

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Biljana Kurtović

**Procjena analgezije opioidima i
neopioidima intermitentnom
primjenom i samostalna kontrola
pumpom nakon lumbalne diskektomije**

DISERTACIJA



Zagreb, 2018.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Biljana Kurtović

**Procjena analgezije opioidima i
neopioidima intermitentnom
primjenom i samostalna kontrola
pumpom nakon lumbalne diskektomije**

DISERTACIJA

Zagreb, 2018.

Disertacija je izrađena u Klinici za neurokirurgiju Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice u Zagrebu.

Voditelj rada: prof.dr.sc. Krešimir Rotim

Zahvaljujem mentoru i učitelju prof.dr.sc. Krešimiru Rotimu koji nesebično i strpljivo prenosi na mene svoje znanje i mudrost te je imao najveći utjecaj na moj profesionalni razvoj u posljednjih osam godina.

Zahvaljujem prof.dr.sc. Zdravku Lackoviću na povjerenju i potpori, savjetima i diskusijama koje su mi pomogle u brojnim znanstvenim nedoumicama.

Hvala doc.dr.sc. Milanu Miloševiću koji me svojim razumijevanjem, savjetima i primjedbama potaknuo na ustrajnost u realizaciji rada. Također se zahvaljujem Ivi Kallay, prof. za lekturu rada.

Zahvaljujem svim djelatnicima Klinike za neurokirurgiju KBC Sestre milosrdnice na bezgraničnoj podršci, nesebičnoj pomoći i razumijevanju koje su mi pružali tijekom izrade ove disertacije.

Naposljetku, hvala roditeljima, sestri i prijateljima na bezuvjetnoj moralnoj podršci i vjeri u moj uspjeh.

Disertaciju posvećujem svojim roditeljima Niki i Mari za njihovu ljubav, trud i samoodricanje kao i za pružanje podrške tijekom cijelog mog obrazovnog puta od prvoškolske klupe do završetka doktorskog studija.

SADRŽAJ

1 UVOD	1
1.1 Bol	1
1.2 Ekstruzija međukralješničnog LIV-LV diska	5
1.3 Lumbalna diskektomija	9
1.3.1 Bol nakon lumbalne diskektomije	12
1.4 Procjena boli	15
1.5 Postoperativna analgezija	21
1.6 Paracetamol	25
1.7 Tramadol	32
1.8 Načini primjene analgezije	41
1.8.1 Intermitentna primjena analgezije	44
1.8.2 Samostalna kontrola pumpa	45
1.9 Usporedba analgezije paracetamolom i tramadolom	47
1.10 Svrha rada	48
2 HIPOTEZA	49
3 CILJEVI RADA	50
4 ISPITANICI I METODE	51
5 REZULTATI	58
6 RASPRAVA	90
7 ZAKLJUČAK	105
8 SAŽETAK	106
9 ABSTRACT	107
10 LITERATURA	108
11 BIOGRAFIJA	134
12 Prilog 1: Skraćeni oblik McGill upitnika o boli	135

KRATICE

IASP	Svjetsko udruženje za bol
EU	Europska Unija
CT	kompjuterizirana tomografija
MR	magnetska rezonanca
CTF	Combined Task Force klasifikacijski sustav hernijacije lumbalnog međukralješničnog diska
HMD	hernija međukralješničnog diska
OLD	otvorena lumbalna diskektomija
VAS	vizualno-analogni ljestvica
NRS	numerička ljestvica
VRS	verbalna ljestvica
MPQ	McGill upitnik o boli
SF-MPQ	skraćeni oblik McGill upitnika o boli
SO-MUB	hrvatska verzija skraćenog oblika McGill upitnika o boli
PRI(S)	skalni indeks intenziteta boli
PRI(R)	rang indeksa intenziteta boli
NWC	broj izabranih riječi unutar McGill upitnika
PPI	trenutni intenzitet boli
PCA	analgezija samostalna kontrola pumpom
PPP	perzistirajuća postoperativna bol
NSAID	nesteroidni protuupalni lijekovi
COX	ciklooksigenaza
PG	prostaglandin
T ½	vrijeme poluraspada
SŽS	središnji živčani sustav
i.m.	intramuskularno
s.c.	subkutano
TENS	transkutana električna stimulacija
P INTER	intermitentno primijenjen paracetamol
P PCA	paracetamol primijenjen samostalna kontrola pumpom
T INTER	intermitentno primijenjen tramadol
T PCA	tramadol primijenjen samostalna kontrola pumpom
MEAC	učinak minimalne koncentracije analgetika

1 UVOD

1.1 Bol

Prema definiciji Svjetskog udruženja za bol (engl. *International Association for the Study of Pain, IASP*) „bol je neugodan emocionalni i osjetni doživljaj povezan sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva“. Ovu službenu definiciju za bol izdao je IASP osnovan 1973. godine u Sjedinjenim Američkim Državama s osnovnim zadatkom promicanja boli kao entiteta, odnosno bolesti i ukazivanja na nužnost pravilnog i pravovremenog pristupa njenom liječenju.

Ronald Melzack i Patrick Wall postavili su 1965. najpoznatiju teoriju boli: teoriju kontrole prolaza. Prema teoriji, prolazak bolnog podražaja od tijela do mozga kontroliran je neuralnim mehanizmom koji se nalazi u dorzalnim rogovima leđne moždine i djeluje kao „prolaz“ koji može pojačati ili smanjiti živčane impulse prije nego oni izazovu doživljaj boli. Živčani impulsi stižu u želatinoznu tvar leđne moždine preko A –delta i C vlakana. Glavnu ulogu u modifikaciji prolaza živčanih impulsa kroz leđnu moždinu ima želatinozna tvar u dorzalnim rogovima leđne moždine. Nakon što impulsi prođu kroz mehanizam kontrole prolaza, aktiviraju prijenosne T stanice koje šalju signale do mozga. Kada signali dosegnu kritičnu razinu, osoba percipira osjet boli. O količini odaslanih signala ovisi subjektivni doživljaj osjeta boli. Što je više odaslanih signala, doživljeni osjet boli je jači. Prema teoriji kontrole prolaza, utjecaj trenutnih misli i raspoloženja prenosi se silaznim putem od mozga prema neuralnom prolazu, što utječe na to hoće li prolaz biti otvoren ili zatvoren. Sumiranje informacija koje prolaze različitim vrstama uzlaznih vlakana od tijela i onih koji putuju silaznim vlaknima od mozga određuje hoće li prolaz biti otvoren ili zatvoren, odnosno utječe li na percepciju boli. Teorija kontrole prolaza navodi postojanje tri čimbenika o kojima ovisi hoće li prolaz biti otvoren ili zatvoren: količina aktivnosti u A –delta i C živčanim vlaknima - povećana aktivnost u ovim vlaknima ima tendenciju otvaranja prolaza; količina aktivnosti u A –beta vlaknima - povećana aktivnost ima tendenciju zatvaranja prolaza; te impulsi neurona, koji se nalaze u moždanom deblu i kori velikog mozga a imaju eferentne živčane putove do leđne moždine, mogu prolaz otvoriti ili zatvoriti. Ovom teorijom moguće je objasniti zašto podražaji jednako jakog intenziteta kod jedne osobe izazivaju doživljaj jakog osjeta boli dok je kod druge osobe ta bol umjerena ili slaba (1).

Većina boli nestaje kada se ukloni štetni uzrok i tijelo se izliječi, ali nekada može postojati i dalje usprkos uklanjanju uzroka i očitog zacjeljivanja tijela. Ponekad dolazi do pojave boli u odsustvu bilo kakvog detektabilnog uzroka, oštećenja ili bolesti (2).

Bol je najčešći razlog posjećivanja liječnika u većini razvijenih zemalja (3, 4). To je glavni simptom mnogih medicinskih stanja te može umanjiti kvalitetu života osobe kao i njezino opće funkcioniranje (5). Bol je složeni doživljaj koji se u mnogočemu razlikuje od drugih osjeta. Fiziološki mehanizmi nastajanja doživljaja boli samo su jedna od komponenata u sklopu cijelog mehanizma nastajanja boli. Suvremena shvaćanja boli, bez obzira o kojoj se teoriji boli radi, slažu se u tvrdnji da kod nastajanja doživljaja boli sudjeluju tri vrste čimbenika: fiziološki, psihološki i sociološki.

Akutna bol je fiziološki odgovor na štetni kemijski, termički ili mehanički stimulus vezan za kirurški zahvat, traumu ili akutnu bolest. Stalna akutna bol s odgovorima koji je prate izazvana je povredom ili bolestima kože, dubljih somatskih struktura ili organa, te zbog abnormalne funkcije mišića ili organa koja nije uzrokovana akutnim oštećenjem tkiva. Početak može biti polagan ili iznenadan, različitog intenziteta s predviđenim ili očekivanim prestankom. Traje kraće od 6 mjeseci. Mehanizam nastanka i simptomi akutne boli dobro su poznati pa se takva bol u većini slučajeva ukloni kirurški ili medikamentozno. Ona može nestati i spontano. Odgovori na akutnu bol uključuju povišenu tjelesnu temperaturu, krvni tlak i frekvenciju disanja, proširene zjenice i znojenje. Akutna bol je obično trenutna, javlja se iznenada i dobro je lokalizirana, te se najčešće opisuje kao oštra, probadajuća i slično. Akutna bol može uvjetovati produženje oporavka nakon preboljele akutne bolesti zbog poremećaja u dužini i kvaliteti sna, smanjenju apetita i smanjenom uzimanju tekućine, a može izazvati mučninu i povraćanje. Kada bol ometa san i prehranu, oporavak bolesnika nakon akutne bolesti je sporiji. Kronična bol je ona koja traje mjesec dana iza završetka uobičajenog tijeka akutne bolesti ili traume, odnosno bol koja prati kronični patološki proces, a traje mjesecima ili godinama. Obično se kronična bol definira kao bol koja traje 6 mjeseci ili duže, premda je 6 mjeseci proizvoljno razdoblje za diferencijaciju akutne i kronične boli.

Karakter boli se s vremenom mijenja. U bolesnika koji su depresivni kronična bol povećava subjektivne smetnje. Koncentracija na bol pojačava osjećaj boli, dok usmjeravanje pažnje prema nečem drugom smanjuje osjećaj boli. Bolesnici s kroničnom boli imaju poremećaj sna i apetita, opstipaciju, povećanu razdražljivost, psihomotorne poremećaje, smanjenje libida i smanjenu toleranciju na bol. Mnogi od ovih bolesnika imaju promjene ponašanja i osjećaju se depresivno. Često uzimaju veliku količinu hrane. Prekomjerno uzimanje hrane i progresivna neaktivnost dovode do povećanja tjelesne težine. Bolesnici

uzimaju sve više lijekova, ponekada i u velikim dozama, pa nisu rijetke i intoksikacije lijekovima (6).

Bol se može razlikovati u intenzitetu, i to počevši od lagane, zatim teške, te naposljetku do agonizirajuće boli i može se pojaviti kao stalna ili nestalna. Može se doživjeti kao oštra, pulsirajuća, mučna, goruća, strijeljajuća ili kao kombinacija navedenih boli.

Križobolja predstavlja jedno od najčešćih bolnih stanja odrasle, radno aktivne populacije i kao takva je veliki socioekonomski problem (7, 8). Oko 60% - 95% svih ljudi doživi bolove u leđima u nekom trenutku tijekom njihovog životnog vijeka (9-11).

U Europskoj uniji (EU) 24% radnika pati od bolova u leđima, a 22% od koštano-mišićne boli. Stopa prevalencije bolova u leđima još je veća u novim državama članicama i iznosi 39%. Profesionalne bolesti u ukupnom zbroju svih slučajeva obolijevanja od bolova u leđima u EU imaju prevalenciju od 37%. Bolovi u leđima su vodeći uzrok privremene radne nesposobnosti i invalidnosti (12, 13). Liječenje i izravni troškovi liječenja bolova u leđima i drugih koštano-mišićnih poremećaja iznose 40% ukupnih troškova zdravstvene zaštite (12, 14).

Najranjivije dobne skupine su od 35. do 45. godine života, kod kojih su češće akutne epizode, te dob od 60. do 65. godina kod kojih su prisutne promjene na kralješnici povezane sa starenjem (12).

Lumbalgia (bol u križima – engl. *low back pain*) nastaje zbog podražaja receptora za bol u stražnjem uzdužnom ligamentu i živčanih završetaka u čahurama intervertebralnih zglobova (15). Bol u križima je posljedica nedovoljne tjelesne aktivnosti i sjedilačkog načina života, specifičnih zanimanja, nepovoljnog položaja tijela kod pojedinih radnih procesa, stalnog ponavljanja određenih položaja, povećanih fizičkih naprezanja, raznih povreda te niz drugih faktora. Posljedica je statičkog opterećenja vrata, leđa, nadlaktica i ramena (12, 16-20). Bol u križima je teško razumljivo stanje koje uzrokuje znatnu onesposobljenost, radnu odsutnost i velike troškove zdravstvene zaštite (21, 22). Kako se životni vijek produžava, može se pretpostaviti da će značajan udio populacije imati degenerativne promjene i tegobe od strane mišićno-koštanih struktura, te da će križobolja biti dominantan problem. Križobolja se najčešće definira kao bol, mišićna napetost i nelagoda u području tijela između donjeg rebrenog luka i donje glutealne brazde, sa širenjem ili bez širenja u nogu (7, 23). Može biti prisutna u mirovanju ili pak u kretanju. Vodeći simptom je bol u slabinskom dijelu kralježnice koja nastaje naglo ili postepeno. Može biti lokalizirana u području kralježnice te pratećih

mišićnih struktura ili se pojasasto širiti u vidu radikularne boli u jednu ili obje noge duž pripadajućeg dermatoma s pratećim smetnjama ili bez pratećih smetnji osjeta i trnaca što je niže u tekstu navedeno i opisano kao radikularna bol (24-26). Bolesnici s nespecifičnim bolovima u leđima su oni koji osjećaju bol, ali čija životna i radna sposobnost nije ugrožena, te poboljšanjem kvalitete svog života, vježbanjem i povremenim odlascima na fizikalnu terapiju mogu vratiti svoje radne i životne mogućnosti. O specifičnim bolovima u leđima se govori kada je kod bolesnika bol toliko jaka da on više ne može obavljati svakodnevne obveze (12-14, 18). U postavljanju dijagnoze važne su informacije o početku bolesti, ozljeđivanju, podizanju tereta i trajanju tegoba te o postojanju ranijih sličnih tegoba i prisutnosti drugih zdravstvenih poremećaja statike, općem zdravstvenom stanju te karakteristikama boli: mjesto najžešće boli, uzročna veza s opterećenjem i rasterećenjem, širenje boli u noge i zahvaćenost, bol pri napinjanju – kašljanje, kihanje, smijeh, obavljanje nužde, promjene osjetljivosti kože, epizode povećanja ili smanjenja bolova.

Lumboischialgija (radikularna bol duž nogu) je obilježena bolnošću u opskrbnom području zahvaćenih spinalnih korjenova, najčešće korjenova L4, L5 i S1. Bol se pojačava prilikom kašljanja, kihanja ili naprezanja. Kompresija korijena L4 dovodi do smanjenja osjeta u stražnjem i lateralnom dijelu natkoljenice uz slabiju ekstenziju koljena i hipotrofiju mišića natkoljenice. U slučaju kompresije korijena L5 osjet je promijenjen na prednjoj i medijalnoj strani potkoljenice i dorzumu stopala do palca stopala, te je smanjena dorzifleksija stopala. Pri kompresiji korijena S1 osjet je smanjen na stražnjemu i lateralnom dijelu potkoljenice, peti i lateralnom dijelu stopala uz smanjenu plantarnu fleksiju stopala (15).

Vodeće obilježje je antalglični položaj tijela u kojem se trup spontano i bez voljne kontrole bolesnika savija u stranu i prema naprijed da bi se smanjio pritisak na korijen živca ischiadica. Također, prisutni su trnci, slabost, slabija kontrola pokreta noge i slabiji oslonac na nogu. Moguća je i pareza stopala uz slabost mišića potkoljenice, te otežana i/ili ograničena funkcija stopala.

Sindrom caudae equinae je obilježen gubitkom osjeta u obliku „jahaćih hlača“ uz poremećaj kontrole sfinktera, te predstavlja hitno stanje u neurokirurgiji i zahtijeva promptnu obradu i kirurško liječenje (15).

Činjenicu da hernijacija međukralješničnog diska uzrokuje neuralnu kompresiju najprije su predložili Mixer i Barr (27). Bolovi mogu nastati iz brojnih mjesta, uključujući kralješnicu, okolne mišiće, tetive, ligamente i fasciju. Istezanje, kidanje ili kontuzija ovih tkiva može se pojaviti nakon iznenadne neočekivane sile primijenjene na kralješnicu kod događaja kao što

su teško podizanje, torzija kralješnice i trzajna ozljeda. Bez obzira na to što je spazam mišića značajna etiologija lumbalne boli, bilo kao uzrok ili posljedica ozljede leđa, nije znanstveno dokazan. (27-31).

1.2 Ekstruzija međukralješničkog LIV-LV diska

Kralješnica ljudskog tijela predstavlja sofisticirani dinamično-potporni sustav čija je svrha sudjelovati u mehanizmu kretanja, podupiranju težine i fleksibilnosti tijela, te zaštita kralješnične moždine. Kralješnica (lat. *columna vertebralis*) je građena od sedam cervikalnih, dvanaest torakalnih, pet lumbalnih, pet sakralnih, te tri do četiri kokcigealna kralješka čija se veličina i oblik prilagođavaju težini koju nose povećavajući se od kranijalno prema kaudalno. Lumbalni kralješci (LI-LV) su po veličini najveći kralješci ljudskog tijela. Njihova veličina i građa posljedica su prilagodbe kralješnice na uspravni hod čovjeka, te je njihova površina razmjerna aksijalnim silama koje apsorbiraju. Četvrti i peti lumbalni kralješak (LIV-LV) najkaudalniji su od lumbalnih kralješka, te ujedno i najmasivniji, jer apsorbiraju aksijalne sile gotovo cijelog tijela.

Svaki lumbalni kralješak ima tijelo (lat. *corpus vertebrae*), neuralni luk (lat. *lamina vertebrae*), te spinozne i poprečne koštane nastavke (lat. *processus transversus et spinosus*). Međukralješnični disk (lat. *discus intervertebralis*) se nalazi između dva uzastopna kralješnična tijela (32). Međukralješnični diskovi su amortizirajući fibroelastični jastučići koji rasterećuju pritisak na kralješnicu, a dopuštaju ograničene pokrete. Funkcija međukralješničkog diska je da omogući stabilnu pokretljivost kralješnice dok podupire i raspodjeljuje pritisak kod pokreta tijela (33). Neuralni lukovi sastoje se od dva pedikla i dvije lamine koje su pridružene zglobovima. Žuti ligament (lat. *ligamentum flavum*) ispunjava interlaminarni prostor na svakoj razini i pričvršćuje se na interspinozni ligament. Široko je pričvršćen na donju površinu gornje lamine i umetnut je na vodeći rub donje lamine svakog segmenta.

Međukralješnični disk se sastoji od vanjskog vezivnog prstena (lat. *anulus fibrosus*) i unutarnje pulpozne jezgre (lat. *nucleus pulposus*). Prednja vlakna prstena ojačana su snažnim prednjim longitudinalnim ligamentom. Iako je pričvršćen na prsten, stražnji uzdužni ligament postaje manjkav na razini LIV-LV i LV-SI (32, 34). Ravnomjerno su pričvršćeni na kralješnicu, čak i kada je kralješnica u savijenom ili u ispravnom položaju. Pojedinačne lamele vezivnog prstena sastoje se prvenstveno od vlakana kolagena tipa I koja prolaze koso između tijela kralješka, a oblikuju koncentrične isprepletene lamele. Ovisno o smjeru intradiskalnog tlaka, vezivne niti u laminama bivaju različito opterećene, a posebno imaju

važnu ulogu prilikom rotacijskih pokreta trupa. Pulpozna jezgra se sastoji od aproteoglikana i vodenastog gela koji se labavo drže nepravilnim mrežama kolagena tipa II i elastinskih vlakana (33). Vezivni prsten je prvenstveno izložen opterećenju u vidu istezanja, a pulpozna jezgra u vidu kompresije. S donje i s gornje strane disk pokrivaju hrskavične ploče (lat. *cartilago vertebrae*), tj. završne vertebralne ploče (engl. *vertebral end-plate*). Vertebralna hrskavična ploča koja pokriva donji i gornji dio tijela kralješka, načinjena je od hrapave hrskavice u vidu prstena. Ona ima ulogu u međusobnom povezivanju tijela kralješaka i međukralješničnog diska, u fiksiranju diska u odgovarajući položaj, kao i u prehrani pulpozne jezgre. Budući da vezivni prsten nije porozan, a jezgra nema svoju vaskularizaciju, prehrana pulpozne jezgre se odvija jedino difuzijom kroz pore hrskavičavog dijela završne ploče (30, 35).

Degenerativna bolest diska dovodi do slabljenja vezivnog prstena te posljedičnog izbočenja diskalne jezgre u kralješnični kanal koja potom pritišće živčane elemente, posebice korijene živaca, uzrokujući time intenzivnu, akutnu bol koja, ako se ne liječi, prelazi u kronični bolni sindrom. Uzroci nastanka su multifaktorijalni, a uključuju nasljeđe i pojačano opterećenje kralješnice dugotrajnim sjedenjem ili obavljanjem teških fizičkih poslova. Iako se pripisuje starijoj populaciji, degenerativna bolest međukralješničnog diska u zadnje se vrijeme sve češće javlja u mlađoj, radno sposobnoj populaciji (36).

Kada se međukralješnični disk pomakne izvan njegovih anatomskih granica nastaje hernijacija diska (37-39). Ovisno o opsegu migracije jezgre, hernijacija diska može rezultirati izbočenjem, ekstruzijom ili sekvestracijom jezgrenog sadržaja (33). Kod degeneracije sadržaja diska, pulpozna jezgra i vezivni prsten izloženi su promijenjenim opterećenjima. Naime, jezgra postaje vlaknasta i kruta i manje sposobna podnijeti opterećenje. Teret se prenosi na prsten koji, ako ne podnese povećano opterećenje, može dovesti do razvoja pukotina. Ako pukotine dođu do same periferije prstena, izlazi jezgreni sadržaj te nastaje ekstruzija diska.

Proces prirodnog starenja tijela je glavni uzrok ekstruzije diska. Međutim, postoje mnogi dodatni čimbenici koji mogu potaknuti ekstruziju diska ili ubrzati njezin početak, uključujući iznenadne ozljede, traume ili nesreće, poput onih koje se mogu pojaviti tijekom pada, sportova s velikim naprezanjem ili automobilske nesreće. Također, rizični čimbenik je ponavljanje napornih pokreta, uključujući poslove koji obuhvaćaju znatnu količinu ručnog rada i sportskih aktivnosti koje zahtijevaju korištenje donjeg dijela leđa, neispravno podizanje teških predmeta, pušenje, pothranjenost, prekomjerna težina ili pretilost, manjkavost

tjelovježbe, genetska predispozicija ili kongenitalna malformacija, udarac u leđa, iznenadno uvijanje i okretanje tijela te brzo ustajanje, posebice kod odraslih osoba starije životne dobi.

