivanjem.

Fentanil: visoko potentan (100 puta potentniji od morfija) sintetski  $\mu$  selektivni agonist iz grupe fenilpiperidina. Lipofilan, brzog je nastupa djelovanja i trajanja ovisnoga o dozi. Ne narušava hemodinamsku stabilnost. Pokazuje manje nuspojava od morfija. Od učestalijih nuspojava ističu se o dozi ovisne mučnina, sedacija, pruritus i respiratorna depresija.



Sufentanil: derivat fentanila, 500 do 700 puta potentniji od morfija. Brzog je nastupa i kratke duljine djelovanja. Pokazuje manji hemodinamski učinak i od fentanila. Koristi se primarno za intraoperacijsku i kontinuiranu poslijeoperacijsku analgeziju intravenskim ili epiduralnim putem.

Metadon: sintetski opioidni agonist u prosjeku približno 5 puta potentniji od morfija. Agonist je  $\mu$ , i  $\delta$  receptora, a antagonist NMDA receptora. Po oralnoj primjeni, njegova bioraspoloživost iznosi 80%. Ima dugo i nepredvidivo poluvrijeme eliminacije (srednje 22 sata, raspon 4 - 190 sati), te je prisutan rizik akumulacije zbog kojeg je ograničena vrijednost tog lijeka u terapiji akutne boli. Postoji velika interindividualna varijabilnost u početnom postizanju stabilne plazmatske koncentracije, pa je zbog opasnosti od odgođene respiratorne depresije potrebna pažljiva početna titracija lijeka. Metadon je koristan u bolesnika koji su razvili opioidnu toleranciju ili slabo do uopće ne odgovaraju na morfij te u bolesnika s razvijenom u opioidnom hiperalgezijom. Kod bolesnika koji su razvili toleranciju koristi se kao adjuvantni opioid ili kao primarni opioid. Metabolizira se u jetri N-demetilacijom i deaminacijom u inaktivne metabolite.

Petidin/meperidin: slabi opioidni agonist potencije 1/10 morfija. Nešto bržega nastupa i kraćega djelovanja od morfija. Posjeduje klinički beznačajan lokalno anestetski učinak i antikolinergični učinak (opušta glatku muskulaturu), pa se ponekad koristi za olakšavanje spastične visceralne boli unatoč tomu što za tretman renalne kolike nije bolji od morfija (O'Connor i sur., 2000; razina dokaza II). Petidin i morfij imaju sličan učinak i na Oddijev sfinkter pa nema dokaza da je petidin bolji za liječenje boli od bilijarne kolike (Latta i sur., 2002; razina dokaza IV). U odnosu na morfij pri parenteralnoj primjeni uzrokuje više mučnine i povraćanja (Ezri i sur., 2002; razina dokaza II). Zbog neurotoksičnoga metabolita norpetidina koji se izlučuje bubrezima potrebno ga je izbjegavati u bolesnika sa zatajivanjem bubrega. Nalokson ne poništava neurotoksične učinke norpetidina. Petidin podiže koncentraciju serotonina i moguće su interakcije s lijekovima koji podižu razinu serotonina. Zbog svega navedenog, uporaba drugih opioida preporučuje se umjesto korištenja petidina.

Kodein: prirodni opioid koji posjeduje 1/3 do 1/4 potentnosti morfija. Da bi ostvario učinak, metabolizira se u jetri, između ostalog do morfija. Profil je njegovih nuspoja-

va loš u usporedbi s oksikodonom. Kod kodeina, prisutan je problem interindividualne razlike u metaboliziranju kodeina, gdje 20% bolesnika slabo metabolizira kodein do morfija i u njih je visok postotak neuspješne analgezije. Nasuprot tomu, dio bolesnika spada u brze metabolizatore kod kojih postoji rizik sedacije i respiratorne depresije.

Tramadol: slabi  $\mu$  agonist i inhibitor pohrane noradrenalina i serotonina. Metabolizira se u jetri u više metabolita od kojih je O-desmetiltramadol aktivan  $\mu$  agonist s 200 puta većim afinitetom od osnovne supstance. U drugom koraku metaboliti u jetri postaju vodotopivi i izlučuju se uglavnom urinom. Potrebna je stoga prilagodba doze kod narušene funkcije jetre ili bubrega. Bolesnici s teško oštećenom funkcijom bubrega praktički su jedina skupina bolesnika u koje tramadol može dovesti do respiratorne depresije kada je primijenjen u analgetskim dozama. Kao i kod kodeina, postoji interindividualna razlika u metabolizmu koja može dovesti do pojačane ili neuspjele analgezije. Potreban je oprez kod bolesnika koji su na terapiji SSRI-em zbog mogućnosti izazivanja serotoninškoga sindroma. U usporedbi s drugim analgeticima, tramadol primijenjen u preporučenim dozama ne povećava incidenciju epileptičnih napadaja (Gasse i sur., 2000; razina dokaza III-2). Tramadol ima manje negativan učinak na gastrointestinalni motilitet od morfija (Lim i Schug, 2001; razina dokaza II). Najčešće su nuspojave tramadola mučnina i povraćanje s incidencijom usporedivom s ostalim opioidima. Antagonisti serotoninških receptora poput ondansetrona mogu umanjiti analgetski učinak tramadola (Arcioni i sur., 2002; razina dokaza II).

Buprenorfin: semisintetski parcijalni agonist visokoga afiniteta za  $\mu$  receptore i antagonist na  $\kappa$  i  $\delta$  receptore. Buprenorfin ima manje učinka na depresiju disanja od morfija, dovodi do manjeg osjećaja euforije i manje tolerancije. Lipofilan je i pokazuje velik učinak prvoga prolaska kroz jetru, pa mu je oralna bioraspoloživost 10 - 15%, a sublingvalna 60 - 70%, stoga se buprenorfin primjenjuje sublingvalno i parenteralno. Parenteralna titracija otežana je sporim nastupom vršnoga djelovanja (70 - 100 minuta).

## 2.2. NSAIL

Nesteroidni antiinflamatorni lijekovi imaju analgetski, protuupalni i antipiretski učinak. Pokazuju stropni analgetski učinak, gdje iznad određene doze njezino povećanje

nje ne povećava analgetski učinak već samo učestalost i težinu nuspojava. U nižim su dozama učinkoviti za liječenje blage do umjerene boli, dok u višim dozama imaju izražen protuupalni učinak. NSAID je dio režima multimodalne analgezije i može se, uz druge vrste analgetika, koristiti i kod teške boli. Učinkoviti su u liječenju akutne boli u leđima, renalne kolike i primarne dismenoreje (Holdgate i Pollock, 2004; Roleoefs i sur., 2008; Marjoribanks i sur., 2003; razina dokaza I). NSAID sam za sebe nije dovoljan za liječenje teške poslijeoperacijske boli. Korišten uz opioide rezultira boljom analgezijom, smanjenom potrošnjom opioida, te posljedično manjom incidencijom poslijeoperacijske mučnine i povraćanja te sedacije (Elia i sur., 2005; Marret i sur., 2005; razina dokaza I).

### **2.2.1. Klasifikacija NSAID-a, mehanizam djelovanja, učinkovitost, nuspojave, COX 2 inhibitori i kardiovaskularni sustav**

NSAID ima dvojak mehanizam djelovanja, centralni i periferni. Glavnina učinka ostvaruje se na periferiji, gdje NSAID djeluje na inhibirajući enzim ciklooksigenazu koji pretvara arahidonsku kiselinu u prostaglandine. Istražene su dvije podvrste ciklooksigenaze, COX-1 i COX-2. COX-1 je medijator fizioloških učinaka prostaglandina, kao što su protekcija želučane sluznice, bubrežna tubularna funkcija, bronhodilatacija, proizvodnja tromboksana i endotelnog prostaciklina. COX-2 je medijator upale i boli. Trenutno se istražuje i COX-3 podvrsta enzima. NSAID se dijeli na nespecifične COX inhibitore i specifične COX-2 inhibitore. Mehanizam djelovanja neselektivnog NSAID-a podrazumijeva blokiranje obiju podvrsta ciklooksigenaze uz različit afinitet prema jednoj od izoformi enzima dok COX-2 inhibitori selektivno blokiraju COX-2 izoformu. U nespecifične COX inhibitore spadaju salicilati, derivati octene kiseline, derivati fenamične kiseline, derivati propionske kiseline i oksikami.

Centralni učinak NSAID ostvaruje smanjivanjem senzitivizacije boli na spinalnoj razini indirektnim učinkom preko NMDA receptora.

Nuspojave NSAID-a uglavnom su vezane za kroničnu uporabu, uporabu u bolesnika s različitim faktorima rizika i uporabu u starijih bolesnika (Juhlin i sur., 2005), ali u određenim situacijama NSAID već u preporučenim dozama može izazvati različite nuspojave.

Gastrointestinalne nuspojave nastaju uglavnom zbog COX-1 inhibicije, a uključuju dispepsiju, gastritis, ezofagitis, peptičku ulceraciju i gastrointestinalno krvarenje različitoga intenziteta. Rizik raste s produljenom uporabom, paralelnom uporabom profilaktičkih doza aspirina i rastućom dobi bolesnika.

Bubrežne nuspojave: NSAID može dovesti do zatajivanja bubrega smanjivanjem koncentracije prostaglandina koji su bitni za održanje perfuzije bubrega krvlju. Rizik se naročito povećava u hipovolemiji i dehidraciji bolesnika koji koriste ACE inhibitore i osobito u starijih bolesnika. Nadalje, predležće oštećenje bubrežne funkcije, korištenje nefrotoksičnih lijekova i ACE inhibitora mogu doprinijeti oštećenju. COX-2 inhibitori mogu pokazati slične negativne učinke. Produljena uporaba NSAID-a može dovesti do intersticijskoga nefritisa koji se manifestira kao nefritički sindrom. U liječenju poslijeoperacijske boli kod bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom, NSAID ima nisku incidenciju bubrežnih nuspojava (Lee i sur., 2007; razina dokaza I).

Kardiovaskularne nuspojave: dosadašnja saznanja o kardiovaskularnim nuspojavama i korištenju NSAID-a uglavnom su rezultat praćenja bolesnika pod dugotrajnom terapijom i ne moraju nužno opisivati rizik kod kratkotrajne terapije NSAID-om. Nije pronađena razlika u incidenciji kardiovaskularnih nuspojava između neselektivnoga NSAID-a i COX-2 inhibitora (Moore i sur., 2007; razina dokaza I). Postoji mogućnost da razlika postoji između različitih lijekova iste skupine. Bolesnici na dugotrajnoj terapiji diklofenakom i rofekoksibom imaju povećan rizik od kardiovaskularnih incidenata (Hernandez-Diaz i sur., 2006; razina dokaza I). Prema FDA-ovu (engl. *Food and Drug Administration*) zaključku iz 2005., „čini se da kratkotrajna uporaba NSAID, osobito u niskim dozama, za liječenje akutne boli ne podiže rizik ozbiljnih kardiovaskularnih incidenata.“ (FDA, 2005). Jedina je iznimka tomu uporaba valdekoksiba koji je zbog povećane učestalosti kardiovaskularnih incidenata kontraindiciran u hospitaliziranih bolesnika neposredno po operacijama aortokoronarnoga premoštenja (Nussmeier i sur., 2005; razina dokaza II). Navedeni rizik nije povišen za uporabu valdekoksiba po nekardiokirurškim zahvatima (Schug i sur., 2009; razina dokaza I). Moguće je da ibuprofen poništava protektivni učinak aspirina (Hudson i sur., 2005; razina dokaza III), pa je preporuka FDA-a iz 2005. godine da između primjene ibuprofena i kardioprotivne doze aspirina prođe barem 8 sati.

NSAIL također može precipitirati zatajivanje srca, u različitim razmjerima može podići krvni tlak, na što su osobito osjetljivi hipertoničari.

**Antitrombocitni učinak:** NSAIL reverzibilno inhibira agregaciju trombocita, izuzev aspirina koji ireverzibilno inhibira agregaciju. Pojedinačne doze NSAIL-a nemaju značajan učinak na kirurško krvarenje, ali u prisutnosti aspirina, antikoagulansa ili hemoraške dijateze druge etiologije, oni mogu povećati gubitak krvi. Uporaba NSA-IL-a po tonzilektomiji u djece ne povećava poslijopera- cijsko krvarenje (Cardwell i sur., 2005; razina dokaza I). Uporaba aspirina po tonzilektomiji u djece može povećati poslijeooperacijsko krvarenje (Krishna i sur., 2003; razina dokaza I).

**Koštano cijeljenje:** prostaglandini sudjeluju u ravnoteži formacije i resorpcije kosti. Dok za sada nema čvrstih dokaza o negativnom učinku NSAIL-a na cijeljenje kosti, preporučuje se oprez kod bolesnika u kojih postoji rizik za oslabljeno cijeljenje kostiju. Dosadašnja istraživanja na tu temu uglavnom su se bavila učinkom ketorolaka na košta- no cijeljenje.

**Respiratorni učinci:** NSAIL može dovesti do egzacerbacije astme u osjetljivih bolesnika i potrebno ga je izbje- gavati u astmatičara, bolesnika s alergijskim rinitisom i bolesnika s nosnim polipima zbog moguće precipitacije bronhospazma.

**COX-2 inhibitori i kardiovaskularni rizik:** uporaba COX-2 inhibitora može dovesti do neravnoteže između proizvo- dnje prostaciklina i tromboksana A<sub>2</sub>. Posljedično tomu, VI- GOR i APPROVe studije otkrile su povećan rizik od trom- botičkih incidenata (akutni infarkt miokarda i CVI) u bo- lesnika koji su uzimali rofekoksib.

**Najčešće korišten NSAIL:**

**Nespecifični COX inhibitori:**

Salicilatni: acetilsalicilna kiselina – aspirin; derivati octe- ne kiseline: diklofenak, ketorolak, indometacin; derivati propionske kiseline: ibuprofen, naproksen; oksikami: pi- roksikam, meloksikam, tenoksikam; derivati fenamične kiseline: mefenamična kiselina.

**Specifični COX-2 inhibitori:** celekoksib, rofekoksib.

Za izbjegavanje nuspojava uzrokovanih NSAIL-om važno je pridržavati se pravila da se za liječenje akutne boli nika- da ne kombiniraju dva lijeka iz skupine NSAIL-a.

## 2.3. Paracetamol

Paracetamol je snažan inhibitor sinteze prostaglandina E u hipotalamusu. Osim centralnoga antipiretskog učinka, čini se da umanjuje aferentni prijenos iz perifernih noci- ceptora vjerojatno inhibicijom nedavno opisanoga COX-3 izoenzima.

Paracetamol pokazuje snažan učinak smanjenja potreb- ne doze opioida za liječenje akutne boli (umanjenje doze opioida za 20 - 30%) (Romsing i sur., 2002; razina do- kaza I).

Paracetamol se primjenjuje u obliku intravenskog pri- pravka, tableta, kapsula, eferveta i supozitorija. Njegova je oralna bioraspoloživost 70 - 90%, a po rektalnoj pri- mjeni pada i na 40% uglavnom zbog slabije apsorpcije. Paracetamol se metabolizira u jetri glukuronidacijom i konjugiranjem sulfatima. Jedan je od metabolita koji se javlja u niskom postotku visokotoksični N-acetil-p-ben- zokinonimin koji se konjugira s glutationom do inakti- vacije. Nema dokaza da su bolesnici s iscrpljenim rezer- vama glutationa (ciroza, hepatitis C, HIV) u povećanom riziku od jetrene disfunkcije kada su pod kratkotrajnim terapijskim dozama paracetamola za liječenje akutne boli. Oštećenja jetre uglavnom se događaju kod preko- račenja preporučenih doza. Primijenjen u preporučenim dozama, paracetamol ima malo nuspojava i siguran je li- jek.

Paracetamol stupa u interakciju s varfarinom i podiže INR u bolesnika na antikoagulantnoj terapiji (Parra i sur. 2007.; razina dokaza II).

U odnosu na NSAIL, paracetamol pokazuje povoljniji pro- fil rizika.

## 2.4. Metamizol

Metamizol je analgetik s antipiretskim i spazmolitičkim učinkom. Može se primjenjivati kod srednje jakih do jakih bolova, osobito sa spastičnom komponentom. Primjenjuje se parenteralno i peroralno. Maksimalna je doza 5g/dan podijeljena u 2 - 3 doze. Zbog vrlo male mogućnosti pro- vociranja agranulocitoze u nekim je zemljama povučen s tržišta. Agranulocitoza je vjerojatno alergijske etiologije i ne može se predvidjeti. S obzirom na iznimno nisku inci- denciju agranulocitoze, rizik primjene metamizola malen je i nema razloga za njegovo izbjegavanje.

## 2.5. Lokalni anestetici

Lokalni su anestetici lijekovi koji se koriste za postizanje lokalne anestezije ili analgezije prekidanjem prijenosa živčanoga impulsa duž neurona blokadom natrijskih kanala na neuronima.

Svi lokalni anestetici ostvaruju svoje djelovanje reverzibilnom blokadom voltažnih natrijskih kanala s citoplazmatske strane stanične membrane neurona. Lokalni anestetici slabe su baze i postoje u ravnoteži neionizirane i ionizirane forme. Neionizirana forma slobodno prolazi staničnu membranu. Odnos količine neioniziranoga i ioniziranoga lijeka ovisan je o okolnom pH-u, gdje će se pri nižem pH-u lokalni anestetici ionizirati i posljedično imati slabiji učinak u acidotičnom tkivu. Da bi ostvarili svoj učinak, lokalni anestetici koji su slabe baze moraju u neioniziranom obliku proći kroz staničnu membranu, ulaskom u citoplazmu ioniziraju se i djeluju s unutrašnje strane membrane neurona. Lokalni anestetici imaju dvije glavne vrste neželjenih učinaka, toksične reakcije i alergijske reakcije. Nuspojave sistemne apsorpcije lokalnih anestetika prikazuju se kroz simptome toksičnosti sa strane CNS-a i kardiovaskularnoga sustava, razvoj simptoma kreće od blagih CNS simptoma kao što su metaličan okus u ustima, trnjenje usana, nemogućnost verbalizacije, tinitus, sve do teških, poput konvulzija i kome. Kardiovaskularna toksičnost očituje se hipotenzijom, srčanim aritmijama do aresta. U takvim arestima, tipično refrakternima na metode uznapredovaloga održavanja života, obećavajućim se pokazala infuzija lipidnih otopina (Intralipid, SMOF lipid) prema za to utvrđenim algoritmima.

Lokalni se anestetici po strukturi dijele na amidske i esterske. Danas se uglavnom koriste amidski lokalni anestetici (lidokain, bupivakain, levobupivakain, ropivakain, mepivakain, prilokain). Oni uglavnom imaju dulji učinak i rijetko izazivaju alergijske reakcije. Metaboliziraju se u jetri i nemaju aktivnih metabolita. Esterski lokalni anestetici (kokain, prokain) sve se rjeđe koriste, metaboliziraju se u plazmi i jetri nespecifičnim esterazama i pokazuju češće alergijske reakcije od amidskih zbog svojeg metabolita, paraaminobenzoične kiseline.

Nuspojave lokalnih anestetika uglavnom su vezane za mjesto primjene i količinu lijeka, hipotenzija zbog simpatičkoga bloka, motorna slabost uslijed motoričkoga bloka. Klinički se rijetko naiđe na methemoglobinemiju po primjeni prilokaina. Antidot je intravensko metilensko modrilo 1mg/kg.

Na apsorpciju lokalnih anestetika prvenstveno utječe mjesto primjene. Najveća je apsorpcija interkostalno, a opada slijedom: kaudalno, paravertebralno, epiduralno, brahialni pleksus, ishijadično.

### 2.5.1. Najčešće korišteni lokalni anestetici

Lidokain se primjenjuje u 1% ili 2% koncentraciji za injekcije, 4% i 10% za topikalnu anesteziju. Postoji u obliku 5% flastera za liječenje nekih kroničnih stanja. Injekcije se koriste za lokalnu anesteziju, regionalne blokove. Spinalnu primjenu treba izbjegavati zbog prolaznog neurološkog sindroma (TNS) koji se očituje kao duboka bol, tupost, hipostezijska u glutealnom području ili nogama (Zaric i sur., 2009; razina dokaza I).

Bupivakain 0,25% - 0,5% racemična mješavina stereoisomera za injekcije primjenjuje se za regionalne blokove, epiduralnu i spinalnu anesteziju/analgeziju. Spinalno je često pomiješan s glukozom za hiperbarni učinak i posturalni efekt unilateralnoga bloka. Spinalna je doza 2,5 - 15 mg.

Levobupivakain 0.1% - 0.75% otopina levo (S) izomera bupivakaina ima namjenu i načine primjene istovjetne kao kod običnoga bupivakaina uz manji potencijal kardiotoksičnosti (Stewart i sur., 2003; razina dokaza II).

Ropivakain 0,2%, 0,5%, 0,75%, i 1% otopina za injekcije primjenjuje se za regionalne blokove, epiduralnu i nešto rjeđe spinalnu anesteziju/analgeziju. Pokazuje manju kardiotoksičnost i manje izražen motorički blok od bupivakaina (Casati i sur., 2004; razina dokaza II).

Prilokain 1% otopina uglavnom se koristi za intravensku regionalnu anesteziju. Ima mogućnost izazivanja methemoglobinemije.

EMLA, mješavina lidokaina i prilokaina u kremi za analgeziju kože pri postavljanju intravenske kanile, osobito se koristi u pedijatrijskoj anesteziji. Potrebno je 30-ak minuta do punoga učinka.

Maksimalne preporučene doze lokalnih anestetika:

lidokain 3 mg/kg, ili 7 mg/kg ako se koristi uz adrenalin  
1 : 200 000

bupivakain 2 mg/kg

levobupivakain 2 mg/kg

ropivakain 2 mg/kg

prilokain 5 - 8 mg/kg



## 2.6. Adjuvantni analgetici

Adjuvantni lijekovi: antidepresivi, antikonvulzivi, alfa<sub>2</sub> agonisti, NMDA antagonisti, topici

U adjuvantne lijekove ubrajamo sve tvari kojima je analgetski učinak sekundaran, ali kada se koriste u kombinaciji s analgeticima pojačavaju njihov učinak.

Mehanizam djelovanja, farmakokinetika, osnovni lijekovi, osnovni principi primjene, nuspojave

Antidepresivi svoje mjesto imaju prvenstveno u liječenju kronične neuropatske boli. Dije se na tricikličke antidepresive (TCA), selektivne inhibitore preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRI) i selektivne inhibitore preuzimanja serotonina (SSRI). Oni svoj učinak ostvaruju u manjim dozama nego što su potrebne za liječenje depresije, a ostvaruju ga pojačavanjem descendentne inhibicije u leđnoj moždini. Njihov je nastup djelovanja spor i do punoga je efekta potrebno 2 - 3 tjedna od početka terapije.

Antikonvulzivi: od antikonvulziva u liječenju akutne boli najveći je značaj gabapentina i pregabalina. Ta su dva lijeka analozi  $\gamma$ -aminomaslačne kiseline (GABA), posjeduju antiepileptična, anksiolitička i analgetska svojstva. Selektivno se vežu na voltažne kalcijске kanale u neuronima i smanjuju presinaptičko oslobađanje ekscitatornih neurotransmitera supstancije P, glutamata i noradrenalina. Gotovo da i nemaju hemodinamskog učinka. Najčešće se koriste prijeoperacijski ili neposredno po akutnoj traumi u dozama 1200 mg gabapentin i 150 mg pregabalin pokazuju se umanjivanje potreba za opioidima (Peng i sur., 2007; razina dokaza II).

Alfa 2 agonisti imaju sedativne, anksiolitičke, hemodinamske i analgetske učinke. Oni smanjuju stresni odgovor na oštećenje tkiva. Alfa 2 receptori nalaze se u dorzalnom rogu leđne moždine i u nekim regijama mozga. Trenutno dostupni alfa 2 agonisti jesu klonidin, deksmedetomidin i adrenalin. Međusobno se razlikuju po omjeru  $\alpha_2 : \alpha_1$  selektivnosti koja iznosi 1600 : 1 za deksmedetomidin, 200 : 1 za klonidin i 1 : 1 za adrenalin. Potencijalna su mjesta primjene za deksmedetomidin intravenski 0,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  ili 2,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  intramuskularno ili peroralno. Uz analgeziju, deksmedetomidin izaziva i sedaciju, te se koristi za sedaciju u jedinicama intenzivnog liječenja. Klonidin 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  epiduralno u kombinaciji s lokalnim anestetikom i/ili

opioidom potencira analgeziju, ali može dovesti do hipotenzije zbog jakog smanjenja simpatičkog tonusa. Adrenalin može u dozi 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  u otopini bupivakaina 2 mg/ml i fentanila 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  biti primijenjen epiduralno. Alfa 2 agonisti općenito imaju sinergistički učinak s opioidima i lokalnim anestheticima i mogu smanjiti doze pojedinačnih lijekova te umanjiti nuspojave uz očuvanu analgeziju (Lin i sur., 2009; razina dokaza II).

NMDA antagonisti: najznačajniji je NMDA antagonist ketamin koji svoje djelovanje dijelom, minimalno, ostvaruje i putem  $\mu$  receptora. Smatra se da postoji mogućnost da ketamin može umanjiti mogućnost razvoja opioidne hiperanalgezije, osobito nakon anestezije u kojoj je korišten remifentanil. Ketamin se uglavnom koristi u perioperacijskom razdoblju, početna je doza 0,1 - 0,25 mg/kg na početku operacije, a moguće ga je primjenjivati i u kontinuiranoj infuziji 0,25 mg/kg/h. U analgetskim dozama mala je vjerojatnost izazivanja halucinacija. Ketamin je osobito koristan za liječenje poslijeoperacijske boli u bolesnika koji su razvili toleranciju na opioide (Bell i sur., 2006; razina dokaza II).

Glukokortikoidi; poznati učinci glukokortikoida jesu protuupalno, protualergijsko, antiedematozno i antipiretičko djelovanje. Osim njih, glukokortikoidi posjeduju i antiemetički i analgetski učinak. Pretpostavlja se da je analgetsko djelovanje glukokortikoida kombinacija protuupalnoga djelovanja i direktnoga učinka na neurone koji prenose bolni podražaj te nociceptore. Oni smanjuju lučenje neuropeptida, inhibiraju prijenos putem C vlakana i potiču lučenje endogenih opioida. Većinu tih efekata glukokortikoidi ostvaruju nukleranim receptorima i sintezom odgovarajućih proteina. Zbog toga je njihov učinak odgođen, najčešće 3 - 4 sata, ali može trajati i više dana po jednoj dozi. Glukokortikoidi se najčešće kao adjuvantni lijekovi upotrebljavaju u perioperacijskom razdoblju intravenskim putem. Najčešće korišteni glukokortikoidi kao adjuvantni analgetici jesu hidrokortizon (100mg) iz skupine kratkodjelujućih, metilprednizolon (80mg) iz skupine srednjedjelujućih i deksametazon (8 - 16mg) kao dugodjelujući glukokortikoid. U nuspojave jednokratnih doza glukokortikoida prvenstveno spada podizanje razine glukoze u krvi u bolesnika s intolerancijom glukoze i dijabetičara. Osim analgetskoga učinka, glukokortikoidi pokazuju izraženo smanjenje učestalosti poslijeoperacijske mučnine i povraćanje, osobito deksametazon (Kehlet 2007; razina dokaza II).

Neostigmin je inhibitor acetilkolinesteraze. Njegovom primjenom podiže se razina dokaza acetilkolina u sinapsama. Neostigmin se primjenjuje intratekalno, epiduralno, i kaudalno. Širu uporabu neostigmina ograničava visoka incidencija mučnine i povraćanja po njegovoj primjeni.

Magnezij: fiziološki, magnezij djeluje poput zatvarača na NMDA receptoru koji ima funkciju ionskog kanala. Prvi je korak u aktivaciji NMDA receptora uklanjanje magnezija s njegova mjesta vezivanja na receptoru. Magnezij se kao adjuvantni analgetik uglavnom koristi u perioperacijskom razdoblju. Početna je doza je 20 - 50 mg/kg u polaganoj infuziji praćeno s 10 mg/kg/h do maksimalno iduća tri dana. Magnezij može izazvati hipotenziju, u visokim dozama poremećaje vodljivosti u srcu i, u neposrednom poslijeoperacijskom razdoblju, ponovni nastup nedovoljno razriješenoga neuromuskularnog bloka.

Topici: imaju malo mjesta u liječenju akutne boli. U topike spadaju kapsaicin koji snižava sadržaj supstancije P na nemijeliniziranim C vlaknima i lidokain u obliku flastera. Osnovno je područje primjene topika neuropatska bol.

## 2.7. Tehnike liječenja akutne boli

### 2.7.1. Spinalna i epiduralna analgezija

Spinalna i epiduralna anestezija odnosno analgezija često su korištene kao samostalne anesteziološke tehnike ili u kombinaciji s općom anestezijom. Epiduralna analgezija podrazumijeva dopremu lijeka u potencijalni prostor površno od dure mater, a spinalna-intratekalna analgezija dopremu lijeka u prostor ispunjen cerebrospinalnom tekućinom. Za epiduralnu i spinalnu analgeziju najčešće se koriste lokalni anestetici, ponekad u kombinaciji s opioidima i/ili adjuvantnim lijekovima.

### 2.7.2. Osnovne napomene, prednosti, rizici primjene, nuspojave, komplikacije, kontraindikacije

Kod epiduralne primjene lokalnoga anestetika dobije se segmentalni blok, a kod spinalne primjene najviša senzorna razina. Segmentalna analgezija ili anestezija područje je koje obuhvaća nekoliko senzornih dermatoma, npr. raspon T3 - T8, a senzorna razina analgezije obuhvaća sve dermatome od najvišega zahvaćenog segmenta pa naniže.

Budući da se lijek za spinalnu primjenu ubrizgava direktno u likvorski prostor, potrebne su višestruko manje doze lijekova nego kod epiduralne primjene.

Prednosti su spinalne i epiduralne analgezije visoka kvaliteta analgezije, zadovoljstvo bolesnika, mogućnost produženoga korištenja postavljanjem katetera za kontinuirano ili intermitentno doziranje lijekova. Za sve vrste kirurgije gdje je indicirana, epiduralna analgezija pokazuje bolju poslijeoperacijsku analgeziju u usporedbi s parenteralnom analgezijom (Jorgensen i sur., 2000; razina dokaza I).

Manje poslijeoperacijskih respiratornih komplikacija, brži povratak peristaltike, vazodilatacija i bolja prokrvljenost te dostava kisika u donje dijelove tijela, umanjivanje kirurškoga stresnog odgovora (Guay, 2006; razina dokaza I) te bolji omjer dostave i potrebe za kisikom u miokardu (vrijedi samo za visoku epiduralnu analgeziju) (Lagunilla i sur., 2006; razina dokaza II).

Epiduralna analgezija ne povećava rizik od popuštanja anastomoza nakon kirurgije crijeva (Holte i Kehlet, 2001; razina dokaza I).

Rizici epiduralne analgezije obuhvaćaju hipotenziju zbog simpatolitičkoga učinka, retenciju urina, motorni blok sa slabošću donjih ekstremiteta, pruritus (zbog korištenja opioida). Komplikacije su neuspjela analgezija u 5% slučajeva, proboj dure u 1% slučajeva, od kojih polovica razvije postpunkcijsku glavobolju. Neurološka oštećenja (oštećenje korijena spinalnoga živca, sindrom kaude equine ili prolazni neurološki sindrom, TNS), totalna spinalna anestezija, infekcija (apsces, meningits), epiduralni hematomi rizici vezani su za farmakodinamiku lijekova koji se primjenjuju.

Nedostatci: potreba za aseptičnom tehnikom, samo visokospecijalizirano osoblje može primijeniti tehniku, nužna je logistička potpora - praćenje.