Dijagnoza degenerativnih promjena lumbalnoga dijela kralješnice započinje kliničkim i neurološkim pregledom. Osim ispitivanja smjera iradijacije boli i smanjenog osjeta, potrebno je ispitati i motoričku snagu udova (dorzalna i plantarna fleksija stopala, ekstenzija koljena, ispitivanje snage mišića natkoljenice i potkoljenice). Postoji i nekoliko testova koji su neizostavni dio pregleda bolesnika. Jedan od njih je test podizanja ispružene noge (Lasègueov test). Pri podizanju noge bolesnik će javljati bol u zahvaćenoj nozi u slučaju postojanja hernijacije međukralješničnog diska. Ukoliko podizanje asimptomatične noge uzrokuje bolnost u zahvaćenoj nozi, govori se o pozitivnom Fajersztajnovom znaku (15). Ovim testom se dokazuje nadražaj na korijene živca L5 te S1. Bolnost prilikom 0-30 stupnjeva Lasègue testa označava jak nadražaj na živac, bolnost prilikom 30-60 stupnjeva Lasègue testa označava srednje jak nadražaj na živac te bolnost prilikom 60-90 stupnjeva Lasègue testa označava blagi nadražaj na živac.

Dijagnostička obrada nastavlja se rendgenskim snimkama lumbalne kralješnice na kojima se mogu prikazati spondilotične promjene kao i smanjenje promjera međukralješničnog prostora. Kompjuterizirana tomografija (CT) verificira oblik i promjer spinalnoga kanala, položaj i oblik zglobnih (artikulacijskih) nastavaka kao i postojanje hernijacije međukralješničnog diska. Magnetska rezonanca (MR) daje više informacija o mekotkivnim strukturama i može jasno odrediti veličinu hernijacije međukralješničnog diska, njezin položaj i odnos s duralnom vrećom i spinalnim korjenovima (15). Nalaz magnetske rezonance ne smije biti stariji od 3 mjeseca prije izvođenja kirurške dekompresije, jer hernije lumbalnih međukralješničnih diskova mogu regredirati tijekom dužeg vremenskog razdoblja. Neurofiziološke metode (elektromiografija, elektromioneurografija) pokazuju stupanj oštećenja spinalnih korjenova te su važne dijagnostičke pretrage (15).

Combined Task Force (CTF) i van Rijn klasifikacijski sustavi su najpouzdaniji način opisivanja hernijacije lumbalnog međukralješničnog diska i kompresije korijena živaca. Van Rijn je odvojio korijene živaca od „definitivno bez korijenske kompresije, eventualno bez korijenske kompresije, neodređene kompresije korijena, moguće komplikacije korijena i određene kompresije korijena“ u „bez kompresije korijena“ (prve tri kategorije) i „kompresije korijena“ (posljednje dvije kategorije). CTF klasifikacija definira lumbalne diskove kao normalnu, žarišnu protruziju, široku protruziju ili ekstruziju (40). Migracija ekstrudiranog materijala unutar spinalnog kanala se može odvijati u bilo kojem smjeru: rostralno u prostor

iza tijela ili foramena susjednog kralješka, kaudalno u lateralno udubljenje ili dalje, i lateralno u horizontalnoj ravnini (38, 41, 42).

Pfirmann i sur. su opisali klasifikaciju procjene degeneracije međukralješničkog diska u obliku jednostavnog algoritma korištenja nalaza magnetske rezonance. Pri tome je 1.stupanj: homogena bijela struktura, 2.stupanj: nehomogena bijela struktura, moguć vodoravni pojas, 3.stupanj: jasna razlika između prstena i jezgre, 4.stupanj: moguće narušen diskalni prostor, 5.stupanj: evidentno narušen diskalni prostor. Ova klasifikacija procjene osigurava standardiziranu i pouzdanu procjenu morfologije međukralješničkih diskova magnetskom rezonancom (43).

Simptomi hernijacije međukralješničkog diska ovise o položaju hernijacije i komprimiranim strukturama. Mogu se kretati od male ili nikakve boli ako je disk jedina zahvaćena struktura, do teških i nepopustljivih bolova, koji će se očitovati u područja gdje djeluju zahvaćeni spinalni korjenovi. Obično se promjene na međukralješničnom disku ne primjećuju dok ne počnu utjecati na obližnja tkiva.

Bol je prvi i karakterističan simptom. Karakterizirana je širenjem iz lumbalnog područja u glutealni dio te duž noge. Bol se pojačava kašljanjem, kihanjem, naporom, stajanjem, sjedenjem, kihanjem ili puhanjem nosa. Karakter boli raspona je od blage boli do blage nelagode pa sve do nepodnošljive boli. Na intenzitet boli utječe položaj noge. U akutnoj fazi bolesnicima je najudobniji ležeći položaj na leđima sa savijenim koljenima i malim jastukom pod glavom.

Tijekom fizikalnog pregleda normalna lumbalna lordoza odsutna je u više od polovice bolesnika. Deformaciju držanja prati lumbalna skolioza te spazmi paravertebralnih mišića. U stojećem položaju bolesnici se lagano naginju prema naprijed i lagano flektiraju kuk i koljeno na zahvaćenu stranu. Hodaju oprezno, noseći što manje moguće težine na zahvaćenoj strani. Njihovo držanje opisuje se kao ukočeno.

Motorne promjene zahvaćenih spinalnih korjenova uključuju slabljenje motorne snage inerviranih mišića do razine hipotrofije, čak i atrofije mišića. Senzorne promjene pogođenih mišića najčešće uključuju senzorna oštećenja nastala kompresijom živčanih korijena kao što su parestezije i otupljenost nogu i stopala. U promjenama refleksa javlja se smanjen ili odsutan refleks koljena ili zgloba, ovisno o razini hernijacije (6).

Također su mogući i simptomi poput utrnulosti, peckanja, inkontinencija stolice i urina.

1.3 Lumbalna diskektomija

Jedan od najčešćih zdravstvenih problema kojim se u sklopu neurokirurgije bavi spinalna kirurgija jest hernija međukralješničnog diska (HMD), ponajprije lumbalne kralješnice (36). Diskektomija HMD lumbalne kralješnice predstavlja zlatni standard u liječenju simptomatske hernije diska u slučaju refrakternosti dugotrajnih bolova na konzervativno liječenje (44, 45).

Više od 70 godina, standardna otvorena lumbalna diskektomija (OLD) se koristi za odstranjivanje HMD-a u bolesnika koji imaju uporne simptome HMD-a, a koji se ne poboljšavaju konzervativnim liječenjem (27). Lumbalna diskektomija je jedan od najčešćih kirurških zahvata na kralješnici u Sjedinjenim Američkim Državama, kao i u Republici Hrvatskoj (25, 46, 47). Iako je minimalno invazivna kirurgija nedavno privukla pozornost, većina kirurga još uvijek preferira standardnu OLD (27). Izvodi se kao mikrodiskektomija, prilikom koje se koristi mikroskop kako bi se omogućila bolja vizualizacija diska i živaca. Korištenje mikroskopa u spinalnoj kirurgiji omogućuje kirurgu manje oštećenje okolnog tkiva.

Pojam „mikrokirurška diskektomija“ označava uklanjanje hernije međukralješničnog diska stražnjim pristupom uz pomoć mikrokirurških instrumenata, mikroskopa ili lupa. Podrazumijeva se primjena svih principa mikrokirurgije kao i pristup kroz manji rez na koži. Povijest operacija bolesti slabinskih diskova započinje s Oppenheimom i Krausom 1909., Steinkeom u 1918., Adsonom u 1922. i Dandyem 1929. koji je prvi opisao operaciju lumbalnog diska za koju je tada mislio da se radi o operaciji tumora „hondroma“. Godine 1934. Mixer i Barr su definirali bolest međukralješničnog diska kao uzrok ishijalgije (48, 49).

Razumijevanje anatomije i pravilna interpretacija radioloških nalaza osigurava kvalitetno preoperativno planiranje, omogućuje pošteniju kirurgiju u vidu manjeg reza, manjeg gubitka krvi i manju traumu tkiva. Pažljivim fizičkim pregledom potrebno je ispitati prethodne rezove, ožiljke, oštećenja kože, infekcije ili znakove spine bifide. Pretilost bolesnika može otežati izvedbu operacijskog zahvata u smislu korištenja veće količine zračenja kako bi se utvrdila razina kralješaka, korištenja većeg operacijskog reza, uporabe dužih instrumenata i dulje vrijeme rada. Analiza položaja, veličine i opsega diska, te kirurških intervencija omogućuje pravilan pristup postizanju kirurškog cilja dekompresije neuralnih elemenata uz održavanje stabilneta kralješnice.

Indikacije za lumbalnu diskektomiju uključuju definitivnu dijagnozu hernije diska, šest tjedana konzervativnog liječenja nedjelotvornih teških i ponavljajućih simptoma, hernijaciju

lumbalnog diska u kombinaciji s disfunkcijom korijena živca ili caude equine te herniju lumbalnih diskova u kombinaciji s kralješničnom stenozom.

Kontraindikacije za lumbalnu diskektomiju uključuju nepotvrđenu dijagnozu, odsutnost tipičnih manifestacija hernijacije lumbalnog diska na radiološkom pregledu, blagu bol u donjem dijelu leđa, simptome ublažene nekirurškim liječenjem, prisutnost komorbiditeta kontraindiciranih kirurškom zahvatu, te nestabilnost lumbalnih kralješaka (9). Kliničko radiološka diskrepancija kao kontraindikacija uključuje simptome (najčešće bol) prisutne na suprotnoj strani ili na drugoj razini diska i primarno križobolju.

Informirani pristanak je standardni postupak pružanja informacija neurokirurškog tima bolesniku i njegovoj obitelji o dijagnostičkim, terapijskim i operacijskim postupcima lumbalne diskektomije, rizicima, komplikacijama i alternativnom liječenju te njihova pisana odluka o navedenome.

Većina lumbalnih diskektomija se izvodi pod općom anestezijom. Nedostatci primjene opće anestezije i potpune sedacije jesu poteškoće s pozicioniranjem i pomicanjem bolesnika tijekom operacijskog zahvata.

Pažljivo pozicioniranje bolesnika može olakšati uspješnu lumbalnu diskektomiju. Osigurava se odgovarajući smještaj bolesnika na operacijskom stolu kako bi se prostor između kralješaka mogao otvoriti što je moguće šire. Prvi cilj u pravilnom pozicioniranju bolesnika je minimaliziranje lumbalne lordoze. Tako se povećava interlamilarni prostor čime se olakšava pristup kralješničnom kanalu i rezultira odstranjenjem manjeg volumena okolnog tkiva kako bi se prikazao disk. Drugi cilj je smanjenje abdominalne kompresije radi smanjenja venskog tlaka, što rezultira značajno smanjenim epiduralnim gubitkom krvi i poboljšanom intraoperativnom vizualizacijom. Pravilno pozicioniranje bolesnika se može postići Andrewsovim okvirom u koljeno prsnom položaju. Bolesnik je postavljen leđima paralelnim s podom, s koljenom i kukovima savijenim pod kutom nešto većim od 90 stupnjeva, s kutom okvira povećanim do maksimuma (50). Najčešće komplikacije povezane s neodgovarajućim pozicioniranjem, lošim ispunom prostora između operacijskog stola i bolesnika te rastezanjem ekstremiteta pri lumbalnoj diskektomiji su paralize živaca i kompresijske ozljede. Jednostavno ispunjavanje jastucima, plahnama, pokrivačem ili jajolikim jastucima sprječava gore navedene komplikacije. Ozljede brahijalnog plexusa mogu nastati uslijed pretjerane abdukcije ramena.

Pravilno preoperativno planiranje i intraoperativno radiološko lokaliziranje važno je za sprečavanje lumbalne diskektomije na pogrešnoj razini. Važno je usporediti izgled lumbalnog i sakralnog kralješka na preoperativnim radiološkim snimkama s intraoperativnim lokalizacijskim snimkama kako bi se odredila odgovarajuća razina.

Nakon čišćenja kože prema protokolu ustanove i kirurškog pranja ruku provodi se „time out“ provjera s ciljem provjere pojedinosti o postupku i opremi i kako bi se procijenili glavni intraoperativni rizici s anesteziološkim i neurokirurškim timovima.

Kirurški princip mikrodiskektomije podrazumijeva pristup na spinalni kanal kroz rez kože od svega 2 do 3 cm u središnjoj liniji uz spinozni nastavak. Paravertebralna muskulatura se odvoji od spinoznog nastavka i lamina te pomakne lateralno. Tako se prikaže interlaminarni prostor i medijalna trećina zigoapofizealnog zgloba. U ovom stadiju operacije se uvodi operacijski mikroskop. U mikrokirurškoj tehnici se žuti ligament ukloni i ispod njega se prikaže korijen živca od izlazišta iz dure pa do ulaska u foramen. Korijen živca se mobilizira i prikaže se hernijacija međukralješničnog diska. Hernijacija diska se ukloni, kao i ostatak pulpozne jezgre (48, 51). Gubitak krvi je manji od 50 ml, rana ne zahtijeva uvijek postavljanje drena, te se sačuvaju mišići multifidusi i erektor spine (48). Prosječno trajanje mikrokirurškog uklanjanja međukralješničnog diska po jednoj razini je manje od 60 minuta (48, 52).

Moguće komplikacije mikrokirurškog pristupa su: ozljede spinalnog korijena, ozljede caudae equinae, ozljede conus medullaris s mogućim postoperativnim neurološkim deficitom uključujući smetnje mokrenja i stolice, ozljede duralne vreće s meningocelom i/ili likvorskim fistulama, ozljede retroperitonealnih krvnih žila, meningitis, spondilodiscitis, epiduralne adhezivne promjene, segmentalni instabilitet koji može zahtijevati daljnje kirurško liječenje, te kronična bol u donjem dijelu leđa (48, 53). Komplikacije mikrokirurške diskektomije variraju od 1.5% pa do 15.8% s prosjekom od 7,8% (48, 54). Sindrom neuspjele operacije kralješnice (engl. *failed-back surgery*) se pojavljuje u bolesnika koji su bili podvrgnuti jednom ili više kirurških zahvata. Bolesnici javljaju stalne bolove u križima, otežano kretanje. Radiološke pretrage otkrivaju poslijeoperacijske adhezivne fibrozne promjene obično bez znakova hernijacije intervertebralnoga diska. U određenom postotku ovih bolesnika kao metoda liječenja indicirana je stimulacija kralješnične moždine ugradnjom epiduralnih elektroda (engl. *spinal cord stimulation*) (15).

Kod pretilih bolesnika s lordoznom lumbalnom kralješnicom je susjedna razina kralješka kranijalno često drugačije izložena, što može izazvati pogrešnu prosudbu razine kralješka. Pogrešna prosudba je moguća i kod starijih bolesnika sa značajnom degenerativnom bolesti

diska koja rezultira smanjenom udaljenošću interspinoznih nastavaka. Poteškoće u pozicioniranju bolesnika i orijentacijsko utvrđivanje razine također mogu pridonijeti povećanom riziku od operacije na pogrešnoj razini. Osim toga, postoji i mogućnost operacije na pogrešnoj strani. Ispravnu stranu bolesnikovih simptoma i precizno lociranje hernije diska trebalo bi potvrditi i kod obilježavanja bolesnika u preoperativnom području i prije početka kirurškog reza u sklopu „time-out“ provjere. Ostale moguće komplikacije uključuju neadekvatnu dekompresiju, curenje likvora, rekurentnu hernijaciju i postoperativnu infekciju rane. Curenje likvora iz duralne vreće pojavljuje se u 4% kod primarne operacije i do 20% kod revizijskog zahvata lumbalne diskektomije, rekurentna hernija događa se u 5% do 10% slučajeva, pojava postoperativne infekcije rane seže od 1% do 2% s discitisom u 0% do 2% slučajeva (50).

Prednosti lumbalne diskektomije uključuju kraće vrijeme operacijskog zahvata, jednostavniji kirurški pristup, brži postoperativni oporavak, znatno niže troškove operacije te očuvanje mobilnosti operiranih segmenata.

1.3.1 Bol nakon lumbalne diskektomije

Postoperativna bol je akutni tip boli koja započinje kirurškom traumom i postupno se smanjuje zacjeljivanjem tkiva. Utjecaj na postoperativnu bol imaju kulturni, socijalni i psihološki čimbenici bolesnika. Štoviše, bolesnici često smatraju postoperativnu bol najstrašnijim aspektom kirurškog zahvata (55). Postoperativno liječenje boli i dalje predstavlja značajan klinički izazov. Nedavne studije pokazuju da 75% bolesnika proživljava bolnost nakon operacijskog zahvata i da do 30% bolesnika ima iskustvo umjerene do jake postoperativne boli (56-59).

Nakon kirurškog zahvata na kralješnici, većina bolesnika prijavljuje umjerenu do jaku bol koja traje najmanje 3 do 4 dana (55, 60, 61). Postoperativna bol je rezultat aktivacije različitih mehanizama boli, uključujući nociceptivne, neuropatske i upalne bolove (62, 63). Bolovi u leđima potječu iz različitih tkiva kao što su kralješci, međukralješnični diskovi, ligamenti, dura mater, korijeni živaca, fascija i mišići. Inervacija tih struktura je preko stražnjih rogova spinalnih živaca povezanih simpatičkim i parasimpatičkim živcima. Mehanička iritacija, kompresija ili postoperativna upala izazivaju bol. Budući da postoji opsežna križna povezanost tih živaca, reflektirajuća bol je uobičajena pojava (62).

Postoperativni tretman boli važan je dio anestezioškog i kirurškog zbrinjavanja bolesnika nakon operacijskog zahvata. Postoje razlike između učinkovitosti analgetika ovisno o mjestu

boli, vrsti boli te prednostima i nedostacima svake metode menadžmenta boli (64). Mnogi bolesnici mogu patiti od neuropatske boli u ranom poslijeoperacijskom razdoblju nakon lumbalne diskektomije (65).

Uklanjanje boli nakon lumbalne diskektomije usko je povezano s vremenom trajanja boli prije operacije (50). No, bolesnici često osjećaju bol u leđima nakon lumbalne diskektomije hernije međukralješničnog diska (27). Greenberg navodi da u studiji od 100 bolesnika, kojima je učinjena lumbalna diskektomija, u prvoj postoperativnoj godini 73% nije osjećalo bolove u nogama, a 63% nije osjećalo bolove u leđima; u periodu od 5 do 10 godina nakon operacijskog zahvata statistika je iznosila 62% za svaku kategoriju. U periodu od 5 do 10 godina nakon operacijskog zahvata samo je 14% bolesnika smatralo da je bol bila ista ili lošija od preoperativne boli (86% bolesnika se osjećalo bolje), a 5% se očitovalo sa sindromom „*failed back surgery*“ (nisu se vratili na posao, uzimaju analgetike, primaju naknadu za bolovanje) (33). Zdeblick navodi da je lumbalna diskektomija vrlo uspješan ortopedski zahvat s rezultatima od 90% bolesnika koji su izjavili dobar do odličan nestanak boli i manje od 10% bolesnika s recidivom hernijacije. Također, navodi da bolesnici nakon lumbalne diskektomije mogu očekivati potpuno uklonjenu radikularnu bol, da je olakšanje bolova u donjem dijelu leđa nešto manje uspješno te da se bolesnici s hernijama na nižim nivoima lumbalne kralješnice bolje oporavljaju od bolesnika s gornjim lumbalnim hernijama (50).

McGirt navodi da trajnu bol ili onesposobljenost nakon operacije lumbalne kralješnice iskusi 1 od 4 bolesnika (66). Mlađi bolesnici s kratkotrajnom simptomatologijom hernije diska (unutar 3 do 6 mjeseci) iskazuju brže i značajnije poboljšanje neuroloških funkcija te nestanak boli (33, 50). Stariji bolesnici s dugogodišnjim simptomima imaju duži oporavak i dugotrajniju bol nakon lumbalne diskektomije, često i nepotpun oporavak te kroničnu bol. Bolesnici sa simptomima preoperativne boli u leđima dužim od 6 mjeseci obično imaju slabije rezultate, bez obzira jesu li liječeni operativno ili konzervativno, iako operacijski liječeni bolesnici i dalje imaju bolje rezultate oporavka i nestanka boli od onih koji su liječeni konzervativno. U bolesnika s kroničnim simptomima utrnulost često i dalje postoji unatoč adekvatnoj dekompresiji (50).

Nasuprot tome, provedene su studije o poboljšanju kvalitete života nakon lumbalne diskektomije; Schiavolin i sur. su pokazali da je nesposobnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti i psihološka dobrobit znatno poboljšana nakon operacijskog zahvata (67). Osterman navodi da lumbalna diskektomija može biti povezana s bržim početnim

oporavkom kod bolesnika s lumboischialgijom zbog ekstrudiranja ili sekvestracije diska i povijesti bolesti kraćom od 12 tjedana (68).

Unatoč razvoju patofiziologije i liječenju boli, povećanom znanju o boli, dostupnosti novih lijekova i složenim sustavima za primjenu lijekova, liječenje boli kod mnogih bolesnika nakon lumbalne diskektomije je i dalje neadekvatna (64). Suvremeno liječenje boli nakon lumbalne diskektomije podrazumijeva specifičnu analgeziju, primijenjenu prema intenzitetu boli, uravnoteženu primjenu lijekova i tehnika uz minimalni broj komplikacija. Za sve navedeno je potrebno poznavanje i razumijevanje neuroanatomije, složenih patofizioloških mehanizama boli, nastanak i prijenos bolnih impulsa te multidisciplinarni pristup upravljanju boli. Nedostatna i netočna primjena znanja i raspoloživih terapijskih postupaka i tehnologija među osnovnim je činiteljima neučinkovitog umanjenja ili suzbijanja boli nakon lumbalne diskektomije. Istraživanja su pokazala da uspješna postoperativna analgezija nakon lumbalne diskektomije sprječava mnoge nuspojave bola, kao što su otežano disanje, povećano opterećenje kardiovaskularnog sustava, razvoj tromboembolijskih događaja zbog kašnjenja u mobilizaciji bolesnika, povećanje stresnog odgovora zbog aktivacije simpatičkih živčanih i neuroendokrinih sustava (69-71). Teška postoperativna bol ometa kvalitetu oporavka i uzrokuje emocionalnu nelagodu s mogućnošću izazivanja kronične boli i dugotrajnih funkcionalnih nedostataka. Kirurgija kralješnice uzrokuje umjerenu do tešku postoperativnu bol, stoga adekvatno ublažavanje boli zahtijeva 24-satnu predanost tim bolesnicima (55). Visoki stupanj postoperativne boli isključuje bolesnike od rane mobilizacije, za koju se zna da produžuje boravak u bolnici i da može rezultirati različitim komplikacijama (71-73). Cilj je nakon operacije osigurati da se funkcioniranje organizma brzo vrati u normalu kontroliranjem boli u što kraćem vremenu (69, 71, 74).

Bol može uzrokovati značajne probleme postoperativnog oporavka. Kardiovaskularni učinci uključuju povećanu brzinu otkucaja srca, povećan krvni tlak, povećanu potrebu za oksigenacijom miokarda, smanjenu opskrbu miokarda kisikom, moguću ishemiju miokarda te smanjenje protoka krvi do viscere i kože što uzrokuje kasno zacjeljivanje rane. Respiratorni učinci uključuju atelektaze, hipoksiju, hiperkapniju te infekcije. Endokrini učinci uključuju katabolične i anabolične promjene, smanjenu proizvodnju inzulina, smanjenu razinu testosterona te zadržavanje tekućine. Metabolički učinci uključuju povišenu razinu šećera u krvi. Gastrointestinalni učinci uključuju odgođeno pražnjenje crijeva, mučninu, smanjenu gastrointestinalnu pokretljivost te ileus. Hemostatski učinci uključuju nepokretnost, povećanu viskoznost krvi, hiperkoagulabilnost te rizik od duboke venske tromboze. Mogući su brojni psihološki učinci.

Adekvatno upravljanje boli u postoperativnom razdoblju je dobro povezano s poboljšanim funkcionalnim ishodom, ranim ustajanjem, ranim otpustom iz bolnice i sprječavanjem razvoja kronične boli (62).

Kada je bol učinkovito kontrolirana nakon lumbalne diskektomije bolesnik se osjeća ugodnije i pozitivnije, prije postaje mobilan, rane bolje cijele, manji je rizik komplikacija srca i pluća (poput srčanog udara, upale pluća ili hipertenzije). Također, postoji manji rizik za duboku vensku trombozu, oporavak bolesnika je općenito brži i manja je vjerojatnost razvijanja neuropatske boli.

U kirurgiji današnjice, vremenu brze izmjene bolesnika (engl. *fast-track surgery*), vrlo je važno da bolesnici budu dobro informirani i kooperativni. Informacije o planiranom liječenju boli i bilo kakvim povezanim ciljevima mogu pomoći bolesnicima u suradnji s osobljem i na taj način unaprijediti upravljanje boli i dobar ishod liječenja (56, 75).

1.4 Procjena boli

Bol je subjektivan pokazatelj te se ne može izravno mjeriti niti procjenjivati. Utvrđuje se neizravnim procjenom bolesnikovih navoda kao i procjenom bolesnikova ponašanja (76).

Sustavna procjena boli i dokumentacija rezultata procjene pomažu pri karakterizaciji obrazaca boli kod pojedinih bolesnika (77). Česta procjena boli kod bolesnika pruža informacije u korist intervencija usmjerenih smanjenju boli (78, 79). Optimalna učestalost mjerenja boli nepoznata je te ovisi o potrebama pojedinog bolesnika. Intenzitet boli procjenjuje se uporabom standardiziranih mjernih instrumenata (78, 80).

Pri procjeni je važno uzeti u obzir kulturno i socijalno okruženje bolesnika, vjeru, somatizaciju bolnih senzacija te kognitivni status bolesnika, odnosno status mentalnih procesa za koje se pretpostavlja da ističu ponašanje. Važno je obratiti pozornost na vodeća obilježja poput bolesnikove izjave o postojanju, intenzitetu, lokalizaciji, trajanju i načinu boli. Bitna su i obilježja kao što su autonomne reakcije koje prate akutnu bol, zaštitno ponašanje, usmjerenost na bol, ponašanje kao što su zapostavljanje, plakanje, izraz lica, te mišićni tonus. Postoje mnogi čimbenici koji utječu na ekspresiju boli, a koji mogu biti povezani s bolesnikom, zdravstvenim djelatnicima ili kliničkim okruženjem (81).

Valjana i pouzdana procjena boli bitna je za klinička ispitivanja i učinkovito liječenje boli (82, 83). Nepreciznost u procjeni boli je glavni čimbenik koji doprinosi nedovoljnoj primjeni analgezije (83-85).

Ljestvice za procjenu boli prvenstveno su usmjerene na intenzitet boli (81). Literatura ukazuje da pojedinačne ljestvice za procjenu boli nisu prikladne u svim situacijama, te se ovisno o individualnim potrebama i okolnostima trebaju koristiti specifične ljestvice (83, 86).

Za mjerenje intenziteta boli koriste se jednodimenzionalne i multidimenzionalne ljestvice.

Jednodimenzionalne ljestvice

Vizualno-analogni ljestvica (VAS) najčešće je korištena ljestvica za procjenu boli. VAS skale su razvijene po uzoru na prve skale za određivanje boli kod djece, gdje izraz lica opisuje stanje boli koje su osmislili Wong i Baker. VAS se sastoji od linije, obično 100 mm duge, s 2 deskriptora koji predstavljaju intenzitete boli od „bez boli“ do „najgore boli“.

Od bolesnika se traži da na 100 mm dugoj crti označe mjesto koje odgovara jačini njegove boli, nakon čega se s druge strane milimetarske ljestvice očita VAS broj. Pritom 0 označava da nema boli, a 10 najjaču bol. Jensen i suradnici su proveli studiju kojom su utvrdili značenje procjene boli po VAS-u te promjene u rezultatima. Studija ukazuje da na 100 mm dugoj VAS ljestvici, rezultati manji od 5 mm ukazuju da bol nije prisutna, 5 do 44 mm – da je prisutna blaga bol, 45 do 74 mm – prisutna je umjerena bol, te da je na ljestvici od 75 mm i više prisutna jaka bol (87).

U usporedbi s numeričkom ljestvicom (NRS), bol intenziteta od 0 do 4 mm na 100 mm VAS ljestvice iznosi 0 na 0 - 10 NRS ljestvici i predstavlja odsutnost boli, 5 do 44 mm iznosi 1 - 4 na 0 - 10 NRS ljestvici i predstavlja blagu bol, 45 do 74 mm iznosi 5 - 6 na 0 - 10 NRS ljestvici i predstavlja umjerenu bol, 75 do 100 mm iznosi 7 - 10 na 0 - 10 NRS ljestvici i predstavlja jaku bol (87).

VAS se koristi u kliničkim i istraživačkim okruženjima. Iako je ovaj instrument široko validiran, postoje ograničenja kod bolesnika s postoperativnom boli jer zaostalo djelovanje anestetičkih lijekova i postoperativni mutni vid mogu smanjiti njegovu upotrebu u neposrednom postoperativnom razdoblju (82,88).

VAS je osjetljivija ljestvica od ostalih, posebno onih s ograničenim brojem kategorija odgovora, jer postoji 100 razina odgovora (0 do 100 mm) (89). Promjenljivost unutar VAS ljestvice je visoka te može dovesti do promjena od 20 mm u oba smjera u mjerenju boli (82, 88). DeLoach i suradnici su zaključili kako je VAS ljestvica razvijena za procjenu kronične

boli, ali se često koristi u procjeni postoperativne boli. Njihovo istraživanje otkriva da vizualna analogna ljestvica dobro korelira s verbalnom ljestvicom od 11 stupnjeva, no da svako pojedinačno određivanje ima nepreciznost od +/- 20 mm (88).

Bijur i suradnici su svojom studijom dokazali da se VAS može pouzdano koristiti u hitnim stanjima kod akutne boli (90).

Machata i suradnici su razvili novi instrument za procjenu boli „PAULA the PAINMETER®“ koji se može koristiti neposredno u postoperativnoj fazi kako bi se smanjilo ograničenje mjerenja boli po VAS ljestvici, a koje proizlazi iz vizualnog i kognitivnog poremećaja neposredno nakon anestezije i operacije. Ova mjerna ljestvica pokazuje značajnije rezultate, te su manja odstupanja u odnosu na VAS ljestvicu. Ukoliko se ovi rezultati potvrde daljnjim istraživanjima, „PAULA“ će poboljšati preciznost procjene boli, za kliničke i za istraživačke svrhe u neposrednom postoperativnom periodu (82).

Numerička ljestvica (NRS) zahtijeva od bolesnika da procjeni razinu boli od 0 do 10 ili od 0 do 100, s objašnjenjem da je 0 nepostojanje boli, a 10 ili 100 najgora moguća bol. Ova ljestvica ne zahtijeva od bolesnika da sam dokumentira jer može dati verbalni odgovor koji zatim zdravstveni djelatnik dokumentira, iako i sam bolesnik može zaokružiti bol na ljestvici koja odgovara njegovoj procjeni intenziteta boli. NRS je praktičnija od VAS ljestvice, jednostavnija za razumjeti većini ljudi, nije potreban jasan vid, spretnost, papir i olovka. NRS je jednostavna za primjenu, te se može koristiti kod većeg broja bolesnika uključujući osobe starije životne dobi, osobe s motornim poremećajima, za razliku od VAS ljestvice.

Scott je u svojim studijama zaključila da numerička ljestvica za ocjenjivanje boli s verbalnim krajnjim točkama 0 i 10 može biti najučinkovitiji alat za procjenu akutnih postoperativnih razina intenziteta boli (91). Jedini nedostatak je, kao i za ostale jednodimenzionalne skale, da procjenjuje samo intenzitet boli. Iako je NRS izvorno objavljena kao linija s ljestvicom od 0 do 10, trenutno ima više verzija koje pokušavaju poboljšati jednostavnost administracije i bodovanja, brzinu ispravnog odgovora, osjetljivost i sposobnost otkrivanja učinkovitog liječenja.

Verbalna ljestvica (VRS) se sastoji od popisa pridjeva koji opisuju različite razine intenziteta boli. VRS ljestvica sadržava pridjeve koji odražavaju krajnosti dimenzije boli: od „bezbolno“ do „izuzetno intenzivne boli“ te dodatnih pridjeva potrebnih za gradaciju intenziteta boli koja se može doživjeti između ove dvije krajnosti. Bolesnike se traži da pročitaju popis pridjeva i odaberu riječ ili frazu koja najbolje opisuje njihovu razinu boli na ljestvici. Postoji mnogo različitih VRS ljestvica (92-94). VRS je jednostavna za primjenu, bodovanje i razumijevanje.

Breivik i suradnici su u kompjuterski simuliranoj studiji, s 10000 slučajnih uzoraka, istovremeno promatrali VAS, NRS i VRS, te su zaključili kako je detektiranje razlike intenziteta boli preciznije pomoću NRS i VAS ljestvice u usporedbi s VRS ljestvicom (95).

Također su zaključili kako verbalne kategorije, blage, umjerene i teške boli mogu odgovarati različitim vrijednostima na VAS ljestvici, kod istog bolesnika u različitim intervalima. Flaherty je ovu ljestvicu opisao kao jednostavnu za upotrebu kod bolesnika s kroničnom i akutnom boli. Međutim, ljestvica ograničava bolesnika na izbor samo jedne riječi za intenzitet boli, što često ne odgovara bolesnikovom opisu intenziteta boli (96).

Također, postoji mogućnost dvosmislenosti riječi. „Blaga“ bol može pojedinom bolesniku značiti isto što i „lagana“ bol. Jačina boli se često može zamijeniti s učestalosti boli. Na primjer, bol može biti jaka, ali ne i česta. S obzirom na navedeno, ovaj opis boli se greškom može opisati i kao blaga bol (97).

Ljestvica izraza lica koristi fotografije ili crteže koji ilustriraju izraze lica s različitim razinama težine boli (98, 99). Od bolesnika se traži da izaberu ilustraciju koja najbolje predstavlja njihovu razinu boli. Svaka ilustracija ima broj koji predstavlja redoslijed boli, te slika koju bolesnik izabere predstavlja intenzitet njegove boli. Ova ljestvica procjene boli ne zahtijeva pismenost bolesnika te se koristi kod bolesnika koji imaju smanjenu sposobnost pismenog razumijevanja kao i kod djece gdje se pokazala učinkovitom u detektiranju analgetskih učinaka (100). Manjkavost ljestvice izraza lica je da se često kao rezultat dobije opis nelagode, depresije ili anksioznosti umjesto boli.

Breivik i suradnici navode kako se vizualno-analogni ljestvica i numerička ljestvica za procjenu intenziteta boli dobro nadopunjuju te su jednako osjetljivi mjerni instrumenti u procjeni akutne boli nakon operacijskih zahvata, te da su bolji mjerni instrumenti u odnosu na verbalnu ljestvicu (83). Upitna je upotreba jednodimenzionalnih ljestvica, s obzirom na klinička iskustva kao i empirijske dokaze višedimenzionalnog skaliranja, te da bol ima barem dvije dimenzije – somatosenzornu kvalitetu i utjecaj (86).

Multidimenzionalne ljestvice

McGill upitnik o boli i skraćeni oblik McGill upitnika o boli

McGill upitnik o boli (MPQ) i skraćeni oblik MPQ (SF-MPQ) procjenjuju osjetilne, afektivno-emocionalne, evaluacijske i vremenske aspekte bolesnikove razine boli. MPQ je korišten u procjeni više tipova akutne i kronične boli, a njegova pouzdanost i valjanost opsežno su dokumentirani (101). Istraživanjima je dokazano kako MPQ upitnik ima veću korist pri procjeni akutne boli u odnosu na procjenu kronične boli. MPQ ima značajan utjecaj na

procjenu i liječenje boli posljednjih 40 godina (102). McGill upitnik o boli osmišljen je za procjenjivanje multidimenzionalne prirode bolnog iskustva te se pokazao kao pouzdan, vrijedan i konzistentan alat za mjerenje boli. Nakon VAS ljestvice i drugih jednodimenzionalnih mjernih instrumenata, najčešće je korišten instrument u procjeni boli. MPQ je prvi upitnik za procjenu boli s multidimenzionalnom procjenom boli, procjenom ozbiljnosti ili intenziteta boli, emocionalnog učinka i utjecaja boli na bolesnika. Njegov fokus nije samo na kvalitativnim aspektima boli nego i u diferencijalnoj dijagnozi, fokusira se i na osjetilna i afektivna svojstva boli.

U svom izvornom obliku, MPQ se sastoji od 78 opisa boli unutar 20 skupina riječi podijeljenih u četiri kategorije: osjetilni, afektivni, evaluacijski i razni. Svaki podrazred sadrži dva do šest opisa koji imaju dodijeljenu vrijednost od 1-6, koja odražava razinu intenziteta boli. Osim toga, MPQ uključuje ljestvicu intenziteta od pet točaka (102). Izbor opisa u upitniku može biti pod utjecajem zdravstvene pismenosti i uporabe jezika, te može biti pod utjecajem stanja bolesnika nakon operacijskog zahvata. Interpretacija opisa boli često može biti nejasna (103).

Zbog relevantnosti originalnog MPQ-a u kliničkoj praksi i istraživanju, razne verzije MPQ razvijene su diljem svijeta zbog različitih jezičnih i kulturnih barijera. Proces koji se koristi za razvoj novih verzija MPQ-a nije ujednačen. Neki su autori koristili pristup multikulturalne prilagodbe, drugi su izradili novi upitnik sličnim metodološkim postupcima kao i onim a koji su korišteni u razvoju originalnog MPQ-a, a neke su verzije koristile „mješavinu“ dvaju gore opisanih postupaka. Bez obzira na pristup koji se koristi, glavni cilj međukulturalne prilagodbe je razviti ekvivalentne verzije MPQ-a koji kliničarima i istraživačima omogućuju procjenu boli bolesnika u vlastitom kulturalnom kontekstu, kao i omogućavanje usporedbe istraživanja sa studijama provedenim u zemljama gdje se ne koristi engleski jezik. Nakon revizije bilo koje vrste ishoda mjerenja bitno je testirati klinimetrička svojstva, kao što su unutarnja konzistencija, reproduktibilnost, valjanost i mogućost odgovaranja (102).

Budući da je ispitanicima potrebno 25 do 30 minuta za ispunjavanje duže, originalne, verzije MPQ upitnika, više se koristi u kliničkim istraživanjima nego u praksi. Kako MPQ zahtijeva puno vremena, Melzack je razvio skraćeni oblik McGill upitnika o boli (engl. *short-form McGill Pain Questionnaire - SF-MPQ*) (104). Istodobna valjanost SF-MPQ-a s dugim oblikom McGillovog upitnika potkrijepljena je značajnim korelacijama za osobe s postoperativnom boli ($r = .77$), boli pri porodu ($r = .81$), boli u lokomotornom sustavu ($r = .70$), te onkogenoj boli ($r = .77$ do $.88$) (105). Kratki oblik ovog upitnika (SF-MPQ) može se koristiti u istraživanjima kada je ispitivaču na raspolaganju kratko vrijeme u kojem može dobiti informacije od ispitanika te kada je potrebno više informacija nego samo o intenzitetu boli

dobivenih jednodimenzionalnim ljestvicama. SF-MPQ sadrži manje deskriptora od originalnog MPQ-a, ali ima poboljšano skaliranje i puno je lakši za administriranje (103). SF-MPQ se sastoji od 15 čestica, 11 senzornih i 4 afektivne kategorije. Svaku od 15 čestica bolesnik posebno rangira na ljestvici od 0 do 3, gdje 0 znači „nisam osjećao/ la bol“, 1 „slabo sam osjećao/ la bol“, 2 „srednje sam osjećao/ la bol“, 3 „jako sam osjećao/ la bol“. Izračunate su tri ljestvice boli: osjetilna, afektivna i ukupni indeks boli. Ako se uzmu u obzir metrijske karakteristike hrvatske verzije skraćenog oblika McGill upitnika o boli (SO-MUB), upitnik se pokazao zadovoljavajuće pouzdanim. Mjerenje pouzdanosti upitnika pri Zdravstvenom Veleučilištu u Zagrebu, ukazalo je na iznos Cronbach alpha 0,79, što je vrlo blizu granice od 0,80, koja je poželjna kod psihologijskih mjernih instrumenata (106).

Skraćeni oblik McGillovog upitnika o boli najčešće je korištena multidimenzionalna ljestvica koja se sastoji od dva dijela upitnika. Prvi dio upitnika sadržava riječi opisa kvalitete boli koje su klasificirane u 3 glavne kategorije: 1 - riječi koje opisuju senzorne kvalitete bolnog iskustva u terminima trajanja, prostora, pritiska, temperature i drugim senzornim svojstvima; 2 - riječi koje opisuju afektivne (osjećajne) kvalitete i terminima tenzije, straha i autonomnih svojstava koje su dio bolnog iskustva; 3 - evaluativne riječi koje opisuju subjektivni doživljaj intenziteta ukupnog, odnosno cjelokupnog bolnog iskustva. Drugi dio upitnika sadržava ukupni, zajednički sadašnji - trenutni intenzitet boli (engl. *PPI - present pain intensity*).

Vrste podataka koje daje upitnik su:

PRI(S) (engl. *pain rating index*) skalni indeks intenziteta boli je ukupni zbroj skalnih vrijednosti izabranih riječi za sve kategorije,

PRI(R) (engl. *pain rating index*) rang indeksa intenziteta boli je ukupni zbroj rangovnih vrijednosti izabranih riječi za sve kategorije,

NWC (engl. *number of words chosen*) broj izabranih riječi, te

PPI (engl. *present pain intensity*) ukupni, zajednički sadašnji - trenutni intenzitet boli obilježen kao broj na skali od 1 – 5.

SO-MUB koristi skalu od četiri točke, osim u PPI-u gdje se koristi skala od 5 točaka, što može ograničiti detektiranje malih, ali značajnijih promjena u specifičnim opisima tijekom terapijskih postupaka (107). Identifikacija kvalitativnih aspekata boli koju pruža je važan aspekt dijagnostičke procjene i odgovora na liječenje boli (103).

1.5 Postoperativna analgezija

Postoperativna analgezija se temelji na inhibiciji traumatskih induksijskih nociceptivnih impulsa kako bi se izbjegli autonomni i somatski refleksni odgovori na bol, te potaknula obnova funkcija koje omogućavaju brži i lakši rani postoperativni period oporavka.

Odgovarajuća postoperativna analgezija smanjuje respiratorne, kardiovaskularne, tromboembolijske i druge komplikacije, te poboljšava opći postoperativni ishod. Unatoč razvoju novih opioidnih i neopiodnih analgetika i novih metoda primjene lijekova, te raširene uporabe minimalno invazivnih kirurških tehnika, bol nakon kirurškog zahvata i dalje ostaje terapijski izazov (108, 109).

Nedavna istraživanja u Sjedinjenim Američkim Državama i Europi ističu nedovoljnu kvalitetu postoperativnog liječenja boli te potrebu za daljnjim poboljšanjima (58, 108, 110). U pregledu objavljenih podataka o rezultatima uklanjanja ili smanjenja boli, od gotovo 20 000 kirurških bolesnika u kojih je primijenjena intramuskularna analgezija, analgezija samostalna kontrola pumpom (PCA) ili ekstraduralna analgezija, ukupna srednja (95% pouzdanosti) učestalost umjerene do teške i teške boli iznosila je 29,7 (26,4 - 33,0)% i 10,9 (8,4 - 13,4)% (70, 111). Istraživanjem provedenim u Nizozemskoj na 1490 kirurških bolesnika otkrilo se da je, unatoč primjeni protokola kod akutne boli, 41% bolesnika imalo umjerenu ili tešku bol na dan operacije, pri čemu je kod gotovo 15% bolesnika zabilježena prisutnost umjerene do teške boli četvrti postoperativni dan (112, 113). Nasumično istraživanje provedeno u Sjedinjenim Američkim Državama na uzorku od 250 bolesnika odrasle dobi, pokazalo je da je 80% bolesnika izrazilo prisutnost boli u postoperativnom periodu, 86% je izrazilo da ima umjerenu do tešku bol, te da je više bolesnika izrazilo bol nakon otpuštanja iz bolnice nego u periodu dok su bili hospitalizirani (58, 112).

Unatoč brojnim provedenim istraživanjima, nije u potpunosti razjašnjen slab napredak u liječenju boli u postoperativnom periodu, no uzroci mogu biti multifaktorijalni, uključujući i neadekvatnu procjenu boli te neadekvatno vođenje dokumentacije, kao i nedostatak specifičnih protokola za zbrinjavanje boli u postoperativnom periodu, neadekvatnu edukaciju zdravstvenog osoblja, neadekvatnu primjenu tehnika smanjenja boli, kao i slabo pridržavanje dostupnih smjernica (57, 110, 112, 114).

Neadekvatno upravljanje postoperativnom boli dovodi do nekoliko patofizioloških promjena. Bol može uzrokovati povećanje simpatičkog tonusa, što narušava neuroendokrini i

metabolički katabolizam te može narušiti funkcioniranje mišića (115-118). Neadekvatno zbrinuta postoperativna bol također može stvoriti hiperalgezijsko stanje terminološki nazvano perzistirajuća postoperativna bol (*eng. persistent postoperative pain* - PPP). Navedeno stanje ne utječe samo na bolesnika nego i na cijeli zdravstveni sustav. Nedavne studije pokazuju da PPP ima učestalost pojave do 40% (119).