Kontraindikacije su apsolutne (odbijanje bolesnika, koagulopatija, sepsa, infekcija na mjestu predviđenoga uboda, alergija na lokalne anestetike) i relativne (teža srčana greška, hipotenzija).

### 2.7.3. Tehnike za epiduralni pristup

Bolesnika se postavlja u sjedeći ili lateralni položaj, povijene kralježnice, „fetalni položaj“ ako leži na boku. Po aseptičnoj pripremi i infiltraciji kože i potkožja lokalnim

anestetikom, izvodi se punkcija u sagitalnoj ravnini ili paramedijanim pristupom. Za epiduralni pristup koriste se tupe Tuohyve igle i tehnika gubitka otpora na zrak ili vodu u šprici ili tehnika viseće kapi gdje negativni tlak u epiduralnom prostoru uvuče kap koja se nalazi na kraju igle. Po ulasku u epiduralni prostor potrebno je isključiti intratekalni ili intravaskularni pristup, najbolje test dozom lokalnog anestetika koja može sadržavati i adrenalin 1 : 200 000.

#### 2.7.4. Tehnike za spinalni pristup

Namještaj bolesnika, mjere asepsa i analgezija isti su kao i za epiduralni. Za jednokratni pristup koriste se tanje igle 25 - 27G po mogućnosti *pencil-point* da se smanji mogućnost nastanka postpunkcijske glavobolje. Za kontinuiranu spinalnu analgeziju koriste se deblje igle (18G) kroz koje je moguće plasirati kateter. Punkcija se izvodi najčešće u razini L3/L4 jer *conus medularis* kod većine ljudi doseže L1/L2 razinu.

### 2.8. Lijekovi za spinalnu i epiduralnu primjenu, lokalni anestetici, opiodi, adjuvantni lijekovi

Spinalno i epiduralno se primjenjuju prvenstveno lokalni anestetici (bupivakain, levobupivakain) i opiodi (fentanil, sufentanil, morfij i buprenorfin). Od adjuvansa često se koriste  $\alpha_2$  agonisti- klonidin i ketamin (25mg), a epiduralno se primjenjuju i kortikosteroidi i neostigmin.

#### 2.8.1. Standardni režimi primjene

Epiduralna analgezija može se provoditi intermitentno ili kontinuirano. Intermitentna bolus-terapija sve se manje koristi u terapiji akutne boli i njezino mjesto zauzima kontinuirana infuzija lokalnih anestetika i opioda. Obično se koriste 0,125% bupivakain ili levobupivakain ili ropivakain 0,2% s fentanilom 2 - 4  $\mu\text{g/ml}$  ili sufentanilom 1  $\mu\text{g/ml}$  uz protoke 4 - 10 ml/h.

#### 2.8.2. Regionalni blokovi živaca

Opće napomene, prednosti, nedostaci, rizici primjene

Regionalni se blokovi živaca koriste u liječenju akutne boli za analgeziju do kirurškoga zahvata, kiruršku ane-

steziju i poslijeoperacijsku analgeziju. Po potrebi, uvođenjem katetera za kontinuiranu dostavu anestetika moguće je znatno produžiti efikasnu analgeziju. Prednosti su regionalnih blokova iznimna kvaliteta analgezije i zadovoljstvo bolesnika, umanjivanje potrebe za opiodima, izbjegavanje opće anestezije i vezanih nuspojava i rizika, umanjivanje kirurškoga stresnog odgovora, ubrzanje oporavka, brži početak rehabilitacije i kraći boravak u bolnici. Regionalni su blokovi sigurni, za njih je vezan malen postotak komplikacija. Nedostaci su relativno malen broj vještih operatera u općoj anesteziološkoj populaciji, relativno duga krivulja učenja, potreba za specifičnom opremom (neurostimulator ili ultrazvuk), potreba za asistentom kod izvođenja. Rizici su toksična reakcija na lokalne anestetike, najčešće prolazno oštećenje živaca i rijetko infekcija.

Apsolutne su kontraindikacije odbijanje bolesnika, infekcija na mjestu punkcije, alergija na lokalne anestetike. Relativne su kontraindikacije neurološke bolesti, koagulopatije.

#### Osnovni režimi i principi primjene

Regionalni se blokovi izvode na budnom, monitoriranom bolesniku uz dostupnu reanimacijsku opremu i suplementni kisik. Pri izvođenju je potrebno strogo se pridržavati aseptične tehnike. Lokalni anestetik primjenjuje se po probnoj aspiraciji u malim inkrementnim bolusima. Moguće je primjenjivati blokove jednokratno kada se velikim bolusom anestetika nastoji postići produžena analgezija ili postavljanjem katetera preko kojega je moguće provesti intermitentne boluse za analgeziju ili kontinuiranu infuziju lokalnoga anestetika. Uz lokalni anestetik često se primjenjuje i adrenalin u razrjeđenju 1 : 200 000 koji smanjuje brzinu apsorpcije lokalnoga anestetika i produžuje djelovanje bloka.

#### Osnovne tehnike primjene

Za izvođenje blokova prihvatljive su dvije tehnike: neurostimulacija i ultrazvučno vođenje.

Elektrostimulacija pruža indirektnu informaciju o udaljenosti vrha igle od živaca.

Punkcija se započinje nakon osnovnoga podešavanja aparata koji preko vrška izolirane igle šalje električne impulse

u okolno tkivo. Potrebno je iglom tražiti živac i postupno smanjivati jačinu struje sve dok ne postignemo stimulaciju minimalnom jačinom struje 0,2 - 0,3 mA. Injekcija lokalnoga anestetika primjenjuje se i blok će biti uspješan ako je ostvareno sljedeće: minimalna stimulacija ostvarena jačinom struje 0,2 - 0,3 mA, test aspiracije negativan, a otpor na klip 10 ml šprice s lokalnim anestetikom nije povećan i bolesnik se ne žali na oštru bol u području inervacije odgovarajućega živca te kontrakcije nestaju nakon primijene 1ml lokalnoga anestetika.

Ultrazvučno je vođenje brže i pouzdanije od elektrostimulacije. Zbog direktne vizualizacije omogućuje blokove na atipičnim mjestima, odnosno bilo gdje na tijelu gdje operater uspije prikazati živčane strukture, sigurnija je injekcija lokalnog anestetika jer se tijekom primjene anestetika može korigirati pozicija igle. Nedostatak je ultrazvučnog vođenja dulja krivulja učenja i potreba za skupom opremom. Kod vođenja bloka ultrazvukom nakon prikaza živčanih struktura potrebno je pristupiti iglom neposredno uz živčane strukture. Iglu je najsigurnije voditi cijelom dužinom u snopu ultrazvučnih valova, tzv. *in plane* pristup koji smanjuje mogućnost injiciranja lokalnoga anestetika u neželjene strukture i mogućnost punkcije osjetljivih organa, npr. pleure.

Zbog veće sigurnosti često se kombiniraju ultrazvuk i elektrostimulacija.

#### Specifične regionalne tehnike

Mnoge su opisane tehnike regionalnih blokova, ali najčešće su korišteni blokovi brahijalnog pleksusa, paravertebralni blokovi, TAP blokovi, femoralni i ishijadični blokovi.

Blok brahijalnog pleksusa, indikacije, anatomija, tehnike, komplikacije

Blokovima brahijalnoga pleksusa nastoji se blokirati živčana vlakna brahijalnoga pleksusa koji se sastoji od ventralnih grana živaca C5-T1 s varijabilnim doprinosom C4 i T2. Brahijalni pleksus moguće je blokirati na interskalenskoj razini, supraklavikularnoj (isključivo ultrazvukom), infraklavikularnoj i aksilarnoj razini.

Interskalenski blok omogućuje anesteziju i analgeziju ramena, proksimalnoga humerusa i lateralne klavikule. Primjenjuje se u području gornjeg srednjega i donjega trunkusa brahijalnog pleksusa.

Supraklavikularni i infraklavikularni blok u osnovi pokrivaju vrlo slično područje i primjenjuju se u području divizija brahijalnog pleksusa (lateralne posteriorne i medijalne) koje su raspoređene oko subklavijalne arterije. Supraklavikularni i infraklavikularni blok nude anesteziju i analgeziju srednjeg i distalnog humerusa, lakta, podlaktice i šake, za nuspojavu mogu imati blokadu ipsilateralnog frenikusa. Stoga je potreban oprez kod plućnih bolesnika.

Aksilarni blok omogućuje anesteziju i analgeziju distalnog humerusa, lakta, podlaktice i šake. Aksilarnim se blokom blokiraju već formirani živci nastali iz brahijalnog pleksusa, radijalis, ulnaris, medianus i muskulokutaneus. Ako se aksilarni blok izvodi uz pomoć elektrostimulacije, zbog povećanja uspješnosti bloka preporučljivo je naći odgovor barem triju živaca od kojih jedan mora biti muskulokutaneus.

#### 2.8.3. Blokovi lumbosakralnoga spleta

Blok femoralnoga živca (L2-L4 segmenti) koristi se za anesteziju i analgeziju ventralne i medijalne natkoljenice, ventromedijalne kože potkoljenice (saphenus). U kombinaciji s poplitealnim blokom postiže se analgezija potkoljenice i stopala. Femoralni se živac blokira ispod ingvinalnoga ligamenta, 2 cm niže od ingvinalne brazde, za širinu maloga prsta od palpabilnoga pulsa femoralne arterije. Smješten je ispod fascije late i fascije ilijake, a nalazi se lateralno od arterije femoralis. Za izvođenje bloka mogu se koristiti elektrostimulator i ultrazvuk.

Blokom ishijadičnog živca (L4-S3 segmenti) postiže se anestezija i analgezija potkoljenice i stopala. Ishijadični živac može se blokirati na više razina, ali zbog jednostavnosti izvođenja najčešće se blokira poplitealno. Za potpunu analgeziju potkoljenice potrebno ga je kombinirati s femoralnim blokom. U slučaju da se za izvođenje bloka koristi elektrostimulator, kvalitetniji se blok postiže ako se traži odgovor tibijalne komponente živca.

#### 2.8.4. Ostali blokovi

Paravertebralni blokovi izvode se u malom paravertebralnom području koje se nalazi neposredno uz kralješnicu. Ovi blokovi omogućuju efikasnu analgeziju za unilateralna bolna stanja toraksa i abdomena, ponekad se koriste u torakalnoj anesteziji kao alternativa epiduralnoj analgezi-



ji. Rizik je kod izvođenja paravertebralnih blokova pneumotoraks, spinalna i epiduralna anestezija i sistemna apsorpcija lokalnog anestetika.

TAP (*transversus abdominis plane*) blokovi koriste se za analgeziju trbušne stijenke, klasični TAP blok primjenjuje se neposredno iznad kriste ilijake u medioaksilarnoj liniji i analgetski pokriva područje ispod pupka i do linee albe na strani primjene. Moguće ih je primjenjivati nasilijepo Tuohyevom iglom detektirajući dva propadanja igle kroz tkivo (probijanje vanjskoga i unutarnjega kosog mišića trbušne stijenke) ili preciznije uz ultrazvučno navođenje.

## 3. Posebna područja liječenja akutna boli

### 3.1. Akutna poslijeoperacijska i posttraumatska bol

Akutnom boli u perioperacijskom razdoblju smatra se bol koja je prisutna u kirurškoga bolesnika zbog prethodnih bolesti, kirurškoga zahvata ili kombinacije uzroka koji su povezani s bolešću ili izvedenim zahvatom. S obzirom na mehanizam nastanka boli i ozljede tkiva, akutna poslijeoperacijska i akutna posttraumatska bol liječit će se jednakim metodama, uz poštovanje različitosti mehanizma nastanka ozljede. Ciljevi uspješnoga liječenja akutne boli jesu olakšanje bolesnikovih tegoba te dodatne nemedicinske i socioekonomske dobiti koje se ostvaruju brzim oporavkom i smanjenom kronifikacijom boli.

#### 3.1.1. Rizik nastanka rane poslijeoperacijske neuropatske boli

Neuropatska bol koja nastaje u poslijeoperacijskom razdoblju posljedica je u prvom redu povrede živaca, oštećenja ili disfunkcije živčanoga sustava. Učestalost akutne neuropatske boli nakon operacija je 1 - 3%, a značajan je rizik za nastanak kronične neuropatske boli. Nakon trauma zdjelice, torakotomije ili amputacije, zbog pridružene ozljede živaca, učestalost neuropatske boli posebice je visoka.

Smatra se kako bi dijagnoza i rano primjereno liječenje akutne neuropatske boli mogli smanjiti razvoj kronične boli (Rasmussen i sur., 2004), npr. perioperacijska primjena epiduralne analgezije može smanjiti učestalost posttorakotomijskih bolnih sindroma.

#### 3.1.2. Metode liječenja boli prilagođene operacijskom zahvatu

Uspješno liječenje akutne poslijeoperacijske boli može smanjiti nastanak kroničnih bolnih sindroma (Rasmussen i sur., 2004). Suvremeno medikamentozno liječenje podrazumijeva balansiranu multimodalnu analgeziju kojom se analgezija postiže optimalnom kombinacijom i najnižim dozama lijekova, a podrazumijeva primjenu nefarmakoloških metoda kao što su fizikalna terapija, opuštanje i dobra sestrinska skrb.

Liječenje akutne poslijeoperacijske boli treba biti prilagođeno operacijskom zahvatu, s obzirom na poznatu činjenicu da je uspješnost pojedinih analgetika različita kod različitih tipova tkivne ozljede i operacijskih zahvata (ANZCA, 2010; ESRA, 2010). Tako su neki oblici analgezije preporučeni samo za specifične operacije, npr. periferni živčani blokovi.

S obzirom na invazivnost i rizike koje nose same tehnike analgezije, njihov odabir treba biti prilagođen operacijskom zahvatu, te tako analgezija ne bi smjela biti veći rizik po bolesnika od samoga operacijskog zahvata. Tako se npr. za manje zahvate poput videotorakoskopije ne preporuča rutinska epiduralna analgezija, ali se ona preporuča za torakotomiju s resekcijom plućnoga krila (ESRA, 2010). Razlogom izbora pojedine metode poslijeoperacijske analgezije uvijek bi trebao biti njezin učinak na poboljšanje ishoda liječenja i povoljan farmakoekonomski učinak. On se iskazuje u povoljnom omjeru smanjenja boli, smanjenjoj učestalosti komplikacija, duljini boravka u bolnici i ukupnim materijalnim troškovima.

U Tablici 1. prikazan je sažetak uputa za poslijeoperacijsku analgeziju u kirurgiji kod tipičnih operacijskih zahvata različite invazivnosti i intenziteta poslijeoperacijske boli. Te preporuke samo su orijentacijske, a pokazuju za koje je metode analgezije, temeljem dovoljnoga broja studija, potvrđen zadovoljavajući analgetski učinak.

**Tablica 1.** Načini liječenja i jačina akutne poslijeoperacijske boli očekivani nakon tipičnih operacijskih zahvata (ESRA, 2010.)

Blaga do umjerena bol*	Bol umjerenoga intenziteta*	Bol jakoga intenziteta*
	artroplastika kuka histerektomija operacija čeljusti	torakotomija kirurgija gornjeg dijela trbuha kirurgija aorte zamjena koljena
ingvinalna hernija varikozne vene laparoskopija		1. paracetamol i infiltracija rane lokalnim anestetikom 2. NSAIL 3. epiduralna analgezija lokalnim anestetikom (LA) ili infiltracija velikih perifernih živaca ili spletova LA-a ili injekcija opioida (iv. PCA)
	1. NSAIL (ako nije kontraindiciran) 2. paracetamol i infiltracija rane LA-om 3. blok preiferanog živca (jednokratna injekcija LA-a ili kontinuirana infuzija) ili injekcija opioida (iv. PCA)	
1. paracetamol i infiltracija rane 2. NSAIL (ako nije kontraindiciran) 3. regionalna blok-analgezija, ako je potrebno, dodati slabi opioid ili pomoćni analgetik uz male iv. dodatke jakih opioida		

Legenda:

LA – lokalni anestetik;

NSAIL - nesteroidni protuupalni lijekovi

PCA – analgezija koju kontrolira bolesnik

\*Primjeri koji su ovdje navedeni najčešće su izražene razine boli. Svi navedeni lijekovi trebaju se prilagoditi osobnom doživljaju boli. Lijek ili metodu ne primijeniti postojeli osobne kontraindikacije.

### 3.1.3. Multimodalna analgezija

Multimodalna analgezija pokazala se dobrim načinom regulacije boli kod brojnih akutnih bolnih stanja poput opeklina i poslijeoperacijske boli (Fassoulaki i sur., 2005). Ona koristi prednosti kombinacije nekoliko vrsta lijekova ili načina njihove primjene, postižući tako maksimalni terapijski učinak, tj. smanjenje boli uz smanjenje nuspojava na prihvatljivu razinu. Tako se u multimodalnom liječenju koriste lijekovi primijenjeni istom metodom (npr. kombinacija lokalnog anestetika i opioida epiduralnim katetrom) ili kombinacijom metoda poput peroralnih pripravaka NSAIL-a i opioida PCA pumpom.

Primjena paracetamola, NSAIL-a ili opioida treba biti u početku u fiksiranim vremenskim intervalima, a izbor lijeka, duljina i put njihove primjene trebaju biti individualno prilagođeni. Preporuča se koristiti metode regionalne analgezije u svim bolnim sindromima gdje se ona pokazala uspješnom.

### 3.1.4. Analgezija koju kontrolira bolesnik

PCA analgezija (ili analgezija koji kontrolira bolesnik, engl. *Patient Controlled Analgesia*) odnosi se na tehnike u kojima si bolesnik sam daje male doze lijeka, sustavno ili u tehnikama regionalne analgezije. Određivanje doze mora biti individualno kako bi se postigla primjerena analgezija. Opioidna analgezija primijenjena tom metodom postiže bolju kontrolu boli nego parenteralna primjena opioida (Hudcova i sur., 2006; razina dokaza I). Potrošnja opioida primijenjenih uporabom PCA pumpe veća je nego pri tradicionalnim načinima enteralne i parenteralne uporabe opioida.

Nema potvrde da su analgetska svojstva bilo kojeg opioida u PCA analgeziji načelno bolja kod svih bolesnika od drugoga opioida, iako pojedinci mogu bolje podnositi pojedini lijek (Gurbet i sur., 2004; razina dokaza II). Učestalost je

svrbeža u opioidnoj PCA analgeziji povećana, dok učestalost drugih nuspojava nije pri tome promijenjena (Hudcova i sur., 2006; razina dokaza I). Dodatkom ultra malih doza naloksona, nuspojave opioida (mučnina, svrbež i opstipacija) mogu se smanjiti (Vondrackova i sur., 2008; razina dokaza II). Dodatak ketamina ne poboljšava analgeziju niti smanjuje nuspojave opioida (Michelet i sur., 2007; razina dokaza II). Rutinska primjena antiemetika ne preporuča se uz opioidnu terapiju PCA-om (ANZCA smjernice).

U situacijama kada je omjer sestara spram bolesnika visok, PCA i parenteralna primjena opioida ne moraju se razlikovati u uspješnosti (Bainbridge i sur., 2006; razina dokaza I). Zadovoljstvo koje bolesnici iskazuju pri primjeni PCA tehnike kontrole boli veće je nego pri primjeni konvencionalnih načina analgezije (razina dokaza I).

### 3.1.5. Bol nakon operacija u jednodnevnoj ili ambulantnoj kirurgiji

Kontrola boli u ambulantnoj kirurgiji prema postojećim je studijama loša. Nedostatna analgezija razlogom je učestalih odgađanja otpusta kući kod bolesnika u jednodnevnoj kirurgiji (Pavlin i sur., 2002; razina dokaza IV), a najčešći je uzrok ponovnog prijema u bolnicu odraslih bolesnika i djece nakon otpusta kući unutar 14 dana od operacije (Mattila i Hynynen, 2009; Sergedahl i sur., 2008, razine dokaza III i II). Ona je nadalje uzrokom poremećaja sna i imobilnosti bolesnika. Infiltracija rane lokalnim anestetima smanjuje uporabu opioidnih analgetika (Ausems i sur., 2007; razina dokaza II), daje dobru i dugotrajnu analgeziju nakon ambulantnih operacijskih zahvata. Ta metoda smanjuje mučninu i uporabu opioida nakon ambulantnih operacijskih zahvata (Eriksson i sur., 1996; razina dokaza II; Michaloliakou i sur., 1996; razina dokaza II). Jednokratni blokovi perifernih živaca gornjih i donjih ekstremiteta lokalnim anestetikom daju dugotrajnu poslijeoperacijsku analgeziju u ambulantnoj kirurgiji (Klein i sur., 2002; razina dokaza IV). Paravertebralni blok može osigurati dobru poslijeoperacijsku analgeziju kod većih operacijskih zahvata na dojci (Weltz i sur., 1995; razina dokaza II). Infraklavikularni blok osigurava uspješnu analgeziju, manje mučnine i povraćanja i brži otpust kući nakon operacija šake i zapešća u usporedbi s općom anestezijom nakon koje je učinjena infiltracija rane lokalnim anestetikom (Hadzic i sur., 2004; razina dokaza II). Poslijeoperacijska infuzija lokalnim anestetima oko perifernih živaca može osigurati dobru analgeziju nakon ambulantnih kirurških

zahvata, smanjiti potrošnju opioida, smanjiti poremećaje sna te omogućiti raniji otpust bolesnika kući i poboljšati rehabilitaciju (Ilfeld, Morey i Enneking, 2002; Capdevila i sur., 1999; razina dokaza II; Capdevila i sur., 2005) ako je osigurana dobra edukacija bolesnika (Ilfeld, Morey i Enneking, 2002; razina dokaza II). Primjenom tih blokova mogla bi se smanjiti cijena (Ilfeld i sur., 2007).

**Tablica 2.** Preporuke za poslijeoperacijsku analgeziju nakon tipičnih operacijskih zahvata temeljene na rezultatima kliničkih studijama. Za pojedine zahvate navedeni su prijeoperacijski i intraoperacijski postupci koji mogu smanjiti poslijeoperacijsku bol prema PROSPECT preporukama Europskog društva za regionalnu anesteziju (ESRA).

<b>Torakotomija (očekivani VAS oko 50)</b>
Prijeoperacijski i tijekom operacije:
- TEA + adrenalin, opioid (Davies i sur., 2006; razina dokaza I; Niemi i Breivik, 2003; razina dokaza II; Debreceni i sur., 2003; razina dokaza II; Royse i sur., 2005; razina dokaza III),
- paravertebralni blok (Davies i sur., 2006; razina dokaza I)
- jednokratni bolus opioida u SA-u kada TEA ili PVB nisu mogući (Meylanisur, 2009; razina dokaza I)
Poslijeoperacijski:
- TEA uz LA + opioid (Debreceni i sur., 2003; razina dokaza II) + adrenalin uz niske doze tih lijekova (razina dokaza II)
- PVB s LA-om tijekom 2 - 3 dana (Davies i sur., 2006; razina dokaza I)
- iv. PCA-a jakoga ili slaboga opioida ± NSAIL /COX-2 / paracetamol ako RA nije moguć ili nije učinjen (Hudcova i sur., 2006; razina dokaza I)
<b>Kirurgija tumora dojke: kvadrantektomija ili mastektomija s disekcijom aksilarnih limfnih čvorova (očekivani VAS &lt; 50 &gt; 30)</b>
Prijeoperacijski i tijekom operacije:
- PVB (Kairaluoma i sur., 2006; razina dokaza II), gabapentinioidi (Fassoulaki i sur., 2005; razina dokaza II)
- COX-2, NSAIL, paracetamol, samo za kratke zahvate, dovoljno ranije da osiguraju dobru poslijeoperacijsku analgeziju (Legeby i sur., 2005; razina dokaza II)

Poslijeoperacijski:
- NSAIL (razina dokaza I), ili COX-2 (razina dokaza II) ili paracetamol (razina dokaza II) sami ili u kombinaciji s injekcijom jakoga (razina dokaza II) ili slaboga opioida (Legeby i sur., 2005; razina dokaza II) ovisno o intenzitetu boli
- (kontinuirani) paravertebralni blok (Kairaluoma, 2004; razina dokaza IV), TEA ili lokalna primjena LA-a (Yeh i sur., 1999; razina dokaza IV)
<b>Manje operacije tumora dojke (resekcija tumora ili 1 - 3 limfna čvora)</b>
Prijeoperacijski:
- COX-2 (Joshi i sur., 2003; razina dokaza III) ili paracetamol (razina dokaza II)
Poslijeoperacijski:
- NSAIL (Altman i sur., 2004), COX2 (razina dokaza II);
- slabi opioidi za umjerenu bol; kombinacija opioida i neopioida za umjerenu (McQuay i sur., 2003; razina dokaza II) ili jaku bol (razina dokaza IV)
<b>Abdominalna histerektomija (očekivani VAS &lt; 50 &gt; 30)</b>
Prijeoperacijski/intraoperacijska anestezija:
- jednokratni SA za anesteziju smanjuje rizik kronične boli (Brandsborg, 2007; razina dokaza IV) i daje bolju poslijeoperacijsku analgeziju (razina dokaza I)
- EA + blagi OA ili CSA kod rizičnih bolesnika* koji imaju organsku disfunkciju ili predvidiv opsežan zahvat (razina dokaza I)
- jaki opioid prije buđenja (razina dokaza I)
- infiltracija ranoga LA-a prije zatvaranja (razina dokaza I)
Glazba (Nilsson i sur., 2001; razina dokaza I)
Poslijeoperacijski:
- za jaku bol (VAS ≥ 50) jaki opioid +COX-2/NSAIL PCA pumpom (razina dokaza I); COX-2/NSAIL + paracetamol ± slabi opioid za umjerenu bol (razina dokaza I)
- paracetamol uz COX-2 ili NSAIL za umjerenu bol (razina 1)
- LA + jaki opioid epiduralno kod visokorizičnih bolesnika (razina 2)*

<b>Resekcija debeloga crijeva (laparotomija)</b>
Preoperacijski:
- TEA (LA + opioid) (Zingg i sur., 2009; razina dokaza I)
Intraoperacijski:
- TEA (LA + opioid) (Zingg i sur., 2009; razina dokaza I)
- infiltracija rane prije zatvaranja
- kod bolesnika koji nemaju EA: jaki opioidi (ne slabi opioidi) ili COX-2 ili kontinuirana primjena lidokaina (razina dokaza II)
Poslijeoperacijski:
- multimodalni rehabilitacijski protokol (razina dokaza I)
TEA (LA + opioid) (Carli i sur., 2001; razina dokaza I); nakon prekida, EA standardni NSAID (razina dokaza I) ili paracetamol (razina dokaza II)
- kod očekivane jake boli za bolesnike koji nemaju EA: jaki opioid putem iv. PCA (Hudcova i sur., 2006; razina dokaza I) + NSAIL/COX-2 (razina dokaza II)
- kod očekivane blage boli COX-2/NSAIL + paracetamol + blagi opioid (Joshi i sur., 2003; razina dokaza II)
<b>Laparoskopska resekcija debeloga crijeva</b>
Sustavna analgezija:
- konvencionalni NSAIL (razina dokaza II),
- EA kod visokorizičnih plućnih bolesnika (Senagore i sur., 2003; razina dokaza II)
Poslijeoperacijski:
- jaki opioid ili slabi opioid uz NSAIL/paracetamol ovisno o očekivanom intenzitetu boli (razina dokaza II)
<b>Laparoskopska kolecistektomija</b>
Prijeoperacijski:
- deksametazon s analgetskim (razina dokaza II) i antiemetskim učinkom (razina dokaza I); COX-2, gabapentin (razina dokaza II); infiltracija LA-a (Lee i sur., 2001; razina dokaza I); EA u visokorizičnih plućnih bolesnika (razina dokaza IV)



<b>Intraoperacijski:</b>
- NSAIL na kraju operacije (razina dokaza IV), COX-2 (razina dokaza IV), kratkodjelujući jaki opioidi kao dio anestezije (razina dokaza IV), infiltracija rane LA-om (razina dokaza I); intraperitonealno LA (razina dokaza I);
<b>Poslijeoperacijski:</b>
- NSAIL, COX-2, paracetamol (razina dokaza I), jaki opioidi za jaku ili slabi opioidi za umjerenu bol kao dodatak drugim sredstvima (razina dokaza III), EA za visokorizične plućne bolesnike (razina dokaza IV)
<b>Hemoroidektomija</b>
<b>Prijeoperacijski:</b>
- NSAIL (razina dokaza II); COX-2 inhibitori (razina dokaza II); NSAIL (razina dokaza II);
- infiltracija LA-a (razina dokaza I)
- SA + infiltracija LA-a (razina dokaza I)
- OA + infiltracija LA-a/ blok živca (razina dokaza I)
<b>Operacija/poslijeoperacijski:</b>
- sustavno NSAIL ili paracetamol ili COX-2 (Altman, 2004; razina dokaza II)
- jaki opioid, slabi opioid prema intenzitetu boli (razina dokaza II)
<b>Hernioplastika</b>
<b>Prijeoperacijski/intraoperacijski:</b>
- NSAIL ili COX-2 inhibitori (razina dokaza I), (ilio) ingvinalni blok, blok polja/lokalna infiltracija (Ausems i sur., 2007; razina dokaza II), uporaba dugodjelujućeg LA-a poput bupivakaina ± sedacija ili blagi OA (razina dokaza I)
<b>Poslijeoperacijski:</b>
- NSAIL ili COX-2 inhibitori (razina dokaza I), paracetamol s NSAIL-om/COX-2 (Riad i Moussa, 2007; razina dokaza II)
- slabi opioidi za bol blagoga i jaki za bol jakoga intenziteta (razina dokaza 2)
<b>Artroplastika kuka</b>
<b>Prijeoperacijski:</b>
- analgezija koja će postići puni učinak nakon operacije (razina dokaza IV), izbor anestezijske tehnike primjeren bolesnikovu stanju (razina dokaza IV)

<b>Prijeoperacijski/operacija:</b>
- SA (uporabom LA-a) jednokratno (razina dokaza I), nastavak SA/EA + blagi OA (razina dokaza II)
<b>Poslijeoperacijski:</b>
- nastavak EA intratekalni morfij + morfij PCA-om (Rathmell i sur., 2003; razina dokaza III)
- kontinuirani blok femoralnog živca (Fischer i sur., 2008; razina dokaza I), nastavak RA-a (PC RA) (Bertini i sur., 2001), blok psoasa (Becchi i sur., 2008; razina dokaza I); NSAIL (razina dokaza II)
- paracetamol u kombinaciji s NSAIL-om (razina dokaza I); COX-2 (razina dokaza I) ± jaki/slabi opioid prema intenzitetu boli
<b>Artroplastika koljena</b>
<b>Prijeoperacijski:</b>
- blok femoralnog živca (Brodnerisur., 2007; razina dokaza II) ili SA + opioid, ako ne opioid, tada morfij
<b>Operacija:</b>
- OA + blok femoralnog živca (razina dokaza IV) ili SA + blok femoralnog živca (razina dokaza IV)
- spinalna + morfij (razina dokaza I)
<b>Poslijeoperacijski:</b>
- paracetamol + COX-2 ili NSAIL + opioid PCA-om ili injekcijom (Hubbard i sur., 2003; razina dokaza II)
- nastavak bloka femoralnog živca PCRA-om ili COX-2 selektivnim inhibitorima ± jaki opioid (Ilfeld, Le i sur., 2008; razina dokaza II)
- nakon SA-a (I), sustavno liječenje boli uz COX-2 ili NSAIL ± jaki opioid (razina dokaza II)
- nakon EA-a nastaviti PCEA ili COX-2 ili NSAIL ± jaki opioid
<b>Neurokirurgija kranijuma</b>
Bol je značajna nakon neurokirurških operacijskih zahvata (Nemergut i sur., 2007; razina dokaza IV). Ona je obično jača nakon infratentorijskih nego nakon supratentorijskih zahvata (Gottschalk i sur., 2007; razina dokaza IV).
- Infiltracija mekoga oglavka lokalnim anestetima pokazala se uspješnom, te je dovela do smanjenja boli nakon zahvata (Batoz i sur., 2009; razina dokaza II).