Loša procjena postoperativne boli može rezultirati neželjenim događajima koji mogu produžiti boravak bolesnika u bolnici, odgoditi njegov oporavak te utjecati na bolesnikovo iskustvo sa zdravstvenim sustavom (120). Dokazano je da kod životinja, a sve je više dokaza prisutno i u istraživanjima kod ljudi, neadekvatno liječenje akutne boli dovodi do neuroplastičnosti koja vodi sindromu kronične boli (121).

Učinkovita postoperativna analgezija pozitivno djeluje na autonomne i somatske refleksne reakcije, čime se oporavljaju funkcije organa i omogućuje mobilizacija bolesnika te unos hrane, što dovodi do poboljšanja postoperativnog ishoda (71).

Unimodalna analgezija

Podrazumijeva smanjivanje ili uklanjanje boli u postoperativnom razdoblju primjenom jednog analgetika iz određene skupine (nesteroidni protuupalni lijekovi, opiodi, neopiodi). Primjena strategije jednog analgetskog modaliteta za tretiranje boli zahtijeva relativno visoke doze analgetika kako bi se postigla dobra kvaliteta analgezije. Objašnjenje za neslaganje između brzog napretka u razumijevanju patofiziologije boli i sporog napretka u pružanju optimalnog postoperativnog liječenja se uvelike temelji na čimbeniku da se u više od 95% literature o postoperativnoj boli liječenja koristi unimodalna primjena analgezije (122). Kehled i sur. su još 1989. godine naglasili da se normalno funkcioniranje u postoperativnom periodu ne može postići primjenom samo jednog lijeka ili metode (123). Unatoč tome, u godinama nakon toga unimodalna analgezija je zadržala respektabilno mjesto u postoperativnoj analgeziji, kao prioritetna metoda analgezije nakon mnogih kirurških operacijskih zahvata. Primjena unimodalne analgezije zadržana je do danas, te je kao takva korištena u ovom istraživanju u svrhu izrade disertacije.

Multimodalna analgezija

Koncept multimodalnih analgetika uveden je prije više od 15 godina s ciljem poboljšanja analgezije kombiniranjem analgetika s aditivnim ili sinergističkim učincima (108, 124). Multimodalni postoperativni tretman boli uključuje istodobnu uporabu više analgetika s različitim mehanizmima djelovanja i profilima popratnih pojava. Multimodalna analgezija

kapitalizira sinergistička svojstva analgetika te smanjuje pojedinačnu potrebnu dozu i izlaganje štetnom učinku (121).

Upotreba kombinacije analgetika iz različitih farmakoloških klasa lijekova u liječenju postoperativne boli poboljšava sigurnost i učinkovitost terapije boli zbog različitih mehanizama djelovanja i profila popratnih pojava pojedinih lijekova. Unatoč malom broju provedenih prospektivnih randomiziranih kliničkih ispitivanja, dokazani su poboljšani klinički ishodi multimodalne analgezije u usporedbi s unimodalnom s obzirom na manje popratnih pojava opioidne terapije (108, 125, 126). Također su i meta-analizom unimodalne analgezije neopioidni analgetici pokazali utjecaj na klinički značajno manje (20-40%) postoperativnih mučnina, povraćanja i sediranosti u multimodalnoj analgeziji (108, 127). Međutim, pozitivni učinci multimodalne terapije u odnosu na druge uobičajene nuspojave (disfunkcija crijeva i mokraćnog mjehura te respiratorne depresije), kao i poboljšanje dinamike analgezije manje su dosljedno iskazane. Zbog navedenog, postoji potreba za dodatnim kliničkim istraživanjima specifičnih nuspojava u primjeni analgetika kao kombinirane terapije u postoperativnom razdoblju. Iako su u literaturama opsežno opisane nuspojave povezane s opioidima (postoperativna mučnina i povraćanje, retencija urina, ileus, opstipacija, sediranost), neopioidni analgetici kao što su paracetamol, klasični i ciklooksigenazni selektivni nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID), ketamin i gabapentanoidi također imaju vlastite jedinstvene nuspojave (hepato-renalna toksičnost, koagulopatije, konfuzna stanja, sedacije, vrtoglavice) koje se mogu pogoršati ukoliko se primjene kao dio multimodalne analgezije u postoperativnom periodu.

Omjer koristi i rizika u primjeni multimodalne analgezije u velikoj mjeri ovisi o vrsti operacijskog zahvata. Istraživanja vezana za multimodalnu analgeziju ne otkrivaju dosljednu razinu uspjeha, djelomično zbog velikog broja varijabli: različitih doza ili analgetika ili načina primjene, te vrste operacijskih zahvata. Međutim, istraživanjima je dokazan i poboljšani ishod, poboljšana analgezija, te smanjena učestalost postoperativne boli (110). Unatoč raspoloživim dokazima koji pokazuju prednosti multimodalnih analgetskih tehnika (108, 124-126), mnoga istraživanja ukazuju da je multimodalna tehnika analgezije nedovoljno korištena u praksi (58, 108, 110).

Izbor jednog ili više analgetika u postoperativnom periodu ovisi o učinkovitosti, praktičnosti, jednostavnosti primjene, troškovima, sigurnosti i dodatnim prednostima povezanim s ishodnim varijablama u odnosu na standardnu terapiju.

Aktualna klinička istraživanja postoperativne analgezije usmjerena su razumijevanju osnova interindividualne varijabilnosti u odgovoru boli na kirurške podražaje (128, 129). Pobojšani i individualizirani pristup akutnom liječenju boli je moguć i kroz određivanje praga boli u bolesnika prije operacije (128). U bolesnika s niskim pragom boli, postoperativno se mogu provesti manje agresivni i jednostavniji pristupi, dok sofisticirane invazivne tehnike analgezije mogu biti usmjerene bolesnicima visokog praga boli. Prekomjerna agresivna upotreba opioidnih analgetika u osoba niskog praga bola, pridonosi značajnom morbiditetu i mortalitetu nakon operacijskih zahvata (130).

Uz napredak u identifikaciji svih gena u ljudskom DNK i razumijevanju neurobiologije nocicepcije, razvija se personalizirana terapija boli temeljena na genetici, u kojoj će preoperativno određivanje genotipa bolesnika dovesti do izbora odgovarajućeg analgetika, kao i same doze u postoperativnom periodu (112, 131, 132). U drugim područjima medicine postoje primjeri tretmana prilagođenih genotipizaciji (112, 133, 134). Izvješća o bolesnicima s potpunom nesposobnošću osjeta boli te identifikacije mutacija pružaju uvid u mogućnosti klinički relevantne terapije boli temeljene na genotipizmu (112, 135).

Postoperativni oporavak započinje adekvatnom rutinskom primjenom protokola uklanjanja ili smanjivanja boli. Protokoli za analgeziju se kombiniraju sa strategijom postoperativnog brzog oporavka. U tom kontekstu potrebna je integrirana suradnja anesteziologije i kirurgije, timova za upravljanje boli te zdravstvenog osoblja koje skrbi za bolesnika u postoperativnom razdoblju (136, 137).

Učinkovita postoperativna analgezija poboljšava zadovoljstvo bolesnika, skraćuje boravak u bolnici i skraćuje postoperativni oporavak. Posljedice neodgovarajuće postoperativne analgezije uključuju: ponovni dolazak u bolnicu, produženu hospitalizaciju, kompromitiranu prognozu oporavka i povećan komorbiditet uzrokovan nepokretnošću i plućnom disfunkcijom.

1.6 Paracetamol

Paracetamol (N-acetil-p-aminofenol) je sintetiziran 1877. godine, dok je u kliničku uporabu kao analgetik uveden 1893. godine. Danas se koristi kao vodeći analgetik i antipiretik, dostupan za oralnu, rektalnu i intravensku primjenu (138-140). Paracetamol je aktivni metabolit acetanilida i fenacetina (138, 140). Glavna dva sistemska terapijska djelovanja paracetamola su analgezija i antipireza, dok je antiupalno i antireumatsko djelovanje zanemarivo.

Oralna primjena paracetamola je manje djelotvorna, sporijeg je i kraćeg djelovanja od intravenske primjene (138, 141-143). Najveća koncentracija lijeka nakon oralne primjene je 45 do 60 minuta, dok se određena koncentracija paracetamola nalazi u plazmi i nakon 60 minuta od primjene. Koncentracija paracetamola u plazmi nakon oralne primjene više je varijabilna i nepredvidljiva u odnosu na intravensku primjenu (138, 144). Bioraspoloživost iznosi 82,20% (138, 142).

Rektalna primjena paracetamola je više uobičajena u pedijatrijskoj populaciji, iako je njegova djelotvornost rektalnim putem slabija zbog spore i varijabilne apsorpcije (138, 140). Apsorpcija rektalnim putem nije ujednačena, na što ukazuje koeficijent varijacije C_{max} koji doseže 43%, te opsežne oscilacije koncentracije u serumu u terapijskom prozoru (138, 145-147). Najviša koncentracija lijeka u plazmi nakon rektalne primjene postiže se nakon 107 do 288 min. Bioraspoloživost je za 10-20% niža od oralne primjene (82% u odnosu na 100% intravensku primjenu), što dodatno može oscilirati s obzirom na stanje bolesnika i dozu primijenjenog lijeka (138, 148, 149).

Intravenski primijenjen paracetamol koristi se kao analgetik i antipiretik te se preporučuje diljem svijeta kao agens prvog reda za liječenje boli i groznica kod djece i odraslih. Ističe se od ostalih neopioidnih analgetika zbog svoje učinkovite analgezije i rijetkih nuspojava. Paracetamol, dostupan za intravensku primjenu, nije svrstan u grupu NSAID lijekova. Paracetamol ne ometa funkciju trombocita kao ni funkciju bubrega te samim time nema tipične nuspojave NSAID-a. Nuspojave koje proizlaze iz uporabe intravenske primjene paracetamola su izuzetno rijetke ($<1/10000$) (150, 151). Kada je potrebna brza apsorpcija, odnosno djelovanje, učinkovitost oralnog paracetamola je ograničena zbog slabe topljivosti i nestabilnosti u vodenoj otopini. Iz navedenog razloga, razvijen je oblik paracetamola topljiv u vodi, naziva proparacetamol. Proparacetamol se brzo hidrolizira u paracetamol u krvi, intravenskom primjenom proparacetamola 2g, oslobađa se 1g paracetamola (152). Iako je

proparacetamol učinkovito i dobro podnošljivo analgetsko sredstvo, moguće su neke nuspojave poput lokalne boli na mjestu primjene ($p=0,001$ u usporedbi s placebo) (138, 153-155). Zbog nedostataka proparacetamola razvijena je stabilna infuzijska otopina paracetamola (Perfalgan® 1g i Perfusalgan® 500mg). Način primjene je isti kao i za proparacetamol, mogućnost primjene putem 15 minutne infuzije (156). Nekoliko studija pokazuje ekvivalenciju gotovog intravenskog paracetamola od 1g i proparacetamola od 2g za postoperativnu analgeziju u odraslih, bez statističke značajne razlike između skupina (152, 153). Prema tome, svi se podaci o farmakokinetici i učinkovitosti proparacetamola mogu primijeniti na infuzijsku otopinu paracetamola (153). U skupini zdravih ispitanika nakon jedne doze paracetamola od 1g, prosječna koncentracija u plazmi (C_{max}) iznosi 29,9 mg/mL, nakon 15 minuta od primjene lijeka, srednja vrijednost koncentracije lijeka u plazmi je ispod krivulje, od 0 do beskonačnosti i iznosi 57,6 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (152).

Dostupnost paracetamola u intravenskom obliku omogućilo je korištenje paracetamola kao dodatka postoperativnoj analgeziji i kontrolu febriliteta u jedinici intenzivne skrbi. Intravenski paracetamol primjenjuje se kada oralna ili rektalna primjena nisu moguće ili kada je potrebna analgezija, osobito nakon operativnog zahvata (138). Priprema intravenskog paracetamola od 1g je vremenski kraća nego priprema intravenskog proparacetamola. Ukupno vrijeme pripreme i primjene intravenskog paracetamola je smanjena za 53% u odnosu na intravenski proparacetamol. Intravenski paracetamol ima znatno manje lokalnih nuspojava te je manja mogućnost kontaminacije zbog aseptične pripreme lijeka, te je otopina odmah spremna za uporabu. Kako je proparacetamol doveo do poboljšanja u upravljanju boli, tako je intravenski paracetamol od 1g omogućio napredak u razvoju analgezije (138, 154). Nedavno je dokazano kako intravenski paracetamol omogućava znatno brže smanjenje doživljaja boli od oralnog paracetamola ($p=0,004$) (153). Jedna od nedavnih studija pokazala je bržu i predvidljiviju koncentraciju lijeka u plazmi primjenom intravenskog paracetamola u usporedbi s oralnom primjenom. Dokazano je da primjena intravenskog proparacetamola od 2g ili intravenskog paracetamola od 1g omogućava predviđanje koncentracije paracetamola u plazmi. Intravenski paracetamol pruža bržu i predvidljiviju koncentraciju lijeka u krvi, nego putem oralne primjene, što osigurava nižu i varijabilniju koncentraciju u plazmi (138, 144). Paracetamol brzo ulazi u cerebrospinalnu tekućinu, bez vezanja na proteine plazme (157, 158).

Paracetamol je danas jedan od najčešće propisanih analgetika, iako njegov antinociceptivni mehanizam djelovanja još nije u potpunosti jasan (159). Inhibira sintezu prostaglandina u središnjem živčanom sustavu i smanjuje hiperanalgeziju kod ljudi (160, 161). Prevladava mišljenje da mehanizam djelovanja paracetamola uključuje inhibiciju središnje

ciklooksigenacije (COX-3) u središnjem živčanom sustavu i interakciju sa serotonergičnim sustavom (162). Serotonergički putevi su dio sustava slabljenja osjećaja boli: u dorzalnom rogu leđne moždine 5-HT₃ receptori su koncentrirani u površinskim slojevima (lamina I), te na silaznim interneuronima serotonergičkih puteva (163).

Analgetsko i antipiretsko djelovanje paracetamola ovise o jedinstvenoj sposobnosti selektivnog smanjenja produkata ciklooksigenaze, uglavnom prostaglandina (PG) E₂ u središnjem i/ili perifernom živčanom sustavu. Ciklooksigenaza je prvi enzim u pretvorbi arahidonske kiseline u prostaglandine, tromboksane i prostaciklin. Prostaglandini, osobito PGE₂, posrednici su vrućice, boli i upale. Ciklooksigenaza postoji uglavnom u dva aktivna oblika: ciklooksigenaza 1 i ciklooksigenaza 2 (164, 165). Inhibicija ciklooksigenaze 1 u gastrointestinalnom traktu odgovorna je za želučane nuspojave NSAID-a, dok je inhibicija ciklooksigenaze 2 na mjestu upale odgovorna za protuupalna svojstva istih lijekova (164, 166, 167). Paracetamol selektivno inhibira ciklooksigenazu u središnjem živčanom sustavu, te ima ograničene učinke u gastrointestinalnom traktu ili na mjestu upale. Njegova uporaba nije povezana sa želučanim nuspojavama ili protuupalnim prednostima (164).

Mehanizam kliničke selektivnosti paracetamola još uvijek nije u potpunosti razjašnjen. Tradicionalni NSAID-i djeluju blokirajući ili modificirajući aktivne ciklooksigenaze, za razliku od paracetamola. Trenutno prevladavaju dvije teorije mehanizma djelovanja. Prva je utemeljena na stavu kako paracetamol djeluje selektivno inhibiranjem određene izoforme ciklooksigenaze prisutne u središnjem živčanom sustavu, potencijalne ciklooksigenaze 3, koja se nalazi u životinjskom mozgu (164, 168). Druga teorija zaključuje kako paracetamol nema afinitet za aktivni dio ciklooksigenaze, već umjesto toga blokira aktivnost smanjenjem aktivnog oksidiranog oblika enzima u neaktivni oblik. (164, 169). Upravo zbog toga bi inhibicija paracetamola u redukcijskim uvjetima niskog peroksida bila učinkovita (164, 169, 170). Ova teorija djelovanja dobro objašnjava terapijsku selektivnost paracetamola na periferni živčani sustav. Konkretno, živci koji su vrlo osjetljivi na intracelularne oksidanse, aktivno smanjuju staničnu oksidaciju. Međutim, upalna mjesta imaju visoku razinu oksidansa što smanjuje učinak paracetamola i čini ga funkcionalno neadekvatnim. Primjerice, paracetamol selektivno inhibira aktivnost ciklooksigenaze u stanicama s niskim stupnjem oksigenacije (endotelne stranice) u usporedbi s visokim stupnjem oksigenacije (trombociti), dok njegovi inhibitorni učinci mogu spriječiti povećanje razine intracelularnih peroksida (164, 170). Unatoč tome, aktivna istraživanja na području mehanizma djelovanja paracetamola na aktivnost ciklooksigenaze su još uvijek aktualna kao i mogućnost ostalih inhibitora ciklooksigenaze u ometanju oksigenacije enzima.

Zbog nedostatka kliničkih podataka koji je dokazuju, učinkovitost paracetamola se još uvijek razmatra i provode se mnogobrojne studije. Uporaba intravenskog paracetamola procijenjena je u ginekologiji, općoj kirurgiji, kardijalnoj kirurgiji i ortopediji. Prema podacima dobivenim iz posljednjih 14 randomiziranih studija, 12 studija podržava primjenu paracetamola u postoperativnoj analgeziji (141, 171).

Paracetamol je prepoznat kao učinkovit analgetik u liječenju blage i umjerene boli. Također, u liječenju teške boli može smanjiti potrebu za opioidnim analgeticima (172, 173).

Iako su opioidni analgetici i dalje najčešće korišteni lijekovi za smanjenje i uklanjanje postoperativne boli, neki su autori naglasili uporabu intravenskog paracetamola za liječenje postoperativne boli i sveukupno povećanje zadovoljstva bolesnika nakon lumbalne diskektomije (174-176).

Intravenski primijenjen paracetamol brzo prolazi krvno-moždanu barijeru, te njegovo djelovanje počinje unutar 15-20 minuta nakon primjene. Razgradnja lijeka počinje nakon konjugacije u jetri. Maksimum koncentracije u plazmi se postiže nakon jednog sata i traje sljedećih četiri do šest sati (141, 177). Antipiretsko djelovanje intravenskog paracetamola također je brzo, prilikom čega se redukcija groznice javlja nakon 30 minuta od primjene i traje sljedećih šest sati (151).

Intravenski paracetamol je analgetsko sredstvo koje ima brzo djelovanje i učinkovitiji je nego oralni paracetamol. Piguet i suradnici prikazali su u svojoj studiji na zdravim dobrovoljcima kako su analgetski učinak i koncentracija paracetamola u plazmi usko povezani te su ovisni i uvjetovani primijenjenom dozom intravenoznog paracetamola (178).

Paracetamol pokazuje linearnu farmakokinetiku u dozama od 4-8 g dnevno (179). Kao i kod ostalih lijekova, doza koja se odnosi na vrijeme, zajedno s izračunatim ili poznatim metaboličkim konstantama, potrebna je za tumačenje individualnih razina. Paracetamol se apsorbira približno ($T_{1/2}$) od 30 minuta te ima normalni metabolički $T_{1/2}$ od oko 2 sata, dok je volumen distribucije približno 1L/kg (180).

Intravenski paracetamol ima nisku stopu pojave nuspojava i interakciju s lijekovima te ga bolesnici dobro podnose (138). Paracetamol slabije interferira s funkcijom trombocita i ne produžuje vrijeme krvarenja poput NSAID lijekova, što omogućava sigurnost kada je potreban operativni zahvat prilikom kojeg se očekuje postoperativno krvarenje (181-183).

Prilikom uporabe paracetamola za liječenje boli potrebno je obratiti pažnju na bolesnike s rizikom od hepatotoksičnosti (171, 184). Predoziranje paracetamolom kod bolesnika s kroničnim konzumiranjem alkohola može dovesti do ozbiljne hepatotoksičnosti (185). Paracetamol je postao najčešće korišten lijek koji se koristi za predoziranje u Ujedinjenom Kraljevstvu (138). Kod djece je zabilježena ozbiljna hepatotoksičnost ili rijetko letalni ishod s najvećom incidencijom kod djece mlađe od 5 godina. Iako postoji mogućnost za razvoj hepatotoksičnosti kod supratherapeutskih doza, ona se može liječiti primjenom antidota N-acetilcisteina, primijenjenog unutar 10 sati od pojave prvih znakova predoziranja (151). Nefrotoksičnost inducirana paracetamolom javlja se kod 1-2% bolesnika koji su se predozirali paracetamolom, što postaje očito nakon hepatotoksičnosti. Može se razlikovati od hepatorenalnog sindroma, koji može uzrokovati akutno zatajenje jetre. Uslijed predoziranja paracetamolom patofiziologija bubrežne funkcije povezana je s izoenzimima oksida i citokroma P-450 koji se nalaze u bubrezima (186).

Metaboliti paracetamola se izlučuju putem urina kao glukuronid (60%-80%) i sulfid (20%-30%), dok se manje od 5% lijeka izlučuje nepromijenjeno. Eliminacija se odvija gotovo u cijelosti putem bubrega. Kao umjereno topljiv u lipidima slabe organske kiseline, paracetamol prolazi kroz glumerularnu filtraciju s naknadnom resorpcijom, dok se visoko polarni glukuronidni i sulfati aktivno izlučuju putem tubula. Manje od 1% doze paracetamola se izlučuje putem žuči. Poluvrijeme eliminacije 1g paracetamola iznosi 2,7 sati dok brzina sistemskog klirensa iznosi 17,9 L/h (151, 152) Farmakokinetika paracetamola se ne mijenja u odnosu na dob bolesnika (151).

Analgetska učinkovitost 2 g početne doze intravenskog paracetamola je superiornija od preporučene doze od 1 g s ciljem bržeg smanjenja boli i dužeg trajanja postoperativne analgezije (141, 187).

Intravenski oblik paracetamola prikladan je za liječenje blage i umjerene postoperativne boli te se može primjenjivati povremeno ili kontinuirano putem samostalno kontrolirane pumpe. Doziranje se temelji na tjelesnoj težini bolesnika. Preporučena dnevna doza paracetamola kod odraslih bolesnika iznosi 4000 mg, dok rizik za citolizu nastaje primjenom više od 7500 mg/ 24h. Najmanji vremenski razmak između dvije primjene mora iznositi četiri sata. Nakon primjene 5g tijekom prvih 24 sata, farmakokinetika paracetamola ostaje nepromijenjena, dok je koncentracija znatno ispod praga predoziranja, odnosno toksičnosti. Farmakokinetički profil koncentracije paracetamola pokazuje brzo smanjenje koncentracije u plazmi na kraju primijenjene svake intravenske infuzijske doze. Ovi rezultati pokazuju kako je primjena 5g tijekom prvih 24 sata sigurna nakon operacije kod zdravih ispitanika (188).

Paracetamol je tema u više od 30000 članaka u medicinskoj literaturi objavljenoj od 1966. godine (177). Studije znakovite za temu ove disertacije uključuju studiju Grundmanna i Lina koji su prikazali kako je paracetamol analgetik s tek nekoliko nuspojava, širokim rasponom doziranja i jednostavnom primjenom (187, 189). Analgetik i antipiretik metamizol, primijenjen u dozi od 1g nakon operacije rožnice u cilju liječenja postoperativne boli, ima slično djelovanje kao i 1g Paracetamola. (190). Međutim, nedavna studija pokazuje kako je metamizol od 1g znatno bolji u odnosu na paracetamol od 1g (gotova otopina za primjenu) kada je riječ o liječenju boli nakon lumbalne mikrodisektomije (187). Sinatra i suradnici utvrdili su učinkovitost intravenskog paracetamola kod ortopedskih operativnih zahvata, s boljim rezultatima u odnosu na primjenu tramadola u ranoj postoperativnoj analgeziji. Sinatra i suradnici dokazali su svojom studijom kako intravenozno primijenjen paracetamol kod bolesnika s umjerenom ili jakom boli nakon operativnog zahvata osigurava brzu i djelotvornu analgeziju. Također, intravenski primijenjen paracetamol značajno smanjuje potrošnju morfija tijekom 24 satnog razdoblja, te je njegova sigurnost dokazana i u kliničkim i laboratorijskim uvjetima (191). Nikoda i suradnici su istraživali postoperativnu analgeziju baziranu na intravenskoj infuziji paracetamola u jednoj dozi od 1g (4g/dan), što je uzrokovalo smanjenje intenziteta i trajanja boli. Također, smatraju da je primjena intravenoznog paracetamola bitna neopioidna komponenta multimodalne terapije u liječenju rane postoperativne boli (192). Uysal i suradnici su u usporedbi lijekova koji su korišteni kod pedijatrijskih bolesnika nakon operacije krajnika, ustanovili da je intravenozni paracetamol bolji u smislu ranijeg oporavka, ali da pruža slična analgetska svojstva kao ostali lijekovi (193). Lee i suradnici ustanovili su kako paracetamol može predstavljati alternativu ketorolaku kod prevencije boli nakon blagog ili umjerenog operativnog zahvata, a kada je primjena NSAID-a neprikladna (194).

Za razliku od prethodnih studija, Aghamir i suradnici ne podržavaju uporabu intravenoznog paracetamola. Usporedili su paracetamol i tramadol nakon uroloških operacija te ustanovili kako je paracetamol koristan, no neadekvatan u slučajevima jake boli (195). Cakan i suradnici prikazali su kako intermitentna primjena intravenoznog paracetamola nakon lumbalne laminektomije i disektomije nije pokazala značajniji analgetski učinak, ali da je smanjila rezultate na VAS skali procjene boli u određenim vremenima procjene kao i smanjenje učestalosti povraćanja (196). Hiller i suradnici uočili su kako je intravenski paracetamol 90mg/kg/dan kao dodatak oksikodonu poboljšao analgeziju, no nije reducirao potrošnju oksidona tijekom 24 sata nakon operacije kralješnice kod djece i adolescenata (160). Shima i suradnici prikazali su kako intravenski paracetamol može ublažiti

postoperativnu bol kod bolesnika nakon lumbalne diskektomije, međutim njegova uporaba ne može smanjiti dozu opoida nakon takve operacije (197).

Važno je naglasiti kako je korištenje intravenskog paracetamola u multimodalnoj analgeziji samo jedan od kombiniranih lijekova koji se koriste i razmatraju. Pojedinačni lijekovi ne pružaju uvijek zadovoljavajuće olakšanje od boli, tada se kombiniraju dva lijeka s različitim mehanizmom djelovanja. Pojedinačni lijekovi koji samostalno pružaju olakšanje boli mogu prouzrokovati ozbiljne nuspojave. Kombinacija dva lijeka omogućava brže i dugoročnije olakšanje od boli i smanjuje mogućnost nastanka nuspojava. Multimodalna analgezija poboljšava zadovoljstvo bolesnika, skraćuje vrijeme oporavka te pridonosi kraćoj hospitalizaciji (198, 199). Kombinacija paracetamola i NSAID-a koristi se u kliničkoj praksi i istražuje, no i dalje nedostaje podatak koji dokazuje kako takva kombinacija omogućava klinički značajno poboljšanje analgezije (138). U studiji iz 2001. godine kombiniranom primjenom diklofenaka od 100 mg rektalno i intravenskog paracetamola od 1g, te samostalnom primjenom diklofenaka od 100 mg, nije dokazana razlika u smanjenju boli. Štoviše, nikakav učinak primjene kombinacije tih lijekova nije uočen (200). U studiji iz 2004. godine uspoređivan je učinak kombinirane primjene intravenskog paracetamola i diklofenaka s primjenom monoterapije diklofenaka s minimalnom prednošću kombinirane terapije (201). Prikazano je kako je kombinacija intravenoznog paracetamola od 2 g i ketoprofena od 50 mg smanjila bol nakon kirurškog zahvata na međukralješničnom disku lumbalne kralješnice u usporedbi s lijekovima koji se primjenjuju sami, no da kombinacija lijekova nije smanjila istodobnu potrošnju morfija (176). Studija u kojoj se procjenjivala učinkovitost kombinacije paracetamola i morfija te njihova tolerancija nakon operativnog zahvata spinalne fuzije pokazala je kako je kombinacija paracetamola i morfija značajno smanjila osjećaj boli kod bolesnika te je prikazana korisnost intravenoznog paracetamola u kombinaciji s morfiom (202). Unatoč učinkovitoj kontroli postoperativne boli opioidnim analgeticima, paracetamol se može razmotriti kao samostalni analgetik namijenjen postoperativnom liječenju boli nakon operativnog zahvata lumbalnog diska (191).

1.7 Tramadol

Tramadol [(1RS,2RS)-2-[(dimethylamino)methyl]-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol HCl], je sintetski opioid iz skupine aminocikloheksanola sa slabim opioidnim agonističkim svojstvima, te ima učinke na noradrenergičku i serotonergičku neurotransmisiju (150). Tramadol je izomerni lijek, od čega je (+) enantiomer slab μ -opioidni agonist s analgetičkim potencijalom oko 1/10 morfija (150, 203). To se postiže kroz doprinos komplementarnosti i sinergističkih djelovanja između enantiomera tramadola i njegovog M1 metabolita (O-desmetil tramadola, putem CYP450-2D6) (204, 205).

Tramadol hidroklorid slab je opioid, sintetski analgetik s dvojnim mehanizmom djelovanja, opioidnim i monoaminergičnim učinkom. Tramadol je antinociceptivno sredstvo s niskim afinitetom za opioidne receptore jer je približno 10 puta manje snažno od kodeina, 1000 puta slabije od metadona i 6000 puta slabije od morfija u zamjeni [³H]DAMGO iz opioidnih veznih mjesta u preparatima mozga štakora (206). Višestruka istraživanja pokazuju da antinociceptivni učinak tramadola u životinja i analgetski učinak tramadola kod ljudi proizlaze kroz kombinirani doprinos opioidnih i ne-opioidnih mehanizama (203, 204, 206-210).

Tramadol ima vrlo nizak afinitet za opioidne receptore. Na primjer, afinitet tramadola za klonirane ljudske μ -opioidne receptore je 2-4 μ M (204, 211) i još je manje za δ - ili κ -opioidne receptore (206). Za usporedbu, afinitet morfija u istom istraživanju bio je 0-62 nM, više od dva reda na mjernoj ljestvici od tramadola. Afinitet tramadola je toliko nizak, da ga se u većini suvremenih ispitivanja opioda ne može detektirati. Osim toga, tramadol ne proizvodi nekoliko karakterističnih opioidnih učinaka (204). Međutim, M1 metabolit tramadola (204, 212-214) ima značajan afinitet za opioidne receptore. Na primjer, svojstvo M1 za klonirane ljudske opioidne receptore je 5-4 nM i ova je aktivnost prvenstveno vezana zbog (R)- (+) enantiomera M1 (3-4 nM afinitet) (211). To je otprilike 1/10 afiniteta morfija za μ -opioidne receptore, stoga je ekspresija opioidne komponente tramadola prvenstveno vezana na metaboličku pretvorbu u M1 (204).

Analgetička snaga tramadola iznosi oko 10% one od morfija nakon parenteralne primjene. Analgezija se postiže kombinacijom indirektno postsinaptičke aktivacije α_2 adrenoreceptora i opioidnom aktivnošću (215).

Učinkovitost tramadola u liječenju umjerene do teške postoperativne boli istražena je i kod bolesnika koji se liječe u bolnici i u bolesnika u jednodnevnom kirurškom boravku. Rabi se za liječenje srednje jake do jake kronične boli kod osteoartroze zglobova i kralješaka,

izvanzglobnog reumatizma, bolova kod drugih reumatskih bolesti, kroničnog regionalnog bolnog sindroma, područnih bolnih sindroma mišića i fascije, reumatskih bolnih sindroma. Primjenjuje se kod velikog broja bolesnika s akutnom i kroničnom mišićno-koštanom boli različite etiologije zbog dobrog učinka i sigurne kombinacije s paracetamolom ili NSAR-om pa se može prilagoditi potrebama bolesnika, kao npr. kod probijajuće boli. Dokazano je da tramadol pruža učinkovitu analgeziju nakon intramuskularne i intravenske primjene za liječenje postoperativne boli. Iako se ne preporuča kao dodatak općoj anesteziji zbog nedovoljne sedativne aktivnosti, tramadol je uspješan u liječenju postoperativne boli (150).

Tramadol je dostupan u obliku kapi, kapsula i formulacije s produljenim oslobađanjem za oralnu upotrebu, supozitorija za rektalnu upotrebu i otopine za intramuskularnu, intravensku i subkutanu injekciju (216-218). Nakon oralne primjene, tramadol se brzo i gotovo potpuno absorbira. Prosječna apsolutna bioraspoloživost oralne doze od 100 mg je približno 75% i povećana je na iznad 90% nakon višestrukih doza. Unos hrane nema klinički značajne učinke na njegovu bioraspoloživost. Kod zdravih odraslih dobrovoljaca koji su primili jednokratnu dozu tramadola od 100 mg oralnim putem, maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) bila je 308 $\mu\text{g/l}$ te je postignuta u 1,6 h (t_{max}) (219). Bubrežni klirens je iznosio 6,6 l/h. Tablete s produljenim otpuštanjem oslobađaju aktivni sastojak tijekom 12 sati, dosežu vrh koncentracije nakon 4,9 sati i imaju bioraspoloživost od 87% do 95% u usporedbi s kapsulama (220, 221). Terapeutska doza rektalne primjene tramadola iznosi 1,5-2,0 mg/kg (222). Prosječna apsolutna bioraspoloživost nakon rektalne primjene je 78% (223). Farmakokinetika oralnog i intravenoznog tramadola ne razlikuje se značajno između odraslih i djece. Volumen distribucije tramadola je oko 2,6-2,9 L/kg tjelesne težine, nakon intravenozne doze od 100 mg. Tramadol se brzo distribuira u tijelu, a vezanje za proteine plazme je približno 20% (219).

Tramadol se opsežno metabolizira u jetri demetilacijom, oksidacijom i konjugacijom (sulfatacija i glukuronidacija) (219, 224). Identificirano je dvadeset i tri metabolita (214). Tramadol i njegovi metaboliti uglavnom se izlučuju putem bubrega (221). Bubrezi su odgovorni za 90% izlučivanja tramadola i njegovih metabolita, dok se preostalih 10% izlučuje putem gastrointestinalnog trakta (221, 225). Srednje vrijeme eliminacije je oko 6 sati (221). Vrijeme eliminacije može biti produljeno kod osoba sa smanjenom funkcijom jetre ili bubrega (219).

Tramadol podliježe metabolizmu jetre pomoću O- i N-demetiliranja preko CYP P450 izoenzima CYP2B6, CYP2D6 i CYP3A4. O-demetiliranje tramadola na M1 (O-

desmetiltramadol), koji je glavni analgetski učinkoviti metabolit, katalizira CYP P450 2D6, dok je N-demetiliranje na M2 (N-desmetiltramadol) katalizirano pomoću CYP2B6 i CYP3A4 (220, 226). Velika varijabilnost u farmakokinetičkim svojstvima tramadola može se dijelom pripisati CYP polimorfizmu (220, 227). Kao i kod kodeina, u 10% populacije koja ima smanjenu aktivnost CYP2D6, odnosno smanjen metabolizam, smanjuje se razina M1 metabolita s naknadnim smanjenim analgetskim učinkom. Oni sa smanjenom aktivnošću CYP2D6 zahtijevaju povećanje doze od 30% racemičnog tramadola kako bi se postigao isti stupanj olakšavanja boli u usporedbi s onima s normalnom razinom aktivnosti CYP2D6 (220, 228).

Prijenosnici lijeka imaju važnu ulogu u apsorpciji, distribuciji i izlučivanju lijekova, te mogu utjecati na analgetski profil i profil tolerancije tramadola. Dvosmjerni prijenos racemičnog tramadola i njegovih metabolita ispitan je u nekoliko in vitro i kliničkih ispitivanja (226, 229-231). Tramadol i njegovi metaboliti nisu supstrati P-glikoproteina (P-gp) (ABCB1) in vitro (226, 229).

Tzvetkov i suradnici su dokazali da polimorfizam SLC22A1 (OCT1) utječe na farmakokinetiku M1, najvjerojatnije djelujući na njegovo nakupljanje u jetrenim stanicama. Ovim mehanizmom OCT1 ima značaj u učinkovitosti tramadola (231). Tvrdnja je podržana i u in vitro i kliničkim pokusima. SLC22A1 (OCT1) je polispecifični organski kationski prijenosnik koji je snažno prisutan u sinusoidalnim membranama ljudske jetre. Rezultati Tzvetkova i suradnika upućuju na to da nakon što se proizvede M1 i izluči iz jetre, OCT1 se može ponovno uzimati i koristiti. Stoga, OCT1 može utjecati na koncentraciju M1 u plazmi i tako utjecati na njezinu opioidnu učinkovitost. Autori su također otkrili da je tramadol inhibitor OCT1. Inhibicijski potencijal bio je prilično nizak i klinički relevantne interakcije lijekova na temelju inhibicije OCT1 tramadolom nisu vjerodostojne (226).

Doziranje treba prilagoditi intenzitetu boli i osjetljivosti pojedinog bolesnika. Potrebno je odrediti i primijeniti najmanju učinkovitu dozu koja otklanja bol. Uobičajena početna doza je 100 mg 2 puta dnevno, ukoliko se intenzitet boli ne smanjuje, dnevnu dozu je potrebno povećati na 150mg/200mg 2 puta dnevno, sveukupno do maksimalne dnevne doze od 400 mg, nekad do 600 mg. Ako se primijenjuje intramuskularno ili intravenski, preporučena doza je 50 do 100 mg, 4 do 6 puta dnevno (232). Ovisno o intenzitetu boli učinak traje između 4 i 8 sati.

Prednosti tramadola u odnosu na ostale narkotike su manje učestale respiratorne depresije u odnosu na morfij i kodein, te nedostatak sklonosti da poput nesteroidnih protuupalnih lijekova izaziva astmu, gastrointestinalno oštećenje i oštećenje bubrega (233-235).

Za razliku od drugih opioida, tramadol nema klinički značajne učinke na kardiovaskularne parametre. Tramadol se može pokazati osobito korisnim kod bolesnika sa slabom kardiopulmonalnom funkcijom, uključujući starije osobe, pretile osobe, pušače, kod bolesnika s oštećenom funkcijom jetre ili bubrega, te kod bolesnika kod kojih se NSAID ne preporučuje ili se treba primijenjivati uz oprez (150, 236).

Primjena tramadola, oralno, intravenski ili intramuskularno nije prikladna kod djece mlađe od 12 godina. Djeci u dobi od 1-11 godina daje se 1-2 mg tramadola na kilogram tjelesne mase kao jednokratna doza.

Primjena tramadola se ne savjetuje kod osoba koje imaju nedostatak CYP2D6 enzima, što je u svjetskoj populaciji oko 6% do 10% bijelaca i 1% do 2% azijata. Ova podskupina stanovništva ima narušen metabolizam lijeka s posljedičnim smanjenjem M₁, O-desmetiltramadola, aktivnog metabolita tramadola (237). Tramadol se također ne smije primijenjivati kod bolesnika koji su prethodno pokazali preosjetljivost na tramadol, bilo koju drugu komponentu tramadola ili opioida. Tramadol je kontraindiciran u situacijama kada su opijati kontraindicirani, uključujući akutnu intoksikaciju alkoholom, hipnoticima, sedativima, središnje djelujućim analgeticima, opioidima ili psihotropnim lijekovima. Tramadol može pogoršati simptome središnjeg živčanog sustava i respiratornu depresiju kod ovih bolesnika (220).

Tramadol se ne smije upotrebljavati u slučaju epilepsije koja se liječenjem adekvatno ne kontrolira. Također se ne smije primijenjivati u liječenju sindroma ustezanja izazvanog narkoticima.

Tramadol je siguran i manje respiratorno depresivan u usporedbi s drugim snažnim opioidima. U usporedbi s neopiodima rezultati su u korist neopioida. U Hoogewijssovoj studiji, bolesnici su imali znatno veći PaCO₂ u tramadol skupini nego u skupini proparacetamola (48 ± 6 mmHg u odnosu na 42,2 ± 3,4 mmHg) (238).

Kod bolesnika s respiratornom depresijom ili onih koji u isto vrijeme uzimaju lijekove koji imaju centralno depresivno djelovanje ili ako je preporučena maksimalna doza značajno prekoračena, liječenje bi se trebalo provoditi uz oprez, budući da se u tim uvjetima ne može isključiti respiratorna depresija.

Tramadol se treba koristiti s oprezom kod bolesnika s povećanim intrakranijalnim tlakom i kod liječenja bolesnika s respiratornom depresijom, te kod primjene antidepresiva (236). Oprez je potreban kod istodobne primjene tramadola i antidepresiva zbog mogućeg povišenja razine serotonina u krvi i rizika od izazivanja serotoninskog sindroma (239).

Otopina tramadola za injekcije je inkompatibilna s otopinama za injekcije diklofenaka, indometacina, fenilbutazona, diazepama, flunitrazepama, midazolama, gliceril trinitrata.

Ispitivanja tramadola na životinjama otkrila su da tramadol u vrlo visokim dozama ima učinak na razvoj organa, osifikaciju i neonatalni mortalitet (240). Tramadol može proći kroz placentarnu barijeru uz minimalne količine matičnog spoja i njegovih metabolita (221).

Tijekom laktacije, oko 0,1% doze koju primi majka izlučuje se u mlijeko i ne preporučuje se tijekom dojenja. U novorođenčadi može izazvati promjene u frekvenciji disanja koje obično nisu klinički relevantne. Dugotrajna uporaba tramadola u trudnoći može uzrokovati nastanak simptoma sustezanja kod novorođenčadi. Tramadol može izazvati konvulzije i povećati potencijal selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina, tricikličkih antidepresiva, antipsihotika i drugih lijekova koji snižavaju prag napadaja, za izazivanje konvulzija (240).

Najčešće zapažene nuspojave tramadola su mučnina, povraćanje, vrtoglavica, suha usta, probavne smetnje, opstipacija i sedacija (241). Nuspojave su se pojavile u oko 15% bolesnika (236). Općenito, tramadol je dobro podnošljiv i ne zahtjeva izmjenu doze. Učestalost i količina nuspojava može zahtijevati prilagodbu doze ako je potrebno. Tramadol se preferira zbog relativno manjeg rizika od ovisnosti i boljeg sigurnosnog profila u usporedbi s drugim opioidima (220). Značajne nuspojave koje se mogu pojaviti su serotoninski sindrom koji predstavlja potencijalno smrtonosni događaj uzrokovan prekomjernom razinom serotonina na serotoninskim receptorima u središnjem i perifernom živčanom sustavu. Serotoninski sindrom može se razviti kao rezultat povećane sinteze serotonina, povećanog otpuštanja serotonina, smanjenog metabolizma serotonina, inhibicije ponovnog preuzimanja serotonina i/ili izravne agonističke aktivnosti na serotoninskim receptorima. Sindrom je najčešće rezultat predoziranja i/ili složenih interakcija među nekoliko lijekova. Tri ključna klinička obilježja ovog sindroma su: 1. neuromuskularna hiperaktivnost (tremor, klonus, mioklonus, hiperrefleksija, rigidnost); 2. autonomna hiperaktivnost (prekomjerno znojenje, vrućica, tahikardija, tahipnea); 3. promijenjeni mentalni status (agitacija, zbunjenost) (220, 242).

Konvulzije se mogu pojaviti kada se koriste velike doze tramadola ili uz istodobno korištenje više lijekova. Istodobna primjena antidepresiva s tramadolom povećava rizik od napadaja. Tramadolska neurotoksičnost je povezana s njegovom inhibicijom serotonina i norepinefrina, umjesto njegovih opioidnih učinaka. Bolesnici s poviješću konvulzija su više izloženi riziku štetnih učinaka tramadola (220, 243). Procjenjuje se da je učestalost konvulzija kod bolesnika koji su primali tramadol <1% (236).

Tramadol može izazvati respiratornu depresiju, ali manje u usporedbi s morfijem pri preporučenim dozama. Respiratorna depresija javlja se kada se tramadol daje u velikim dozama u kombinaciji s anestetičkim lijekovima, alkoholom ili drugim sedativima. Tramadol također može povećati otpornost dišnih puteva što rezultira dispnejom. Općenito, u terapijskim analgetskim dozama, respiratorni učinci nisu klinički značajni, osim kod bolesnika s već postojećom plućnom abnormalnosti. Stoga, tramadol treba primjenjivati oprezno kod bolesnika s promjenama na centralnom živčanom sustavu (CNS) i respiratornom depresijom. Pri pojavi klinički značajne respiratorne depresije može se primijeniti nalokson koji će djelomično antagonizirati simptome, ali može povećati rizik od konvulzija (220, 244).

Psihijatrijski poremećaji se rijetko javljaju, te se opisuju halucinacije, zbunjenost, anksioznost, poremećaj spavanja i noćne more. Razlikuju se po intenzitetu i učestalosti, što ovisi o osobnosti bolesnika i trajanju liječenja. Obuhvaćaju promjene raspoloženja, povremene agitacije, promjene aktivnosti te promjene kognitivnog i osjetilnog opažanja. Promjene u shvaćanju i prepoznavanju mogu dovesti do grešaka u sposobnosti prosuđivanja, te može nastati i ovisnost.

Od poremećaja živčanog sustava koje tramadol može izazvati vrlo često se javlja omaglica. Česta je mogućnost glavobolje i pospanosti. Rijetko su moguće i promjene apetita, parestezije, tremor, respiratorna depresija, epileptiformne konvulzije, nevoljne mišićne kontrakcije, abnormalna kordinacija i sinkopa. Ako se preporučene doze znatno prekorače, te se istodobno daju i druge supstancije koje imaju centralno depresivno djelovanje može doći do respiratorne depresije. Epileptiformne konvulzije nastaju poglavito nakon primjene visokih doza tramadola.