- Paracetamol sam nije dostatan za analgeziju nakon neurokirurških zahvata (Verchere i sur., 2002; razina dokaza II).

- Morfij se pokazao uspješnijim od tramadola u kontroli boli nakon neurokirurških zahvata (Nemergut i sur., 2007; razina dokaza IV), iako je kod njegove uporabe potreban oprez zbog mogućeg učinka na oporavak i procjenu neurološkoga stanja (Nemergut i sur., 2007). Neurokirurški zahvati za koje nije potrebna kraniotomija poput transsfenoidne kirurgije udruženi su s manjim iskazom boli i potrošnjom opioida kod bolesnika (Flynn i Nemergut, 2006; razina dokaza IV).

### Spontani porod

Epiduralna analgezija kombinacijom opioida i lokalnih anestetika omogućuju bolju kontrolu boli za porođaja nego sustavno primijenjeni analgetici (Anim-Somuahisur, 2005; Simmonsisur, 2007; razina dokaza I). Kombinacija spinalne i epiduralne analgezije nije se pokazala izrazito boljom spram drugih metoda (Simmonsisur, 2007; razina dokaza I; ICSI smjernice 2011; razina dokaza I).

- Nema značajne razlike u bilo kojem ishodu između bupivakaina i ropivakaina kod epiduralne analgezije (Halpern i Carvalho, 2009; razina dokaza I).

- Paracervikalni blok lokalnim anestheticima smanjuje potrošnju sustavno primijenjenih opioida (Junttilaisur, 2009; razina dokaza III).

- Akupunktura smanjuje potrošnju analgetika tijekom poroda, ali nije dostatna metoda analgezije (Smith i sur., 2006; razina dokaza I).

- Sustavna primjena opioida tijekom porođaja povećava potrebu reanimacije novorođenčeta i pogoršava acidobazični status u usporedbi s regionalnom analgezijom (Reynolds i sur., 2002; razina dokaza I).

- Dušični oksidul u kombinaciji s kisikom 50 : 50% ima analgetski učinak tijekom porođaja (Smith i sur., 2006; razina dokaza I).

### Analgezija tijekom dojenja

Sigurnim analgeticima tijekom dojenja smatraju se lokalni anestetici, paracetamol i neki NSAIL (Berlin i Briggs, 2005; razina dokaza II).

- Ako se moraju koristiti opioidi, morfij ima prednost pred petidinom tj. meperidinom (Ito, 2000; razina dokaza IV).

### Perinealna bol nakon epiziotomije

- Bol je manja ako je šivanje reza nakon epiziotomije učinjeno produžnim umjesto pojedinačnim šavovima (Kettle i sur., 2007; razina dokaza I).

- Infiltracija LA-a preporuča se za šivanje rane nakon epiziotomije. Paracetamol sam ili njegova kombinacija s NSAIL-om uspješni su za liječenje boli nakon epiziotomije (razina dokaza I).

### Carski rez

Potvrđeno je kako spinalna anestezija u usporedbi s općom anestezijom za carski rez dovodi do manje kronifikacije boli (Nikolajsen i sur., 2004; razina dokaza IV).

- Bupivakain za spinalnu anesteziju ima brži nastup učinka od levobupivakaina (Bremerich i sur., 2007).

- Kombinacija epiduralno primijenjenih niskih doza bupivakaina i intratekalno primijenjenoga morfija uspješna je u smanjenju boli, uz minimalni rizik nastanka svrbeža (Girgin i sur., 2008; razina dokaza II).

- Morfij je u kombinaciji s lokalnim anestheticima pokazao bolji analgetski učinak i manje nuspojava nego fentanil ili sufentanil (Karaman i sur., 2007; razina dokaza II).

### Legenda:

LA - lokalni anestetik

OA - opća anestezija

EA - epiduralna analgezija

TEA - torakalna EA

PVB- paravetralni blok

SA - spinalna anestezija

COX-2 - inhibitori ciklooksigenaze 2

PCRA - regionalna analgezija koju kontrolira bolesnik

\* Kod rizičnih bolesnika koji mogu imati nuspojave inhalacijskih anestetika ili visokih doza opioida ili organsku disfunkciju ili se podvrgavaju opsežnim zahvatima zbog malignih bolesti, svaka primjena lijeka treba biti prilagođena bolesnikovu općem stanju, opioidi prilagođeni VAS-u; poslijeoperacijski smanjivati doze lijeka, s opioida prijeći na NSAIL/COX-2 ± paracetamol.

### 3.1.6. Akutna bol u traumatologiji

S obzirom na sličan karakter boli koja nastaje nakon traume i nakon operacije, i analgezija je slična nakon traume i nakon operacije pojedinih regija tijela. Tako su TEA i kontinuirani paravertebralni blok primjenjivi i uspješni kod prijeloma rebra (Shukula i sur., 2008; razina dokaza IV) i nakon torakotomije. Npr. blokovi (jednokratni i kontinuirani) perifernih živaca preporučuju se za analgeziju kod prijeloma ekstremiteta, kod kojih se primjenjuju i za intraoperacijsku analgeziju (Capdevila i sur., 2005).

Jačina boli diktirat će odabir lijekova za sustavnu analgeziju. Morfij je lijek izbora za sustavnu analgeziju kod jake boli, a njegova potrošnja može se značajno smanjiti kombinacijom s paracetamolom, NSAIL-om ili ketaminom (Galinski i sur., 2007; razina dokaza I). Tramadol kod politraumatiziranih ima sličan analgetski učinak kao i morfij, te se njegova primjena preporuča tijekom prehospitalne skrbi o politraumatiziranom bolesniku (Vergnion i sur., 2001).

Primjena ketamina pokazala se sigurnom za smanjenje proceduralne boli kod obrade rana, repozicije prijeloma i početne dijagnostike (Galinski i sur., 2007; razina dokaza I). Kako primjena svih opioida, sedativa i ketamina može dovesti do kvantitativnoga poremećaja svijesti, pri njihovoj uporabi kod traumatiziranoga bolesnika potreban je oprez, posebice kod traume glave. Također se ne preporuča uporaba tih lijekova bez monitoringa disanja.

### 3.1.7. Akutna bol nakon ozljede kralješnice

Akutna bol nakon ozljede kralješnice česta je, a kod više od 90% bolesnika komplicira se kroničnom neuropatskom boli (Loeser i Treede, 2008). Od 20 do 90% bolesnika osjeća bol i nakon dva tjedna od ozljede (Siddall i sur., 2002, 2006). Ta je bol povezana s ozljedom niza struktura pridruženih kralješničnoj moždini, kompleksne je etiologije te učestalo prelazi u kroničnu bol (Siddall i sur., 2002). Do sada nema randomiziranih kontroliranih studija koje bi se odnosile na liječenje akutne neuropatske boli nakon ozljeda kralješnice, te se na njih primjenjuju rezultati opservacijskih studija i rezultati dobiveni kod drugih neuropatskih bolnih sindroma.

- Tramadol i intravenski opiodi uspješni su u liječenju nekih aspekata neuropatske boli nakon ozljede kralješnice, ali su im nuspojave brojne (Norrbrink i Lundeberg, 2009; razina dokaza II).

- Od gabapentinoida u liječenju centralne boli uspješnijim se pokazao pregabalin (Siddall i sur., 2002.).
- Ketamin i lidokain uspješni su u liječenju kronične boli (Attal i sur., 2000; razina dokaza II, Siddall i sur. 2006; razina dokaza II).

Do sada nema dokaza o uspješnosti liječenja nociceptivne i visceralne boli nakon ozljede kralješnice (ANZCA, 2010).

### 3.1.8. Akutna bol u leđima

Akutna bol u svim dijelovima kralješnice pojavljuje se učestalo.

- Oko 95% slučajeva akutne križobolje kod osoba bez rizičnih čimbenika prolazi bez terapije i ne zahtijeva nikakvu posebnu terapijsku niti dijagnostičku intervenciju (ICSI, 2012).
- Preporuka o nastavku aktivnosti i vježbe korisni su kod bolesnika s akutnom boli u leđima (ICSI, 2012; razina dokaza I).
- Paracetamol ili NSAIL (npr. ibuprofen) mogu se propisati bolesnicima u akutnoj fazi bolova u leđima (ICSI, 2012; razina dokaza I).
- Oralni opiodi nisu lijek prvoga izbora, mogu se preporučiti kratkodjelujući lijekovi u primjerenim vremenskim intervalima ako druge metode nisu bile uspješne. Potreba za njihovom primjenom zahtijeva ponovnu procjenu stanja (ICSI, 2012; razina dokaza I).
- Dodatak lijekova poput antikonvulziva, antidepresiva ili mišićnih relaksatora ne preporuča se kao rutinska terapija u liječenju akutne boli u leđima (ANZCA, 2010, razina dokaza III).
- Kompletni neurološki pregled i dodatna dijagnostika potrebni su kod bolesnika koji imaju neki od rizičnih čimbenika kao što su dob iznad 50 godina, infekcija, imunosupresija, ranija maligna bolest, prethodna trauma, neobjašnjeni gubitak tjelesne težine, bol u donjim ekstremitetima, gubitak kontrole sfinktera i pogoršanje boli usprkos započetoj terapiji (ANZCA, ICSI, 2012; razina dokaza I).

### 3.1.9. Služba za liječenje akutne boli (engl. *Acute Pain Service*)

Liječenje poslijeoperacijske boli ovisno je o suradnji više struka. Svaki kirurški odjel mora imati tim koji će se baviti liječenjem boli prema vlastitim potrebama. Tako određuje

ne metode analgezije poput intravenskoga ili peroralnoga liječenja boli mogu nadzirati kirurzi, dok su tehnike poput kontinuiranih EA ili PCEA ili katetera u blizini velikih živčanih spletova u nadležnosti anesteziološkoga tima. Anesteziolog u takvim službama mora biti dostupan 24 sata dnevno za konzultaciju ili hitne slučajeve, a stalno prisutne, obučene sestre mogu obavljati procjenu i podešavanje razine analgezije. Poznato je kako unaprjeđenja u liječenju akutne boli ovise više o obučenosti i organizaciji osoblja, a manje o samoj opremi i tehnikama koje se primjenjuju.

#### Organizacijska shema službe za liječenje akutne poslijeoperacijske boli

##### 1. Uloga bolničke uprave

Uloga je bolničke uprave obrazovanje osoblja, motrenje ishoda bolesnika, dokumentacija ishoda motrenja na razini ustanove, osiguranje dostupnosti anesteziologa 24 sata na dan i formiranje službe za akutnu bol i poštivanje standarda bolničke poslijeoperacijske skrbi koji su sukladni s nacionalnim ili međunarodnim smjernicama.

##### 2. Stvaranje tima/timova za skrb o akutnoj i poslijeoperacijskoj boli u bolnici

Članovi: anesteziolog, sestre u timu, specijalist kirurg, (za konzultaciju i klinički farmakolog).

Zadatci: planiranje liječenja boli, obuka osoblja, procjena i kontrola kvalitete

##### Obuka osoblja

Sve osoblje koje je uključeno u liječenje poslijeoperacijske boli zahtijeva redovnu obuku u kojoj se naglašava uloga suradnje i timskoga rada te poznavanje fiziologije i patofiziologije boli, farmakologije anestezije i analgetika, rutinske procjene intenziteta boli, liječenja boli i komorbidnih stanja poput depresije, straha i nesаницe, lokalno dostupne metode liječenja te dokumentiranje provedenoga liječenja, tj. danih lijekova i njihovoga učinka na bol.

Voditelj tima: anesteziolog.

Anesteziolog je, u suradnji s ostalim osobljem, dužan osigurati standardizirana sredstva za procjenu i bilježenje akutne boli, ocjenu nuspojava te biti dostupan za evaluaciju stanja bolesnika koji imaju problem s bilo kojim segmentom akutnoga liječenja boli.

##### 3. Obuka bolesnika

Članovi tima: liječnik i/ili medicinska sestra

Zadatci: davanje informacija bolesniku o načinima moguće kontrole boli, dogovor oko procjene i bilježenja boli, objašnjenje uloge bolesnika u perioperacijskom postupku, upoznavanje bolesnika s metodom analgezije. Takve upute mogu poboljšati znanje bolesnika i kontrolu boli (Chen i sur., 2005; razina dokaza III).

##### 4. Provođenje poslijeoperacijskoga liječenja boli

Zadatci: uspostaviti jedinicu poslijeoperacijske skrbi, odjelne dužnosti s tim u vezi te odrediti ključne osobe na odjelu koje će nadzirati provođenje analgezije. Bolesnikov liječnik i osoblje odgovorni su za svu skrb, uključujući i kontrolu boli u suradnji s timom za liječenje boli. Sestra iz tima za liječenje boli prva je osoba za kontakt, dok su anesteziolog i klinički farmakolog dostupni po potrebi.

##### 5. Procjena i kontrola kvalitete

Prije nego što se prvi puta uspostavi servis za akutno liječenje boli potrebno je procijeniti kvalitetu trenutnoga načina liječenja boli. Preciznim mjerenjem „staroga“ sustava moguće je usporediti koristi koje su nastale uvođenjem formalnoga sustava liječenja akutne boli. Sljedeći podatci korisni su za uspoređivanje staroga i novoga sustava:

- broj malih, srednjih i velikih kirurških zahvata
- broj i vrsta analgetika koji se prepisuju u liječenju unutar tih skupina
- metode analgezije koje se koriste (iv. PCA, neopioidni lijekovi, regionalne tehnike)
- zadovoljstvo bolesnika svakom tehnikom (dobra, srednja i loša kontrola boli)
- vrijeme tijekom kojeg je bolesnik osjećao bol
- zabilježene nuspojave (mučnina i povraćanje, nesаницa, duševni poremećaji).

Gore navedene točke samo su nekoliko primjera sakupljanja podataka koji se lako mogu zabilježiti u bolesničkim kartonima i putem upitnika. Ti se podatci mogu ponovno testirati kada se uspostavi servis za akutnu bol i ponoviti ispitivanje u regularnim intervalima kako bi se održala i kontrolirala kvaliteta službe. Ako su dobivene nezadovoljavajuće informacije, prosudba i kontrola kvalitete omogućit će da se nedostaci otkriju i isprave.



U uspostavljenoj službi za liječenje boli prosudba je značajna kako bi se monitorirale aktivnosti i uspješnost tima, kao i za održanje standarda. Na taj se način uz potpune podatke omogućuje razvoj i širenje službe poduprto precizno zabilježenim podatcima.

### **3.1.10. Skupine bolesnika s posebnim problemima u liječenju akutne boli**

U bolesnika s teškoćama u komunikaciji posebnu pažnju treba posvetiti praćenju hemodinamičkih vrijednosti, promjenama stanja svijesti, ponašanja i odstupanjima od uobičajenoga dnevnog ritma. Pažljivo bilježenje svih primijenjenih lijekova i prilagođivanje doze lijeka u tih bolesnika od posebnog su značaja. Oni omogućuju razlikovanje učinka lijeka od učinka ranije ili novonastale bolesti, npr. pospanost u poslijeoperacijskom razdoblju koja može biti posljedica predoziranja lijekovima ili moždanog edema.

Čimbenici kao što su spol, fiziološko stanje (napetost, depresije, prethodni bolni sindromi) i prijeoperacijska uporaba opioida mogu povećati bolesnikove analgetičke potrebe u poslijeoperacijskom razdoblju.

### **3.1.11. Osobe koje kronično uzimaju opioide**

Problemi u poslijeoperacijskom liječenju boli kao posljedica uporabe opioida, bilo propisanih bilo upotrebljavanih kao sredstvo ovisnosti uključuju:

- pseudoovisnost u kojoj medicinsko osoblje ne daje bolesniku količinu lijekova dovoljnu za osiguranje zadovoljavajuće analgezije; ta će situacija dovesti do bolesnikovih ponavljanih zahtjevima za analgetici-  
ma
- toleranciju ili opioidima izazvanu hiperanalgeziju. Stoga pri liječenju takvih bolesnika treba imati na umu sljedeće činjenice.
- Potrebne doze lijekova u bolesnika koji konzumiraju opioide uglavnom su veće od uobičajenih.
- Tijekom kirurškoga zahvata tražena količina opioida sastojat će se od količine koju je osoba kronično konzumirala prije operacije i one koju je potrebno dodati zbog boli koja je posljedica kirurške ozljede. Bolesnici koji kronično troše i najmanje doze opioida prije operacije trebat će tijekom operacije svoju osnovnu 'potrošnju' uvećanu za dva ili tri puta, tj. veću količinu lijeka od one koja se inače upotrebljava za kontrolu boli u bolesnika koji se ne koriste opioidima.

- Regionalna analgezija omogućuje izvrsne uvjete analgezije za kronične korisnike opioida.
- Ovisnici će trebati svoju uobičajenu dozu lijeka kako bi se spriječila apstinencijska kriza, i stoga što njihova kronična bol ne mora biti promijenjena nakon kirurškoga zahvata.
- Primjena djelomičnih opioidnih agonista kao što je buprenorfin kod kroničnih korisnika opioida može dovesti do nagle apstinencijske krize.
- Nakon operacije pri prijelazu s intravenskih ili epiduralnih na oralne opioidne lijekove posebnu pažnju treba posvetiti kroničnim korisnicima opioida. Prijelaz na oralne lijekove ne treba nepotrebno odgađati. Uporaba intravenskih opioida iv. PCA pumpom tijekom prvih 24 do 48 sati nakon operacije može biti potrebna u nekih bolesnika. Nakon toga razdoblja ukupna intravenska doza može se preračunati u peroralnu potrebnu dozu da bi se kvalitetno ublažila bol.
- NSAIL kombiniran s paracetamolom može omogućiti poslijeoperacijsku kontrolu boli koja je bolja od bilo koje pojedinačne vrste lijeka.

### **3.1.12. Analgezija u starijih osoba**

Tehnike primjerene mlađim osobama mogu se primijeniti i u starijoj dobnj skupini. Starije osobe često imaju značajan komorbiditet koji ipak zahtijeva prilagodbu pojedinih metoda toj osjetljivoj skupini. Neki rizični čimbenici jesu:

- zbog kroničnih bolesti poput reumatoidnoga artritisa, stariji često već prijeoperacijski uzimaju analgetike, stoga u liječenju poslijeoperacijske boli treba primjerenom dozom lijeka smanjiti i kroničnu i probijajuću poslijeoperacijsku bol pri kretanju
- zbog kognitivnih poremećaja starije osobe nerijetko ne iskazuju svoj stvarni osjećaj boli (razina dokaza I)
- fiziološke promjene i smanjena funkcija organa koji sudjeluju u metabolizmu i eliminaciji lijekova zahtijevaju prilagodbu doze, štonajčešće znači smanjenje doze
- kliničko motrenje nakon primjene analgetika i kontakt s bolesnikovim bliskim osobama značajno pomažu u ocjeni učinka lijeka i preostalog intenziteta boli; nuspojave lijekova poput pospanosti i hipotenzije zahtijevaju ponovnu procjenu stanja bolesnika i doze lijekova u poslijeoperacijskom razdoblju

- PCA i epiduralna analgezija uspješniji su kod starijih nego kod mlađih bolesnika (razina dokaza II), primjena NSAIL-a i koksiba kod starijih iziskuje poseban oprez, paracetamol je neopioidni lijek izbora (razina dokaza IV).

**Tablica 3.** Nefarmakološke metode u liječenju poslijeoperacijske boli

Hladnoća	Led se rabi u ortopedskoj kirurgiji nakon operacija koljena (Holmstrom i Hardin, 2005; razina dokaza III). Može se uporabiti jednako u bolničkim uvjetima i kod kuće. Postoje lako upotrebljivi komercijalni sustavi koji su jednostavni za uporabu. Uporaba leda ili hladne vode u drugim područjima kirurgije zahtijeva daljnja istraživanja.
Akupunktura	Nema dobro kontroliranih studija koje bi potvrdile učinak akupunkture na poslijeoperacijsko liječenje boli. Akupunktura može smanjiti poslijeoperacijsku mučninu i povraćanje.
Relaksirajuća terapija, glazba, hipnoza i sl.	Mogu imati pozitivan učinak u pojedinim slučajevima, a na tržištu postoje i komercijalni CD-i za opuštanje. Pokazali su se umjereno uspješnim kod bolesnika s akutnom karcinomskom boli u smanjenju mučnine, povraćanja, frekvencije srčanoga rada, tlaka i emocionalnih svojstava poput napetosti, depresije i povećanju suradljivosti (Luebbert i sur., 2001; razina dokaza I).
Hipnoza	Studije koje su analizirale učinak hipnoze na smanjenje akutne poslijeoperacijske boli pokazale su smanjenje boli kod 75% ispitanika (Montgomery i sur., 2000; razina dokaza I)
Glazba	Nilsson i sur. (2001) pokazali su da glazba i sugestija imaju povoljan učinak na smanjenje boli, potrošnju lijekova i raniju mobilizaciju u usporedbi s kontrolnom skupinom (Nilsson i sur., 2001; razina dokaza I).

### 3.2. Smjernice za liječenje akutne boli u jedinici intenzivnog liječenja

Preporuke za liječenje akutne boli u jedinici intenzivnoga liječenja usmjerene su na sljedeće:

- važnost postojanja terapijskoga plana i analgetskoga cilja
- redovitu procjenu jačine boli i odgovora na primijenjenu terapiju
- to da razinu jačine boli treba odrediti prema subjektivnoj procjeni bolesnika; ako je nemoguće (bolesnik ne komunicira), koristiti fiziološke indikatore procjene jačine boli
- tek kod postignute adekvatne analgezije, može se pristupiti sedaciji agitiranoga bolesnika (Jacobi i sur., 2002).

Suvremeni je pristup sedaciji u JIL-u sedacija temeljena na analgeziji (Park i sur., 2007; razina dokaza III-3). Pravilna primjena terapijskoga pristupa očuvanja svijesti uz zadovoljavajuću analgeziju u studiji De Jonghea B i sur., (2005) imala je za posljedicu 57,3% kraće trajanje mehaničke ventilacije.

Najkorisnijom intervencijom tijekom primjene algoritma sedacije i analgezije smatra se ceterapije (Kress i sur., 2000). Ta intervencija dovodi do znatno kraćega trajanja mehaničke ventilacije i dužine liječenja u JIL-u, ne izaziva nepoželjne psihičke poremećaje, ne povećava rizik ishemije miokarda te umanjuje simptome posttraumatskoga stresnog poremećaja (Kress i sur., 2003; razina dokaza III -2; 2007; razina dokaza III -1).

#### 3.2.1. Etiologija boli u JIL-u

Bol je u JIL-u multifaktorijalna. Izazvana je sljedećim:

- primarnim oštećenjem (operacija, trauma itd.)
- invazivnim medicinskim intervencijama (iv. linije, intubacija, drenaža itd.)
- rutinskim postupcima njege (aspiracija, fizikalna terapija, previjanje)
- kroničnom boli vezanom za komorbiditet bolesnika.

#### 3.2.2. Procjena boli u JIL-u

Najvredniji podatak za procjenu boli bolesnika u JIL-u bolesnikovo subjektivno je iskustvo, no zbog niza okolnosti (endotrahealni tubus, sužena svijest, sedacija), to je često nemoguće saznati.

- Verbalnu skalu (engl. *verbal rating scale*, VRS), numeričku skalu (engl. *numerical rating scale*, NRS) te vizualno-analognu skalu (VAS) zbog gore navedenih okolnosti rijetko je moguće primijeniti (Puntillo i sur., 2002; razina dokaza IV).
- Skala izraza lica, od lica s osmijehom do lica sa suzama, pogodna je za djecu, stare, osobe s kojima je komunikacija ograničena, a ponašanje bolesnika, odgovor na bolne stimuluse te vitalni znakovi vrijedni su alati za procjenu boli bolesnika u JIL-u (Aissaoui i sur., 2005; razina dokaza III-1, Gelinis i sur., 2009; razina dokaza III-2).
- Sestrinska procjena intenziteta boli numeričkom skalom kombinirana s bihevioralnom skalom boli (engl. *behavioural pain scale*) pokazala se korisnim alatom procjene boli u JIL-u (Ahlers i sur., 2008; razina dokaza III-3).

### 3.2.3. Liječenje boli u JIL-u

Nefarmakološke mjere liječenja uključuju sve postupke njege bolesnika koji doprinose komforu bolesnika te olakšavaju izvođenje invazivnih postupaka njege i liječenja bolesnika.

Pri primjeni farmakoterapije neophodno je razmotriti: razlog dolaska bolesnika, stanje bolesti (trajanje postoperativne boli), pridruženu organsku disfunkciju, dosadašnju analgetsku terapiju (interakcije lijekova) te moguće putove unosa lijeka.

#### Opioidi

Parenteralno primijenjeni opioidi ostaju kamen temeljac liječenja boli u JIL-u. Povoljna su svojstva opioida učinkovitost, brzi nastup djelovanja, kratak  $t_{1/2}$ , predvidive nuspojave, niska cijena te sinergistički učinak sa sedativima (Shapiro i sur., 1995).

Posebne su napomene vezane uz pojedine opioide sljedeće:

- morfij – moguća akumulacija (renalna insuficijencija)
- fentanil – redistribucija u masno tkivo, moguća akumulacija (trajna infuzija, visoka doza), prolongirani klirens (stariji, niski proteini, oštećenje jetre)
- remifentanil – optimalna farmakokinetika i dinamika, brzi prestanak djelovanja, ali remifentanilska kiselina slabi je aktivni metabolit, te može kumulirati u

bolesnika s oštećenjem renalne funkcije (Pitsiu i sur., 2004; razina dokaza IV).

Primjena remifentanila osigurava bolju analgeziju i skraćuje vrijeme intubacije bolesnika u usporedbi s fentanilom i morfijem (Muellejans i sur., 2004; razina dokaza II; Dahaba i sur., 2004; razina dokaza II).

Sedacija temeljena na remifentanilu skraćuje trajanje mehaničke ventilacije, olakšava proces odvajanja od respiratora te smanjuje ukupnu dozu sedativa i bolesnika na dugotrajnoj mehaničkoj respiracijskoj potpori (Breen i sur., 2005; razina dokaza II).

Istovremena primjena morfija i remifentanila osigurava bolju analgeziju i sedaciju nego primjena samo morfija, uz manju učestalost nuspojava, bolju hemodinamsku stabilnost bolesnika i veće zadovoljstvo bolesnika (Carrer i sur., 2007; razina dokaza II).

Tramadol kao slabi opioid koristan je pri pojavi umjerene boli.

#### Neopioidni analgetici

Paracetamol smanjuje potrebu za opioidima do 30%. Ako nije kontraindiciran, primjenjuje se do doze od 4 g na dan. Dozu je neophodno modificirati (< 2gr/d) u bolesnika sa sniženim rezervama glutationa (alkoholičari) te u bolesnika s oštećenjem jetre.

Nesteroidni protuupalni lijekovi ostvaruju analgetski učinak koji šteti uporabu opioida te imaju protuupalno djelovanje, osobito ako postoji značajno oštećenje somatskoga tkiva, npr. ortopedski zahvati, trauma. Primjena NSAID-a zbog njegovih ozbiljnih nuspojava ograničena je na 2 ili 3 postoperativna dana, a zatim slijedi revizija.

Osobito treba paziti kod terapije NSAID-om ako postoji anamneza hemoragijske dijateze, peptičkoga ulkusa, aspirinom inducirane astme ili ako pacijent ima dijareju, oštećenje bubrega ili hipovolemiju. Treba paziti na rizik akutnoga renalnog zatajenja kod primjene NSAID-a s inhibitorima angiotenzin konvertirajućega enzima i diureticima.

Zbog niza nepovoljnih učinaka opioida, primjena regionalnih tehnika u JIL-u smatra se primjerenom.

U ventiliranih bolesnika kod kojih je učinjen torakalni epiduralni blok, zbog primjene pozitivnoga intratorakalnog tlaka, injicirani lijekovi šire se na veći broj dermatoma (Visser i sur., 2006; razina dokaza II).

Terapija je kratkih bolnih zahvata premedikacija ili inicijalna iv. analgezija. Daje se morfij 0,1 mg/kg (najviše do 5 mg) iv., u jednoj dozi s titriranjem do učinka ili fentanil 1 mcg/kg (najviše do 100 mcg) iv., u jednoj dozi s titriranjem do učinka. Preporuča se primjena ketamina kao koanalgetika 0,5 mg/kg.

Alfentanil ima pogodnu farmakokinetiku i dinamiku, te je pogodan za kratkotrajnu analgeziju.

### 3.3. Smjernice za liječenje akutne torakoabdominalne boli

#### 3.3.1. Torakalna bol

Bol u prsnom košu vrlo je čest simptom koji bolesnika dovodi liječniku. Zbog intenziteta i specifičnosti simptoma, bol u prsnom košu bolesnici doživljavaju kao ozbiljno, često i vitalno ugrožavajuće stanje koje nalaže učinkovit dijagnostički postupak i sigurno utvrđivanje uzroka i ishodišta boli. Izvorište torakalne boli može biti kardiovaskularni, pulmonalni, gastrointestinalni, neurogeni i muskuloskeletni organski sustav.

Karakter bolnih impulsa proizašlih iz torakalnih organa može imati vrlo različite karakteristike nocicepcijske somatske i visceralne boli te vrlo često tipične, neuropatske boli.

Bol se opisuje najčešće kao:

1. jaka, silovita, duboka, stežuća oko srca, pritišćuća iza prsne kosti sa širenjem prema zatiljku, ramenima, rukama i zapešćima, oko gornjega otvora želuca (angina pectoris, infarkt miokarda)
2. probadajuća bol iza prsne kosti sa širenjem prema vratu i kutu donje čeljusti i prema gornjem otvoru želuca (akutni perikarditis)
3. tupa bol, no može biti i probadajuća ili imati karakter neurogene boli, iza prsne kosti sa širenjem u leđa i vrat, rame i lijevu ruku (aneurizma torakalne aorte)
4. jaka probadajuća bol određene regije prsnoga koša (spontani pneumotoraks)
5. varijabilni osjet boli od osjećaja blage neugode do snažne, česte, probadajuće boli (plućna embolija)
6. iznenadna, silovita, razdiruća bol (ruptura jednjaka)

Simptomi boli s izvorištem u plućima opisuju se kao:

1. lokalizirana ili difuzna, stalna ili povremena bol u odgovarajućoj regiji prsnoga koša (bronhopulmonalni tumori)

2. akutna probadajuća, katkad režuća bol (pleuritis)
3. bolni pritisak, duboka bol, bol s neuropatskim karakteristikama (bolesti medijastinuma)

Navedeni simptomi praćeni su dodatnim somatskim, neurovegetativnim i psihogenim simptomima karakterističnim za pojedinu bolest. Navodimo najčešće anksioznost, mučninu, povraćanje, hitnu potrebu za mokrenjem, bljedilo, hladan znoj, tahikardiju, nabrekle vene na vratu, edem lica, nadražajni kašalj, dispneju, otežano gutanje, promuklost, povišenu temperaturu.

Bol s ishodištem u muskuloskeletnom i neurogenom sustavu torakalne regije može biti akutna i kronična, a uzrokuju je sljedeći klinički entiteti:

bolesti torakalne stijenke (stare frakture rebara, reumatoidni artritis), ankilozni spondilitis,

cervikodorzalni artritis, miofascijalna bol, „stražnja gornja torakalna bol“, paraspinalna mišićna bol, burzitis i periartiritis ramena, kostohondritis, fibromijalgija, interkostalne neuralgije, cervikalne i intervertebralne diskopatije, kompresije korijena živaca, stenoza spinalnoga kanala, bolovi uzrokovani degenerativnim promjenama malih zglobova kralješka kostovertebralni i kostotransverzalni sindrom) torakalni outlet sindrom, herpes zoster.