Rjeđe je moguće djelovanje tramadola na srce i krvnu cirkulaciju (lupanje srca, ubrzani rad srca, osjećaj nesvjestice ili kolapsa). Do ovih nuspojava može doći osobito nakon intravenske primjene, te kod bolesnika koji su pod fizičkim stresom. Rijetko je moguće usporeno udaranje srca (bradikardija) i porast krvnog tlaka.

Kod poremećaja probavnog sustava vrlo često je moguća mučnina, a često povraćanje, zatvor i suha usta. Rjeđe je moguć podražaj na povraćanje, želučani problemi (osjećaj pritiska u želucu, nadutost) i dijareja.

Od poremećaja kože i potkožnog tkiva često je moguće znojenje, a rjeđe su moguće kožne reakcije (npr. svrbež, crvenilo kože, osip).

Od općih simptoma često je moguća pojava iscrpljenosti, a alergijske reakcije i anafilaksija su rijetke. Simptomi apstinencijskih reakcija, koji nalikuju onima do kojih dolazi tijekom prestanka uzimanja opijata, mogu nastupiti kao što slijedi: agitacija, anksioznost, nervoza, nesanica, hiperkineze, tremor i gastrointestinalni simptomi. Drugi simptomi, koji su zabilježeni u vrlo rijetkim slučajevima prilikom prekida uzimanja tramadola, uključuju napade panike, tešku anksioznost, halucinacije, parestezije, šum u uhu te neuobičajene simptome središnjeg živčanog sustava (240).

Tramadol ima nizak potencijal ovisnosti. Rizik od ovisnosti ili zlouporabe tramadola je nizak (0,7 do 1,5 slučajeva na 100 000 pojedinaca) (236). Nakon dugotrajne primjene, može se razviti tolerancija, te psihička i fizička ovisnost. Kod bolesnika koji su skloni zlouporabi lijekova ili stvaranju ovisnosti, liječenje tramadolom smije se provoditi samo u kratkim vremenskim periodima i to pod strogim nadzorom liječnika (240).

Pri dugotrajnoj primjeni tramadola postoji potencijal za razvijanje ovisnosti (245). Opioidi aktiviraju puteve u mozgu odgovorne za ovisnosti te dolazi do potrebe za povećanjem doze kako bi se postigao isti stupanj olakšanja boli (246). Brzi prekid uporabe tramadola, pa čak i smanjenje doze, može izazvati apstinencijski sindrom. Postoje dva tipa apstinencijskog sindroma: klinički simptomi opioidnog smanjenja i atipični simptomi agitacije, halucinacije, paranoje, ekstremne anksioznosti, napadi panike, glavobolje, mučnine, povraćanja, zbunjenosti i abnormalne senzornosti te trnjenja ekstremiteta (247). Atipični simptomi pojavljuju se u 1 od 8 slučajeva smanjenja i/ili ukidanja doze tramadola. Ukoliko doza lijeka nije adekvatna, akutni apstinencijski simptomi javljaju se u prvih 12 do 20 sati s duljim vremenom trajanja simptoma, za razliku od drugih opioida: akutni simptomi traju 7 ili više dana u usporedbi s 3 ili 4 dana za druge analoge kodeina. Kako bi se smanjili ili spriječili apstinencijski simptomi, preporučuje se postupno smanjenje terapije. Sigurno smanjenje terapije je smanjivanje doze svakih tjedan dana za 10%, a zatim za 20% svaka 3 do 5 dana (248).

Simptomi nakon intoksikacije tramadolom u načelu nalikuju simptomima drugih analgetika (opioida) s centralnim djelovanjem. Oni obuhvaćaju osobito miozu, povraćanje, kardiovaskularni kolaps, poremećaje svijesti sve do kome, konvulzije i respiratornu depresiju sve do zastoja disanja (240).

Zabilježeni su smrtni slučajevi uzrokovani predoziranje tramadolom te je njihova pojava sve učestalija. Većina predoziranja je povezana s kombinacijom tramadola s drugim lijekovima, kao i s alkoholom (249). Simptomi uključuju depresiju središnjeg živčanog sustava (SŽS) i komu, tahikardiju, kardiovaskularni kolaps, konvulzije te respiratornu depresiju koja dovodi do respiratornog aresta. Čimbenici rizika za predoziranje tramadolom uključuju depresiju, ovisnost i konvulzije. Nalokson, prethodno spomenut, godinama je dostupan, ali još uvijek postoji nesigurnost i nedoumica oko odgovarajuće doze i načina primjene, kao i učinkovitosti (250).

U nizu studija pokazalo se da je djelotvornost tramadola podjednaka djelotvornosti kodeina, pentazocina, petidina i morfina uz dobru podnošljivost pa može biti analgetik izbora u bolima različite etiologije. Analgetski učinak tramadola evaluiran je u akutnim i kroničnim bolima različite etiologije. Opioidni analgetici ponajprije suprimiraju nocicepcijsku bol, a tramadol svojom dvojnomoj akcijom ima potencijal supresije neuropatske i simpatičke boli (251). Istraživanja relevantna za izradu disertacije uključuju studiju koju su proveli Grond i suradnici (252), koja prikazuje da tramadol u eksperimentalnim i kliničkim ispitivanjima pokazuje dobru analgetičku učinkovitost i potentnost usporedivu s kodeinom.

Dvije studije koje su proveli Keskinbora i suradnici, te Stern i suradnici pokazale su da je tramadol povezan s nižim rizikom od sedacije i ovisnosti od tradicionalnih opioida. Tvrdje da je to zbog slabog afiniteta i potentnosti za μ receptore te blokade ponovne pohrane noradrenalina (253-255). Pendeville i suradnici su napravili usporedbu postoperativne analgezije između paracetomola i tramadola kod tonzilektomirane djece, te su prikazali postoperativne rezultate ljestvice boli (po ljestvici boli dječje bolnice u istočnom Ontariju), na odjelu i kod kuće, te je smanjena prisutnost bola bila značajno niža u skupini bolesnika koji su liječeni tramadolom (256). Shahid i suradnici su u randomiziranom dvostruko slijepom istraživanju dokazali da se primjenom analgezije u postoperativnom periodu intravenoznom primjenom 50 mg tramadola, ponavljanoj ukoliko je bilo potrebno nakon 30 minuta, dobio učinak sličan onom morfija od 5 mg, te klonidina od 150 μ g (150). Vickers i Paravicini su multicentričnom studijom dokazali da je u akutnoj postoperativnoj boli djelotvornost tramadola slična onoj morfija te da je dugotrajna primjena tramadola kod bolesnika s onkogenom, neurogenom ili simpatogenom boli jednako učinkovita kao i primjena morfija, te znatno bolje djeluje od amitriptilina ili karbamazepina (257). Moore i McQuay su metanalizom 3453 bolesnika u 18 placebo kontroliranih studija potvrdili sigurnost i učinkovitost tramadola ovisno o dozi u liječenju umjerene do teške zubne ili postoperativne boli (258). Nakagawa i suradnici su svojom studijom dokazali kako primjena tramadola značajno smanjuje učestalost post-anestetičke groznice neovisno o koncentraciji

remifentanila (259). Houmes i suradnici su proveli dvostruko slijepu studiju o učinkovitosti i sigurnosti tramadola u odnosu na morfij za umjerenu i tešku postoperativnu bol s posebnim osvrtom na respiratornu depresiju. Rezultati studije pokazali su kako su oba lijeka pružila prihvatljivu analgeziju, te da nije bilo klinički značajnih štetnih događaja. U dokazivanju klinički relevantne respiratorne depresije povezane s uporabom tramadola, istakli su njegovu sigurnost u postoperativnom ublažavanju boli (260). Hadi i suradnici su u usporednim studijama intravenozne analgezije morfina i tramadola primijenjenih samostalno kontrola pumpom u kirurških bolesnika, dokazali kako je tramadol primijenjen samostalno kontrola pumpom jednako učinkovit kao morfij primijenjen samostalno kontrola pumpom. Pojava sedacije, mučnine ili svrbeži bili su isti u obje skupine (261). Rud i suradnici su objavili rezultate istraživanja u kojima su zaključili da kontinuirana intravenozna infuzija osigurava sličnu analgeziju kao i intermitentne intravenozne bolusne doze, što je najčešća metoda primjene analgezije u postoperativnom periodu (262).

U nedavnoj studiji Javed i suradnici zaključili su kako su morfij i tramadol korišteni kao kontinuirana analgezija sigurni i učinkoviti nakon operacijskog zahvata na kralješnici. Statistički, učinkovitiji je morfij koji se u promatranim parametrima pokazao kao bolja analgezija u prvih 24 sata, uz znatno manje mučnina i povraćanja te bržu mobilizaciju bolesnika (263).

Istraživanje koje su učinili Regmi i suradnici provedeno je s ciljem kako bi se odredilo trajanje kaudalne analgezije kombinacijom bupivacaina i tramadola kod djece. Rezultati istraživanja su pokazali kako 0,25% bupivacaina i 1ml/kg tramadola zajedno produljuju vrijeme trajanja analgezije bez dodatnih nuspojava (264).

Učinkovitost tramadola za liječenje umjerene do teške postoperativne boli prikazana je kod bolesnika na bolničkom liječenju i bolesnika na jednodnevnom kirurškom boravku. Parenteralno ili oralno primijenjen tramadol djelotvorno smanjuje umjerenu do tešku postoperativnu bol povezanu s nekoliko vrsta operacija, uključujući abdominalne, ortopedske i kirurške operacijske zahvate, čime se smanjuje intenzitet boli za 46,8 do 57,6% u roku od 4 do 6 sati. U odnosu na druge opioide, tramadol nema klinički značajne učinke na respiratorne ili kardiovaskularne parametre. Tramadol se može pokazati osobito korisnim kod bolesnika s lošom kardiopulmonalnom funkcijom, uključujući starije osobe, pretile i pušače, kod bolesnika s oštećenom jetrom ili renalnom funkcijom, te bolesnika kod kojih se nesteroidni protuupalni lijekovi ne preporučuju ili se moraju koristiti s oprezom. Parenteralni

ili oralni tramadol pokazao se učinkovitim i dobro podnošljivim analgetičkim sredstvom u perioperativnom okruženju (236).

1.8 Načini primjene analgezije

Terapijske opcije za ranu postoperativnu bol mogu se klasificirati i po načinu primjene. Uobičajeni načini primjene su parenteralni i enteralni. Parenteralni lijekovi mogu se davati kontroliranim ili intemitentnim načinom primjene.

Neuronski blokovi uključuju periferne živčane blokove koji su korisni dodatci za neposredno liječenje postoperativne boli. Njihova primjena je ograničena fiziološkim parametrima (funkcija trombocita, koagulacija), suradnjom bolesnika i kvalificiranog zdravstvenog osoblja (121). Zlatni standard za blokove perifernih živaca je lokalna anestezija, s odnedavnim nastojanjima produženja ili optimiziranja analgetičke učinkovitosti kombiniranjem lokalnog anestetika s opioidima ili klonidinom (265, 266). Infiltracija lokalnih anestetika u operativno područje prije reza može smanjiti potrebu primjene analgezije u trajanju od nekoliko dana. Blokada nociceptivnih aferentnih impulsa sprječava povećanje ekscitabilnosti neurona intraspinalnog puta boli. Lokalni anestetici su korišteni nekoliko desetljeća za infiltraciju rana, ali njihova primjena i učinkovitost dokumentirana je uglavnom u relativno malim ili umjerenim postupcima. Utjecaj na postoperativnu bol je prilično kratkoročan, naglašavajući pri tome veliku potrebu za lijekovima s dugotrajnim djelovanjem (267).

Potencijal za kliničko poboljšanje ishoda boli pristupom na periferne živce je izazovan te ima za cilj mjesto izvora bolnosti prije nego što se centralno posredovane promjene mogu pojaviti u leđnoj moždini ili kori velikog mozga (108). Vrijednost primjene lokalnih anestetika na ranu dobro je utvrđena, ali kratko trajanje djelovanja uzrokuje traženje agensa koji imaju dugotrajno djelovanje (268). Cilj je stvaranje agensa koji aktivira periferne opioidne receptore, ali koji ne prelazi krvno-moždanu barijeru, čime se dobiva analgezija s manje centralnih nuspojava (269-272). Negativni rezultati dokazani u studijama o opioidima primijenjenim perifernim putem su djelomično posljedica primjene opioida u perifernim živcima u odsutnosti upale (273). Klinički primjeri uključuju upotrebu lokalnih anestetika putem katetera na mjestu operativnog reza radi poboljšanja kontrole i smanjenja boli nakon velikih kardioloških operacija (267, 274).

Upotreba regionalne analgezije, primjena epiduralnih ili perifernih analgetika, u kombinaciji s lokalnim anestheticima, povezana je sa značajno nižom razinom boli nego kod primjene sistemskih opioida (275, 276).

Dvije velike analize baze podataka pokazale su da bi postoperativna epiduralna analgezija mogla biti povezana s malom, ali značajnom redukcijom smrtnosti, u razdoblju od 30 dana, kod operiranih abdominalnih bolesnika. Navedeni učinak bi se trebao pažljivo tumačiti jer je apsolutna magnituda u istraživanjima bila mala (477 liječenih u jednoj od studija) (277, 278). Rezultati nekoliko meta-analiza sugeriraju da je uporaba epiduralne analgezije ili kontinuirane paravertebralne blokade povezana sa smanjenim rizikom postoperativnih plućnih komplikacija kod bolesnika koji su podvrgnuti gornjim abdominalnim i torakalnim kirurškim zahvatima (279, 280). Učinci kontinuirane epiduralne analgezije kao pojedinačne intervencije u opsežnim operacijama nisu dovoljno razjašnjeni. U zaključku više studija kao razlozi su navedeni loša prilagođenost perioperativne skrbi te slabo iskorišteno povoljno fiziološko djelovanje kontinuirane postoperativne epiduralne analgezije (281-285).

Interkostalni blokovi pružaju analgeziju bez izazivanja slabosti glavnih mišićnih skupina, šire simpatičke blokade, sedacije ili respiratorne depresije. Interkostalni blok je najprikladniji za liječenje bolesnika s jednostranom prsnom ili gornjom abdominalnom boli.

Nedostaci uključuju potrebu za ponovnom primjenom, rizik od pneumotoraksa te sustavnu lokalnu anestetičku toksičnost ako se koriste prekomjerne količine. Nisu prikladni kod bolesnika na antikoagulantnoj terapiji zbog rizika od krvarenja i stvaranja hematoma (286). U nastojanju da se izbjegnu rizici povezani s učestalom primjenom, razvijena je kontinuirana primjena putem interkostalnog katetera.

Uporaba oralnih opioidnih pripravaka pruža brzu i djelotvornu analgeziju te se može koristiti za ispunjavanje razdoblja smanjenog djelovanja analgezije koja su česta nakon zaustavljanja primjene kontrolirane ili ekstraduralne analgezije (287). Povjerenje kliničara u uporabu učinkovitih doza oralnih opioida omogućuje isporuku analgezije bez pribjegavanja injekcijama ili invazivnim postupcima. Na sličan način razvoj opioidnih nazalnih sprejeva može olakšati isporuku učinkovite analgezije (288, 289).

Tradicionalni pristup analgetičkoj primjeni je intramuskularna (i.m.) ili subkutana (s.c.) injekcija. Subkutana infiltracija lokalnih analgetika dugo se koristi za postoperativno liječenje boli. Međutim, analgetička učinkovitost je ograničena na trajanje lokalno primijenjenog analgetika u vremenu od najčešće 4-8 sati (112). Protok krvi tkiva utječe na apsorpciju i

distribuciju i.m. i s.c. analgetika u smislu da perfuzija mišića i potkožnog tkiva može biti prilično varijabilna u bolesnika uz posljedičnu nepravilnu ili odgođenu apsorpciju.

Intravenska uporaba analgetika je stoga poželjnija nego intramuskularna ili subkutana. Transdermalna primjena analgetika, osobito fentanila se koristi samo u bolesnika s poznatim visokim zahtjevom za opioidima te ako je perfuzija kože adekvatna.

Pregledna istraživanja transkutane električne stimulacije (TENS) u postoperativnoj analgeziji upućuju na to da TENS može biti povezan sa smanjenom uporabom postoperativnih analgetskih sredstava i može biti koristan kao dodatak ostalim tretmanima za ublažavanje boli u postoperativnom periodu nakon torakotomije (290-291).

S obzirom na intermitentnu i kontinuiranu analgetsku terapiju, nema velike razlike u učinkovitosti tijekom primjene opioidne terapije, barem ne s lijekovima s produženim djelovanjem kao što su morfin i diamorfin (292, 293). Intermitentna terapija često povećava rizik od štetnih učinaka, kao što su paraliza mišića, ortostatska hipotenzija i disfunkcija mokraćnog mjehura (124).

Podaci ukazuju da korištenje jednog analgetskog režima može imati drugačiji učinak u usporedbi s drugim u odnosu na ishode usmjerene na bolesnika (analgezija, zadovoljstvo) (112). Primjerice, u postoperativnom upravljanju boli upotreba intravenske analgezije opioidima samostalna kontrola pumpom u usporedbi s konvencionalnom opioidnom analgezijom, kada medicinska sestra daje analgetičko sredstvo na zahtjev bolesnika, ima za rezultat bolju kontrolu boli te povećanje zadovoljstva bolesnika (112, 294).

Često je primjena učinkovite postoperativne analgezije ograničena popratnim pojavama, koje su kvantificirane u suvremenoj anestetičkoj praksi od strane Cashmana i Dolina, s posebnim osvrtom na respiratornu depresiju i hipotenziju nakon intramuskularne, PCA i ekstraduralne analgezije u njihovoj studiji o analgetskoj učinkovitosti. Zaključili su da se kombiniranjem načina primjene analgezije može očekivati incidencija respiratorne depresije, što je definirano niskom frekvencijom respiracija, te da je incidencija hipotenzije povezana s načinom primjene analgezije (295, 296).

1.8.1 Intermitentna primjena analgezije

Intermitentna primjena označava primjenu lijekova tijekom određenog vremenskog razdoblja u propisanim vremenskim intervalima. Najčešće se koristi intermitentna intravenska primjena. Intravenski lijekovi se mogu davati u malim količinama intravenskih sterilnih otopina, 25 do 250 ml, te se primjenjuju u određenom vremenskom razdoblju, kroz 30 minuta svaka 4 sata ili se mogu primijeniti jednokratno. Mnogi se lijekovi moraju sporo primijeniti kako bi se prevenirale popratne pojave. Metoda intermitentne primjene smanjuje rizik brze primjene infuzije.

Poboljšana upotreba intermitentne ili kontinuirane opioidne primjene u liječenju boli zahtijeva usporedbu antinociceptivnog učinka i tolerancije ovih dviju metoda liječenja (297). Najčešći opioid koji se primjenjuje epiduralno je morfij. Potreba za dozom epiduralnog morfija oko 6 sati nakon operacije nije neuobičajena. Probijajuća bol može se liječiti malom dozom epiduralnog fentanila i povećanjem sljedeće doze epiduralnog morfija za otprilike 20%. Učestalost doziranja trebala bi ovisiti o tome kako bolesnik reagira na terapiju. Većina bolesnika zahtijeva primjenu svakih 12 sati, ali u određenih bolesnika, osobito starije životne dobi, moguće je potrebna samo jedna doza dnevno. Preporučuje se povremena primjena lijeka. Optimalna opioidna doza obično se može odrediti unutar prvih 24 sata. U usporedbi s ponavljanom intermitentnom injekcijom, kontinuirana infuzija podupire stabilnu razinu koncentracije lijeka i smanjuje fluktuaciju učinka lijeka. S druge strane, iako je dokazano da kontinuirana opioidna primjena, kao i opetovana intermitentna primjena, proizvodi dugotrajnu antinociceptivnu toleranciju, potrebna je izravna usporedba antinociceptivnog učinka i tolerancije radi poboljšanja korištenja ove dvije metode u liječenju boli. (297, 298).

Nekoliko je studija istražilo učinke primjene na funkciju i ponašanje mozga, što pokazuje da intermitentna primjena morfija dovodi do pojave apstinencijskih simptoma te uzrokuje kronični stres, dok kontinuirana primjena morfija ima minimalne popratne pojave (299, 300). Hovav i sur., Thornton i sur. te Backonja i sur. su rezultatima svojih studija dokazali da kontinuirana infuzija opioida inducira toleranciju brže od intermitentne terapije (301 - 303).

U studiji koje su proveli Yu i sur. kontinuirana i intermitentna primjena morfija daje različite obrasce antinocicepcije pri istim dnevnim dozama. Učinak bolus injekcije je jak, ali trenutačan, dok je učinak infuzije blag, ali trajan. Tolerancija je razvijena u obje skupine štakora tretiranih morfijem i nije se mogla smatrati značajnom u štakora koji su kontinuirano primali morfij, jer se trajanje djelovanja primjene razlikovalo između ovih dviju metoda

primjene analgezije. Studijom su dokazali i da kontinuirana infuzija morfija dovodi do pojave minimalnih štetnih učinaka kod štakora u odnosu na intermitentnu. Njihovi rezultati zagovaraju kontinuirano davanje analgetika i daljnji razvoj dugodjelujućih terapija u liječenju boli (297).

Ovisnost se pojavljuje kao povremena ili ciklička aktivnost (304, 305). Većina ovisnih tvari, poput kokaina i heroina, spojevi su s brzim djelovanjem i neutralizacijom djelovanja, što prisiljava subjekt na čestu i ponavljaju primjenu. Nasuprot tome, produljeno trajanje djelovanja spoja može predstavljati nisku razinu zloupotrebe. Mnogo niža ovisnost o metilfenidatu u odnosu na kokain bi trebala biti povezana sa znatno sporijom brzinom oslobađanja, budući da ova dva lijeka djeluju na isti cilj i imaju sličnu potentnost i oboje brzim djelovanjem dopiru u mozak (306). Lijekovi s dugim djelovanjem, poput metadona i nikotinskih flastera, pokazuju relativno niski potencijal za zlouporabu, a neki od njih zapravo su oblikovani i kao tretmani za ovisnost (307). Česta intermitentna upotreba analgetika kratkog djelovanja slična je učinku prethodno navedene ovisnosti, posebice u liječenju dugotrajne postoperativne boli (297).

1.8.2 Samostalna kontrola pumpa

Samostalna kontrola pumpa (engl. *Patient Controlled Analgesia, PCA*) je interaktivna metoda kontrole boli koja dopušta bolesnicima da kontroliraju svoju bol na način da samostalno primjenjuju doze analgetika putem kompjutorizirane pumpe (308). Pumpa omogućuje kontinuirani bazalni protok analgezije uz manje intravenske bolusne doze čime se postiže neprestana koncentracija analgetika u plazmi.