U svih gore navedenih kliničkih dijagnoza bol je samo najčešći vodeći simptom koji nalaže brzo postavljanje dijagnoze te promptno etiološko liječenje bolesti.

Primjena farmakoterapije u liječenju svih bolnih entiteta u torakalnoj regiji slijedi opći protokol liječenja akutne boli temeljen na klasifikaciji boli (nocicepcijska somatska, visceralna, koštana bol, neuropatska bol) i procjeni intenziteta boli (ljestvica odnosno *lift* WHO).

#### 3.3.2. Abdominalna bol

Akutna abdominalna bol ima svoje izvorište u brojnim somatskim i visceralnim strukturama, može biti prenesena te imati i obilježja neuropatske boli.

Najčešći su uzroci akutne boli u gornjem dijelu trbuha akutni holecistitis, akutni pankreatitis i perforirani ulkus. U srednjem su dijelu crijevna opstrukcija, mezenterijalna ishemija i apendicitis u ranoj fazi. U donjem dijelu abdomena akutnu bol najčešće uzrokuju divertikulitis, apendicitis te ginekološki i urološki poremećaji.

Pacijenti bol u trbuhu najčešće opisuju kao oštru ili tupu, a često i grčevitu. Grčevita bol definira se kao ritmička bol



koja nastaje kao posljedica intermitentnoga spazma. Najčešće je posljedica žučnih ili bubrežnih kolika te crijevne opstrukcije.

Propisivanje analgetika za liječenje akutne boli u trbuhu dugo je bilo zanemarivano zbog straha da se ne prikrije ozbiljna dijagnoza što bi uzrokovalo kašnjenje potrebne kirurške intervencije. Prema izvješću IASP-a, taj je strah nedokazan jer su brojne randomizirane, kontrolirane studije dokazale da pažljivo titriranje iv. opioida neće prikriti klinički nalaz, niti povećati stopu dijagnostičkih pogrešaka ili odgoditi odgovarajuću kiruršku intervenciju (Manterola i sur.; 2007; razina dokaza I; Ranji i sur., 2006; razina dokaza I).

Prilikom ordiniranja analgetske terapije treba se voditi dvama principima:

1. izbor analgetika ovisit će o vrsti i intenzitetu boli prema trostupanjskoj ljestvici SZO-a
2. svakako treba imati na umu da analgetici, osim neospornih pozitivnih učinaka, mogu nekritičnom primjenom izazvati kardiovaskularnu i/ili respiratornu depresiju.

Najsigurnija je primjena analgetika intravenskim putem (Tramer i sur., 1998; razina dokaza I). Intramuskularna, subkutana nije preporučljiva zbog upitne apsorpcije i otežane i nesigurne titracije. U odabranim je slučajevima primjena supozitorija učinkovita (Lee i sur., 2005; razina dokaza II). Prilikom titracije analgetske terapije važno je izbjeći sedativni efekt i očuvati psihičku i fizičku stabilnost bolesnika. To ćemo postići čestim ponavljanjem malih doza analgetika.

Temeljem rezultata kliničkih istraživanja navodimo nekoliko ključnih preporuka za liječenje abdominalne boli.

Neselektivni NSAID, opiodi i intravenski primijenjen metamizol učinkovito suzbijaju bol izazvanu renalnim kolikama (Holdgate, Pollock, 2005; razina dokaza I; Edwards, Meseguer i sur., 2002; razina dokaza I). Neselektivni NSAID umanjuje potrebu za dodatnim spasonosnim analgetikom, manja je učestalost povraćanja u odnosu na liječenje opiodima (posebno meperidinom (Holdgate, Pollock, 2005; razina dokaza I).

Istovremeno primijenjen ketolorak i morfij učinkovitije suzbijaju bol nego svaki od njih primijenjen posebno (Safdar i sur., 2006).

U bolesnika s renalnim kolikama petantin i morfij imaju isti analgetski učinak (O'Connor i sur., 2000; razina dokaza II).

Relaksator glatke muskulature buscopan primijenjen uz NSAID, opijate i metamizol nije doveo do snažnijega analgetskog učinka (Jones i sur., 2001; razina dokaza II; Holgate, Oh, 2005; razina dokaza II; Edwards, Meseguer i sur., 2002; razina dokaza II).

Butorphanol, za koji se pretpostavlja da manje utječe na bilijarni spazam od ostalih opioida, i ketolorak značajno smanjuju intenzitet boli u bolesnika s bilijarnim kolikama 30 minuta nakon primjene (Olsen i sur., 2008; razina dokaza II).

Parenteralno primijenjeni ketolorac, tenoksikam i diklofenak jednako su učinkoviti kao i parenteralno primijenjeni opiodi, a učinkovitiji od buscopana u bolesnika s bilijarnim kolikama (Henderson i sur., 2002; razina dokaza II; Kumar i sur., 2004; razina dokaza II).

Spazmolitici učinkovito smanjuju bol u sindromu iritabilnoga kolona (Quartero i sur., 2005; razina dokaza I).

**Tablica 1.** Analgetici za liječenje akutne torakoabdominalne boli

Lijek	Standardna doza	Neželjeni učinci
Paracetamol	1 gram iv. inf.	oštećenje jetre
Metamizol	1 gram iv.	agranulocitoza, hipotenzija
Diklofenak	75 mg iv. inf. polagano	gastrointestinalno oštećenje
Ketoprofen	50 - 100 mg iv.	gastrointestinalno oštećenje
Spasmex	1 amp. (0,2 mg) iv.	
Tramadol	50-100 mg iv.	mučnina, povraćanje
Morfin	1 - 2 mg iv. svakih 10 min.	povećava tlak u Oddijevu sfinkteru, sedacija
Fentanil	25 - 50 µg svakih 5 - 10 min	depresija disanja, inhibicija peristaltike, sedacija
Metoklopramid	10 mg iv. polagano	ekstrapiramidni sindrom

Neselektivni NSAID i vitamin B1 učinkoviti su u liječenju boli primarne dismenoreje.

### **3.4. Liječenje boli u porodu**

Bolnost svakoga pojedinog poroda ovisi o osobnoj razini tolerancije boli, veličini i položaju fetusa, snazi kontrakcija maternice i iskustvu tijekom prethodnih poroda. Kvalitetno obezboljenje tijekom poroda ne osigurava uvijek visok stupanj zadovoljstva. Naime, nije nađena statistički značajna razlika u zadovoljstvu tijekom poroda između epiduralnih i neepiduralnih analgezija (Anim-Somuah i sur., 2005; razina dokaza I). Različite mjere i metode doprinose smanjenju boli, kao i povećanju zadovoljstva tijekom poroda, te ih dijelimo na nefarmakološke, farmakološke i regionalne metode. Svaka žena treba imati sigurnu i odgovarajuću skrb, uključujući anesteziju i analgeziju.

#### **3.4.1. Nefarmakološke mjere i metode liječenja boli u porodiljstvu**

Podrška bliske osobe od samoga početka poroda smanjuje potrebu za analgezijom, operativnim dovršenjem poroda i nezadovoljstvo (Hodnett i sur., 2007; razina dokaza I). Akupunktura i autohipnoza snižuju potrebu za iv. opioidima i epiduralnom analgezijom te povećavaju ukupno zadovoljstvo tijekom poroda u odnosu na kontrolnu grupu (Smith i sur., 2006; razina dokaza I). Uspješnost akupresure, aromaterapije, audioanalgezije, relaksacije i masaže nije utvrđena (Smith i sur., 2006; razina dokaza I). Porod u kadi (hidroterapija), osobito tijekom prvoga porodnog doba, značajno reducira bolnost (VAS skor) i potrebu za regionalnom analgezijom bez utjecaja na učestalost operativnoga dovršenja poroda, Apgar skor, prijem u neonatalnu jedinicu intenzivnoga liječenja i učestalost infekcija (Cluett i sur., 2004; razina dokaza I). Uslijed produžene imerzije u toploj vodi moguć je nastanak hipertermije koja se može spriječiti odgovarajućim oralnim unosom vode, održanjem temperature vode oko 37,0°C i satnim mjerenjem tjelesne temperature roditelje. Transkutana elektroneurostimulacija i primjena sterilnih vodenih papula smanjuju bolnost u ranoj fazi poroda i potrebno ih je kasnije nadopuniti nekom drugom metodom analgezije.

#### **3.4.2. Farmakološke metode liječenja boli u porodiljstvu**

Farmakološke metode liječenja boli podrazumijevaju parenteralnu primjenu opioida. Iako se opiodi u porodiljstvu primjenjuju gotovo više od 100 godina, podatci o njihovoj uspješnosti obezboljenja i sigurnosti još su uvijek nedosljedni (Bricker, 2002; razina dokaza I). Opioidi primijenjeni tijekom poroda neće u potpunosti ukloniti bol, ali sedacija i smanjenje anksioznosti koju opioidi izazivaju mogu roditelji učiniti porod ugodnijim. Nema sigurnih podataka koji je opioid bolji ili lošiji u smislu analgezije i nuspojava, osim da je primjena meperidina udružena s učestalijom pojavom mučnine i povraćanja (Bricker, 2002; razina dokaza I). Rodilju prije primjene opioida treba upozoriti na sve nuspojave, koje uključuje disforiju, sedaciju, mučninu, povraćanje, svrbež, amneziju i respiracijsku depresiju, kao i utjecaj na neonatalnu respiraciju i rano dojenje. Nakon intravenske primjene opioida roditelja treba primaljsku skrb 1:1, nadzor vitalnih funkcija i otkucaja srca fetusa te je potrebno osigurati mogućnost suplementacije kisikom. Svi parenteralni opioidi pridonose riziku regurgitacije i aspiracije odgađajući pražnjenje želuca i povećavajući sekreciju želučane kiseline (Cheek, 2001), stoga je potrebna obazrivost kod roditelja s visokim rizikom hitnoga operacijskog dovršenja poroda. Remifentanil (iv. PCA) znatnije reducira bol i izaziva veću sedaciju (Volmanen i sur., 2005; razina dokaza II) te u usporedbi s epiduralnom analgezijom slabije obezboljuje i više sedira roditelju (Volmanen i sur., 2008; razina dokaza II). Remifentanil je udružen s povećanom učestalosti apneje kod roditelja i trenutno ne postoji konsenzus o optimalnom doziranju. Izbor opioida ovisi o stadiju poroda i o broju poroda roditelje (Tablica 1.). Uočljivo je kako nema meperidina koji se najčešće primjenjuje u porodiljstvu diljem Hrvatske. U Kanadi, Australiji i na Novom Zelandu njegova je primjena ograničena isključivo na slučajeve poznate alergije na morfij. Aktivni je metabolit meperidina normeperidin, neurotoksin s ekscitacijskim učinkom na središnji živčani sustav čija se aktivnost dodatno povećava primjenom naloksone. Kod novorođenčeta normeperidin snižuje prag za nastanak epileptičkih napada, uzrokuje poremećaj ritma sna i budnoga stanja te otežava razvoj ranoga dojenja (Latta i sur., 2002; razina dokaza I; Nissen i sur., 1995; razina dokaza IV).

**Tablica 1.** Izbor opioida ovisno o stadiju i broju poroda.

Stadij poroda	Prvorotka	Višerotka
latentni stadij	morfij im.	morfij im.
rani aktivni stadij	morfij im. ili iv.	fentanil iv.
kasni aktivni stadij	fentanil	fentanil iv.
drugo porodno doba	*fentanil iv.	rijetko potrebno

\*Primjena fentanila u drugom porodnom dobu može izazvati neonatalnu depresiju, ovisno o vremenu proteklom od zadnje doze do izгона.

### Morfij sulfat

Morfij je derivat opijuma i prvi je put primijenjen u porodiljstvu početkom dvadesetoga stoljeća. Trajanje učinka je 3 - 4 sata, a poluvrijeme raspadanja jest 1 sat u roditeljske odnosno 6 sati u novorođenčeta. Nema aktivnih metabolita. Uspoređujući ga s meperidinom ima jednak ili bolji analgetski učinak, izaziva manju mučninu kod roditeljske i manje nuspojava kod novorođenčeta (Tsui i sur., 2004; razina dokaza II).

### Postupnik primjene morfija u porodiljstvu

1. Morfij bi trebalo primjenjivati intramuskularno (im.). Intravenska (iv.) primjena moguća je kod prvorotke u ranoj fazi prvoga porodnog doba.
2. Nakon im. primjene nastup djelovanja je za 15 - 20 minuta, najintenzivniji učinak je za 40 - 50 minuta, a trajanje učinka je 3 - 4 sata.
3. Inicijalna je doza 10 - 15 mg im. odnosno 3 - 5 mg iv. (1 - 2 sata trajanje učinka).
4. Profilaktički primijeniti antiemetik.
5. Nalokson treba biti raspoloživ u slučaju depresije disanja majke odnosno novorođenčeta.

### Fentanil

Fentanil je potentan kratkodjelujući opioid koji se primjenjuje intravenski. Nastup je djelovanja za 3 - 5 minuta, trajanje učinka kraće je od 1 sata, a poluvrijeme raspadanja u roditeljske manje je od 1 sata odnosno 1 - 6 sati u novorođen-

četa. Nema aktivnih metabolita i izaziva manju sedaciju, mučninu i povraćanje u odnosu na morfij. Primjenjiv je u ranoj fazi prvoga porodnog doba kod roditeljske u kojih je epiduralna analgezija kontraindicirana, u brzom i intenzivnom porodu višerotke te u ustanovama gdje regionalna analgezija nije dostupna. Intravenski primijenjen u hipovolemiji uzrokuje hipotenziju i bradikardiju. Izaziva snažnu depresiju disanja i primijenjen u obliku intravenske infuzije koju kontrolira roditeljske (iv. PCA) do samoga izгона zahtjeva davanje naloksona u gotovo 20% novorođenčadi (Campbell, 2003; razina dokaza IV).

Kontraindikacije za primjenu fentanila u porodiljstvu jesu sljedeće:

1. poznata alergija na fentanil
2. prekomjerna tjelesna težina, BMI > 35 (npr. 85 kg/155cm)
3. nekorrigirana hipotenzija ili hipovolemija
4. bolesti jetre
5. poremećaj disanja (teški oblik astme, cistična fibroza).

Potreban je oprez u sljedećim stanjima:

1. roditeljske s visokim rizikom operacijskoga dovršenja poroda
2. prijevremeni porod
3. poznata otežana intubacija
4. preeklampsija zbog povećane osjetljivosti na hemodinamski učinak fentanila
5. roditeljske koja je već primila dugodjelujući opioid.

**Tablica 2.** Doziranje fentanila prema tjelesnoj težini.

Inicijalna doza (dati unutar 30 s)	Vremenski interval između doza	Maksimalni broj doza na sat	Maksimalna ukupna doza (µg/kg)
0,5 µg/kg	10 minuta	4	4 µg/kg
1 µg/kg (maks. 100 µg)	10 minuta	2	4 µg/kg

## Postupnik primjene fentanila u porodiljstvu

1. Bolus doza daje se intravenski za vrijeme truda. U slučaju primjene iv. PCA analgezije roditelja također daje bolus za vrijeme truda.
2. Dva mililitra fentanila (100 µg) razrijedi se s 8 ml fiziološke otopine tako da je koncentracija otopine 10 µg/ml.
3. Potrebno je osigurati primaljsku skrb 1:1.
4. Potrebno je pratiti broj udaha u minuti i određivati sedacijski skor sljedećih 30 minuta nakon iv. primjene fentanila.
5. Monitoriraju se vitalne funkcije roditelje (EKG, saturacija kisikom, neinvazivni arterijski tlak) i kardiotokografija fetusa, osobito kad je ukupna doza primijenjena fentanila veća od 200 µg.
6. Vremenski je razmak između intramuskularne primjene dugodjelujućega opioida (morfij, meperidin) i intravenske primjene fentanila minimalno 3 sata.
7. Potrebna je suplementacija kisikom ako je saturacija roditelje niža od 92%.
8. Nakon poroda potrebno je dva sata pratiti saturaciju kisikom u novorođenčeta ako je majka primila više od 250 µg fentanila.
9. Doza od 100 µg fentanila ekvivalentna je 10 mg morfija odnosno 75 mg meperidina.
10. Doziranje fentanila prikazano je u Tablici 2.

## Meperidin

Meperidin (petidin) je opioid koji je sintetiziran 1939. godine. Zbog nepoznavanja njegova metabolizma i ranih netočnih radova koji su upućivali na smanjenu neonatalnu respiracijsku depresiju brzo je zamijenio upotrebu morfija u porodiljstvu. Vrijeme je poluživota meperidina kod roditelje 8 sati, a kod novorođenčeta 22 sata. Njegov je aktivni metabolit neurotoksin normeperidin. Vrijeme poluživota normeperidina znatno je produljeno, te u roditelje iznosi 22 sata odnosno u novorođenčeta 62 sata. U slučaju neonatalne depresije disanja primjena naloksona povećava neurotoksičnost normeperidina. U usporedbi s morfijem i fentanilom, meperidin ima veću učestalost povraćanja (Elbourne i sur., 2006; razina dokaza I), više bolne skorove (Latta i sur., 2002; razina dokaza I), a u novorođenčeta snižen APGAR skor, oslabljen *Brazelton Neonatal Behavioral Assessment* skor i poremećaj inicijacije dojenja do 5 dana (Nissen i sur., 1995; razina dokaza IV). Meperidin više nije opioid izbora u porodiljstvu.

## Postupnik primjene meperidina u porodiljstvu

1. Meperidin se primjenjuje intramuskularno u ranoj aktivnoj fazi poroda u roditelja s dokazanom alergijom na morfij.
2. Meperidin se mora primijeniti minimalno 3 sata prije predviđenoga izгона kako bi se spriječila neonatalna depresija disanja.
3. Početak djelovanja je za 10 - 15 minuta, najintenzivniji je učinak za 40 - 50 minuta, a trajanje je kliničkoga učinka 2 - 3 sata.
4. Najčešća je inicijalna doza 75 - 150 mg, maksimalno 2 mg/kg.

### 3.4.3. Regionalne metode liječenja boli u porodiljstvu

Regionalna analgezija provodi se u ustanovama koje imaju svu opremu i lijekove potrebne za rješavanje svih komplikacija vezanih uz samoizvođenje.

U regionalne metode liječenja boli u porodiljstvu ubrajamo epiduralnu, spinalnu, kombiniranu spinalno-epiduralnu analgeziju, perinealni i pudendalni blok.

Epiduralna, spinalna i kombinirano spinalno-epiduralna analgezija

Epiduralna analgezija (EA) predstavlja zlatni standard u uspješnom liječenju boli tijekom poroda. EA je udružen s primjenom većih doza oksitocina, produljenjem drugoga porodnog doba za 15 - 23 minute, većom učestalosti instrumentalnoga vaginalnog poroda, ali bez statistički značajnog utjecaja na APGAR skor novorođenčeta, učestalost carskoga reza i dugotrajne bolnosti leđa majke (Anim-Somuah i sur., 2005; razina dokaza I).

EA dijelimo na rani (median 2,6 cm) i kasni (median 4,6 cm) s obzirom na cervikalnu dilataciju u trenutku postavljanju katetera. Nije bilo statistički značajne razlike između ranoga i kasnog EA vođenoga *low-dose* tehnikom u trajanju poroda, količini oksitocina i učestalosti operativnoga dovršenja poroda (Ohel, 2006; razina dokaza II). Zaustavljanje EA na početku drugoga porodnog doba s ciljem povećanja ekspulzivne snage pri izgonu pokazao se neopravdanim jer ne dovodi do smanjenja primjene vakuuma ili forcepsa kliješta (Torvaldsen, 2004; razina dokaza I). EA nije kontraindiciran u roditelja koje rađaju vaginalno,



a prethodno su imale carski rez (Society of Obstetricians and Gynecologists, 2005).

Najčešće indikacije za primjenu EA jesu:

- želja roditelja, produljen porod, blizanačka trudnoća, prijevremeni porod
- vaginalni porod bebe na zadak, spastička distocija, inducirani porod
- hipertenzivne bolesti, preeklampsija, astma, dijabetička retinopatija, miopija
- roditelja s povećanim rizikom za carski rez (prethodni carski rez, ožiljci na maternici, dijabetes s komplikacijama).

Apsolutne kontraindikacije za primjenu EA jesu:

- odbijanje roditelja, nedostatak opreme za reanimaciju
- teška koagulopatija ( INR > 1,3, produljen PTV, trombociti < 80.000, heparin)
- nekorigirana hipovolemija, povišen intrakranijalni tlak
- sepsa, lokalizirana infekcija na mjestu insercije katetera
- alergija na lokalne anestetike koje koristimo za EA.

Relativne su kontraindikacije:

- srčane greške s fiksnim minutnim volumenom (aortna stenoza)
- blaga koagulopatija ( INR 1,2 - 1,3)
- neurološke bolesti
- teška depresija fetusa.

Komplikacije i nuspojave EA u porodiljstvu jesu sljedeće:

- bol na mjestu insercije katetera (75%)
- nedostatna analgezija (25%)
- hipotenzija i motorni blok (zavisno od doze)
- fetalna bradikardija (6%)
- punkcija dure i postpunkcijska glavobolja (zavisno od iskustva)
- visoki spinalni blok (1 : 10000) i epiduralni hematoma (1 : 100000).

Postupnik izvođenja epiduralne analgezije u porodiljstvu

1. Potrebno je isključiti kontraindikacije, dobiti pisanu suglasnost roditelja nakon što je upoznata s mogućim komplikacijama te obaviti pregled i dobiti suglasnost opstetričara.
2. Potrebno je provjeriti vitalne znakove roditelja, fetalni status i aktivnost maternice, tj. voditi bazični monitoring roditelja i fetusa tijekom cijeloga poroda.
3. Potrebno je osigurati intravenski put i dati 250 - 500 ml kristaloida ako je indicirano.
4. Nakon postavljanja katetera na razini L2/L3 ili L3/L4 potrebno je učiniti aspiracijski i intratekalni test.
5. Izbor lijekova za spravljanje epiduralne otopine i koncentracija lijekova ovisni su o njihovoj dostupnosti, osobnom iskustvu anesteziologa i načinu primjene (Tablica 3.).
6. Preporuke za epiduralnu analgeziju koju kontrolira roditelja (PCEA): levobupivakain 0,1% s fentanilom 2 µg/ml, inicijalni bolus 8 - 10ml, infuzija 10 - 12 ml/h, PCEA bolus 5 ml i vremenski interval za PCEA bolus od 15 minuta.
7. Bolus tehnika zahtjevnija je jer traži stalnu prisutnost anesteziologa i usklađivanje davanje bolusa s dinamikom poroda. Češće uzrokuje fetalnu bradikardiju te hipotenziju i motorni blok kod roditelja.

Spinalna analgezija

(engl. *single-shot spinal analgesia*) u porodu

Spinalna analgezija u porodu primjenjiva je u bolnicama koje nemaju osiguranu mogućnost izvođenja epiduralne analgezije ili u situacijama kad je predviđeno trajanje poroda unutar 2 sata. Analgezija nastupa unutar 2 - 3 minute i traje od 45 minuta do 2 sata te je superiornija od primjene parenteralnih opioida (Minty i sur., 2007; razina dokaza IV). Analgezija je omogućena davanjem lokalnoga

**Tablica 3.** Izbor lijekova za spravljanje epiduralne otopine.

Način primjene	Lokalni anestetici	Opioidi	Epinefrin
bolus	bupivakain 0,1 - 0,25% levobupivakain 0,1 - 0,25% lidokain 0,9 - 2%	fentanil 1,5 - 2 µg/ml sufentanil 0,2 - 0,3µg/ml	1 : 200 000 1 : 400 000
CEA/PCEA	bupivakain 0,05 - 0,125% levobupivakain 0,08 - 0,125%	fentanil 1,5 - 2 µg/ml sufentanil 0,2 - 0,3µg/ml	Ništa ili 1 : 200 000 1 : 400 000

anestetika s kratkodjelujućim opioidom. Najčešća je doza bupivakain 1,25 - 2,5 mg plus fentanil 15 - 25 µg ili sufentanil 1,5 - 3 µg.

#### Kombinirana spinalno-epiduralna analgezija (CSE)

Kombinirana spinalno-epiduralna tehnika slična je lumbalnoj epiduralnoj analgeziji osim što se prethodno u subarahnoidalni (spinalni/intratekalni) prostor daje kombinacija lokalnoga anestetika i opioida (bupivakain 1,25 - 2,5 mg + fentanil 15 - 20 µg ili sufentanil 1,5 - 3 µg). Nakon 30 minuta uključuje se infuzija epiduralne analgezije, kontinuirano (CEA) ili koju kontrolira roditelja (PCEA). Nuspojave se pojavljuju unutar 30 minuta od spinalne injekcije, a najčešća je fetalna bradikardija s incidencijom od 3,9 - 33% (Preston, 2007). U slučaju pojave bradikardije potrebna je nadoknada volumena, smještanje roditelja na bok i suplementacija kisikom. Ako je prisutan hipertonus maternice, treba primijeniti tokolitik nitroglicerina u dozi 100 µg iv. ili 400 µg u obliku spreja. Disfagija i respiracijska depresija roditelja rijetko su opisane komplikacije.

#### Epiduralna i spinalna anestezija za operacijsko dovršenje poroda

Spinalna anestezija najčešći je izbor anesteziologa u elektivnim i većini hitnih operacijskih dovršenja poroda (carski rez, CS). Zbog povećanoga intrabdominalnog tlaka i posljedičnoga širenja epiduralnih vena sužava se spinalni prostor, te se primjenjuju niže doze lokalnoga anestetika od standardnih za isti učinak.

Subarahnoidalno dajemo 10 - 12,5 mg hiperbarnoga 0,5% bupivakaina plus 25 µg fentanila. Prednost se daje G27 pencil point spinalnim iglama. Naginjanjem operacijskoga stola širi se blok do razine Th4 s obzirom na toplo i hladno (C vlakna). Hipotenziju možemo ublažiti adekvatnim *pre-loadom*, naginjanjem stola ulijevo za 15 - 30° i primjenom vazokonstriktora efedrina 10 mg ili fenilefrina 100µ. Dodatkom 0,2 ml 50% glukoze 1 mililitru izobarnoga bupivakaina dobija se 1,2 ml hiperbarnoga bupivakaina

u kojem je koncentracija glukoze 82,5 mg/ml. Koristiti isključivo hiperbarni bupivakain.

U slučaju konverzije epiduralne analgezije u epiduralnu anesteziju koristimo postojeći epiduralni kateter za primjenu lijekova uz uvjet njegova ispravnoga funkcioniranja i odobrenja opstetričara da početak operacije trpi odgodu od 30 - 45 minuta. Lijekovi su prikazani u Tablici 4.

Epinefrin, smanjujući sistemsku resorpciju lokalnoga anestetika, pojačava blok i identificira njegovu slučajnu intravaskularnu primjenu (porast pulsa za > 10/ min.).

Alkalinizacija bikarbonatima ubrzava nastup djelovanja bloka, osobito kod lidokaina.

Fentanil se može dati u količini od 50 µg, ali najčešće ne pojačava blok jer je maksimalni opioidni učinak postignut tijekom poroda u epiduralnoj analgeziji.

Količina od 20 ml primjenjuje se u postupnim dozama od 5 ml unutar 3 - 5 minuta i u slučaju primjene lidokaina omogućava nastup adekvatnoga bloka (Th4, toplo/hladno) unutar 15 - 20 minuta. Postupne doze mogu se primijeniti još u rađaoni s ciljem skraćivanja vremena nastupa bloka u operacijskoj sali.

#### Blokovi perifernih živaca u drugom porodnom dobu

Pudendalni i perinealni blok najčešće se primjenjuju kad je potrebno instrumentalno dovršenje vaginalnoga poroda. Pudendalni živci ne inerviraju perineum, stoga je ovaj blok potrebno nadopuniti perinealnim. U slučaju epiziotomije dovoljan je perinealni blok.

Maksimalne doze lokalnih anestetika koje se mogu primijeniti unutar 1,5 - 2 sata jesu za lidokain 5 mg/kg bez epinefrina odnosno 7 mg/kg s epinefrinom te za bupivakain 2,5 mg/kg bez obzira na primjenu epinefrina.

### 3.5. Smjernice za liječenje akutne boli opečenih bolesnika

Akutna bol u opečenih bolesnika klasificira se kao noci-cepcijska i/ili neuropatska bol izrazito snažnoga intenzi-

**Tablica 4.** Lijekovi i doze za konverziju epiduralne analgezije u anesteziju.

Lokalni anestetik	8,4% NaHCO <sub>3</sub>	Epinefrin 1 : 1000
20 ml 0,5% bupivakaina ili levobupivakaina		
8 ml 0,5% bupivakaina + 10 ml 2% lidokaina	2 ml	0,1 ml
18 ml 2% lidokaina	2 ml	0,1 ml

teta. Bol može biti trajna, intermitentna ili proceduralna (vezana uz procedure liječenja i njege bolesnika). Rana, agresivna te u nastavku kontinuirano dostatna analgetska terapija bitna je u prevenciji nastanka kronične boli i PTSP-a.

Duboke opekline dovode do oštećenja i uništenja živčanih okončina, mijenjaju karakter boli u neuropatsku bol, što nalaže primjenu koanalgetske terapije (Viggiano i sur., 1998; razina dokaza II, Cuignet i sur., 2007; razina dokaza III-3). Hlađenje, pokrivanje i prevoj opečenih površina smanjuje bol na mjestu opekline (Davis, 1982; Gallager, 2000).

### 3.5.1. Farmakološko liječenje

Strategija farmakološkoga liječenja opeklinske boli nalaže evaluaciju i odvojeno liječenje dviju osnovnih komponenti, pozadinske trajne i proceduralne intermitentne. Lijekove je neophodno propisivati regularno na sat uz obvezan analgetik po potrebi za probijajuću bol. Neophodna je individualizacija doze i trajna titracija. Uvijek kada je to moguće preporuča se analgetik primijeniti peroralno jer pražnjenje želuca i apsorpcija lijekova ostaju nepromijenjeni (Hu i sur., 1993; razina dokaza III-2). Neophodno je nadzirati anksioznost i depresiju te u terapiju uvesti anksiolitike i/ili antidepresive uz moguće psihološke intervencije kao komplementarne metode.

Opioidi su zlatni standard u liječenju opeklinske boli, no neophodne su vrlo visoke doze (Linneman i sur., 2000; razina dokaza IV), što može izazvati duboku sedaciju i respiracijsku depresiju. PCA morfin učinkovit je, a zbog nepromijenjene farmakokinetike, dozu opioida u opečenih bolesnika ne treba prilagođavati (Perreault i sur., 2001). Kratkodjelujući fentanil i alfentanil primijenjeni PCA pumpom ili kao trajna infuzija uspješno kontroliraju proceduralnu bol (Prakash i sur., 2004; razina dokaza II). Primjena oralnoga transmukoznog fentanila, oralna primjena oksikodona i hidromorfona ima zadovoljavajući analgetski učinak i sličan profil nuspojava u suzbijanju proceduralne boli (Sharar i sur., 1998; razina dokaza II). Uz navedene lijekove u liječenju proceduralne boli primjenjuju se i ketamin te infuzija lidokaina (Jonsson i sur., 1991; razina dokaza IV). PCA primjena ketamina i midazolama osigurava učinkovitu analgeziju te zadovoljavajuću sedaciju uz dobru podnošljivost tijekom previjanja opeklina (Mac Pherson i sur., 2008; razina dokaza IV).