Roe je 1963. godine prvi demonstrirao kako male doze intravenskih opioda imaju bolji učinak u kontroli boli od konvencionalnih injekcija apliciranih intramuskularno (309). Sechzer, pionir u primjeni PCA, 1968. godine evaluirao je analgetski učinak malih doza opioda primijenjenih intravenski na zahtjev bolesnika od strane medicinskih sestara (310), a 1971. evaluacija je provedena pomoću PCA pumpe (311). Učestala administracija intravenskih lijekova većem broju bolesnika od strane medicinskih sestara, u usporedbi s PCA pumpama pokazala se nepraktičnom i skupom. Godine 1976. na tržištu je bila dostupna prva komercijalna PCA pumpa, „Cardiff Palliator“. Od tada dolazi do razvoja tehnologije PCA pumpi i uzimaju se u obzir ključne točke potrebne za isporuku terapije od strane pumpe poput korisničkog sučelja, opcija programiranja, fleksibilnosti pumpe, upotreba standardne terminologije, mogućnost eliminacije programirane koncentracije lijeka, prilagodba brzine

protoka i limita doze, zakonska odobrenja za epiduralnu i intratrahealnu primjenu, dostupnost adekvatnih izvještaja, ispis izvještaja, modeli primjene, upozorenja uređaja, nadzor tlaka u liniji, zaštita od slobodnog protoka, zapis događaja u memoriju uređaja, odgovarajući namjenski potrošni materijal (308).

PCA ima nekoliko modela administracije lijeka, a najčešće su u upotrebi doziranje na zahtjev, točnije intermitentno doziranje od strane bolesnika, te kontinuirana infuzija u kombinaciji s doziranjem na zahtjev, točnije kontinuirana bazalna infuzija uz intermitentno doziranje na zahtjev. Gotovo sve modernije PCA pumpe imaju mogućnost isporuke lijekova na ova dva načina. Model koji je manje proučen i nije dostupan u svim pumpama uključuje zahtjev za infuzijom, unaprijed programiranu varijabilnu brzinu infuzije plus doziranje na zahtjev (brzina infuzije je programirana satom unutar same pumpe gdje se infuzija primjenjuje ili isključuje), te varijabilnu brzinu isporuke plus doziranje na zahtjev infuzije ovisno o povratnoj informaciji u kojoj sukladno prikupljenim informacijama mikroprocesor pumpe nadzire zahtjev i isporučuje infuziju. Za sve modele primjene PCA, standardne varijable primjene su: inicijalna doza (bolus), osnovna doza (doza na zahtjev), vremenski period doze, brzina protoka bazalne terapije (kontinuirani protok) i limiti doze. Inicijalna doza (bolus) omogućava titraciju lijeka od strane operatera. Osnovna doza (doza na zahtjev) predstavlja količinu analgetika kontroliranu od strane bolesnika i danu na zahtjev pomoću tipkala. Da bi PCA bila uspješna, osnovna doza (doza na zahtjev) bi trebala osigurati kvalitetnu analgeziju nakon prve isporuke. U cilju prevencije predoziranja, PCA pumpe kroz programirani vremenski period doze ne primjenjuju analgetik nakon uspješne aplikacije analgetika od strane bolesnika, i u slučajevima kada bolesnik pritisne tipkalo za zahtjev. Idealno, vremenski period doze trebao bi biti dovoljno dug da bolesnik osjeti maksimalan efekt analgetika jedne doze do zahtjeva pomoću tipkala za drugom dopuštenom dozom. Kontinuirana infuzija predstavlja postavljenu kontinuiranu isporuku infuzije određenom brzinom protoka neovisno o tome je li bolesnik pritisnuo tipkalo za zahtjev (308).

Indikacije za primjenu samostalna kontrola pumpe su umjerena do jaka bol, očekivano trajanje boli od 10 do 12 sati te kada primjena analgetika na usta nije dostatna. Kontraindikacije za primjenu samostalna kontrola pumpe su nespremnost bolesnika za sudjelovanjem u kontroli boli, nedostatak znanja o uporabi PCA pumpe od strane anesteziologa i medicinskih sestara, nesposobnost bolesnika za razumijevanje PCA, sediranost bolesnika te fizička smetnja koja onemogućava bolesniku da samostalno primjenjuje boluse analgetika.

Epiduralna PCA primjenjuje se za regionalnu kontrolu boli kojom se pruža olakšanje od boli s manje sistemskih nuspojava. Primijenjeni lijekovi cirkuliraju cerebrospinalnim likvorom do receptora u mozgu i leđnoj moždini. Nuspojave su najčešće hipotenzija i motorni deficiti. Kontraindikacije uključuju trombocitopeniju, koagulopatiju i upotrebu antikoagulansa.

Primjena PCA pumpe od bolesnika zahtijeva aktivno sudjelovanje. Svrha kognitivne procjene bolesnika jest utvrditi je li bolesnik sposoban sudjelovati u vlastitoj kontroli boli. Uporaba PCA pumpe moguća je samo u slučajevima kada je bolesnik pokazao volju i razumijevanje postupka. Edukacija bolesnika je od izuzetne važnosti za sigurnu i učinkovitu primjenu pumpe. Edukaciju je potrebno učiniti preoperativno, i neposredno prije započinjanja postupka uporabe PCA pumpe te mora biti usmjerena na ulogu bolesnika u kontroli boli, specifične informacije o radu pumpe i sigurnosnim mjerama. Pisana i verbalna edukacija mora uključivati sljedeće elemente: objašnjenje analgezije i PCA pumpe te bolesnikovu ulogu u kontroli boli; definiran cilj kontrole boli: umanjenje ili otklanjanje boli nakon lumbalne diskektomije; tehničke mogućnosti pumpe i funkciju PCA tipkala za primjenu bolus doze analgetika; sigurnosne postavke pumpe kojima se sprječava predoziranje, interval isključenja ili odgode, ograničenja ukupne doze analgetika; elemente, svrhu i učestalost procjene boli; opis stanja u kojima je potrebno alarmirati liječnika/ medicinsku sestru: neodgovarajuća kontrola boli, nuspojave. Također je potrebno dati pisane upute o analgeziji i načinu uporabe PCA pumpe.

Uspjeh analgezije putem samostalna kontrola pumpe ovisi o bliskoj, kontinuiranoj suradnji bolesnika, anesteziologa i medicinskih sestara. Analgezija putem samostalna kontrola pumpe, nadzirane od strane medicinske sestre educirane za vođenje bolesnika kroz postupak primjene analgetika i upravljanje samostalna kontrola pumpom, te upotrijebljen na educiranom i psihofizički spremnom bolesniku predstavlja sigurnu metodu analgezije.

1.9 Usporedba analgezije paracetamolom i tramadolom

Usporedba analgetskog učinka paracetamola i tramadola opisana je u svjetskoj literaturi u svega nekoliko istraživanja. Shahid i suradnici proveli su istraživanje kojim su potvrdili kako je intravenozni paracetamol sigurnija alternativa tramadolu s tendencijom pružanja adekvatne analgezije s manje nuspojava u postoperativnom razdoblju (141). Akcali i suradnici uspoređivali su djelovanje paracetamola, tramadola i lornoksikama u ekstrakorporalnoj litotripsiji, te su pronašli sličnosti između sva tri lijeka (312). Dejoncheere i suradnici uspoređivali su djelovanje intravenoznog tramadola s intravenoznim

paracetamolom u postoperativnoj analgeziji nakon tiroidektomije. Ustanovili su kako se više bolesnika žalilo na mučninu i povraćanje iz skupine tramadola ($p=0,01$) tijekom prva 2 sata mjerenja. Pojava mučnina i povraćanja bilježena je usporedno tijekom cijelog istraživanja (313). Cattabriga i suradnici usporedili su djelovanje paracetamola s tramadolom te ustanovili kako paracetamol uz pozadinsku primjenu tramadola pruža bolju postoperativnu kontrolu boli kod sternotomije (314).

Emir i suradnici su usporedili upotrebu tramadola 1.5 mg/kg, te kombinaciju tramadola 0.75 mg/kg i paracetamola od 1g kod operativnog zahvata na kralješnici. Utvrđeno je da su rezultati boli bili usporedivi među skupinama, te da je incidencija nuspojava bila niža u skupini kombinirane upotrebe tramadola i paracetamola (315, 316).

1.10 Svrha rada

Svrha istraživanja s ciljem izrade disertacije je usporedba analgezije paracetamola i tramadola intermitentnom primjenom i primjenom putem samostalnih kontrola pumpe nakon lumbalne diskektomije što, prema dosadašnjoj pregledanoj literaturi, do sada nije opisano.

2 HIPOTEZA

Upotrebom analgezije derivatima opioida putem samostalna kontrola pumpe učinkovitije se smanjuje bol u usporedbi s upotrebom intermitentne analgezije derivatima opioida i neopioidne analgezije nakon lumbalne diskektomije.

3 CILJEVI RADA

Opći cilj:

1. Istražiti učinkovite načine smanjenja ili otklanjanja boli nakon lumbalne diskektomije.

Specifični ciljevi:

1. Istražiti je li analgezija derivatima opioida učinkovitija od neopioidne analgezije.
2. Istražiti je li analgezija derivatima opioida samostalna kontrola pumpom učinkovitija od intermitentne analgezije derivatima opioida i neopioidne analgezije.

4 ISPITANICI I METODE

Ispitanici istraživanja su bolesnici u kojih je učinjena elektivna lumbalna diskektomija ekstruzije međukralješničnog diska na razini LIV – LV, ustanovljene magnetskom rezonancom lumbosakralne kralješnice. Bolesnika se po hospitalizaciji zbog operativnog zahvata lumbalne diskektomije uputilo na mogućnost sudjelovanja u istraživanju. Bolesnici koji su slobodnom voljom, utemeljenoj na potpunoj obaviještenosti o provođenju istraživanja putem skraćenog oblika McGill upitnika za procjenu boli na hrvatskom jeziku, a s ciljem izrade doktorske disertacije, pristali na sudjelovanje u istraživanju, ispunili su informirani pristanak.

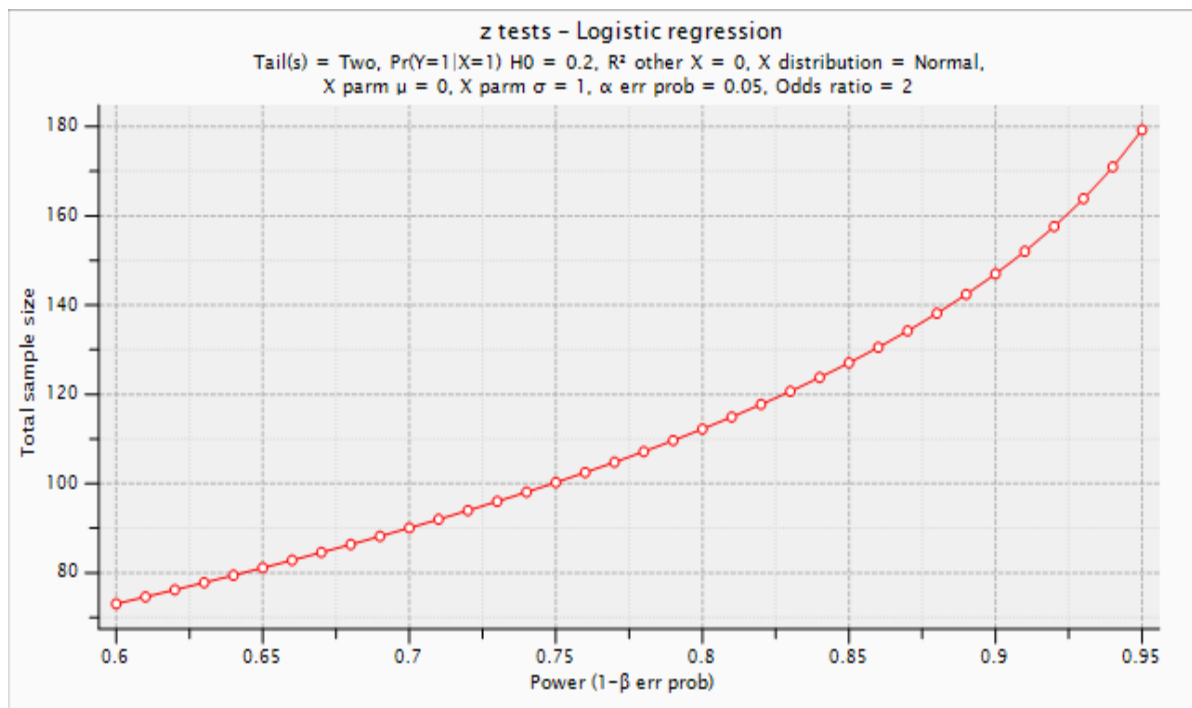
Isključujući kriteriji sudjelovanja u istraživanju bili su dob od 18 godina i manje, hitan operativni zahvat, reoperacija, poznata alergija na analgetike, postojanje maligne bolesti, bolesti jetre, terapija imunosupresivima, mentalna nesposobnost za davanje informiranog pristanka, nemogućnost korištenja PCA pumpe, poteškoće u komunikaciji, ovisnici o opojnim drogama. Isključujući kriterij tijekom istraživanja bila je pojava nuspojava primijenjenih lijekova.

Provedeno je prospektivno kliničko istraživanje u kojem su bolesnici podijeljeni u četiri skupine po 50 bolesnika:

1. Bolesnici u kojih se primjenjuje analgezija derivatima opioda PCA pumpom,
2. Bolesnici u kojih se primjenjuje neopiodna analgezija PCA pumpom,
3. Bolesnici u kojih se primjenjuje intermitentna analgezija derivatima opioda,
4. Bolesnici u kojih se primjenjuje intermitentna neopiodna analgezija.

Bolesnici su raspoređeni u skupine metodom slučajnog odabira. Randomizacija je provedena statističkim programom MedCalc for Windows, verzija 15.1 (www.medcalc.be). Minimalni broj ispitanika je određen analizom snage testa pri korištenju binarne logističke regresije. Parametri korišteni pri izračunu modela bili su sljedeći: očekivani omjer šansi OR od 2 da je metoda primjene analgezije derivata opioda putem PCA pumpe učinkovitija, razina značajnosti $\alpha=0,05$ i snaga testa od 95%. Prema navedenom, minimalni ukupni uzorak je trebao obuhvatiti 180 ispitanika, no provedenim istraživanjem je obuhvaćeno 200 ispitanika. U analizi snage testa korištena je programska podrška G*Power for Windows, verzija 3.1.2.

Slika 1. Grafikon prikaza analize snage testa i procjene najmanjeg broja ispitanika koje je potrebno uključiti u istraživanje. Za izradu grafikona korišten je već citirani softver (G*Power for Windows, verzija 3.1.2) koji je dostupan na web stranicama <http://www.gpower.hhu.de/>.



Kod svih bolesnika su po pristanku sudjelovanja u istraživanju, ispunjenog informiranog pristanka, a prije operativnog zahvata, bili prikupljeni sljedeći podaci: sociodemografski podaci - dob, spol, zanimanje (nezaposlen, rad umjereno sjedeći, teški fizički radnik) te procjena trenutne jačine boli putem skraćene verzije McGill upitnika za procjenu boli, na hrvatskom jeziku.

Bolesnici, u kojih je primjenjivana analgezija derivatima opioda i neopioidna analgezija PCA pumpom, prije početka istraživanja su educirani usmenim uputama kao i pisanim materijalima uz demonstraciju usvojenog znanja i vještina korištenja tipkala PCA pumpe. Navedeni postupak edukacije provodili su liječnik specijalist anesteziolog i magistra sestrinstva u bolničkim uvjetima, po bolesnikovom pristanku sudjelovanja u istraživanju, a prije operativnog zahvata lumbalne disektomije.

U istraživanju namijenjenom za izradu disertacije korišteni su uređaji Infusomat® Space i Perfusor® Space s instaliranim softverom za PCA mod. Infusomat® Space je prijenosna volumetrijska infuzijska pumpa koja zajedno s namjenskim infuzijskim sistemima i

pripadajućim dodacima služi za povremenu ili trajnu isporuku lijekova, otopina, krvi, parenteralnih pripravaka i enteralne hrane. Perfusor® Space je prijenosna volumetrijska infuzijska pumpa namijenjena aplikaciji lijekova putem štrcaljke (od 2 do 50/60 ml) indiciranih za infuzijsku terapiju, uključujući lijekove kao što su anestetici, sedativi, analgetici, katekolamini, antikoagulansi, krv i krvni derivati, parenteralna prehrana, lipidi i enteralna hrana. Sustav infuzijskih volumetrijskih pumpi smiju koristiti za to educirani zdravstveni djelatnici u zdravstvenim ustanovama, kućnoj njezi, ambulantama te u medicinskom transportu. Edukaciju medicinskih djelatnika provodi certificirana osoba od strane proizvođača predmetne medicinske opreme.

Tvrtka B. Braun Adria d.o.o, Zagreb, kao ovlaštenu servis medicinske opreme proizvođača B. Braun Melsungen AG, za nadogradnju softvera infuzijskih volumetrijskih pumpi Infusomat® Space i Perfusor® Space modom samostalna kontrola analgezije (PCA), koristila je HiBaSeD_L03_8.0.0_0 softverski program odobren od proizvođača predmetne medicinske opreme.

Za aktivaciju i korištenje PCA moda potrebna je izrada i nadogradnja infuzijskih volumetrijskih pumpi popisom lijekova izrađenih od strane liječnika. Popis lijekova s odgovarajućom dozom i izračunom bazalnog protoka te bolus doze izrađen je unutar Zavoda za anesteziologiju, intenzivnu medicinu i liječenje boli KBC Sestre milosrdnice (vidi Tablica 1. Poglavlje: Metodologija). Popis lijekova za PCA učitani su u softver infuzijskih volumetrijskih pumpi pomoću HiBaSeD_L03_8.0.0_0 softverskog programa odobrenog od proizvođača predmetne medicinske opreme. Infuzijske volumetrijske pumpe Infusomat® Space i Perfusor® Space omogućuju korisniku kreiranje popisa lijekova putem kojeg je moguće u 30 kategorija pohraniti do 1200 naziva lijekova uključujući terapijske podatke o istima, do 10 koncentracija po lijeku. Lijekove je moguće pohraniti u 50 grupa i 16 profila bolesnika. Popis lijekova moguće je pokrenuti putem početnog izbornika ili izbornika „Posebne funkcije“. Medicinski djelatnici prije pokretanja terapije moraju provjeriti sukladnost odabranog lijeka s bolesnikom. Ukoliko korištenjem popisa lijekova postavljeni volumen ili doza ili brzina premašuju vrijednosti „Tvrdih granica“ koje su postavljene kao zadane u popisu lijekova, uređaj neće prihvatiti zadane parametre od strane medicinskih djelatnika već će biti prikazan podsjetnik. Za iste parametre u određivanju isporuke lijekova moguće je postaviti i „Meke granice“ koje medicinski djelatnici mogu premašiti bez ograničenja no uz napomenu na uređaju da su parametri premašeni.

Pomoću mekih tipki na zaslonu predmetne opreme odabire se popis lijekova, kategorija za PCA te željeni lijek. Nakon odabira, uređaj nudi dodatne informacije o lijeku koje se potvrđuju pritiskom na tipku. Ukoliko su sve vrijednosti zadane, terapiju je moguće pokrenuti.

Ovisno o zadanim postavkama, terapija počinje s početnim bolusom i bazalnom dozom odabranog lijeka. Preporučeno je prije udaljavanja od bolesnika u izborniku „Opcije“ postaviti uređaj na razinu 3 sigurnosti (zaključavanje podataka korisničkom lozinkom 9119) u cilju sprečavanja neovlaštenog pristupa postavkama uređaja odnosno terapije. Šifra za zaključavanje unosi se pomoću mekih tipki na zaslonu uređaja. Nakon postavljene terapije od strane medicinskih djelatnika, bolesnik je u mogućnosti samostalno pokrenuti bolus dozu pomoću tipkala za PCA. Tipkalo za isporuku bolusa od strane bolesnika povezuje se sa sučeljem P2 na stražnjoj strani infuzijskih volumetrijskih pumpi. Ovisno o postavkama unesenim za pojedini lijek u PCA modu (postavljena ukupna doza, postavljen vremenski period između bolusa), zahtjev bolus analgezije od strane bolesnika će biti isporučen ili odbijen. Status terapije moguće je provjeriti u izborniku infuzijskih volumetrijskih pumpi pod opcijom „Status“. Omjer T/Z označava postotak isporučenih i zatraženih bolusa što omogućuje uvid u učinkovitost terapije. Pomoću meke tipke na zaslonu infuzijskih volumetrijskih pumpi prikazuje se Space PCA grafikon koji predstavlja vremensku os kontrole analgezije. Točke iznad osi predstavljaju broj isporučenih bolusa, a točke ispod osi predstavljaju broj odbijenih bolusa. Zvučnu potvrdu zatraženog bolusa moguće je aktivirati i modulirati pomoću mekih tipki na zaslonu infuzijskih volumetrijskih pumpi na razini 3 sigurnosti u cilju postizanja placebo efekta kod bolesnika.

Medicinski djelatnici Klinike za neurokirurgiju KBC Sestre milosrdnice educirani su, teoretski i praktično, o sastavnim dijelovima infuzijskih volumetrijskih pumpi Infusomat® Space i Perfusor® Space, opcijama međusobnog povezivanja uređaja, povezivanjem PCA tipkala na Infusomat® Space i Perfusor® Space, postavljanja na infuzijski stalak, šinu, radom na strujno napajanje i bateriju, vremenskim periodom trajanja baterije ovisno o brzini protoka, radom prilikom unutarbolničkog ili vanbolničkog transporta bolesnika te čišćenjem i dezinfekcijom uređaja. Objašnjeno je značenje i funkcija mekih tipki na zaslonu uređaja, namjenski potrošni materijal te točnost mehanizma uređaja prilikom korištenja istih, opcije ispiranja i postavljanje potrošnog materijala u infuzijske volumetrijske pumpe. Medicinski djelatnici su upoznati sa standardnim prikazom zaslona tijekom infuzijske terapije, postavljanjem terapije na način unosa različitih kombinacija volumena/ vremena/ brzine protoka/ izračuna mjere doze te opcijom korištenja popisa lijekova. Osim navedenog, medicinski djelatnici su teoretski i praktično educirani o radu s već instaliranim popisom lijekova za PCA – odabir lijeka, kratki naziv lijeka, koncentracija lijeka, volumen razrjeđenja, jedinica doze koja se primjenjuje ovisno o lijeku, osnovna doza, postavljena „Meka granica“, vremenski period doze, granice doze, vrijeme zaključavanja, inicijalni bolus, bazalni protok, status terapije i praćenje primjene lijeka. Također, edukacijom je obuhvaćen prikaz primjene bolus doze na tri načina, promjena namjenskog potrošnog materijala i započinjanje nove terapije, kraj

infuzijske terapije, DVO (drži venu otvorenu) mod, pasivni način rada, zaključavanje podataka, objašnjena su zvučna i vizualna upozorenja uređaja (predalarmi i alarmi o tijeku infuzijske terapije), postavljene granice tlaka, senzor zraka.