Uz opioidnu terapiju zbog različitoga mehanizma djelovanja poštujući multimodalni pristup neophodno je razmotriti primjenu neopioidnih lijekova NSAR-a i paracetamola.

Učinkovitom se pokazala primjena ketamina uz opioidnu terapiju (Ilkjaer i sur., 1996) te klonidina (Viggiano i sur., 1998; razina dokaza II).

U istraživanjima manjega broja bolesnika dokazano je učinkovito ublažavanje boli te manja potrošnja opioida uz primjenu gabapentina (Cuignet i sur., 2007; razina dokaza III-3, Gray i sur., 2008; razina dokaza IV).

Tijekom dugotrajnoga liječenja u fazi rehabilitacije i stabilne dnevne doze analgetika može se razmotriti konverzija parenteralno ili peroralno primijenjenih analgetika u transdermalne naljepke.

### 3.6. Smjernice za liječenje akutne boli u djece

Akutna bol u djece pojavljuje se tijekom mnogih upalnih bolesti, trauma, bolnih dijagnostičkih i terapijskih postupaka, operacijskih zahvata.

Nocicepcijski putevi mogu biti senzitivizirani bolnim podražajem u ranom životu, što se vidi iz smanjenja praga za bol pri ponavljanim ubodima uzorkovanja krvi iz pete novorođenčeta (Fitzgerald i sur., 1988; razina dokaza IV) kao i poslije abdominalnih operacija (Andrews i Fitzgerald, 2002; razina dokaza IV).

U kliničkim studijama neonatalna kirurgija i intenzivno liječenje povezuju se s promjenama u ponašanju vezanim s boli (Grunau i sur., 2006; razina dokaza IV), s pojačanim odgovorom na bol (Taddio i Katz, 2005; razina dokaza III-2), s pojačanom potrebom za analgezijom u sljedećem operacijskom zahvatu (Peters, Koot, de Boer i sur., 2003; razina dokaza III-2) i dugotrajnim promjenama u senzornom procesuiranju (Hermann i sur., 2006; razina dokaza III-2).

Analgezija može modulirati dugotrajne efekte (Taddio i sur., 1995; Peters, Koot, de Boer i sur., 2003; razina dokaza III-2). Potrebna su daljnja istraživanja odgovarajućega i efektivnoga modaliteta analgezije u ranom djetinjstvu.

Uvođenje pisanih smjernica i algoritama liječenja boli poboljšalo je i procjenu i liječenje boli novorođenčadi i starije djece (Falanga i sur., 2006; razina dokaza IV).

Skale procjene boli moraju odgovarati dobi i kognitivnom razvoju djeteta. U preverbalnoj fazi razvoja djeteta intenzitet boli procjenjuje se praćenjem promjena ponašanja i fiziološkim pokazateljima boli.

Za procjenu boli djece starije od godinu dana preporučaju se skale FLACC, CHEOPS za proceduralnu bol, FLACC za poslijeoperacijsku bol te COMFORT za intenzivnu njeegu (Mc Grath i sur., 2008; razina dokaza I, von Baeyer, Spagrud 2007; razina dokaza I). Za procjenu akutne boli u djece starije od 3 godine ispitana je valjanost i pouzdanost sljedećih skala: FACES, revidirana Faces skala, autora Wong-Baker te Oucher VAS skala (vizualno-analogni skala) (Stinson i sur., 2006; razina dokaza I, Mc Grath i sur., 2008; razina dokaza I).

U tijeku liječenja djece česta je proceduralna bol koja je velik izvor stresa za dijete, roditelje i medicinsko osoblje (Ljungman i sur., 1996; razina dokaza IV, Gale i sur., 2004; razina dokaza III-2).

Proceduralna bol u novorođenčeta javlja se prilikom uzimanja uzoraka krvi i postavljanja intravenske kanile, a topikalna anestezija lokalnim anestetima smanjuje fiziološke pokazatelje boli i promjene u ponašanju (Taddio i sur., 1998; razina dokaza I). Šećerna otopina i dojenje smanjuju bol od venepunkcije (Stevens i sur., 2004; razina dokaza I, Shah i sur., 2006; razina dokaza I).\*

\*Iako se preporuča primjena šećerne otopine za analgeziju novorođenčeta pri bolnim zahvatima (razina dokaza I), autori hrvatskih smjernica smatraju da treba primijeniti analgetik ovisno o stanju djeteta i tipu zahvata.

Za lumbalnu punkciju, EMLA krema (eutektična mješavina lidokaina i prilokaina) smanjuje fiziološki odgovor na punkciju u nedonoščadi i novorođenčadi (Kaur i sur., 2003; razina dokaza II).

Za kateterizaciju mokraćnoga mjehura 2% lidokainski gel instilirani u uretru smanjuje bol (Kozer i sur., 2006; razina dokaza II). Kombinacija dušičnog oksidula (N<sub>2</sub>O) i topikalne EMLA kreme za iv. kanulaciju bolja je od pojedine metode (Hee i sur., 2003; Ekborn i sur., 2005; razina dokaza III-2).

Nefarmakološke metode, kao distrakcija i kombinirane kognitivno-bihevioralne intervencije, smanjuju bol i distres djece i adolescenata (Uman i sur., 2005; razina dokaza I).

Preporučene su maksimalne oralne i rektalne doze paracetamola: 25mg/kg/dan za 30 tjedana postkonceptijske starosti, 45 mg/kg/dan u 34. tjednu, 60 mg/kg/dan u ter-

minske novorođenčadi i 90 mg/kg/dan u djece između 6 mjeseci i 12 godina, koje se mogu primjenjivati tijekom 2 do 3 dana (Anderson i sur., 2002; razina dokaza III-3). Rektalna primjena paracetamola praćena je sporijom i nepouzdanom apsorpcijom, te je potrebna veća početna doza od 40 mg/kg za postizanje terapijske koncentracije u plazmi (Anderson i sur., 1996, Howard, Patel 2003; razina dokaza II). Intravenski je pripravak pouzdaniji, s manje farmakokinetičke varijabilnosti te ima brži nastup djelovanja (Capici i sur., 2008; razina dokaza II).

Nesteroidni protuupalni lijekovi istraživani su u svim dobnim skupinama uključujući i dojenčad (Eustace, O'Hare 2007; razina dokaza IV). Kombinacija paracetamola i NSAR-a pojačava analgeziju i smanjuje potrebu za dodatnom analgezijom poslije adenotomije (Viitanen i sur., 2003; razina dokaza II), tonziloadenotomije (Pickering i sur., 2003; razina dokaza II), operacije ingvinalne hernije (Riad, Moussa 2007; razina dokaza II) te poslije ortopedске kirurgije (Hiller i sur., 2006; razina dokaza II). U velikoj skupini djece s febrilnim bolestima, rizik nuspojava kratkotrajne uporabe ibuprofena nizak je, sličan uporabi paracetamola (Lesko, Mitchell, 1999; razina dokaza II).

U novorođenčadi, dojenčadi i djece do tri godine, dob je najvažniji faktor koji utječe na potrebe za morfinom i na plazma koncentraciju morfina (Bouwmeester, van der Anker i sur., 2003; razina dokaza II).

Fentanil se i u djece upotrebljava različitim putovima primjene, uključujući iv. infuziju i PCA (Antila i sur., 2006; razina dokaza II, Butkovic i sur., 2007; razina dokaza III-1), intratekalno i epiduralno.

Kodein je slab opioid i za analgetsko djelovanje potrebna je pretvorba u morfin enzimom CYP2D6. Srednji ili slab metabolizatori, kao što je 46% tonzilektomiran djece u Velikoj Britaniji (Williams i sur., 2002), imaju smanjen ili minimalan efekt kodeina, dok ultra metabolizatori mogu biti sedirani i imati respiracijsku depresiju (Kircheneier i sur., 2007; razina dokaza III-3). Prednosti su kodeina manje respiracijske depresije, mučnine i povraćanja u usporedbi s morfinom (Williams i sur., 2002; razina dokaza II). PCA (engl. *patient controlled analgesia*) analgezija je kojom upravlja sam bolesnik, omogućava učinkovitije doziranje lijeka, intravenskom primjenom malih količina lijeka u čestim intervalima, uz kontinuiranu bazalnu infuziju analgetika. Bolus od 20 mcg/kg morfina poboljšava skorove boli pri pokretima kad se uspoređi s 10 mcg/kg



(Doyle, Mottart i sur., 2006; razina dokaza II). Mučnina i povraćanje javljaju se u 30 - 40% djece s morfin PCA-om i smanjuju se profilaktičkom primjenom antiemetika (Carr i sur., 2009; razina dokaza II).

Periferni blokovi živaca u djece efikasni su i sigurni za proceduralnu, perioperacijsku bol i bol izazvanu ozljedama (Giaufre i sur., 1996; razina dokaza IV). Primjena ultrazvuka poboljšava preciznost, uspješnost i kvalitetu bloka te smanjuje volumen potrebnoga lokalnog anestetika (Willschke i sur., 2005; razina dokaza IV; Weintraud i sur., 2008; razina dokaza IV). Uporaba perifernih nervnih katetera i pleksus tehnika sve je više u porastu i u djece (Ganesh i sur., 2004; razina dokaza IV). Tako kontinuirani poplitealni blok s 0,2% ropivakainom za operacije na stopalu daje istu kvalitetu analgezije uz manje nuspojava kao i kontinuirana epiduralna infuzija (Dadure i sur., 2006; razina dokaza II). Aksilarni blok brahijalnoga pleksusa daje odgovarajuću analgeziju za operacije na podlaktici i šaci u 75% do 94% slučajeva (Fisher i sur., 2005; razina dokaza IV).

U dječjoj je dobi kaudalni blok najčešći oblik epiduralne analgezije za operacijske zahvate ispod razine pupka (Howard i sur., 2008). Uspješnost je bloka visoka, posebice u djece mlađe od sedam godina s niskom incidencijom ozbiljnih komplikacija (Royal College of Anaesthetists, 2009; razina dokaza IV). Kaudalni bupivakain, levobupivakain i ropivakain imaju slično vrijeme nastanka bloka i razinu poslijeoperacijske analgezije (Ivani i sur., 2005; razina dokaza II, Ingelmo i sur., 2006; razina dokaza II). Dodatak adrenalina bupivakainu ima minimalni efekt na trajanje analgezije, posebice u starije djece (Ansermino, 2003; razina dokaza I). Opioidi kao adjuvansi prolongiraju analgeziju uz česte nuspojave, koje su ovisne o dozi (Cesur i sur., 2007; razina dokaza II). Dodatak klonidina 1 - 2 mcg/kg u kaudalnom bloku produžuje analgeziju (Ansermino i sur., 2003; razina dokaza I).

Kontinuirana epiduralna infuzija bupivakaina efektivna je i sigurna u djece (Llewellyn i Moriarty, 2007; razina dokaza IV) i daje istu kvalitetu analgezije kao sistemski opioidi. Epiduralna infuzija ropivakaina sigurna je u novorođenčadi i djece (Bosenberg i sur., 2005; razina dokaza IV; Berde i sur., 2008; razina dokaza IV). Perioperacijska regionalna analgezija modificira stresni odgovor djeteta na operacijski zahvat (Humpreys i sur., 2005; razina dokaza II). Supresija stresnoga odgovora može zahtijevati ekstenzivni blok, te je potrebno procijeniti rizik više nuspojava i toksiciteta prema potencijalnoj dobrobiti (Wolf

i sur., 1998; razina dokaza II). Akcidentalna intravaskularna primjena lokalnoga anestetika i dalje je najopasnija komplikacija kaudalnoga bloka i epiduralne analgezije. Kako je sakrum hrskavičan tijekom dojenačkoga perioda, postoji veći rizik od primjene lokalnoga anestetika u vaskularizirani medularni prostor sakruma (Veyckemans i sur., 1992; razina dokaza IV).

Pri spinalnoj anesteziji za urološke operacijske zahvate na donjem abdomenu u djece, dodatak fentanila lokalnom anestetiku u dozi od 1 mcg/kg intratekalno produžuje trajanje analgezije (Batra i sur., 2008; razina dokaza II).

### Cirkumcizija

Dorzalni penilni blok daje sličnu analgeziju kao kaudalni blok (Cyna i Middleton, 2008; razina dokaza I). Kaudalni blok smanjuje potrebu za dodatnom analgezijom u usporedbi s parenteralnom analgezijom (Allan i sur., 2003; razina dokaza I).

### Ingvinalni zahvati

Infiltracija rane, ilioingvinalni/iliohipogastrični blok i kaudalna analgezija daju sličan nivo analgezije (Splinter i sur., 1995; razina dokaza II). Ilioingvinalni je blok siguran, no UZ pojačava efikasnost (Weintraud i sur., 2008; razina dokaza IV)

Kod tonzilektomije, topikalna aplikacija ili infiltracija lokalnim anestetikom umjereno smanjuju bol (Saravanappa, 2008; razina dokaza I). Peritonzilarna infiltracija ketaminom 0,5 mg/kg smanjuje bol od tonzilektomije (Honnarmand i sur., 2008; razina dokaza II).

## 3.7. Liječenje akutne boli u starijih

Učinak starenja na neurobiologiju nocicepcije te funkcionalne konzekvence tih promjena značajno moduliraju percepciju akutne boli starijih (Cole i sur., 2008).

Najčešći uzroci akutne boli kod starijih uključuju:

- akutne egzacerbacije mišićno-koštanih bolova (osobito zglobova)
- osteoporotične prijelome kralješnice
- traumatske ozljede zbog pada
- rak
- bolove zbog ishemične bolesti srca
- periferne vaskularne bolesti

- herpes zoster
- akutnu poslijeoperacijsku bol

Najvažnije prepreke u učinkovitoj kontroli boli kod starijih:

- poteškoće u ocjeni boli povezane sa smanjenim kognitivnim sposobnostima (Farrell i sur., 1996)
- veća incidencija koegzistirajućih bolesti i moguće interakcije zbog upotrebe drugih lijekova
- strah od nuspojava
- općenito strah od propisivanja lijekova starijima
- pogrešno uvjerenje da stariji bolje toleriraju bol, prag za bol se povećava s godinama (Gibson, 2003; razina dokaza I)

### 3.7.1. Procjena boli

Najpouzdaniji pokazatelj intenziteta boli bolesnikov je dnevnik boli. Kod starije populacije zbog čestih kognitivnih disfunkcija može doći do podcjenjivanja ili umanjivanja kao i nepreciznoga opisa karaktera boli. Najteži je oblik kognitivnoga oštećenja delirij koji se često javlja tijekom neke bolesti ili u poslijeoperacijskom periodu. Rizični čimbenici: starija životna dob, infekcija, hipoksemija, anemija, elektrolitni disbalans, lijekovi (opioidi, benzodijazepini, antiholinergici) i nekontrolirana bol (Farrell i sur., 1996; Herr i sur., 2006; Benedetti i sur., 2006; razina dokaza III-2; Greene i sur., 2009; razina dokaza III; Newman i sur., 2007; razina dokaza I; Rudolph i sur., 2008; razina dokaza III).

Skale za procjenu boli

Najčešće se koristi numerička skala, vizualno-analogni skala te različite opisne skale, osobito za bolesnike bez mogućnosti adekvatne verbalne komunikacije. Najčešće se koristi jednostavna opisna skala koja klasificira bol: nema boli, blaga bol, srednje jaka bol i jaka bol (Herr i sur., 2004; razina dokaza III-2; Gagliese i sur., 2005; razina dokaza III-2; Pesonen i sur., 2008; razina dokaza III-1; Pesonen i sur., 2009; razina dokaza III-2).

### 3.7.2. Farmakokinetičke i farmakodinamske promjene

Farmakokinetičke i farmakodinamske promjene u starijih zahtijevaju prilagodbu u doziranju lijekova sukladno fiziološkim i patofiziološkim promjenama.

### 3.7.3. Liječenje akutne boli u starijih

Multimodalni je pristup *conditio sine qua non* u liječenju starije populacije jer se na taj način može postići maksimalno smanjenje boli uz minimalne nuspojave. Treba koristiti kombinaciju analgetika, regionalnih tehnika i nefarmakološkoga liječenja.

Farmakološko liječenje

- Paracetamol – koristi se u liječenju blage do umjerenne boli (osim u onih kod kojih postoje kontraindikacije). Propisuje se u pravilnim vremenskim intervalima u maksimalnoj dnevnoj dozi (4 x 1g) (Divoll i sur., 1982).
- NSAIL – stariji bolesnici pri korištenju tih lijekova češće će imati gastrointestinalne i bubrežne nuspojave zbog čega je potreban poseban oprez kod bolesnika koji imaju različit stupanj bubrežnih oštećenja, cirozu jetre, srčanu dekompenzaciju te koriste diuretike ili antihipertenzive. Potrebno je paziti na interakciju s varfarinom, heparinom te drugim potencijalno nefrotoksičnim lijekovima. U tim se slučajevima NSA-IL treba ili potpuno izbjegavati ili koristiti kratko vrijeme s inhibitorima protonske pumpe. Selektivni COX2 inhibitori imaju manje gastrointestinalne nuspojave, ali ne i renalne. COX2 inhibitori kontraindicirani su kod bolesnika koji boluju od kardiovaskularnih bolesti ili poznatih rizičnih čimbenika za kardiovaskularnu bolest (Pilotto i sur., 2003; Peura, 2004; Juhlin i sur., 2005. Koppert i sur., 2006; razina dokaza II).
- Opioidi – stariji bolesnici značajno su osjetljiviji na opioide i pri tome postoje velike individualne razlike u djelovanju i nuspojavama, pa ih je potrebno vrlo pažljivo titrirati. Smanjena bubrežna funkcija može dovesti do kumulacije aktivnih metabolita opioida koji mogu uzrokovati ekscitiranost CNS-a (osobito metaboliti petidina). Kod tramadola treba zbog produženoga  $t_{1/2}$  smanjiti doze ili prolongirati razmak između doza. Česte su pojave mučnina i povraćanje te konstipacija kada je potrebno koadministriranje laksativa (Macintyre i Jarvis, 1996; razina dokaza IV; Woodhouse i Mather, 1997; razina dokaza IV; Gagliese i sur., 2000; razina dokaza IV; Upton i sur., 2006; Macintyre i Upton, 2008; Barkin i sur., 2005; Narayanaswamy i sur., 2006).
- Triciklički antidepresivi i antikonvulzivi – ta skupina lijekova osobito je učinkovita u liječenju neuropatske boli, ali kod starijih pacijenata dovodi do izrazitih ne-

**Tablica 1.** Farmakokinetičke i farmakodinamske promjene (Macintyre i Upton, 2008)

FIZIOLOŠKE PROMJENE U STARIJIH	FARMAKOKINETSKI REZULTATI	PRILAGODBA POTREBA ZAHTJEVA ZA LIJEKOVIMA
<b>KARDIOVASKULARNI SUSTAV</b>		
minutni volumen srca ↓0-20%	↑ „koncentracijski pik“ nakon bolus doze	manja početna doza i sporije injiciranje
<b>JETRENI</b>		
smanjena masa jetre  apsolutno smanjenje u krvnom protoku jetre za 20 - 40%  veliko ograničenje funkcije hepatocelularnih enzima	↓izlučivanje protokom limitiranih lijekova	↓doza održavanja
<b>BUBREŽNE</b>		
bubrežna masa, ponajviše kortikalna, ↓oko 30% u osmoj dekadi života  protok krvi i plazme ↓10% po dekadi  glomerularna filtracija ↓30 - 50%  klirens kreatinina ↓50 - 70%  ↓tubularna funkcija  ↓nivo renina i aldosterona u plazmi	↓izlučivanje lijekova koji se izlučuju bubrezima  ↓izlučivanje nekih lijekova i metabolita	↓doza održavanja      rizik od hiperkalemije
<b>SREDIŠNJI ŽIVČANI SUSTAV</b>		
moždana masa ↓20% nakon osme dekade života,  volumen cerebrospinalnoga likvora ↑10%  cerebralni protok krvi ↓20% autoregulacijskom zaštitom  koncentracijski odgovor	↓distribucija u CNS-u    ↑odgovor na opioide	nema promjena u dozi    pažljiva titracija do djelotvornosti
sastav tjelesne tekućine  ukupna tjelesna voda ↓10%  tjelesna mast ↑10 - 50%  plazmatski albumini ↓20%	↓volumen distribucije za vodotopive lijekove  ↑volumen distribucije za lijekove topive u mastima  ↑slobodna frakcija protein-vezanih lijekova	↓doza lijeka

željenih nuspojava kao sedacije i konfuzije. Potrebno ih je pažljivo titrirati, početi s vrlo niskim dozama i postupno povećavati do učinkovitosti ili neprihvatljivih nuspojava. Amitriptilin titrirati od 10 mg jedan puta dnevno do maksimalnih 50 mg (osim u slučaju kontraindikacija). Gabapentin započeti sa 100 mg dnevno i kroz nekoliko tjedana postupno povećavati do najčešće 2400 mg. Pregabalin započeti sa 75 mg jedan puta dnevno te postupno povećavati dozu na 2 x 75 mg, a zatim 2 x 150 mg. Dozu osobito brižno treba prilagoditi kod smanjenja bubrežne funkcije (Ahmad i Goucke, 2002; Argoff, 2005; McGeeney, 2009.)

- Analgezija koju kontroliraju bolesnici (PCA) – osobito učinkovita metoda liječenja boli i kod starijih, ali se ne može koristiti s težim kognitivnim oštećenjem ili demencijom (Gagliese i sur., 2000; Mann i sur., 2000; Mann i sur., 2003; Gagliese i sur., 2000; razina dokaza III-2; Keita i sur., 2003; razina dokaza II).
- Regionalna anestezija – neuroaksijalna blokada sa spinalnom ili epiduralnom primjenom lokalnih anestetika, opioida i drugih lijekova osobito je učinkovita, kao i selektivni živčani blokovi kod starijih posebno u perioperacijskom periodu. Lokalni anestetici imaju nisku incidenciju nuspojava i mogu smanjiti dozu opioida. Potrebna je pozornost kod bolesnika koji koriste antikoagulantne lijekove (Mann i sur., 2000; razina dokaza II; Foss i sur., 2005; razina dokaza II; Schmidt i sur., 2005; razina dokaza III-3; Jakobsen i sur., 2009; razina dokaza III-3; Lagunilla i sur., 2006; razina dokaza II; Barrington i sur., 2005; razina dokaza II; Li i sur., 2006; razina dokaza III-1).
- Nefarmakološko liječenje – metode fizikalne terapije i rehabilitacije, osobito TENS, akupunktura, primjena topline, hladnoće, UZV i magnetoterapija uspješno otklanjaju osobito akutnu mišićno-koštanu bol i korisno su komplementarno liječenje kod starijih bolesnika.

#### 3.7.4. Završne preporuke

- procjena kognitivnih sposobnosti
- procjena boli i individualni pristup (razina dokaza III-2)
- potreban je naročit oprez u procjeni komorbiditeta i interakcija lijekova (bolest srca, bubrežna bolest te bolesti jetre)

- multimodalni pristup
- izbjegavati NSAIL i COX2 inhibitore ako je moguće (razina dokaza IV)
- pažljivo titrirati opioide – stariji bolesnici zahtijevaju manje doze (razina dokaza IV)
- preferirati regionalne tehnike (razina dokaza II)
- razmotriti PCA analgeziju (razina dokaza II)
- koristiti adjuvantne lijekove, tricikličke antidepresive i antikovalzive osobito za neuropatsku bol
- nefarmakološko liječenje

### 3.8. Opioid-tolerantni bolesnici i bolesnici s adiksijskim poremećajem

Upotreba termina adikcije, tolerancije i fizičke ovisnosti preporučili su The American Academy of Pain Medicine, The American Pain Society i The American Society of Addiction Medicine (AAPM i sur., 2001).

#### 3.8.1. Opioidno tolerantni bolesnici

Opioidna tolerancija (farmakološka) predvidivo je fiziološko smanjenje učinka lijeka kroz vrijeme, zbog čega je potrebno progresivno povećanje količine, doze lijeka da se postigne isti željeni terapijski učinak.

Tolerancija se može javiti prema željenim (analgezija) i neželjenim (euforija, opioidna sedacija, mučnina, konstipacija) učincima lijeka.

Fizička ovisnost fiziološka je adaptacija na lijek koja se javlja kod nagloga prekida uzimanja lijeka, reverzije njegova djelovanja ili nagle redukcije doze. To dovodi do sindroma sustezanja, a on se može prekinuti davanjem istoga ili sličnoga lijeka.

Adikcija je oboljenje karakterizirano nenormalnim traženjem lijeka, droge, i maladaptivnim ponašanjem koje može uključiti žudnju i prisilnu upotrebu lijeka s gubitkom kontrole nad njegovom prekomjernom primjenom, usprkos riziku nastanka fizičkoga, socijalnoga i psihološkoga oštećenja. Suprotno toleranciji i fizikalnoj ovisnosti, adikcija nije predvidiv učinak lijeka.

Pseudoadiksijsko ponašanje može izgledati kao neumjerno traženje lijeka, ali je rezultat neučinkovitoga liječenja boli i povlači se kada je kontrola boli učinkovita.

Opioidna tolerancija (OT) i opioidna hiperalgezija (OIH) mogu uzrokovati povećanje boli kod bolesnika koji su na

dugotrajnoj terapiji opioidima (Angst i Clark, 2006; Chang i sur., 2007). Moguće je da se različiti opioidi razlikuju po sposobnosti indukcije OT-a i OIH-a.

Značajke OIH-a kojima se on razlikuje od postojeće boli uključuju:

- intenzitet boli može biti veći od intenziteta postojeće boli
- distribucija boli može biti šira, više difuzna
- kvantitativni senzorni test može pokazati promjene u granici boli i tolerabilnosti.

Ako se kliničari susreću s neučinkovitim liječenjem boli zbog pojave OIH-a, redukcija u dozi opioida može biti od pomoći, a ako je u pitanju tolerancija na opioide, povećanje doze može biti učinkovito. (Mao, 2008).

Postoje prikazi slučajeva kod kojih je redukcija u dozi opioida kod bolesnika s kroničnom malignom i nemalignom boli na opioidnoj terapiji dovela do učinkovitoga liječenja boli (Angst i Clark, 2006; Chang i sur., 2007).

Ako se kod bolesnika koji uzima opioidnu terapiju (zakonito ili nezakonito) razvitkom nove tkivne ozljede koja rezultira nastankom akutne boli razvije početna neučinkovitost opioidne analgezije, potrebno je sljedeće:

- detaljna evaluacija bolesnika
- isključenje drugih razloga povećanja boli i povećanih opioidnih potreba: akutne neuropatske boli, boli zbog postoperativnih komplikacija, velikoga psihološkog distresa i sličnoga (Macintyre i Schug, 2007)
- pokušaj povišenja doze opioidnoga analgetika (Chang i sur., 2007), smanjenje jačine boli sugerira neučinkovitu analgeziju zbog razvoja OT-a
- pogoršanje jačine boli povećanjem doze opioidnoga analgetika sugerirat će razvoj OIH-a (Chang i sur., 2007).

U kirurškim i drugim akutnim bolnim stanjima mogu se susresti tri grupe OT bolesnika i bolesnika s OIH-om:

- bolesnici s kroničnom malignom ili nemalignom boli na terapiji opioidima, od kojih neki mogu pokazivati značajke opioidne adikcije
- bolesnici koji imaju ovisnost o opioidima ili zbog nedopuštene upotrebe opioida ili jer se nalaze u programu liječenja opioidima
- bolesnici koji su razvili akutni OT ili OIH zbog peroperativnoga primanja opioida, osobito kod primanja opioida visoke potencije.

Prepoznavanje prisutnosti OT-a ili OIH-a nije moguće ako anamneza bolesnika nije dostupna ili precizna. Uvijek kada bolesnik zahtijeva više od očekivane doze opioida, OT i OIH moraju biti isključeni.

Za liječenje akutne boli bolesnika koji su na dugotrajnoj opioidnoj terapiji za malignu ili nemalignu bol dokazi za najprikladniji način terapije izrazito su limitirani i počivaju primarno na seriji slučajeva, mišljenu eksperata ili osobnim iskustvima (Carroll i sur., 2004; Mitra i Sinatra, 2004; Kopf i sur., 2005; Peng i sur., 2005; Basu i sur., 2007; Ludlow i sur., 2007; Macintyre i Schug, 2007; Roberts, 2008).

Terapijski se kod liječenja akutne boli tih bolesnika treba usmjeriti na sljedeće:

- postizanje učinkovite analgezije
- upotrebu strategija kojima se može ublažiti OT ili OIH
- prevenciju sustezanja
- uspostavu uske suradnje s drugim kliničarima radi planiranoga otpusta ovih bolesnika.

Opiodne potrebe značajnije su kod opioid-tolerantnih u odnosu na opioid-naivne bolesnike, a interpretacija varijacija u potrebnoj je dozi veća.

Karakteristike su OT bolesnika nakon kirurškoga zahvata:

- OT bolesnici upotrebljavaju analgeziju vođenu od strane bolesnika (PCA) (Rapp i sur., 1995; razina dokaza III-2) ili epiduralnu analgeziju (de Leon-Casasola i sur., 1993; razina dokaza III-2) oko tri puta veće doze nego opioidno naivni bolesnici
- OT bolesnici s kroničnom boli također imaju viši skor boli nakon operativnoga zahvata, a bol se povlači sporije nego kod opioidno naivnih bolesnika (Chapman i sur., 2009; razina dokaza III-2)
- opioidno tolerantni bolesnici imaju viši skor boli u mirovanju i aktivnosti i ostaju pod nadzorom akutnoga servisa za bol značajno duže od drugih bolesnika (Rapp i sur., 1995; razina dokaza III-2)
- usporedba OT bolesnika s malignom boli i OT bolesnika s nemalignom boli pokazuje da prvi imaju viši skor boli (aktivnost i mirovanje) i dulje trebaju nadzor akutnoga servisa za bol, ali nema razlike u potrošnji opioida (Rapp i sur., 1995; razina dokaza III-2)



- incidencija opioidom izazvane mučnine i povraćanja niža je kod OT bolesnika, dok je rizik ekscitativne sedacije/respiratorne depresije viši (Rapp i sur., 1995; razina dokaza III-2)
- intravenska analgezija vođena od strane bolesnika uobičajni je modalitet za suzbijanje boli kod OT bolesnika, uključujući i one s adikcijom, pod pretpostavkom da su intenzitet boli i potrošnja opioida pažljivo monitorirani; potrebne su veće bolus doze (Mittra i Sinatra, 2004; Macintyre i Schug, 2007)
- početna propisana doza opioida i naredne doze trebaju biti titrirane do zadovoljavajućeg učinka za svakoga pojedinog bolesnika
- neurooaksijalni opioidi mogu također biti učinkoviti kod OT bolesnika, mogu biti potrebne više doze i možda neće rezultirati povećanjem nastanka nuspojava (de Leon-Casasola i sur., 1993; razina dokaza III-2)
- učinkovita analgezija upotrebom intratekalnoga ili epiduralnoga opioida nužno ne mora prevenirati simptome sustezanja opioida (Carroll i sur., 2004).
- Nema analgetske koristi ukoliko se nalokson dodaje PCA morfin otopini (Sartain i Barry, 1999; razina dokaza II; Cepeda i sur., 2002; razina dokaza II; Cepeda i sur., 2004; razina dokaza II) u ultra malim dozama, ali ni u višim dozama. Smanjena je incidencija mučnine i povraćanja (Cepeda i sur., 2004; razina dokaza II).
- Upotreba formulacije koja kombinira oksikodon i ultra niske doze naltreksona u istoj tableti kod bolesnika s kroničnom boli preko 3 mjeseca, u usporedbi s oksikodonom samim, pokazuje da ta kombinacija ima isti analgetski učinak, ali sa značajno manjom dozom. Učestalost je konstipacije, sedacije, svrbeža i fizikalne ovisnosti niža (Webster i sur., 2006; razina dokaza II).

## 2. Opioidna rotacija

- Opioidna se rotacija (upotreba opioida različitoga od onog kod primitka) upotrebljava u terapiji kronične maligne i nemaligne boli kada opioid zamijenjen drugim opioidom može poboljšati analgeziju i reducirati nuspojave (Quigley, 2004; Mercadante i Arcuri, 2005; Angst i Clark, 2006).
- Opioidna rotacija može se koristiti u akutnim bolnim stanjima (Hadi i sur., 2006).
- Koncept se bazira na osnovi da različiti opioidi ne djeluju u istom stupnju na različite podtipove opioidnih receptora te da se drugačije metaboliziraju (Jage, 2005; Mittra, 2008) i da se stupanj OIH-a i OT-a pojavljuje varirajući između opioida.

## 3. Drugi adjuvantni lijekovi

- U eksperimentalnim stanjima upotrebom intradermalne električne bolne stimulacije, parekoksib dan prije infuzije remifentanila, ali ne i za vrijeme, pokazuje modulaciju hiperalgezije koja se javlja poslije sustezanja remifentanila (Troster i sur., 2006; razina dokaza II).
- Intratekalni gabapentin također pokazuje smanjenje opioidne tolerancije kod štakora (Lin i sur., 2005), ali nema podataka o humanim studijama.

Sustezanje (engl. *withdrawal*) opioida karakterizirano je ekscitacijom i autonomnim simptomima koji uključuju abdominalne grčeve, bolove u mišićima, nesanicu, anksioznost, disforiju, nemir, mučninu, povraćanje, diareju,

## Strategije koje mogu umanjiti OT i OIH

### 1. Upotreba NMDA ili opioid–receptor antagonista

- NMDA receptor antagonisti smanjuju razvoj OT-a (Shimoyama i sur., 1996; Laulin i sur., 2002) i OIH-a (Laulin i sur., 2002; Haugan i sur., 2008) kod gladavaca.
- Upotreba remifentanila kod zdravih dobrovoljaca s induciranom mehaničkom hiperalgezijom pogoršava ju u korelaciji s dozom. Koadministracija ketamina ukida učinak remifentanila (Angst i Clark, 2006).
- Kod bolesnika koji uzimaju opioide na dugotrajnoj osnovi, davanje ketamina pokazalo je poboljšano liječenje boli i redukciju potrošnje opioida. (Eilers i sur., 2001; Sator-Katzenschlager i sur., 2001; Mittra, 2008).
- Nakon spinalne fuzije kod OT bolesnika, upotreba kontinuirane infuzije ketamina rezultirala je značajno manjom jačinom boli, ali nije reducirala PCA potrošnju opioida (Urban i sur., 2008; razina dokaza II).
- Kliničke studije koje su koncentrirane na zajednički učinak naloksona i opioda danih akutno, imaju konfliktne rezultate, smanjuju postoperativnu bol i reduciraju opioidne potrebe (Angst i Clark, 2006; Sloan i Hamann, 2006).

rinoreju, kihanje, zijevanje, suzenje očiju, i piloerekciju (Tetrault i O'Connor, 2008). Vrijeme početka simptoma sustezanja nakon prekida uzimanja lijeka ovisit će o vremenu djelovanja opioida (Tetrault i O'Connor, 2008).

Prevenција sustezanja od opioidne terapije treba biti usmjerena na sljedeće:

- održavanje režima davanja opioida prije primitka na operativni zahvat ako je moguće
- adekvatnu zamjenu drugim opioidima ili istim opioidom drugim putem unosa (Carroll i sur., 2004; Mitra i Sinatra, 2004; Macintyre i Schug, 2007)
- multimodalni režim (NSAID, paracetamol, ketamin, tramadol i regionalna analgezija) ima analgetsku dobrobit, OT bolesnici imaju rizik nastanka sustezanja ako im se da čisti neopiodni režim ili tramadol (Carroll i sur., 2004; Mitra i Sinatra, 2004; Macintyre i Schug, 2007)
- opioidne antagoniste (nalakson, naltrekson) ili mijesane agoniste – antagonisti (buprenorfin, pentazocin) trebaju biti isključeni jer njihova upotreba može precipitirati akutnu reakciju sustezanja (Alford i sur., 2006)
- upotrebu intratekalnoga ili epiduralnoga opioida neće neophodno prevenirati simptome opioidnoga sustezanja, dodatni opioid, sistemski promijenjen, može biti potreban (Carroll i sur., 2004)
- klonidin primijenjen oralno ili parenteralno može pomoći u liječenju simptoma sustezanja opioidne terapije (Tetrault i O'Connor, 2008).

Planirani otpust mora biti sastavni dio perioperativnoga zbrinjavanja tih bolesnika. Svakako mora obuhvatiti duljinu primjene opioida za kratkotrajnu upotrebu kod akutne boli, dozu neopioda, komunikaciju s obiteljskim liječnikom i edukaciju bolesnika.

#### Ključne poruke

1. OT bolesnici imaju viši skor boli i nižu incidenciju mučnine i povraćanja (razina dokaza III-2).
2. Ketamin poboljšava kupiranje boli nakon operativnoga zahvata kod OT bolesnika (razina dokaza II).
3. OT bolesnici mogu imati značajno veće opioidne potrebe nego opioidno naivni bolesnici i međubolesničke varijacije u potrebnoj dozi mogu biti veće (razina dokaza III-2).

4. Ketamin može reducirati potrebu za opioidom kod opioidno tolerantnog bolesnika (razina dokaza IV).

Zaključci na osnovi kliničkoga iskustva ili mišljenja eksperata

1. Uobičajni prehospitalni opioidni režim treba održati kada god je moguće ili treba omogućiti učinkovitu zamjenu.
2. Opioidno tolerantan bolesnik ima rizik nastanka sustezanja ako se primijeni neopiodni analgetski režim ili sam tramadol.
3. Analgezija koju vodi bolesnik može se upotrijebiti kako bi zamijenila dotadašnju dozu opioida i omogućila davanje potrebnih bolus doza.
4. Neuroaksijalna primjena opioida može biti učinkovita kod OT bolesnika, visoke doze mogu biti potrebne, a i one mogu biti neučinkovite u sprečavanju sustezanja.
5. Kod bolesnika s povećanjem opioidnih potreba treba razmišljati o razvoju i OT-a i opioidnoga OIH-a.

#### 3.8.2. Bolesnici s adikcijskim poremećajem

Adikcija (ovisnost) je oboljenje karakterizirano nenormalnom potrebom (traženjem) za drogom i maladaptivnim ponašanjem koje može uključiti žudnju za drogom i njezinu prisilnu upotrebu, uz gubitak kontrole nad njezinom upotrebom, usprkos riziku fizičkoga, socijalnoga i psihičkoga oštećenja (AAPM i sur., 2001).

Učinkovita terapija akutne boli kod bolesnika s adikcijom može biti kompleksna zbog ovoga:

- psiholoških i biheviornalnih karakteristika udruženih s adikcijom
- prisutnosti zlouporabe lijeka
- upotrebe lijekova koji pomažu kod sustezanja i/ili rehabilitacijskoga programa odvikavanja
- komplikacija u korelaciji sa zloupotrebom, uključujući organska oštećenja i infektivne bolesti
- prisutnosti tolerancije, fizičke ovisnosti i rizika od sustezanja
- otežane učinkovite analgezije kod tih bolesnika, a potreba za njom može trajati dulje nego kod ostalih bolesnika (Rapp i sur., 1995), često analgetski režim traži znatna odstupanja od standardnih protokola (Macintyre i Schug, 2007)

- otežane identifikacije bolesnika koji ima povećan rizik zlouporabe lijeka; sposobnost kliničara da predvidi koji će bolesnik imati rizik zlouporabe opioida može biti pogrešna (Jung i Reidenberg, 2007)
- postojanja brojnih alata koji se mogu upotrijebiti u procjeni rizika opioidne zlouporabe u bolesnika koji primaju opioide u terapiji kronične boli (Passik i Kirsh, 2008).

Prvi je korak u liječenju bolesnika s problemom adikcije identifikacija problema i dobivanje precizne anamneze.

Često je moguća zloupotreba više supstanci, pa mnogi od tih bolesnika uzimaju lijekove različitih grupa, od kojih najčešće depresore središnjega živčanog sustava (centralni nervni sistem, CNS) poput alkohola, opioida i benzodiazepina ili CNS stimulatora, uključujući kokain, amfetamine, amfetaminima slične lijekove, kanabis i druge halucinogene. Sve su to grupe lijekova koji mogu uzrokovati sustezanje i dovesti do interakcije s terapijom akutne boli (Mitra i Sinatra, 2004; Peng i sur., 2005).

Bolesnike treba pitati o načinu unosa lijeka u organizam, s obzirom na to da neki mogu venski unositi lijekove koji su inače predviđeni za oralnu upotrebu. Potvrda o opioidnoj dozi treba biti dobivena kada god je moguće (Alford i sur., 2006).

Terapija boli kod bolesnika s adikcijom treba biti usmjerena na sljedeće:

- učinkovitu analgeziju
- upotrebu strategija koje mogu umanjiti toleranciju i prevenciju sustezanja
- simptomatsko liječenje afektivnih bolesti i bihevioralnih poremećaja
- sigurnu proceduru davanja lijeka.

Neprikladno ponašanje kod tih bolesnika može se prevenirati razvojem poštene i otvorene komunikacije sa svim bolesnicima, objašnjenjem terapijskoga plana i činjenicom da potpuno uklanjanje boli nije realističan cilj te uključivanjem bolesnika u izbor plana (Roberts, 2008).

#### Liječenje akutne boli u trudnica s adikcijom

Terapija akutne boli kod trudnica s adikcijom mora uzeti u obzir učinak na dijete tijekom trudnoće i nakon poroda.

Ludlow i suradnici preporučaju da trudnice koje uzimaju metadon kao dio programa odvikavanja, trebaju primati njegovu učinkovitu dozu kako bi se prevenirala upotreba

heroina. Utvrđenu dozu treba povećati u trećem tromjesečju jer fiziološke promjene tijekom trudnoće mogu promijeniti farmakokinetiku lijeka (Ludlow i sur., 2007).

Dodatni opioidi bit će potrebni za kontrolu postoperativne boli kao i kod OT bolesnika, a novorođenče će zahtijevati visoku razinu neonatalne skrbi zbog rizika nastanka sindroma sustezanja (Ludlow i sur., 2007; Jones i sur., 2008).

Opioidne potrebe neće biti značajnije povećane kod trudnica na metadonu (Meyer i sur., 2007).

Opioidne potrebe trudnica koje uzimaju buprenorfin bit će povećane, a novorođenčad će imati rizik nastanka sustezanja (Ludlow i sur., 2007).

I metadon i buprenorfin treba nastaviti uzimati bez prekiada. Kod nemogućnosti oralne primjene lijeka treba primijeniti alternativni put unosa ili alternativni opioid (Jones i sur., 2008). Povećane opioidne potrebe i rizik nastanka sustezanja za bolesnike i novorođenčad visok je za bolesnice koje su uzimale heroin prije poroda (Ludlow i sur., 2007).

Opioidne potrebe bolesnika koji uzimaju druge adiktivne supstance jednake su kao i za druge bolesnike.

#### Depresori CNS-a

Zloupotreba depresora CNS-a (opioidi, alkohol) često je udružena s fizičkom ovisnosti i razvojem tolerancije. Sustezanje od depresora CNS-a izaziva simptome autonomne hiperekscitabilnosti, suprotno samom učinku depresora CNS-a.

#### Opioidi

Opioidi su učinkoviti kada se upotrebljavaju kratkotrajno za terapiju akutne boli, rizik je zloupotrebe malen, a točna incidencija nepoznata (Wasan i sur., 2006).

Veliko ispitivanje na preko 9000 bolesnika s kroničnom nemalignom boli, pokazalo je da oni koji na recept dobivaju opioide imaju veću učestalost opioidne i neopioidne zloupotrebe lijekova i zloupotrebe alkohola u usporedbi s bolesnicima koji nemaju propisane opioide (Edlund i sur., 2007; razina dokaza III-2).

Prevalencija adikcije kod bolesnika s kroničnom boli i upotrebom opioda jest 0 – 50% (Hojsted i Sjogren, 2007;

razina dokaza IV). Prevalencija na osnovu toksikologije urina kreće se od 30 do 40% kod bolesnika koji koriste opioide za kroničnu bol i zloupotrebljavaju ih (Turk i sur., 2008; razina dokaza IV).

### Alkohol i benzodiazepini

Ne postoji unakrsna tolerancija između opioida i alkohola ili benzodiazepina, stoga ne postoji farmakološki razlog za uvođenje više od standardne početne opioidne doze kod bolesnika koji pokazuju ovisnost za alkohol ili benzodiazepine.

Akoholna i/ili benzodiazepinska ovisnost relativno je česta, a prevencija sustezanja treba biti klinički prioritet kod tih bolesnika. Ako se benzodiazepini daju kod liječenja znakova i simptoma sustezanja, razina sedacije bolesnika mora biti monitorirana, osobito ako im se daju i opioidi. Ekscesivna sedacija limitirajući je faktor količine danih opioida sa sigurnošću.

### Kanabinoidi

Činjenice koje podupiru učinkovitost kanabinoida u terapiji akutne boli raznolike su. Pojedina izvješća sugeriraju da visoke doze opioida mogu biti potrebne u terapiji akutne boli kod bolesnika koji su teški korisnici kanabinoida.

### Stimulatori CNS-a

Zloupotreba stimulatora CNS-a (kokain, amfetamin, ekstazi) udružena je prije sa psihološkom, nego fizičkom ovisnosti i niskim stupnjem tolerancije. Ti lijekovi ne pokazuju unakrsnu toleranciju s opioidima, dok se učinci na ponašanje i autonomni učinci vide kod akutnoga izlaganja, a simptomi sustezanja dominantno su afektivni, a manje fizički.

Za kokain i ekstazi poznato je da povećavaju analgetski učinak morfina kod životinja (Kauppila i sur., 1992; Gatch i sur., 1999; Nencini i sur., 1988). Nema podataka iz humanih studija. U eksperimentalnim bolnim modelima, osobe koje uzimaju ekstazi pokazuju redukciju tolerancije na bol (O'Regan i Clow, 2004; razina dokaza III-2).

U kliničkim stanjima nema podataka u razlici opioidnoga režima između osoba koje uzimaju i ne uzimaju te lijekove.

Sustezanje od amfetamina karakterizirano je povećanjem pospanosti i apetita kroz nekoliko dana, a težina pospa-

nosti u korelaciji je s dozom i duljinom uzimanja (McGregor i sur., 2005).

Lijekovi koji se koriste za liječenje adikcije

#### 1. Metadon

Metadon je dugodjelujući opioidni agonist koji se upotrebljava u liječenju bolesnika ovisnih o opioidima. Dozira se obično jednom dnevno, što je dovoljno da dovede do supresije simptoma opioidnoga sustezanja. Trajanje analgetskoga učinka te doze značajno je kraće (Alford i sur., 2006; Basu i sur., 2007). Podjelom dnevne doze u dvije jednake doze dva puta dnevno može se vidjeti analgetski učinak.

U akutnim bolnim stanjima terapija metadonom treba biti nastavljena kada je god to moguće, u uobičajenoj dozi.

Ako bolesnik nije u mogućnosti uzeti metadon na usta, supstitucija parenteralnim metadonom ili drugim opioidom bit će potrebna za kraći period.

Parenteralni metadon treba dati u dozi od 1/2 do 1/3 oralne doze održavanja, u jednakim dnevnim dozama sc. ili im. 2 – 4 puta dnevno (Alford i sur., 2006) ili kontinuiranom infuzijom.

#### 2. Buprenorfin

Buprenorfin je parcijalni opioidni agonist koji se koristi u liječenju ovisnosti opioidima u dozi od 8 – 32 mg dnevno (Roberts i Meyer-Witting, 2005). Primijenjen sublingvalno ima t 1/2 od 28 sati.

Postoje i preparati s kombinacijom buprenorfina i naloksona (Harris i sur., 2004).

Kod opioidno naivnih bolesnika davanje buprenorfina dovodi do smanjenja hiperalgezije nakon transkutane stimulacije u komparaciji s placebo grupom, što sugerira da, za razliku od morfija i metadona, buprenorfin može imati antihiperalgezijski učinak (Koppert i sur., 2005; razina dokaza III-2).

Ne postoje podatci koji bi ukazivali na kojoj osnovi treba provoditi liječenje boli kod bolesnika koji se nalaze u buprenorfinskom programu održavanja. Sugestije variraju od povlačenja buprenorfina i njegovom zamjenom alternativnim opioidom (npr. metadon) do nastavljanja terapije buprenorfinom (Roberts i Meyer-Witting, 2005; Alford i sur., 2006).



U praksi nastaju problemi ako se buprenorfin nastavi koristiti u akutnim bolnim stanjima u kombinaciji s čistim kratkodjelujućim opioidnim agonistima (Macintyre i Schug, 2007).

### 3. Naltrekson

Naltrekson je čisti opioidni antagonist koji se koristi kod bolesnika s opioidnom ili alkoholnom ovisnosti (adikcijom). Uobičajna oralna doza održavanja je 35 – 50 mg dnevno (Roberts i Meyer-Witting, 2005; Vickers i Jolly, 2006).

Oralno primijenjen naltrekson ima vrijeme poluraspada oko 14 sati i veže se za opioidne receptore za više od 24 sata nakon jednokratne doze (Vickers i Jolly, 2006), što može činiti poteškoće u akutnim bolnim stanjima. Stoga se preporuča, ako je moguće, prestati koristiti naltrekson 24 sata prije operativnoga zahvata. (Mitra i Sinatra, 2004; Vickers i Jolly, 2006).

Kod bolesnika koji trebaju operativni zahvat, primjenjuje se multimodalni analgetski režim (NSAID, paracetamol, ketamin, tramadol i regionalna analgezija).

Postoje eksperimentalni dokazi o up-regulaciji opioidnih receptora nakon sustezanja antagonista (Millan i sur., 1988), i nagli prekid terapije naltreksonom stoga vodi periodu povećane opioidne senzitivnosti (Vickers i Jolly, 2006).

Kako se učinak naltreksona smanjuje nakon ukinuća, količina opioidnih potreba za održavanjem analgezije također mora biti smanjena, kako bi se izbjegli znaci ekscesivne doze opioida, osobito respiratorna depresija.

Zaključci na temelju kliničkoga iskustva ili mišljenja eksperata:

- naltrekson treba prestati koristiti najmanje 24 sata prije elektivnoga kirurškog zahvata
- bolesnici koji su završili terapiju naltreksonom trebaju biti liječeni kao opioidno naivni bolesnici, u neposrednoj posttretmanskoj fazi mogu biti opioidno senzitivni
- režim davanja metadona treba održati kada je god to moguće
- buprenorfini režim treba nastaviti, a ako je ukinut neposredno prije operativnoga zahvata, potrebna je konverzija alternativnim opioidom
- ne postoji unakrsna tolerancija između stimulatora CNS-a i opioida.

## Literatura:

- AAPM, APS & ASAM, (2001), Consensus statement from the American Academy of Pain Medicine, the American Pain Society and the American Society of Addiction Medicine: Definitions related to the use of opioids for the treatment of pain, [pristupljeno u siječnju 2009.].
- Ahlers, S.J., van Gulik, L., van der Veen, A.M. i sur., (2008), Comparison of different pain scoring systems in critically ill patients in a general ICU, *Critical Care*, 12(1), R15.
- Ahmad, M. i Goucke, C.R., (2002), Management strategies for the treatment of neuropathic pain in the elderly, *Drugs & Aging*, 19(12), str. 929 – 45.
- Aissaoui, Y., Zeggwagh, A.A., Zekraoui, A. i sur., (2005), Validation of a behavioral pain scale in critically ill, sedated, and mechanically ventilated patients, *Anesthesia & Analgesia*, 101(5), str. 1470 – 6.
- Alford, D.P., Compton, P. i Samet, J.H., (2006), Acute pain management for patients receiving maintenance methadone or buprenorphine therapy, *Annals of Internal Medicine*, 144(2), str. 127 – 34.
- Allan, C.Y., Jacqueline, P.A. i Shubhda, J.H., (2003), Caudal epidural block versus other methods of postoperative pain relief for circumcision in boys, *Cochrane Database Systematic Reviews*, (2), CD003005.
- Altman, R.D., (2004), A rationale for combining acetaminophen and NSAIDs for mild-to-moderate pain, *Clinical and Experimental Rheumatology*, 22(1), str. 110 – 7.
- Anderson, B., Kanagasundaram, S. i Woollard, G., (1996), Analgesic efficacy of paracetamol in children using tonsillectomy as a pain model, *Anaesthesia and Intensive Care Journal*, 24(6), str. 669 – 73.
- Andrews, K., Fitzgerald, M., (2002), Wound sensitivity as a measure of analgesic effects following surgery in human neonates and infants, *Pain*, 99(1-2), str. 185 – 95.
- Angst, M.S. i Clark, J.D., (2006), Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review, *Anesthesiology*, 104(3), str. 570 – 87.
- Anim-Somuah, M., Smyth, R. i Howell, C., (2005), Epidural versus non-epidural or no analgesia in labo-



- ur, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4), CD000331
- Ansermino, M., Basu, R., Vandebek, C. i sur., (2003), Nonopioid additives to local anaesthetics for caudal blockade in children: a systematic review, *Paediatric Anaesthesia*, 13(7), str. 561 – 73.
- Antila, H., Manner, T., Kuurila, K. i sur. (2006), Ketoprofen and tramadol for analgesia during early recovery after tonsillectomy in children, *Paediatric Anaesthesia*, 16(5), str. 548 – 53.
- Arcioni, R., della Rocca, M., Romano, S. i sur., (2002), Ondansetron inhibits the analgesic effects of tramadol: a possible 5-HT(3) spinal receptor involvement in acute pain in humans, *Anesthesia & Analgesia*, 94(6), str. 1553 – 7.
- Argoff, C.E., (2005), Pharmacotherapeutic options in pain management, *Geriatrics Suppl*, str. 3 – 9.
- Attal, N., Gaude, V., Brasseur, L. i sur., (2000), Intravenous lidocaine in central pain: a double-blind, placebo-controlled, psychophysical study, 54(3), str. 564 – 74.
- Ausems, M.E., Hulsewe, K.W., Hooymans, P.M. i sur., (2007), Postoperative analgesia requirements at home after inguinal hernia repair: effects of wound infiltration on postoperative pain, *Anaesthesia* 62(4), str. 325 – 31.
- Bainbridge D., Martin, J.E. i Cheng, D.C., (2006), Patient-controlled versus nurse-controlled analgesia after cardiac surgery-ameta-analysis, *Canadian Journal of Anaesthesia*, 53(5), str. 492 – 9.
- Ballantyne, J.C., Carr, D.B., deFerranti, S. i sur., (1998), The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials, *Anesthesia & Analgesia*, 86(3), str. 598 – 612.
- Barkin, R.L., Barkin, S.J. i Barkin, D.S., (2005), Perception, assessment, treatment, and management of pain in the elderly, *Clinics in Geriatric Medicine*, 21(3), str. 465 – 90.
- Barnung, S.K., Treschow, M. i Borgbjerg, F.M., (1997), Respiratory depression following oral tramadol in a patient with impaired renal function, *Pain*, 71(1), str. 111 – 2.
- Barrington, M.J., Kluger R., Watson R. i sur., (2005), Epidural anesthesia for coronary artery bypass surgery compared with general anesthesia alone does not reduce biochemical markers of myocardial damage, *Anesthesia & Analgesia*, 100(4), str. 921 – 8.
- Basu, S., Bruce, R.D., Barry, D.T. i sur., (2007), Pharmacological pain control for human immunodeficiency virusinfected adults with a history of drug dependence, *Journal of Substance Abuse Treatment*, 32(4), str. 399 – 409.
- Batoz, H., Verdonck, O., Pellerin, C. i sur., (2009), The analgesic properties of scalp infiltrations with ropivacaine after intracranial tumoral resection, *Anesthesia & Analgesia*, 109(1), str. 240 – 4.
- Bauer, C., Hentz, J.G., Ducrocq, X. i sur., (2007), Lung function after lobectomy: a randomized, double-blinded trial comparing thoracic epidural ropivacaine/sufentanil and intravenous morphine for patient-controlled analgesia, *Anesthesia & Analgesia*, 105(1), str. 238 – 44.
- Becchi, C. i sur., (2008), Opioid-free analgesia by continuous psoas compartment block after total hip arthroplasty. A randomized study, *European Journal of Anaesthesiology*, 25(5), str. 418 – 423.
- Bell, R.F., Dahl, J.B., Moore, R.A. i sur., (2006), Perioperative ketamine for acute postoperative pain, *Cochrane Database Systematic Reviews*, (1), CD004603.
- Benhamou, D., Berti, M., Brodner, G., De Andres, J., Draisci, G., Moreno-Azcoita, M., Neugebauer, E.A., Schwenk, W., Torres, L.M., Viel, E., (2008), Postoperative Analgesic Therapy Observational Survey (PATHOS): a practice pattern study in 7 Central/Southern European countries, *Pain*, 136 (1 - 2), str. 134 – 41.
- Berde, C.B., Yaster, M., Meretoja, O. i sur., (2008), Stable plasma concentrations of unbound ropivacaine during postoperative epidural infusion for 24-72 hours in children, *European Journal of Anaesthesiology*, 25(5), str. 410 – 7.
- Berlin, C.M. i Briggs, G.G., (2005), Drugs and chemicals in human milk, *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 10(2), str. 149 – 59.
- Bertini, L. i sur., (2001), Postoperative analgesia by combined continuous infusion and patient-controlled epidural analgesia (PCEA) following hip replace-

- ment: ropivacaine versus bupivacaine, *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 45(6), str. 782 – 785.
- Bosenberg, A.T., Thomas, J., Cronje, L. i sur., (2005), Pharmacokinetics and efficacy of ropivacaine for continuous epidural infusion in neonates and infants, *Paediatric Anaesthesia*, 15(9), str. 739 – 49.
- Bouhassira, D., Attal, N., Alchaar, H. i sur., (2005), Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4), *Pain*, 114(1-2), str. 29 – 36.
- Bouwmeester, N.J., Anderson, B.J., Tibboel, D. i sur., (2004), Developmental pharmacokinetics of morphine and its metabolites in neonates, infants and young children, *British Journal of Anaesthesia*, 92(2), str. 208 – 17.
- Brandsborg, B., Nikolajsen, L., Hansen, C.T. i sur., (2007), Risk factors for chronic pain after hysterectomy: a nationwide questionnaire and database study, *Anesthesiology*, 106(5), str. 1003 – 12.
- Breen, D., Karabinis, A., Malbrain, M. i sur., (2005), Decreased duration of mechanical ventilation when comparing analgesia-based sedation using remifentanyl with standard hypnotic-based sedation for up to 10 days in intensive care unit patients: a randomized trial [ISRCTN47583497], *Critical Care*, 9(3), str. R200 – 10.
- Brevik, E.K., Bjornsson, G.A., Skovlund, E., (2000), A comparison of pain rating scales by sampling from clinical trial data, *The Clinical Journal of Pain*, 16(1), str. 22 – 8.
- Bremerich, D.H. i sur., (2007), Comparison of intrathecal bupivacaine and levobupivacaine combined with opioids for Caesarean section, *Current Medical Research and Opinion*, 23(12), str. 3047 - 54.
- Bricker, L., Lavender, T., (2002), Parenteral opioids for labor pain relief: a systematic review, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 186 (5), str. S94 - 109.
- Brodner, G., Buerkle, H., Van Aken, H. i sur., (2007), Postoperative analgesia after knee surgery: a comparison of three different concentrations of ropivacaine for continuous femoral nerve blockade, *Anesthesia & Analgesia*, 105(1), str. 256 – 62.
- Burkhardt, H., Bruckner, D. i Gladisch, R., (2005), Risk factors of worsening renal function in hospitalized elderly patients, *Journal of Nephrology*, 18(2), str. 166 – 73.
- Butkovic, D., Kralik, S., Matolic, M. i sur., (2007), Postoperative analgesia with intravenous fentanyl PCA vs epidural block after thoracoscopic pectus excavatum repair in children, *British Journal of Anaesthesia*, 98(5), str. 677 – 81.
- Campbell, D.C., (2003), Parenteral opioids for labour analgesia, *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 46(3), str. 616 - 22.
- Capdevila, X., Barthelet, Y., Biboulet, P. i sur., (1999), Effects of perioperative analgesic technique on the surgical outcome and duration of rehabilitation after major knee surgery, *Anesthesiology*, 91(1), str. 8 – 15.
- Capdevila, X., Pirat, P., Bringuier, S. i sur., (2005), Continuous peripheral nerve blocks in hospital wards after orthopedic surgery: a multicenter prospective analysis of the quality of postoperative analgesia and complications in 1,416 patients, *Anesthesiology*, 103(5), str. 1035 – 45.
- Capici, F., Ingelmo, P.M., Davidson, A. i sur., (2008), Randomized controlled trial of duration of analgesia following intravenous or rectal acetaminophen after adenotonsillectomy in children, *British Journal of Anaesthesia*, 100(2), str. 251 – 5.
- Cardwell, M., Siviter, G. i Smith, A., (2005), Non-steroidal anti-inflammatory drugs and perioperative bleeding in paediatric tonsillectomy, *Cochrane Database Systematic Reviews* (2), CD003591.
- Carli, F., Schricker, T., (2009), Modification of Metabolic Response to Surgery by Neural Blockade, u Cousins, M.J., Bridenbaugh, P.O., Carr, D., Horlocker, T., (ur.), *Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Pain Medicine*, 4. izd., Philadelphia: Lippincott, Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins.
- Carli, F., Trudel, J.L., Belliveau, P., (2001), The effect of intraoperative thoracic epidural anesthesia and postoperative analgesia on bowel function after colorectal surgery: a prospective, randomized trial, *Diseases of the Colon & Rectum*, 44(8), str. 1083 – 1089.

- Carr, A.S., Brennan, L., Courtman, S. i sur., (2009), Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain and Ireland. Guidelines on the Prevention of Postoperative Vomiting in Children, raspoloživo na <<http://www.apagbi.org.uk/docs/>>, [pristupljeno u travnju 2009.].
- Carrer, S., Bocchi, A., Candini, M. i sur., (2007), Short term analgesia based sedation in the Intensive Care Unit: morphine vs remifentanil + morphine, *Minerva Anestesiologica*, 73(6), str. 327 – 32.
- Carroll, I.R., Angst, M.S. i Clark, J.D., (2004), Management of perioperative pain in patients chronically consuming opioids, *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 29(6), str. 576 – 91.
- Casati, A., Vinciguerra, F., Cappelleri, G. i sur., (2004), Levobupivacaine 0.2% or 0.125% for continuous sciatic nerve block: a prospective, randomized, double-blind comparison with 0.2% ropivacaine, *Anesthesia & Analgesia*, 99(3), str. 919 – 23.
- Casati, A., Vinciguerra, F., Cappelleri, G. i sur., (2005), Adding clonidine to the induction bolus and postoperative infusion during continuous femoral nerve block delays recovery of motor function after total knee arthroplasty, *Anesthesia & Analgesia*, 100(3), str. 866–72.
- Cepeda, M.S., Africano, J.M., Manrique, A.M. i sur., (2002), The combination of low dose of naloxone and morphine in PCA does not decrease opioid requirements in the postoperative period, *Pain*, 96(1-2), str. 73 – 9.
- Cepeda, M.S., Alvarez, H., Morales, O. i sur., (2004), Addition of ultralow dose naloxone to postoperative morphine PCA: unchanged analgesia and opioid requirement but decreased incidence of opioid side effects, *Pain*, 107(1-2), str. 41 – 6.
- Cesur, M., Alici, H.A., Erdem, A.F. i sur., (2007), Effects of reduction of the caudal morphine dose in paediatric circumcision on quality of postoperative analgesia and morphine-related side-effects, *Anaesthesia and Intensive Care* 35(5), str. 743 – 7.
- Chang, G., Chen, L. i Mao, J., (2007), Opioid tolerance and hyperalgesia, *Medical Clinics of North America*, 91(2), str. 199 – 211.
- Chapman, C.R., Donaldson, G., Davis, J. i sur., (2009), Postoperative pain patterns in chronic pain patients: a pilot study, *Pain Medicine*, 10(3), str. 481 – 7.
- Cheek, T.G., Gutsche, B.B., (2001), Pulmonary aspiration of gastric contents, u Hughes, S.C., Levinson, G., Rosen, M.A. (ur.), *Shnider and Levinson's Anesthesia for Obstetrics* 4. izd., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, str. 391 – 94.
- Chen, H.H., Yeh, M.L. i Yang, H.J., (2005), Testing the impact of a multimedia video CD of patient-controlled analgesia on pain knowledge and pain relief in patients receiving surgery, *International Journal of Medical Informatics*, 74(6), str. 437 – 45.
- Cluett, E.R., Nikodem, V.C., McCandish, R.E. i sur., (2004), Immersion in water in pregnancy, labour and birth, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2), CD000111.
- Cole, L.J., Farrell, M.J., Gibson S.J. i sur., (2010), Age-related differences in pain sensitivity and regional brain activity evoked by noxious pressure, *Neurobiology of Aging* (Epub June 2008).
- Cuignet, O., Pirson, J., Soudon, O. i sur., (2007), Effects of gabapentin on morphine consumption and pain in severely burned patients, *Burns*, 33(1), str. 81 – 6.
- Dadure, C., Bringuier, S., Nicolas, F. i sur., (2006), Continuous epidural block versus continuous popliteal nerve block for postoperative pain relief after major podiatric surgery in children: a prospective, comparative randomized study, *Anesthesia & Analgesia*, 102(3), str. 744 – 9.
- Dahaba, A.A., Grabner, T., Rehak, P.H. i sur., (2004), Remifentanil versus morphine analgesia and sedation for mechanically ventilated critically ill patients: a randomized double blind study, *Anesthesiology*, 101(3), str. 640 – 6.
- Dahl, J.B., Moiniche, S., (2004), Pre-emptive analgesia, *British Medical Bulletin*, 71, str. 13 – 27.
- Davies, J.W., (1982), Prompt cooling of burned areas: a review of benefits and the effector mechanisms, *Burns, Including Thermal Injury*, 9(1), str.1 – 6.
- Davies, R.G., Myles, P.S. i Graham, J.M., (2006), A comparison of the analgesic efficacy and side-effects of paravertebral vs epidural blockade for thoracotomy-

- a systematic review and meta-analysis of randomized trials, *British Journal of Anaesthesia*, 96(4), str. 418 – 26.
- De Jonghe, B., Bastuji-Garin, S., Fangio, P. i sur., (2005), Sedation algorithm in critically ill patients without acute brain injury, *Critical Care Medicine*, 33(1), str. 120 – 7.
- De Leon-Casasola, O.A., Myers, D.P., Donaparthi, S. i sur., (1993), A comparison of postoperative epidural analgesia between patients with chronic cancer taking high doses of oral opioids versus opioid-naïve patients, *Anesthesia & Analgesia* 76(2), str. 302 – 7.
- De Loach, L.J., Higgins, M.S., Caplan, A. B. i sur., (1998), The visual analog scale in the immediate postoperative period: intrasubject variability and correlation with a numeric scale, *Anesthesia & Analgesia*, 86(1), str. 102 – 6.
- De Witte, J.L., Schoenmaekers, B., Sessler, D.I. i sur., (2001), The analgesic efficacy of tramadol is impaired by concurrent administration of ondansetron. *Anesthesia & Analgesia*, 92(5), str. 1319 – 21.
- Debrececi, G., Molnar, Z., Szelig, L. i sur., (2003,) Continuous epidural or intercostal analgesia following thoracotomy: a prospective randomized double-blind clinical trial, *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 47(9), str.1091 – 5.
- Derry, C., Derry, S., Moore, R.A. i sur., (2009a), Single dose oral ibuprofen for acute postoperative pain in adults, *Cochrane Database Systematic Reviews*, (3), CD001548.
- Derry, C., Derry, S., Moore, R.A. i sur., (2009b), Single dose oral naproxen and naproxen sodium for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Systematic Reviews* (1), CD004234.
- Derry, P., Derry, S., Moore, R.A. i sur., (2009c), Single dose oral diclofenac for acute postoperative pain in adults, *Cochrane Database Systematic Reviews*, (2), CD004768.
- Divoll, M., Abernethy, D.R., Ameer, B. i sur., (1982), Acetaminophen kinetics in the elderly, *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 31(2): 151–6.
- Dworkin, R.H., Jensen, M.P., Gammaitoni, A.R. i sur., (2007), Symptom profiles differ in patients with neuropathic versus non-neuropathic pain, *The Journal of Pain*; 8(2), str. 118 – 26.
- Edlund, M.J., Sullivan, M., Steffick, D. i sur., (2007), Do users of regularly prescribed opioids have higher rates of substance use problems than nonusers?, *Pain Medicine*, 8(8), str. 647 – 56.
- Edwards, J.E., Meseguer, F., Faura, C. i sur., (2002), Single dose dipyrrone for acute renal colic pain, *Cochrane Database Systematic Reviews*, (4), CD003867.
- Egbert, A.M., Parks, L.H., Short, L.M. i sur., (1990), Randomized trial of postoperative patient-controlled analgesia vs intramuscular narcotics in frail elderly men, *Archives of Internal Medicine*, 150(9), str. 1897 – 903.
- Eilers, H., Philip, L.A., Bickler, P.E. i sur., (2001), The reversal of fentanyl-induced tolerance by administration of “small-dose” ketamine, *Anesthesia & Analgesia*, 93(1), str. 213 – 4.
- Ekbohm, K., Jakobsson, J., Marcus, C., (2005), Nitrous oxide inhalation is a safe and effective way to facilitate procedures in paediatric outpatient departments, *Archives of Disease in Childhood*, 90(10), str. 1073 – 6.
- Elbourne, E., Wiseman, R.A., (2006), Types of intramuscular opioids for maternal pain relief in labour, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4), CD001237.
- Elia, N., Lysakowski, C. i Tramer, M.R., (2005), Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials, *Anesthesiology*, 103(6), str. 1296 – 304.
- Eriksson, H., Tenhunen, A. i Korttila, K., (1996), Balanced analgesia improves recovery and outcome after outpatient tubal ligation, *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 40(2), str. 151 – 5.
- ESRA postoperative pain management – good clinical practice, <raspoloživo na: <http://www.postoppain.org/frameset.htm>> [pristupljeno 20. 12. 2012.].
- Eustace, N., O’Hare, B., (2007), Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in infants. A survey of members of the Association of Paediatric Anaesthetists of



- Great Britain and Ireland, *Paediatric Anaesthesia*, 17(5), str. 464 – 9.
- Ezri, T., Lurie, S., Stein, A. i sur., (2002), Postoperative nausea and vomiting: comparison of the effect of postoperative meperidine or morphine in gynecologic surgery patients, *Journal of Clinical Anesthesia*, 14(4), str. 262 – 6.
- Falanga, I.J., Lafrenaye, S., Mayer, S.K. i sur., (2006), Management of acute pain in children: safety and efficacy of a nurse-controlled algorithm for pain relief, *Acute Pain*, 8(2), str. 45 – 54.
- Farrell, M.J., Katz, B. i Helme, R.D., (1996), The impact of dementia on the pain experience, *Pain*, 67(1), str. 7 – 15.
- Fassoulaki, A., Triga, A., Melemini, A. i sur., (2005), Multimodal analgesia with gabapentin and local anesthetics prevents acute and chronic pain after breast surgery for cancer, *Anesthesia & Analgesia*, 101(5), str. 1427 – 32.
- FDA, (2005), Analysis and recommendations for Agency action regarding non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk, raspoloživo na: <<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/COX2/NSAIDdecisionMemo.pdf>>. [pristupljeno studeni 2012.]
- Fischer, H.B., Simanski, C.J., Sharp, C. i sur., (2008), A procedure-specific systematic review and consensus recommendations for postoperative analgesia following total knee arthroplasty, *Anaesthesia*, 63(10), str. 1105 – 23.
- Fitzgerald, M., Millard, C., MacIntosh, N., (1988), Hyperalgesia in premature infants, *Lancet*, 1(8580), str. 292.
- Flynn, B.C. i Nemergut, E.C., (2006), Postoperative nausea and vomiting and pain after transsphenoidal surgery: a review of 877 patients, *Anesthesia & Analgesia*, 103(1), str. 162 – 7.
- Foss, N.B., Kristensen, M.T., Kristensen, B.B. i sur., (2005), Effect of postoperative epidural analgesia on rehabilitation and pain after hip fracture surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Anesthesiology*, 102(6), str. 1197 – 204.
- Gagliese, L. i Farrell, M.J., (2005), The neurobiology of aging, nociception and pain: an integration of animal and human experimental evidence, u: Gibson, S.J. i Weiner, D.K. (ur.), *Pain in older persons. Progress in Pain Research and Management* izd. Seattle: IASP Press.
- Gagliese, L., Jackson, M., Ritvo, P. i sur., (2000), Age is not an impediment to effective use of patient-controlled analgesia by surgical patients, *Anesthesiology*, 93(3), str. 601 – 10.
- Gagliese, L., Weizblit, N., Ellis, W. i sur., (2005), The measurement of postoperative pain: a comparison of intensity scales in younger and older surgical patients, *Pain*, 117(3), str. 412 – 20.
- Gale, G., Franck, L.S., Kools, S. i sur., (2004), Parents' perceptions of their infant's pain experience in the NICU *International Journal of Nursing Students*, 41(1), str. 51 – 8.
- Galinski, M., Dolveck, F., Combes, X. i sur., (2007), Management of severe acute pain in emergency settings: ketamine reduces morphine consumption, *The American Journal of Emergency Medicine*, 25(4), str. 385 – 90.
- Gallagher, G., Rae, C.P., Kenny, G.N. i sur., (2000), The use of a target-controlled infusion of alfentanil to provide analgesia for burn dressing changes A dose finding study, *Anaesthesia*, 55(12), str. 1159 – 63.
- Gallagher, G., Rae, C.P., Kinsella, J., (2000), Treatment of pain in severe burns, *American Journal of Clinical Dermatology*, 1(6), str. 329 – 35.
- Ganesh, A., Rose, J.B., Wells, L. i sur., (2007), Continuous peripheral nerve blockade for inpatient and outpatient postoperative analgesia in children, *Anesthesia & Analgesia*, 105(5), str. 1234 – 42.
- Gasse, C., Derby, L., Vasilakis-Scaramozza, C. i sur., (2000), Incidence of first-time idiopathic seizures in users of tramadol, *Pharmacotherapy*, 20(6), str. 629 – 34.
- Gatch, M.B., Negus, S.S. i Mello, N.K., (1999), Antinociceptive effects of cocaine in rhesus monkeys, *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 62(2), str. 291 – 7.
- Gelinas, C., Harel, F., Fillion, L. i sur., (2009), Sensitivity and specificity of the critical-care pain observation tool for the detection of pain in intubated adults



- after cardiac surgery, *Journal of Pain and Symptom Management*, 37(1), str. 58 – 67.
- Giaufre, E., Dalens, B., Gombert, A., (1996), Epidemiology and morbidity of regional anesthesia in children: a one-year prospective survey of the French-Language Society of Pediatric Anesthesiologists, *Anesthesia & Analgesia*, 83(5), str. 904 – 12.
- Gibson, S.J. i Farrell, M., (2004), A review of age differences in the neurophysiology of nociception and the perceptual experience of pain, *The Clinical Journal of Pain*, 20(4), str. 227 – 39.
- Gibson, S.J., (2003), Pain and aging: the pain experience over the adult life span, u Dostrovsky, J.O., Carr, D.B. i Koltzenburg, M. (ur.), *Proceedings of the 10th World Congress on Pain. Progress in Pain Research and Management* izd. Seattle: IASP Press. 24, str. 767 – 90.
- Girgin, N.K., Gurbet, A., Turker, G. i sur., (2008), Intrathecal morphine in anesthesia for cesarean delivery: doseresponse relationship for combinations of low-dose intrathecal morphine and spinal bupivacaine, *Journal of Clinical Anesthesia*, 20(3), str. 180 – 5.
- Gottschalk, A., Berkow, L.C., Stevens, R.D. i sur., (2007), Prospective evaluation of pain and analgesic use following major elective intracranial surgery, *Journal of Neurosurgery*, 106(2), str. 210 – 6.
- Gray, P., Williams, B. i Cramond, T., (2008), Successful use of gabapentin in acute pain management following burn injury: a case series, *Pain Medicine*, 9(3), str. 371 – 6.
- Greene, N.H., Attix, D.K., Weldon, B.C. i sur., (2009), Measures of executive function and depression identify patients at risk for postoperative delirium, *Anesthesiology*, 110(4), str. 788 – 95.
- Grunau, R.E., Holsti, L. i Peters, J.W., (2006), Long-term consequences of pain in human neonates, *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 11(4), str. 268 – 75.
- Guay, J., (2006), The benefits of adding epidural analgesia to general anesthesia: a metaanalysis. *Journal of Anesthesia*, 20(4), str. 335 – 40.
- Gurbet, A., Goren, S., Sahin, S. i sur., (2004), Comparison of analgesic effects of morphine, fentanyl, and remifentanyl with intravenous patient-controlled analgesia after cardiac surgery, *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 18(6), str. 755 – 8.
- Hadi, I., Morley-Forster, P.K., Dain, S. i sur., (2006), Brief review: Perioperative management of the patient with chronic non-cancer pain: [Article de synthèse court: Prise en charge périopératoire des patients souffrant de douleur chronique non cancéreuse], *Canadian Journal of Anaesthesia* 53(12), str. 1190 – 99.
- Hadzic, A., Arliss, J., Kerimoglu, B. i sur., (2004), A comparison of infraclavicular nerve block versus general anesthesia for hand and wrist day-case surgeries, *Anesthesiology*, 101(1), str. 127 – 32.
- Halpern, S.H. i Carvalho, B., (2009), Patient-controlled epidural analgesia for labor, *Anesthesia & Analgesia*, 108(3), str. 921 – 8.
- Harris, D.S., Mendelson, J.E., Lin, E.T. i sur., (2004), Pharmacokinetics and subjective effects of sublingual buprenorphine, alone or in combination with naloxone: lack of dose proportionality, *Clinical Pharmacokinetics*, 43(5), str. 329 – 40.
- Haugan, F., Rygh, L.J. i Tjolsen, A., (2008), Ketamine blocks enhancement of spinal long-term potentiation in chronic opioid treated rats, *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 52(5), str. 681 – 7.
- Hee, H.I., Goy, R.W., Ng, A.S., (2003), Effective reduction of anxiety and pain during venous cannulation in children: a comparison of analgesic efficacy conferred by nitrous oxide, EMLA and combination, *Pediatric Anaesthesia* 13(3), str. 210 – 6.
- Henderson, S.O., Swadron, S., Newton, E. (2002), Comparison of intravenous ketorolac and meperidine in the treatment of biliary colic, *The Journal of Emergency Medicine*, 23(3), str. 237 – 41.
- Hermann, C., Hohmeister, J., Demirakca, S. i sur., (2006), Long-term alteration of pain sensitivity in school-aged children with early pain experiences, *Pain*, 125(3), str. 278 – 85.
- Hernandez-Diaz, S., Varas-Lorenzo, C. i Garcia Rodriguez, L.A., (2006), Non-steroidal antiinflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction, *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 98(3), str. 266 – 74.

- Herr, K.A., Spratt, K., Mobily, P.R. i sur., (2004), Pain intensity assessment in older adults: use of experimental pain to compare psychometric properties and usability of selected pain scales with younger adults, *The Clinical Journal of Pain* 20(4), str. 207 – 19.
- Hiller, A., Meretoja, O.A., Korpela, R. i sur., (2006), The analgesic efficacy of acetaminophen, ketoprofen, or their combination for pediatric surgical patients having soft tissue or orthopedic procedures, *Anesthesia & Analgesia*, 102(5), str. 1365 – 71.
- Hodnett, E.D., Gates, S., Hofmeyr, G.J. i sur., (2007), Continuous support for women during childbirth, *Cochrane Database Systematic Reviews*, (3), CD003766.
- Hojsted, J. i Sjogren, P., (2007), Addiction to opioids in chronic pain patients: a literature review, *European Journal of Pain*, 11(5), str. 490 – 518.
- Holdgate, A. i Pollock, T., (2004), Systematic review of the relative efficacy of non-steroidal antiinflammatory drugs and opioids in the treatment of acute renal colic, *BMJ: British Medical Journal*, 328(7453), str. 1401.
- Holdgate, A., Oh, C.M., (2005), Is there a role for antimuscarinics in renal colic? A randomized controlled trial, *The Journal of Urology*, 174(2), str. 572 - 5.
- Holdgate, A., Pollock, T., (2005), Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) versus opioids for acute renal colic, *Cochrane Database Systematic Reviews*, (2), CD004137.
- Holmstrom, A., Hardin, B.C., (2005), Cryo/Cuff compared to epidural anesthesia after knee unicompartmental arthroplasty: a prospective, randomized and controlled study of 60 patients with a 6-week follow-up, *Journal of Arthroplasty*, 20(3), str. 316 – 21.
- Holte, K. i Kehlet, H., (2001), Epidural analgesia and risk of anastomotic leakage. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 26(2), str. 111 – 7.
- Howard, R., Carter, B., Curry, J. i sur., (2008), Pain assessment, *Paediatric Anaesthesia*, 18 Suppl 1, str. 14 – 8.
- Hu, O.Y., Ho, S.T., Wang, J.J. i sur., (1993), Evaluation of gastric emptying in severe, burn-injured patients, *Critical Care Medicine*, 21(4), str. 527 – 31.
- Hubbard, R.C., Naumann, T.M., Traylor, L., Dhadda, S., (2003), Parecoxib sodium has opioid-sparing effects in patients undergoing total knee arthroplasty under spinal anaesthesia, *British Journal of Anaesthesiology*, 90(2), str. 166 – 172.
- Hudcova, J., McNicol, E., Quah, C. i sur., (2006), Patient controlled opioid analgesia versus conventional opioid analgesia for postoperative pain, *Cochrane Database Systematic Reviews*, (4), CD003348.
- Humphreys, N., Bays, S.M., Parry, A.J. i sur., (2005), Spinal anesthesia with an indwelling catheter reduces the stress response in pediatric open heart surgery, *Anesthesiology*, 103(6), str. 1113 – 20.
- ICSI (2011). Institut za unaprjeđenje kliničkih sustava, smjernice 2011., <[http://www.icsi.org/guidelines\\_and\\_more/gl\\_os\\_prot/womens\\_health/labor/labor\\_management\\_of\\_\\_2.html](http://www.icsi.org/guidelines_and_more/gl_os_prot/womens_health/labor/labor_management_of__2.html)>, [pristupljeno u prosincu 2012.].
- ICSI, (2012). Institute for Clinical Systems Improvement. Health Care Guidelines: Adult Acute and Subacute Low Back Pain, <[http://www.icsi.org/low\\_back\\_pain/adult\\_low\\_back\\_pain\\_\\_8.html](http://www.icsi.org/low_back_pain/adult_low_back_pain__8.html)>, [pristupljeno u prosincu 2012.].
- Ilfeld, B.M., Le, L.T., Meyer, R.S. i sur., (2008), Ambulatory continuous femoral nerve blocks decrease time to discharge readiness after tricompartment total knee arthroplasty: a randomized, triple-masked, placebo-controlled study, *Anesthesiology*, 108(4), str. 703 - 13.
- Ilfeld, B.M., Mariano, E.R., Williams, B.A. i sur., (2007), Hospitalization costs of total knee arthroplasty with a continuous femoral nerve block provided only in the hospital versus on an ambulatory basis: a retrospective, case-control, cost-minimization analysis, *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 32(1), str. 46 – 54.
- Ilfeld, B.M., Morey, T.E. i Enneking, F.K., (2002), Continuous infraclavicular brachial plexus block for postoperative pain control at home: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study, *Anesthesiology*, 96(6), str. 1297 – 304.
- Ilfeld, B.M., Morey, T.E., Wang, R.D. i sur., (2002), Continuous popliteal sciatic nerve block for postoperative pain control at home: a randomized, double-blinded,

- placebo-controlled study, *Anesthesiology*, 97(4), str. 959 – 65.
- Ilfeld, B.M., Vandenborne, K., Duncan, P.W. i sur., (2006), Ambulatory continuous interscalene nerve blocks decrease the time to discharge readiness after total shoulder arthroplasty: a randomized, triple-masked, placebo-controlled study, *Anesthesiology*, 105(5), str. 999 – 1007.
- Ilkjaer, S., Petersen, K.L., Brennum, J. i sur., (1996), Effect of systemic N-methyl-D-aspartate receptor antagonist (ketamine) on primary and secondary hyperalgesia in humans, *British Journal of Anaesthesia*, 76(6), str. 829 – 34.
- Ingelmo, P.M., Locatelli, B.G., Sonzogni, V. i sur., (2006), Caudal 0.2% ropivacaine is less effective during surgery than 0.2% levobupivacaine and 0.2% bupivacaine: a double-blind, randomized, controlled trial, *Paediatric Anaesthesia*, 16(9), str. 955 – 61.
- Ito, S., (2000), Drug therapy for breast-feeding women, *The New England Journal of Medicine*, 343(2), str. 118 – 26.
- Ivani, G., De Negri, P., Lonnqvist, P.A. i sur., (2005), Caudal anesthesia for minor pediatric surgery: a prospective randomized comparison of ropivacaine 0.2% vs levobupivacaine 0.2%, *Paediatric Anaesthesia*, 15(6), str. 491 – 4.
- Jacobi, J., Fraser, G.L., Coursin, D.B. i sur., (2002), Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult, *Critical Care Medicine*, 30(1), str. 119 – 41.
- Jage, J., (2005), Opioid tolerance and dependence -- do they matter?, *European Journal of Pain*, 9(2), str. 157 – 62.
- Jakobsen, C.J., Nygaard, E., Norrild, K. i sur., (2009), High thoracic epidural analgesia improves left ventricular function in patients with ischemic heart, *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 53(5), str. 559 – 64.
- Jensen, M.P., Chen, C. i Brugger, A.M., (2002), Post surgical pain outcome assessment, *Pain*, 99(1-2), str. 101 – 9.
- Ji, R.R., Gereau, R.W., Malcangio, M. i sur., (2009), MAP kinase and pain, *Brain Research Reviews*, 60(1), str. 135 – 48.
- Jones, J.B., Giles, B.K., Brizendine, E.J. i sur., (2001), Sublingual hyoscine sulfate in combination with ketorolac tromethamine for ureteral colic: a randomized, double-blind, controlled trial, *Annals of Emergency Medicine*, 37(2), str. 141 – 6.
- Jonsson, A., Cassuto, J., Hanson, B., (1991), Inhibition of burn pain by intravenous lignocaine infusion, *Lancet*, 338(8760), str. 151 – 2.
- Jorgensen, H., Wetterslev, J., Moiniche, S. i sur., (2000), Epidural local anaesthetics versus opioid-based analgesic regimens on postoperative gastrointestinal paralysis, PONV and pain after abdominal surgery, *Cochrane Database Systematic Reviews*, (4), CD001893.
- Joshi, W., Connelly, N.R., Reuben, S.S. i sur., (2003), An evaluation of the safety and efficacy of administering rofecoxib for postoperative pain management, *Anesthesia & Analgesia*, 97(1), str. 35 – 8.
- Juhlin, T., Bjorkman, S. i Hoglund, P., (2005) Cyclooxygenase inhibition causes marked impairment of renal function in elderly subjects treated with diuretics and ACE-inhibitors, *European Journal of Heart Failure*, 7(6), str. 1049 – 56.
- Jung, B. i Reidenberg, M.M., (2007), Physicians being deceived, *Pain Medicine*, 8(5), str. 433 – 7.
- Junttila, E.K., Karjalainen, P.K., Ohtonen, P.P. i sur., (2009), A comparison of paracervical block with single-shot spinal for labour analgesia in multiparous women: a randomised controlled trial, *International Journal of Obstetric Anesthesia*, 18(1), str. 15 – 21.
- Kairaluoma, P.M., Bachmann, M.S., Korpinen, A.K., Rosenberg, P.H., Pere, P.J., (2004), Single-injection paravertebral block before general anesthesia enhances analgesia after breast cancer surgery with and without associated lymph node biopsy, *Anesthesia & Analgesia*, 99(6), str. 1837 - 43.
- Kam, P.C.A. i So, A., (2009), COX-3: uncertainties and controversies, *Current Anaesthesia and Critical Care*, 20, str. 50 – 53.
- Karaman, S., Kocabas, S., Uyar, M., Hayzaran, S., Firat, V., (2007), The effects of sufentanil or morphine added to hyperbaric bupivacaine in spinal anaesthesia for caesarean section *European Journal of Anaesthesiology*, 23(4), str. 285 - 91.

- Kaupilla, T., Mecke, E. i Pertovaara, A., (1992), Enhancement of morphine-induced analgesia and attenuation of morphine-induced side-effects by cocaine in rats, *Pharmacology & Toxicology*, 71(3,1), str. 173 – 8.
- Kaur, G., Gupta, P., Kumar, A., (2003), A randomized trial of eutectic mixture of local anesthetics during lumbar puncture in newborns, *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 157(11), str. 1065 – 70.
- Kehlet H., (2005), *Effects of postoperative pain relief on outcome*, u *An updated review: Refresher course syllabus*, Seattle: IASP Press., str. 277 - 281.
- Kehlet, H., (2005), Procedure-specific postoperative pain management, *Anesthesiology Clinics of North America*, 23, str. 203 – 210.
- Kehlet, H., (2007), Glucocorticoids for peri-operative analgesia: how far are we from general recommendations?, *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 51(9), str. 1133 – 5.
- Kehlet, H., Jensen, T.S. i Woolf, C.J., (2006), Persistent post surgical pain: risk factors and prevention, *Lancet*, 367(9522), str. 1618 – 25.
- Keita, H., Geachan, N., Dahmani, S. i sur., (2003), Comparison between patient-controlled analgesia and subcutaneous morphine in elderly patients after total hip replacement, *British Journal of Anaesthesia*, 90(1), str. 53 – 7.
- Kettle, C., Hills, R.K. i Ismail, K.M., (2007), Continuous versus interrupted sutures for repair of episiotomy or second degree tears, *Cochrane Database Systematic Reviews*, (4), CD000947.
- Kirchheiner, J., Schmidt, H., Tzvetkov, M. i sur., (2007), Pharmacokinetics of codeine and its metabolite morphine in ultra-rapid metabolizers due to CYP2D6 duplication, *The Pharmacogenomics Journal* 7(4), str. 257 – 65.
- Klein, S.M., Nielsen, K.C., Greengrass, R.A. i sur., (2002), Ambulatory discharge after long-acting peripheral nerve blockade: 2382 blocks with ropivacaine, *Anesthesia & Analgesia*, 94(1), str. 65 – 70.
- Kopf, A., Banzhaf, A. i Stein, C., (2005), Perioperative management of the chronic pain patient, *Best Practice and Research Clinical Anaesthesiology*, 19(1), str. 59 – 76.
- Koppert, W., Frotsch, K., Huzurudin, N. i sur., (2006), The effects of paracetamol and parecoxib on kidney function in elderly patients undergoing orthopedic surgery, *Anesthesia & Analgesia*, 103(5), str. 1170 – 6.
- Kozer, E., Rosenbloom, E., Goldman, D. i sur., (2006), Pain in infants who are younger than 2 months during suprapubic aspiration and transurethral bladder catheterization: a randomized, controlled study, *Pediatrics*, 118(1), str. 51 – 6.
- Kress, H.G., (2009), Clinical update on the pharmacology, efficacy and safety of transdermal buprenorphine, *European Journal of Pain*, 13(3), str. 219 – 30.
- Kress, J.P., Gehlbach, B., Lacy, M. i sur., (2003), The long-term psychological effects of daily sedative interruption on critically ill patients, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 168(12), str. 1457 – 61.
- Kress, J.P., Pohlman, A.S., O'Connor, M.F. i sur., (2000), Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation, *The New England Journal of Medicine*, 342(20), str. 1471 – 7.
- Kress, J.P., Vinayak, A.G., Levitt, J. i sur., (2007), Daily sedative interruption in mechanically ventilated patients at risk for coronary artery disease, *Critical Care Medicine*, 35(2), str. 365 – 71.
- Krishna, S., Hughes, L.F. i Lin, S.Y., (2003), Postoperative hemorrhage with nonsteroidal anti-inflammatory drug use after tonsillectomy: a meta-analysis, *Archives of Otolaryngology – Head and Neck Surgery*, 129(10), str. 1086 – 9.
- Kumar, A., Deed, J.S., Bhasin, B. i sur., (2004), Comparison of the effect of diclofenac with hyoscine-Nbutylbromide in the symptomatic treatment of acute biliary colic, *ANZ Journal of Surgery*, 74(7), str. 573 – 6.
- Lagunilla, J., Garcia-Bengochea, J.B., Fernandez, A.L. i sur., (2006), High thoracic epidural blockade increases myocardial oxygen availability in coronary surgery patients, *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 50(7), str. 780 – 6.
- Landsberg, R., Friedman, M. i Ascher-Landsberg, J., (2001,) Treatment of hypoxemia in obstructive sleep



- apnea, *American Journal of Rhinology*, 15(5), str. 311 – 3.
- Latta, K., Ginsberg, B., Barkin, R., (2002), Meperidine: A critical review, *American Journal of Therapeutics*, 9, str. 53 - 68.
- Laulin, J.P., Maurette, P., Corcuff, J.B. i sur., (2002), The role of ketamine in preventing fentanyl-induced hyperalgesia and subsequent acute morphine tolerance, *Anesthesia & Analgesia*, 94(5), str. 1263 – 9.
- Lee, C., Gnanasegaram, D., Maloba, M., (2005), Best evidence topic report. Rectal or intravenous nonsteroida lanti-inflammatory drugs in acute renal colic, *Emergency Medicine Journal*, 22(9), str. 653 – 4.
- Lee, I., Kim, S., Kong, M. i sur., (2001), Pain after laparoscopic cholecystectomy: the effect and timing of incisional and intraperitoneal bupivacaine, *Canadian Journal of Anaesthesia*, 48(6), str. 545 – 50.
- Legeby, M., Sandelin, K., Wickman, M., Olofsson, C., (2005), Analgesic efficacy of diclofenac in combination with morphine and paracetamol after mastectomy and immediate breast reconstruction, *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 49(9), str.1360 - 6.
- Lesko, S.M., Mitchell, A.A., (1995), An assessment of the safety of paediatric ibuprofen. A practitioner-based randomized clinical trial, *JAMA, Journal of American Medical Association*, 273(12), str. 929 – 33.
- Li Y, Zhu S., Bao, F. i sur., (2006), The effects of age on the median effective concentration of ropivacaine for motor blockade after epidural anesthesia with ropivacaine, *Anesthesia & Analgesia*, 102(6), str. 1847 – 50.
- Lin, J.A., Lee, M.S., Wu, C.T. i sur., (2005), Attenuation of morphine tolerance by intrathecal gabapentin is associated with suppression of morphine-evoked excitatory amino acid release in the rat spinal cord, *Brain Research*, 1054(2), str. 167 – 73.
- Lin, T.F., Yeh, Y.C., Lin, F.S. i sur., (2009), Effect of combining dexmedetomidine and morphine for intravenous patient-controlled analgesia, *British Journal of Anaesthesia*, 102(1), str. 117 – 22.
- Linneman, P.K., Terry, B.E., Burd, R.S., (2000), The efficacy and safety of fentanyl for the management of severe procedural pain in patients with burn injuries, *Journal of Burn Care and Rehabilitation*, 21(6), str. 519 – 22.
- Liu, S.S., Block, B.M. i Wu, C.L., (2004), Effects of perioperative central neuraxial analgesia on outcome after coronary artery bypass surgery: a meta-analysis, *Anesthesiology*, 101(1), 153 – 61.
- Llewellyn, N., Moriarty, A., (2007), The national pediatric epidural audit, *Paediatric Anaesthesia*, 17(6), str. 520 – 33.
- Loeser, J.D. i Treede, R.D., (2008), The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology, *Pain*, 137(3), str. 473 – 7.
- Lončar, Z., (2009), Liječenje boli u opekline, u *Suvremeni pristup liječenje akutne boli – poslijediplomski tečaj stalnog medicinskog usavršavanja I kategorije*, Zagreb, str. 112 - 124.
- Lotsch, J., (2005), Opioid metabolites, *Journal of Pain and Symptom Management*, 29 (5 Suppl), str. S10 – 24.
- Ludlow, J., Christmas, T., Paech, M.J. i sur., (2007), Drug abuse and dependency during pregnancy: anaesthetic issues, *Anaesthesia and Intensive Care Journal*, 35(6), str. 881 – 93.
- Luebbert, K., Dahme, B. i Hasenbring, M., (2001), The effectiveness of relaxation training in reducing treatment-related symptoms and improving emotional adjustment in acute non-surgical cancer treatment: a meta-analytical review, *Psychooncology*, 10(6), str. 490 – 502.
- Lugli, A.K., Donatelli, F., Schricker, T. i sur., (2008), Epidural analgesia enhances the postoperative anabolic effect of amino acids in diabetes mellitus type 2 patients undergoing colon surgery, *Anesthesiology*, 108(6), str. 1093 – 9.
- Lugo, R.A., Satterfield, K.L. i Kern, S.E., (2005), Pharmacokinetics of methadone, *Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy*, 19(4), str. 13 – 24.
- Macintyre, P.E. i Jarvis, D.A., (1996), Age is the best predictor of postoperative morphine requirements, *Pain*, 64(2), str. 357 – 64.
- Macintyre, P.E. i Schug, S.A., (2007), *Acute pain management: a practical guide*, London: Elsevier.



- Macintyre, P.E. i Upton, R., (2008), Acute pain management in the elderly patient, u Macintyre, P.E., Walker, S.M. i Rowbotham, D.J. (ur.), *Clinical Pain Management: Acute Pain*, 2. izd., London: Hodder Arnold.
- MacPherson, R.D., Woods, D. i Penfold, J., (2008), Ketamine and midazolam delivered by patient-controlled analgesia in relieving pain associated with burns dressings, *Clinical Journal of Pain*, 24(7), str. 568 – 71.
- Macrae, W.A. (2008), Chronic post-surgical pain: 10 years on, *British Journal of Anaesthesia*, 101(1), str. 77 – 86.
- Mann, C., Pouzeratte, Y., Boccard, G. i sur., (2000), Comparison of intravenous or epidural patient-controlled analgesia in the elderly after major abdominal surgery, *Anesthesiology*, 92(2), str. 433 – 41.
- Manterola, C., Astudillo, P., Losada, H. i sur., (2000), Analgesia in patients with acute abdominal pain, *Cochrane Database Systematic Reviews*, (3), CD005660.
- Mao, J., (2008), Opioid-induced hyperalgesia, *Pain: Clinical Updates (IASP)*, 16(2).
- Marjoribanks, J., Proctor, M.L. i Farquhar, C., (2003), Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for primary dysmenorrhoea, *Cochrane Database Systematic Reviews*, (4), CD001751.
- Marret, E., Remy, C. i Bonnet, F., (2007), Meta-analysis of epidural analgesia versus parenteral opioid analgesia after colorectal surgery, *British Journal of Surgery*, 94(6), str. 665 – 73.
- Mattila, K. i Hynynen, M., (2009), Day surgery in Finland: a prospective cohort study of 14 day-surgery units, *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 53(4), str. 455 – 63.
- McGeeney, B.E., (2009), Pharmacological management of neuropathic pain in older adults: an update on peripherally and centrally acting agents, *Journal of Pain and Symptom Management*, 38(2 Suppl), str. S15 – 27.
- McGrath, P.J., Walco, G.A., Turk, D.C. i sur., (2008), Core outcome domains and measures for paediatric acute and chronic/recurrent pain clinical trials: PedIMM-PACT recommendations, *Journal of Pain*, 9(9), str. 771 – 83.
- McGregor, C., Srisurapanont, M., Jittiwutikarn, J. i sur., (2005), The nature, time course and severity of methamphetamine withdrawal, *Addiction*, 100(9), str. 1320 – 9.
- McQuay, H.J., Poon, K.H., Derry, S. i sur., (2008), Acute pain: combination treatments and how we measure their efficacy, *British Journal of Anaesthesia*, 101(1), str. 69 – 76.
- Mercadante, S. i Arcuri, E., (2004), Opioids and renal function, *Journal of Pain*, 5(1), str. 2 – 19.
- Meylan, N., Elia, N., Lysakowski, C. i sur., (2009), Benefit and risk of intrathecal morphine without local anesthetic in patients undergoing major surgery: meta-analysis of randomized trials, *British Journal of Anaesthesia*, 102(2), str. 156 – 67.
- Michaloliakou, C., Chung, F. i Sharma, S., (1996), Preoperative multimodal analgesia facilitates recovery after ambulatory laparoscopic cholecystectomy, *Anesthesia & Analgesia*, 82(1), str. 44 – 51.
- Michelet, P., Guervilly, C., Helaine, A. i sur., (2007), Adding ketamine to morphine for patient-controlled analgesia after thoracic surgery: influence on morphine consumption, respiratory function, and nocturnal desaturation, *British Journal of Anaesthesia*, 99(3), str. 396 – 403.
- Millan, M.J., (2002), Descending control of pain. *Progress in Neurobiology*, 66(6), str. 355 – 474.
- Millan, M.J., Morris, B.J. i Herz, A., (1988), Antagonist-induced opioid receptor up-regulation. I. Characterization of supersensitivity to selective mu and kappa agonists, *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 247(2), str. 721 – 8.
- Minty, R.G., Kelly, L., Minty, A., Hammet, D.C., (2007), Single-dose intrathecal analgesia to control labour pain, *Canadian Family Physician*, 53, str. 437 - 442.
- Mitra, S. i Sinatra, R.S., (2004), Perioperative management of acute pain in the opioid-dependent patient, *Anesthesiology*, 101(1), str. 212 – 27.
- Mitra, S., (2008), Opioid-induced hyperalgesia: pathophysiology and clinical implications, *Journal of Opioid Management*, 4(3), str. 123 – 30.
- Montgomery, G.H., DuHamel, K.N. i Redd, W.H., (2000), A meta-analysis of hypnotically induced analgesia:

- how effective is hypnosis?, *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis*, 48(2), str. 138 – 53.
- Moore, R.A., Derry, S. i McQuay, H.J., (2007), Cyclo-oxygenase-2 selective inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: balancing gastrointestinal and cardiovascular risk, *BMC Musculoskeletal Disorders*, 8, str. 73.
- Muellejans, B., Lopez, A., Cross, M.H. i sur., (2004), Remifentanyl versus fentanyl for analgesia based sedation to provide patient comfort in the intensive care unit: a randomized, double-blind controlled trial [ISRCTN43755713], *Critical Care*, 8(1), str. R1 – R11.
- Murphy, D.F., McDonald, A., Power, C. i sur., (1998), Measurement of pain: A comparison of the visual analogue with a nonvisual analogue scale. *The Clinical Journal of Pain*, 3(4), str. 191 – 97.
- Narayanaswamy, M., Smith, J. i Spralja, A., (2006), Choice of opiate and incidence of confusion in elderly postoperative patients, *Annual Scientific Meeting of the Australian and New Zealand Society of Anaesthetists*, Adelaide, Australia.
- Nemergut, E.C., Durieux, M.E., Missaghi, N.B. i sur., (2007), Pain management after craniotomy, *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*, 21(4), str. 557 – 73.
- Nencini, P., Woolverton, W.L. i Seiden, L.S., (1988), Enhancement of morphine-induced analgesia after repeated injections of methylenedioxymethamphetamine, *Brain Research*, 457(1), str. 136 – 42.
- Neugebauer, E., Hempel, K., Sauerland, S., Lempa, M., Koch, G., (1998), The status of perioperative treatment of pain in Germany. Results of a representative and anonymous survey of 1,000 surgical clinics, *Der Chirurg; Zeitschrift fur alle Gebiete der operativen Medizin*, 69, str. 461 – 6.
- Newman, S., Stygall, J., Hirani, S. i sur., (2007), Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: a systematic review, *Anesthesiology*, 106(3), str. 572 – 90.
- Nielsen, C.K., Ross, F.B., Lotfipour, S. i sur., (2007), Oxycodone and morphine have distinctly different pharmacological profiles: radioligand binding and behavioural studies in two rat models of neuropathic pain, *Pain*, 132(3), str. 289 – 300.
- Niemi, G. i Breivik, H., (2002), Epinephrine markedly improves thoracic epidural analgesia produced by a small-dose infusion of ropivacaine, fentanyl, and epinephrine after major thoracic or abdominal surgery: a randomized, double-blinded crossover study with and without epinephrine, *Anesthesia & Analgesia*, 94(6), str. 1598 – 605.
- Nikolajsen, L., Sorensen, H.C., Jensen, T.S. i sur., (2004), Chronic pain following Caesarean section, *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 48(1), str. 111 – 6.
- Nilsson, U., Rawal, N., Unestahl, L.E. i sur., (2001), Improved recovery after music and therapeutic suggestions during general anaesthesia: a double-blind randomised controlled trial, *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 45(7), str. 812 – 817.
- Nissen, E., Lilja, G., Matthiesen, A.S. i sur., (1995), Effects of maternal pethidine on infants' developing breast feeding behaviour, *Acta Paediatrica*, 84, str. 140 - 5.
- Norrbrink, C. i Lundeberg, T., (2009), Tramadol in neuropathic pain after spinal cord injury: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *The Clinical Journal of Pain*, 25(3), str. 177 – 84.
- Nussmeier, N.A., Whelton, A.A., Brown, M.T. i sur., (2005), Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery, *New England Journal of Medicine*, 352(11), str. 1081 – 91.
- O'Connor, A., Schug, S.A. i Cardwell, H., (2000), A comparison of the efficacy and safety of morphine and pethidine as analgesia for suspected renal colic in the emergency setting, *Journal of Accident and Emergency Medicine*, 17(4), str. 261 – 4.
- O'Regan, M.C. i Clow, A., (2004), Decreased pain tolerance and mood in recreational users of MDMA, *Psychopharmacology (Berl)*, 173(3-4), str. 446 – 51.
- Ohel, G., Gomen, R., Vaida, S. i sur., (2006), Early versus late initiation of epidural analgesia in labour: does it increase the rate of cesarean section? A randomized trial, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 194(3), str. 600 - 5.
- Olsen, J.C., McGrath, N.A., Schwarz, D.G. i sur., (2008), A double-blind randomized clinical trial evaluating the

- analgesic efficacy of ketorolac versus butorphanol for patients with suspected biliary colic in the emergency department, *Academic Emergency Medicine*, 15(8), str. 718 – 22.
- Oscier, C.D. i Milner, Q.J., (2009), Peri-operative use of paracetamol, *Anaesthesia*, 64(1), str. 65 – 72.
- Park, G., Lane, M., Rogers, S. i sur., (2007), A comparison of hypnotic and analgesic based sedation in a general intensive care unit, *British Journal of Anaesthesia*, 98(1), str. 76 – 82.
- Parra, D., Beckey, N.P. i Stevens, G.R., (2007), The effect of acetaminophen on the international normalized ratio in patients stabilized on warfarin therapy, *Pharmacotherapy*, 27(5), str. 675 – 83.
- Passik, S.D. i Kirsh, K.L., (2008), Screening for opioid abuse potential, *Pain: Clinical Updates (IASP)*, 16(7).
- Pavlin, D.J., Chen, C., Penalzoza, D.A. i sur., (2002), Pain as a factor complicating recovery and discharge after ambulatory surgery, *Anesthesia & Analgesia*, 95(3), str. 627 – 34.
- Peng, P.W. i Sandler, A.N., (1999), A review of the use of fentanyl analgesia in the management of acute pain in adults, *Anesthesiology*, 90(2), str. 576 – 99.
- Peng, P.W., Tumber, P.S. i Gourlay, D., (2005), Review article: perioperative pain management of patients on methadone therapy, *Canadian Journal of Anaesthesia*, 52(5), str. 513 – 23.
- Peng, P.W., Wijesundera, D.N. i Li, C.C., (2007), Use of gabapentin for perioperative pain control – a meta-analysis, *Pain Research and Management*, 12(2), str. 85 – 92.
- Perreault, S., Choiniere, M., du Souich, P.B. i sur., (2001), Pharmacokinetics of morphine and its glucuronidated metabolites in burn injuries, *The Annals of Pharmacotherapy*, 35(12), str. 1588 – 92.
- Pesonen, A., Kauppila, T., Tarkkila, P. i sur., (2009), Evaluation of easily applicable pain measurement tools for the assessment of pain in demented patients, *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 53(5), str. 657 – 64.
- Pesonen, A., Suojaranta-Ylinen, R., Tarkkila, P. i sur., (2008), Applicability of tools to assess pain in elderly patients after cardiac surgery, *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 52(2), str. 267 – 73.
- Peters, J.W., Koot, H.M., De Boer, J.B. i sur., (2003), Major surgery within the first 3 months of life and subsequent biobehavioral pain responses to immunization at later age: a case comparison study, *Pediatrics*, 111(1), str. 129 – 35.
- Peura, D.A., (2004), Prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastrointestinal symptoms and ulcer complications, *American Journal of Medicine*, 117 Suppl 5A, str. 63S – 71S.
- Pilotto, A., Franceschi, M., Leandro, G. i sur., (2003), The risk of upper gastrointestinal bleeding in elderly users of aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs: the role of gastroprotective drugs, *Aging Clinical and Experimental Research*, 15(6), str. 494 – 9.
- Pitsiu, M., Wilmer, A., Bodenham, A. i sur., (2004), Pharmacokinetics of remifentanyl and its major metabolite, remifentanyl acid, in ICU patients with renal impairment, *British Journal of Anaesthesia*, 92(4), str. 493 – 503.
- Pogatzki-Zahn, E.M., Zahn, P.K., (2006), From preemptive to preventive analgesia, *Current Opinion in Anaesthesiology*, 19(5), str. 551 – 5.
- Prakash, S., Fatima, T. i Pawar, M., (2004), Patient-controlled analgesia with fentanyl for burn dressing changes, *Anesthesia & Analgesia*, 99(2), str. 552 – 5.
- Preston, R., (2007), Combined spinal-epidural analgesia for labour: is there still a question?, *Canadian Journal of Anesthesia*, 54(1), str. 9 – 14.
- Puntillo, K.A., Stannard, D., Miaskowski, C. i sur., (2002), Use of a pain assessment and intervention notation (P.A.I.N.) tool in critical care nursing practice: nurses' evaluations, *Heart & Lung*, 31(4), str. 303 – 14.
- Quartero, A.O., Meineche-Schmidt, V., Muris, J. i sur., (2005), Bulking agents, antispasmodic and antidepressant medication for the treatment of irritable bowel syndrome, *Cochrane Database Systematic Reviews*, (2), CD003460.
- Quigley, C., (2004), Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability, *Cochrane Database Systematic Reviews*, (3), CD004847.

- Ranji, S.R., Goldman, L.E., Simel, D.L. i sur., (2006), Do opiates affect the clinical evaluation of patients with acute abdominal pain?, *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 296(14), str. 1764 – 74.
- Rapp, S.E., Ready, L.B. i Nessly, M.L., (1995), Acute pain management in patients with prior opioid consumption: a case-controlled retrospective review, *Pain*, 61(2), str. 195 – 201.
- Rasmussen, P.V., Sindrup, S.H., Jensen, T.S. i sur., (2004), Symptoms and signs in patients with suspected neuropathic pain, *Pain*, 110(1-2), str. 461 – 9.
- Rathmell, J.P., Pino, C.A., Taylor, R. i sur., (2003), Intrathecal morphine for postoperative analgesia: a randomized, controlled, dose-ranging study after hip and knee arthroplasty, *Anesthesia & Analgesia*, 97(5), str. 1452 – 7.
- Reynolds, F., Sharma, S.K. i Seed, P.T., (2002), Analgesia in labour and fetal acid-base balance: a meta-analysis comparing epidural with systemic opioid analgesia, *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 109(12), str. 1344 – 53.
- Riad, W. i Moussa, A., (2007), Pre-operative analgesia with rectal diclofenac and/or paracetamol in children undergoing inguinal hernia repair, *Anaesthesia*, 62(12), str. 1241 – 5.
- Roberts, L.J., (2008), The opioid-tolerant patient, including those with a substance abuse disorder, u Macintyre, P.E., Walker, S.M. i Rowbotham, D.J., (ur.), *Clinical Pain Management: Acute Pain* izd. London: Hodder Arnold.
- Roelofs, P.D., Deyo, R.A., Koes, B.W. i sur., (2008), Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain, *Cochrane Database Systematic Reviews*, (1), CD000396.
- Romsing, J. i Moiniche, S., (2004), A systematic review of COX-2 inhibitors compared with traditional NSAIDs, or different COX-2 inhibitors for post-operative pain, *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 48(5), str. 525 – 46.
- Romsing, J., Moiniche, S. i Dahl, J.B., (2002), Rectal and parenteral paracetamol, and paracetamol in combination with NSAIDs, for postoperative analgesia, *British Journal of Anaesthesia*, 88(2), str. 215 – 26.
- Royse, C.E., Royse, A.G. i Deelen, D.A., (2005), An audit of morphine versus fentanyl as an adjunct to ropivacaine 0.2% for high thoracic epidural analgesia, *Anaesthesia and Intensive Care Journal*, 33(5), str. 639 – 44.
- Rudolph, J.L., Marcantonio, E.R., Culley, D.J. i sur., (2008), Delirium is associated with early postoperative cognitive dysfunction, *Anaesthesia*, 63(9), str. 941 – 7.
- Safdar, B., Degutis, L.C., Landry, K. i sur., (2006), Intravenous morphine plus ketorolac is superior to either drug alone for treatment of acute renal colic, *Annals of Emergency Medicine*, 48(2), str. 173 – 81.
- Sandkuhler, J., (2009), Models and mechanisms of hyperalgesia and allodynia. *Physiological Reviews*, 89(2), str. 707 – 58.
- Sartain, J.B. i Barry, J.J., (1999), The impact of an acute pain service on postoperative pain management, *Anaesthesia and Intensive Care Journal*, 27(4), str. 375 – 80.
- Sator-Katzenschlager, S., Deusch, E., Maier, P. i sur., (2001), The long-term antinociceptive effect of intrathecal S(+)-ketamine in a patient with established morphine tolerance, *Anesthesia & Analgesia*, 93(4), str. 1032 – 4.
- Schmidt, C., Hinder, F., Van Aken, H. i sur., (2005), The effect of high thoracic epidural anesthesia on systolic and diastolic left ventricular function in patients with coronary artery disease, *Anesthesia & Analgesia*, 100(6), str. 1561 – 9.
- Schug, S.A., Joshi, G.P., Camu, F. i sur., (2009), Cardiovascular safety of the cyclooxygenase-2 selective inhibitors parecoxib and valdecoxib in the postoperative setting: an analysis of integrated data, *Anesthesia & Analgesia*, 108(1), str. 299 – 307.
- Scott, D.A., McDonald, W.M., (2005), Assessment, Measurement and History, u Macintyre, P.E., Rowbotham, D. i Walker, S. (ur.), *Textbook of Clinical Pain Management 2.* izd., London: Hodder Arnold.
- Scott, L.J. i Perry, C.M., (2000), Tramadol: a review of its use in perioperative pain, *Drugs*, 60(1), str. 139 – 76.
- Segerdahl, M., Warren-Stomberg, M., Rawal, N. i sur., (2008), Clinical practice and routines for day sur-



- gery in Sweden: results from a nation-wide survey, *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 52(1), str. 117 – 24.
- Senagore, A.J. i sur., (2003), Randomized clinical trial comparing epidural anaesthesia and patient-controlled analgesia after laparoscopic segmental colectomy, *British Journal of Surgery*, 90(10), str. 1195 – 1199.
- Shah, P., Aliwalas, L., Shah, V., (2006), Breastfeeding or breast milk for procedural pain in neonates, *Cochrane Database Systematic Reviews*, 3, str. CD004950.
- Shapiro, B.A., Warren, J., Egol, A.B. i sur., (1995), Practice parameters for intravenous analgesia and sedation for adult patients in the intensive care unit: an executive summary, Society of Critical Care Medicine, *Critical Care Medicine*, 23(9), str. 1596 – 600.
- Sharar, S.R., Bratton, S.L., Carrougher, G.J. i sur., (1998), A comparison of oral transmucosal fentanyl citrate and oral hydromorphone for inpatient pediatric burn wound care analgesia, *Journal of Burn Care and Rehabilitation*, 19(6), str. 516 – 21.
- Shimoyama, N., Shimoyama, M., Inturrisi, C.E. i sur., (1996), Ketamine attenuates and reverses morphine tolerance in rodents, *Anesthesiology*, 85(6), str. 1357 – 66.
- Shukula, A.N., Ghaffar, Z.B.A., Auang, A.C. i sur., (2008), Continuous thoracic paravertebral blockade for pain relief in unilateral multiple rib fractures: a case series, *Acute Pain*, 10, str. 39 – 44.
- Siddall, P.J. i Middleton, J.W., (2006), A proposed algorithm for the management of pain following spinal cord injury, *Spinal Cord*, 44(2), str. 67 – 77.
- Siddall, P.J., Cousins, M.J., Otte, A. i sur., (2006), Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial, *Neurology*, 67(10), str. 1792 – 800.
- Siddall, P.J., Yeziarski, R.P. i Loeser, J.D., (2002), Taxonomy and epidemiology of spinal cord injury pain, u Burchiel, K.J. i Yeziarski, R.P. (ur.) *Spinal Cord Injury Pain: Assessment, Mechanisms, Management* izd. Seattle; IASP Press, 23, str. 9 – 23.
- Simmons, S.W., Cyna, A.M., Dennis, A.T. i sur., (2007), Combined spinal-epidural versus epidural analgesia in labour, *Cochrane Database Systematic Reviews* (3), CD003401.
- Sloan, P. i Hamann, S., (2006), Ultra-low-dose opioid antagonists to enhance opioid analgesia, *Journal of Opioid Management* 2(5), str. 295 – 304.
- Smith, C.A., Collins, C.T., Cyna, A.M. i sur., (2006), Complementary and alternative therapies for pain management in labour, *Cochrane Database Systematic Reviews*, (4), CD003521.
- Society of Obstetricians and Gynecologists, (2005), Guidelines for Vaginal Birth after Previous Caesarean Birth, Br. 155:167.
- Splinter, W.M., Bass, J., Komocar, L., (1995), Regional anaesthesia for hernia repair in children: local vs cauda anaesthesia, *Canadian Journal of Anaesthesia*, 42(3), str. 197 – 200.
- Stewart, J., Kellett, N. i Castro, D., (2003), The central nervous system and cardiovascular effects of levobupivacaine and ropivacaine in healthy volunteers, *Anesthesia & Analgesia*, 97(2), str. 412 – 6.
- Stinson, J.N., Kavanagh, T., Yamada, J. i sur., (2006), Systematic review of the psychometric properties, interpretability and feasibility of self-report pain intensity measures for use in clinical trials in children and adolescents, *Pain*, 125(1-2), str. 143 – 57.
- Suzuki, R., Rygh, L.J. i Dickenson, A.H., (2004), Bad news from the brain: descending 5-HT pathways that control spinal pain processing, *Trends in Pharmacological Sciences*, 25(12), str. 613 – 7.
- Taddio, A., Goldbach, M., Ipp, M. i sur., (1995), Effect of neonatal circumcision on pain responses during vaccination in boys, *Lancet*, 345(8945), str. 291 – 2.
- Taddio, A., Katz, J., (2005), The effects of early pain experience in neonates on pain responses in infancy and childhood, *Paediatric Drugs*, 7(4), str. 245 – 57.
- Tetrault, J.M. i O'Connor, P.G., (2008), Substance abuse and withdrawal in the critical care setting, *Critical Care Clinics*, 24(4), str. 767 – 88.
- Torvaldsen, S., (2004), *Cochrane Database Systematic Reviews*, (4), CD004457.
- Tramèr, M.R., Williams, J.E., Carroll, D. i sur., (1998), Comparing analgesic efficacy of non-steroidal anti-



- inflammatory drugs given by different routes in acute and chronic pain: a qualitative systematic review, *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 42(1), str. 71 – 9.
- Troster, A., Sittl, R., Singler, B. i sur., (2006), Modulation of remifentanil-induced analgesia and postinfusion hyperalgesia by parecoxib in humans, *Anesthesiology*, 105(5), str. 1016 – 23
- Tsui, M., Kee, W., Ng, F., Lau, T., (2004), A double blinded randomized controlled study of intramuscular pethidine for pain relief in first stage of labour, *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 111, str. 648 - 655.
- Turk, D.C., Swanson, K.S. i Gatchel, R.J., (2008), Predicting opioid misuse by chronic pain patients: a systematic review and literature synthesis, *Clinical Journal of Pain*, 24(6), str. 497 – 508.
- Uman, L.S., Chambers, C.T., McGrath, P.J. i sur., (2006), Psychological interventions for needle-related procedural pain and distress in children and adolescents, *Cochrane Database Systematic Reviews*, (4), CD005179.
- Urban, M.K., Ya Deau, J.T., Wukovits, B. i sur., (2008), Ketamine as an adjunct to postoperative pain management in opioid tolerant patients after spinal fusions: a prospective randomized trial, *HSS Journal*, 4(1), str. 62 – 5.
- Verchere, E., Grenier, B., Mesli, A. i sur., (2002), Postoperative pain management after supratentorial craniotomy, *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, 14(2), str. 96 – 101.
- Vergnion, M., Degesves, S., Garcet, L. i sur., (2001), Tramadol, an alternative to morphine for treating posttraumatic pain in the prehospital situation, *Anesthesia & Analgesia*, 92(6), str. 1543 – 6.
- Vickers, A.P. i Jolly, A., (2006), Naltrexone and problems in pain management, *British Medical Journal*, 332(7534), str. 132 – 3.
- Victor, T.W., Jensen, M.P., Gammaitoni, A.R. i sur., (2008), The dimensions of pain quality: factor analysis of the Pain Quality Assessment Scale, *The Clinical Journal of Pain*, 24(6), str. 550 – 5.
- Viggiano, M., Badetti, C., Roux, F. i sur., (1998), Controlled analgesia in a burn patient: fentanyl sparing effect of clonidine, *Annales Francaises D Anesthesie Et De Reanimation*, 17(1), str. 19 – 26.
- Viitanen, H., Tuominen, N., Vaaraniemi, H. i sur., (2003), Analgesic efficacy of rectal acetaminophen and ibuprofen alone or in combination for paediatric day-case adenoidectomy, *British Journal of Anaesthesia*, 91(3), str. 363 – 7.
- Visser, W.A., Gielen, M.J. i Giele, J.L., (2006), Continuous positive airway pressure breathing increases the spread of sensory blockade after low-thoracic epidural injection of lidocaine, *Anesthesia & Analgesia*, 102(1), str. 268 – 71.
- Volmanen, P., Akural, E., Raudaskoski, T. i sur., (2005), Comparison of remifentanil and nitrous oxide in labour analgesia, *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 49(4), str. 453 – 8.
- Volmanen, P., Sarvela, J., Akural, E.I. i sur., (2008), Intravenous remifentanil vs. epidural levobupivacaine with fentanyl for pain relief in early labour: a randomised, controlled, double-blinded study, *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 52(2), str. 249 – 55.
- Von Baeyer, C.L., Spagrud, L.J., (2007), Systematic review of observational (behavioral) measures of pain for children and adolescents aged 3 to 18 years, *Pain*, 127(1-2), str. 140 – 50.
- Vondrackova, D., Leyendecker, P., Meissner, W. i sur., (2008), Analgesic efficacy and safety of oxycodone in combination with naloxone as prolonged release tablets in patients with moderate to severe chronic pain, *The Journal of Pain*, 9(12), str. 1144 – 54.
- Wasan, A.D., Correll, D.J., Kissin, I. i sur., (2006), Iatrogenic addiction in patients treated for acute or subacute pain: a systematic review, *Journal of Opioid Management*, 2(1), str. 16 – 22.
- Webster, L.R., Butera, P.G., Moran, L.V. i sur., (2006), Oxytrex minimizes physical dependence while providing effective analgesia: a randomized controlled trial in low back pain, *Journal of Pain*, 7(12), str. 937 – 46.
- Weintraud, M., Marhofer, P., Bosenberg, A. i sur., (2008), Ilioinguinal/iliohypogastric blocks in children: where do we administer the local anesthetic without direct visualization?, *Anesthesia & Analgesia*, 106(1), str. 89 – 93.

- Weltz, C.R., Greengrass, R.A. i Lyerly, H.K., (1995), Ambulatory surgical management of breast carcinoma using paravertebral block, *Annals of Surgery*, 222(1), str. 19 – 26.
- Weschules, D.J. i Bain, K.T., (2008), A systematic review of opioid conversion ratios used with methadone for the treatment of pain, *Pain Medicine*, 9(5), str. 595 – 612.
- Williams, D.G., Patel, A., Howard, R.F., (2002), Pharmacogenetics of codeine metabolism in an urban population of children and its implications for analgesic reliability, *British Journal of Anaesthesia*, 89(6), str. 839 – 45.
- Wolf, A.R., Doyle, E., Thomas, E., (1998), Modifying infant stress responses to major surgery: spinal vs extradural vs opioid analgesia, *Paediatric Anaesthesia*, 8(4), str. 305 – 11.
- Woodhouse, A. i Mather, L.E., (1997), The influence of age upon opioid analgesic use in the patient-controlled analgesia (PCA) environment, *Anaesthesia*, 52(10), str. 949 – 55.
- Yeh, C.C. i sur., (1999), Thoracic epidural anesthesia for pain relief and postoperation recovery with modified radical mastectomy, *World Journal of Surgery*, 23(3), str. 256 - 60.
- Zaric, D., Pace, N.L., (2009), Transient neurologic symptoms (TNS) following spinal anaesthesia with lidocaine versus other local anaesthetics, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2), CD003006.
- Zingg, U. i sur., (2009), Influence of thoracic epidural analgesia on postoperative pain relief and ileus after laparoscopic colorectal resection: Benefit with epidural analgesia, *Surgical Endoscopy*, 23(2), str. 276 - 282.

HRVATSKO DRUŠTVO ZA LIJEČENJE BOLI  
HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR

KBC Osijek · J. Huttlera 4 · 31000 Osijek · Hrvatska  
Telefon +385 (0)31 511-532 · faks: +385 (0)31 512-237  
E-mail: hdlb@hdlb.org · www.hdlb.org



Tiskano u siječnju. Sva prava pridržana.  
Nije dozvoljeno preuzimanje niti jednog dijela sadržaja  
bez pismene suglasnosti uredništva. ISSN 1847-943X