U istraživanju namijenjenom za izradu disertacije korišten je derivat opioida tramadol i neopioid paracetamol, čije su sheme dnevne intravenske primjene PCA pumpom i intermitentne primjene tijekom nultog, prvog i drugog postoperativnog dana prikazane u Tablici 1 i Tablici 2.

Tablica 1. Shema dnevne intravenske primjene analgezije derivata opioida i neopioida PCA pumpom tijekom nultog, prvog i drugog postoperativnog dana

Ime lijeka (generički naziv lijeka)	Kratko ime lijeka (prikaz na displeju uređaja)	Koncentrat lijeka	Volumen razrjeđivanja	Jedinica doze	Meka granica (granica koju je moguće prijeći ali uređaj upozorava da je doza velika, preporučene doza lijeka)	Tip uređaja (Infusomat/ Perfusor)
Tramadol	Tramal	12 mg/ml	50 ml	mg/h	600 mg/ 24 h	Perfuzor
Paracetamol	Paracet	10 mg/ml	600 ml	mg/h	6000 mg/ 24 h	Infusomat
Ime lijeka (generički naziv lijeka)	Vremenski period doze	Postavljene granice doze	Količina bolusa (bolus koji si bolesnik može primijeniti u određenom vremenskom intervalu)	Vrijeme zaključavanja (vremenski interval nakon kojeg bolesnik može ponovno primijeniti bolus)	Inicijalni bolus (terapija započinje bolusom)	Bazalni protok (kontinuirani protok tijekom terapije)
Tramadol	24 h	600 mg	20 mg	120 minuta	20 mg	1.38 ml/h
Paracetamol	24 h	6000 mg	166 mg	120 minuta	166 mg	16.6ml/h

Tablica 2. Shema dnevne intermitentne intravenske primjene analgezije derivata opioida i neopioida tijekom nultog, prvog i drugog postoperativnog dana

Vrijeme primjene nakon lumbalne diskektomije	Tramadol	Paracetamol
0.sat	150 mg	1500 mg
6.sat	150 mg	1500 mg
12.sat	150 mg	1500 mg
18.sat	150 mg	1500 mg

Bol se procjenjivala u jednakim vremenskim intervalima (19^h, 07^h, 19^h, 07^h, 19^h nultog, prvog i drugog postoperativnog dana) putem skraćene verzije McGill upitnika za procjenu boli, na hrvatskom jeziku (Prilog 1).

Statističke metode

Podaci su prikazani tablično i grafički. Kvantitativne vrijednosti su prikazane kroz aritmetičke sredine, standardne devijacije, 95% intervalne pouzdanosti (95% CI). Razlike u kategorijskim varijablama analizirane su χ^2 testom, osim u slučajevima kada je bilo manje od 7 ispitanika po ćeliji i gdje se koristio Fisher-Freeman-Halton egzaktni test.

Jednosmjernom analizom varijance (engl. *one-way ANOVA*) su se analizirale razlike u kompozitnom skoru (zbroju svih 15 pitanja SO-MUB upitnika) između ispitivanih skupina, načina primjene terapije te vrsti primljene terapije. Razlike između pojedinih skupina (4 ispitivane skupine) dodatno su analizirane post-hoc analizom sa Scheffeovom korekcijom. Prethodno su se za svaki upitnik izračunali Cronbachovi α koeficijenti unutarnje konzistencije kako bi se potvrdila odgovarajuća struktura dobivene skale. Svi upitnici su imali prihvatljiv Cronbachov α koeficijent unutarnje konzistencije koji je bio veći od 0,87.

Analizom varijance za ponavljana mjerenja, s *between-within* interakcijama između pojedinih mjerenja i ispitivanih skupina analizirale su se predviđene vrijednosti prije i poslijeoperacijskih vrijednosti SO-MUB kompozitnog skora (*LS estimated means*) za sva vremena mjerenja.

Sve P vrijednosti manje od 0,05 su smatrane značajnima. U analizi se koristila programska podrška StatsDirect verzija 3.0.187.

5 REZULTATI

Opisna socio-demografska statistika ispitivanog uzorka prikazana je u Tablici 3. U svakoj od ispitivanih podskupina (paracetamolska intermitentna – P INTER, paracetamolska PCA – P PCA, tramadolska intermitentna – T INTER i tramadolska PCA – T PCA) randomizacijom je uključeno po 50 ispitanika prosječne dobi $50,7 \pm 13,0$ godina od kojih je 109 (54,5%) bilo muškog spola. Nezaposlenih je bilo 40 (20,0%) dok je najviše ispitanika došlo iz regije 14 (Grad Zagreb) – njih 90 (45,0%). Skoro 60% ispitanika (59,5%) imalo je razinu završenog obrazovanja na srednjoj stručnoj spremi, tjelesno aktivno je bilo 165 (82,5%) ispitanika dok je njih 76 (38,0%) pušilo.

Tablica 3. Opisna statistika ispitivanog uzorka (N=200)

		N	%
Skupina	P INTER	50	25,0%
	P PCA	50	25,0%
	T INTER	50	25,0%
	T PCA	50	25,0%
Dobne skupine	<=35 godina	20	10,0%
	35-45 godina	58	29,0%
	45-55 godina	44	22,0%
	55-65 godina	45	22,5%
	>65 godina	33	16,5%
Spol	Muški	109	54,5%
	Ženski	91	45,5%
Zanimanje	Nezaposleni	40	20,0%
	Umjereni rad	100	50,0%
	Teški rad	60	30,0%
Regija	1	10	5,0%
	2	32	16,0%
	3	3	1,5%
	4	3	1,5%
	5	2	1,0%
	6	7	3,5%
	7	21	10,5%
	8	12	6,0%
	9	5	2,5%
	10	3	1,5%
	11	3	1,5%
	12	3	1,5%
	13	3	1,5%
	14	90	45,0%
	15	3	1,5%
Obrazovanje	OŠ	22	11,0%
	SSS	119	59,5%
	VŠS	20	10,0%
	VSS	39	19,5%
Tjelesno aktivni	Ne	35	17,5%
	Da	165	82,5%
Pušenje	Ne	124	62,0%
	Da	76	38,0%

Tablica 4. prikazuje razlike u ispitivanim socio-demografskim parametrima obzirom na ispitivane skupine. Skupine se nisu značajno razlikovale po dobi, spolu, zanimanju, regiji, razini obrazovanja i pušenju, dok su jedine zabilježene značajne razlike ($P=0,001$) bile u

razini tjelesne aktivnosti (skupine koje su primale intermitentnu analgeziju bile su tjelesno aktivnije).

Tablica 4. Opisna statistika ispitivanog uzorka obzirom na ispitivane skupine

		Skupina								P
		P INTER		P PCA		T INTER		T PCA		
		N	%	N	%	N	%	N	%	
Dobne skupine	<=35 godina	4	8,0%	7	14,0%	5	10,0%	4	8,0%	0,782
	35-45 godina	18	36,0%	16	32,0%	11	22,0%	13	26,0%	
	45-55 godina	8	16,0%	12	24,0%	14	28,0%	10	20,0%	
	55-65 godina	9	18,0%	9	18,0%	13	26,0%	14	28,0%	
	>65 godina	11	22,0%	6	12,0%	7	14,0%	9	18,0%	
Spol	Muški	20	40,0%	29	58,0%	30	60,0%	30	60,0%	0,227
	Ženski	30	60,0%	21	42,0%	20	40,0%	20	40,0%	
Zanimanje	Nezaposleni	9	18,0%	5	10,0%	18	36,0%	8	16,0%	0,053
	Umjereni rad	23	46,0%	29	58,0%	18	36,0%	30	60,0%	
	Teški rad	18	36,0%	16	32,0%	14	28,0%	12	24,0%	
Regija	1	0	0,0%	4	8,0%	3	6,0%	3	6,0%	0,193
	2	9	18,0%	7	14,0%	8	16,0%	8	16,0%	
	3	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	3	6,0%	
	4	1	2,0%	0	0,0%	2	4,0%	0	0,0%	
	5	0	0,0%	2	4,0%	0	0,0%	0	0,0%	
	6	0	0,0%	5	10,0%	0	0,0%	2	4,0%	
	7	4	8,0%	7	14,0%	6	12,0%	4	8,0%	
	8	5	10,0%	1	2,0%	4	8,0%	2	4,0%	
	9	2	4,0%	0	0,0%	2	4,0%	1	2,0%	
	10	2	4,0%	1	2,0%	0	0,0%	0	0,0%	
	11	1	2,0%	0	0,0%	1	2,0%	1	2,0%	
	12	0	0,0%	1	2,0%	1	2,0%	1	2,0%	
	13	1	2,0%	0	0,0%	1	2,0%	1	2,0%	
	14	24	48,0%	20	40,0%	22	44,0%	24	48,0%	
	15	1	2,0%	2	4,0%	0	0,0%	0	0,0%	
Obrazovanje	OŠ	6	12,0%	5	10,0%	9	18,0%	2	4,0%	0,122
	SSS	28	56,0%	31	62,0%	32	64,0%	28	56,0%	
	VŠS	4	8,0%	2	4,0%	4	8,0%	10	20,0%	
	VSS	12	24,0%	12	24,0%	5	10,0%	10	20,0%	
Tjelesno aktivni	Ne	1	2,0%	15	30,0%	1	2,0%	18	36,0%	0,001
	Da	49	98,0%	35	70,0%	49	98,0%	32	64,0%	
Pušenje	Ne	29	58,0%	32	64,0%	29	58,0%	34	68,0%	0,767
	Da	21	42,0%	18	36,0%	21	42,0%	16	32,0%	

Tablica 5. Rezultati SO-MUB upitnika između ispitivanih skupina za svako vremensko razdoblje promatrani kroz sumarne kategorijske vrijednosti (pitanje 16, 5 ponuđenih kategorija)

		Skupina							
		P INTER		P PCA		T INTER		T PCA	
		N	%	N	%	N	%	N	%
SO-MUB upitnik preop*	Ne osjećam bol	1	2,0%	0	0,0%	2	4,0%	1	2,0%
	Osjećam slabu bol	2	4,0%	5	10,0%	5	10,0%	2	4,0%
	Osjećam neugodnu bol	12	24,0%	22	44,0%	13	26,0%	18	36,0%
	Osjećam bol koja me jako smeta	24	48,0%	21	42,0%	19	38,0%	21	42,0%
	Osjećam nepodnošljivu bol	11	22,0%	2	4,0%	11	22,0%	8	16,0%
SO-MUB upitnik postop I**	Ne osjećam bol	4	8,0%	4	8,0%	10	20,0%	5	10,0%
	Osjećam slabu bol	19	38,0%	25	50,0%	18	36,0%	15	30,0%
	Osjećam neugodnu bol	24	48,0%	17	34,0%	14	28,0%	21	42,0%
	Osjećam bol koja me jako smeta	3	6,0%	4	8,0%	8	16,0%	8	16,0%
	Osjećam nepodnošljivu bol	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	1	2,0%
SO-MUB upitnik postop II***	Ne osjećam bol	5	10,0%	12	24,0%	8	16,0%	16	32,0%
	Osjećam slabu bol	26	52,0%	27	54,0%	23	46,0%	26	52,0%
	Osjećam neugodnu bol	15	30,0%	10	20,0%	15	30,0%	8	16,0%
	Osjećam bol koja me jako smeta	4	8,0%	1	2,0%	4	8,0%	0	0,0%
	Osjećam nepodnošljivu bol	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
SO-MUB upitnik postop III****	Ne osjećam bol	5	10,0%	20	40,0%	8	16,0%	21	42,0%
	Osjećam slabu bol	29	58,0%	22	44,0%	22	44,0%	25	50,0%
	Osjećam neugodnu bol	14	28,0%	6	12,0%	18	36,0%	4	8,0%
	Osjećam bol koja me jako smeta	2	4,0%	2	4,0%	2	4,0%	0	0,0%
	Osjećam nepodnošljivu bol	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
SO-MUB upitnik postop IV*****	Ne osjećam bol	2	4,0%	24	48,0%	9	18,0%	33	66,0%
	Osjećam slabu bol	38	76,0%	20	40,0%	25	50,0%	17	34,0%
	Osjećam neugodnu bol	8	16,0%	5	10,0%	14	28,0%	0	0,0%
	Osjećam bol koja me jako smeta	2	4,0%	1	2,0%	2	4,0%	0	0,0%
	Osjećam nepodnošljivu bol	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%
SO-MUB upitnik postop V*****	Ne osjećam bol	2	4,1%	27	54,0%	5	10,9%	36	72,0%
	Osjećam slabu bol	39	79,6%	17	34,0%	34	73,9%	13	26,0%
	Osjećam neugodnu bol	6	12,2%	4	8,0%	7	15,2%	0	0,0%
	Osjećam bol koja me jako smeta	2	4,1%	2	4,0%	0	0,0%	1	2,0%
	Osjećam nepodnošljivu bol	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%

*početne vrijednosti SO-MUB između randomiziranih skupina, preoperativno i prije početka primjene paracetamola i tramadola intermitentnim načinom i samostalna kontrola pumpom

** prvo mjerenje, u 19 sati na dan operacijskog zahvata

*** drugo mjerenje, u 07 sati prvog postoperativnog dana

**** treće mjerenje, u 19 sati prvog postoperativnog dana

***** četvrto mjerenje, u 07 sati drugog postoperativnog dana

***** peto mjerenje, u 19 sati drugog postoperativnog dana

Rezultati SO-MUB upitnika između ispitivanih skupina za svako vremensko razdoblje promatrani kroz sumarne kategorijske vrijednosti (pitanje 16, 5 ponuđenih kategorija) prikazani su u Tablici 5. Obzirom na veliki broj podkategorija, u daljnjoj analizi i usporedbama koristile su se samo dvije kategorije: neugodna i/ili jaka bol (originalne kategorije: osjećam neugodnu bol, osjećam bol koja me jako smeta, osjećam nepodnošljivu bol) te nepostojanje boli ili slaba bol (originalne kategorije ne osjećam bol i osjećam slabu bol). Ove kategorije odgovaraju zaključnom 16. pitanju upitnika SO-MUB.

Tablica 6. Rezultati SO-MUB upitnika između ispitivanih skupina za svako vremensko razdoblje promatrani kroz sumarne kategorijske vrijednosti (pitanje 16, razvrstano u dvije podkategorije – prisutnost, odnosno odsustvo boli)

		Skupina							
		P INTER		P PCA		T INTER		T PCA	
		N	%	N	%	N	%	N	%
SO-MUB upitnik preop*	Ne osjećam bol ili slaba bol	3	6,0%	5	10,0%	7	14,0%	3	6,0%
	Neugodna i/ili jaka bol	47	94,0%	45	90,0%	43	86,0%	47	94,0%
SO-MUB upitnik postop I**	Ne osjećam bol ili slaba bol	23	46,0%	29	58,0%	28	56,0%	20	40,0%
	Neugodna i/ili jaka bol	27	54,0%	21	42,0%	22	44,0%	30	60,0%
SO-MUB upitnik postop II***	Ne osjećam bol ili slaba bol	31	62,0%	39	78,0%	31	62,0%	42	84,0%
	Neugodna i/ili jaka bol	19	38,0%	11	22,0%	19	38,0%	8	16,0%
SO-MUB upitnik postop III****	Ne osjećam bol ili slaba bol	34	68,0%	42	84,0%	30	60,0%	46	92,0%
	Neugodna i/ili jaka bol	16	32,0%	8	16,0%	20	40,0%	4	8,0%
SO-MUB upitnik postop IV*****	Ne osjećam bol ili slaba bol	40	80,0%	44	88,0%	34	68,0%	50	100,0%
	Neugodna i/ili jaka bol	10	20,0%	6	12,0%	16	32,0%	0	0,0%
SO-MUB upitnik postop V*****	Ne osjećam bol ili slaba bol	41	83,7%	44	88,0%	39	84,8%	49	98,0%
	Neugodna i/ili jaka bol	8	16,3%	6	12,0%	7	15,2%	1	2,0%

*početne vrijednosti SO-MUB između randomiziranih skupina, preoperativno i prije početka primjene paracetamola i tramadola intermitentnim načinom i samostalna kontrola pumpom

** prvo mjerenje, u 19 sati na dan operacijskog zahvata

*** drugo mjerenje, u 07 sati prvog postoperativnog dana

**** treće mjerenje, u 19 sati prvog postoperativnog dana

***** četvrto mjerenje, u 07 sati drugog postoperativnog dana

***** peto mjerenje, u 19 sati drugog postoperativnog dana

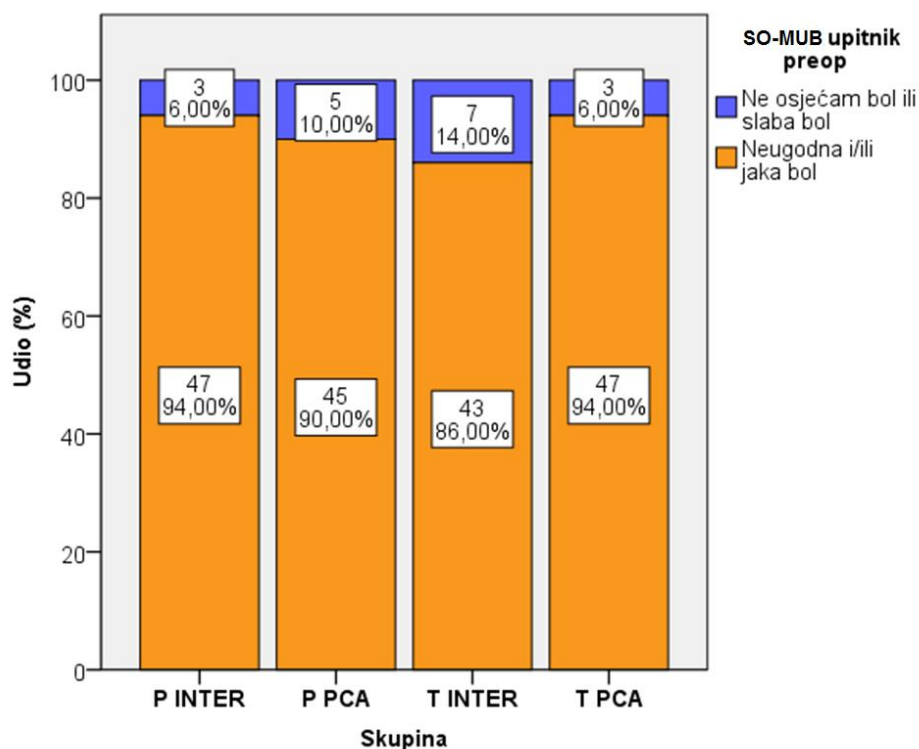
Rezultati SO-MUB upitnika između ispitivanih skupina za svako vremensko razdoblje promatrani kroz sumarne kategorijske vrijednosti prikazani su u Tablici 6 dok su u Tablici 7 prikazane značajnosti analiziranih razlika između sve četiri ispitivane skupine, kao i između svake skupine pojedinačno. Kada se gledaju usporedbe svih skupina međusobno, značajne razlike imamo samo kod upitnika primijenjenih u drugom, trećem i četvrtom mjerenju. U pravilu vrijednosti procjene boli kod PCA bile su značajno niže u usporedbi s INTER skupinom neovisno o vrsti primljenog analgetika. Te razlike su postajale statistički značajne nakon 24 sata, a najizraženije su bile u tramadolskoj skupini između pojedinih vrsta primjene (niže vrijednosti kod PCA). Ove razlike dodatno su prikazane grafički na slikama 2 do 7.

Rezultati SO-MUB upitnika između načina primjene terapije za svako vremensko razdoblje promatrani kroz sumarne kategorijske vrijednosti prikazani su u Tablici 8. Shodno podacima prikazanim u Tablici 6 razvidno je da PCA skupina u odnosu na intermitentnu skupinu ima značajno nižu prevalenciju neugodne i/ili jake boli nakon II, III i IV mjerenja. Nakon posljednjeg mjerenja razlike nisu značajne ali su na graničnoj značajnosti ($P=0,070$). Podaci iz ove tablice dodatno su grafički prikazani na slikama 8 do 13.

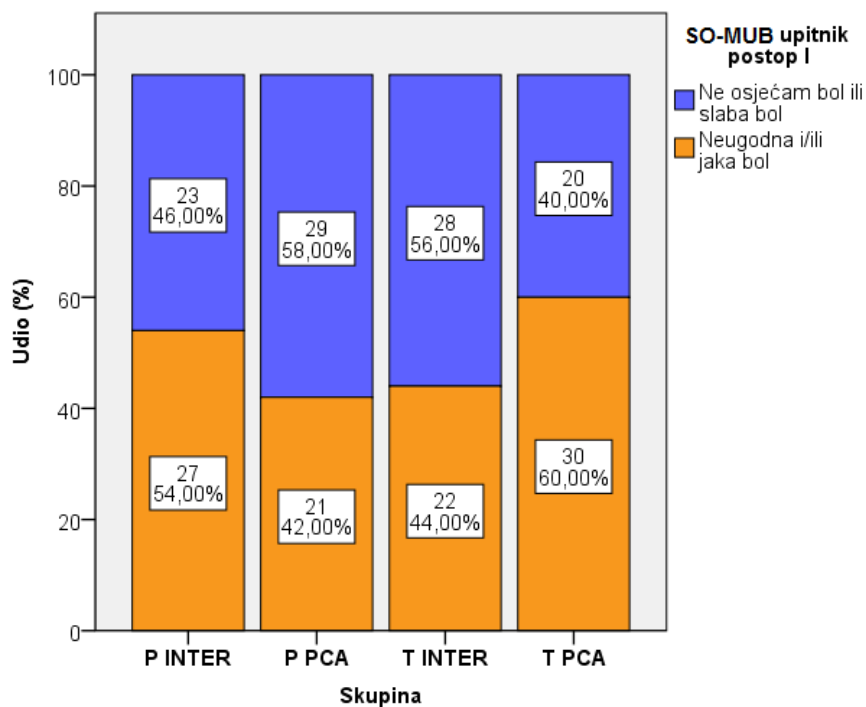
Tablica 7. P vrijednosti analiziranih razlika između sve četiri ispitivane skupine

Usporedbe	Fisher-Freeman-Halton egzaktni test (P vrijednosti)					
	SO-MUB upitnik preop	SO-MUB upitnik postop I	SO-MUB upitnik postop II	SO-MUB upitnik postop III	SO-MUB upitnik postop IV	SO-MUB upitnik postop V
Između svih skupina međusobno	0,443	0,229	0,026	0,001	<0,001	0,098
P INTER vs. P PCA	0,715	0,317	0,127	0,101	0,413	0,577
P INTER vs. T INTER	0,318	0,424	1,000	0,532	0,254	0,999
P INTER vs. T PCA	1,000	0,686	0,023	0,005	0,001	0,016
P PCA vs. T INTER	0,760	1,000	0,126	0,013	0,028	0,768
P PCA vs. T PCA	0,715	0,109	0,611	0,357	0,027	0,112
T INTER vs. T PCA	0,318	0,161	0,023	<0,001	<0,001	0,026

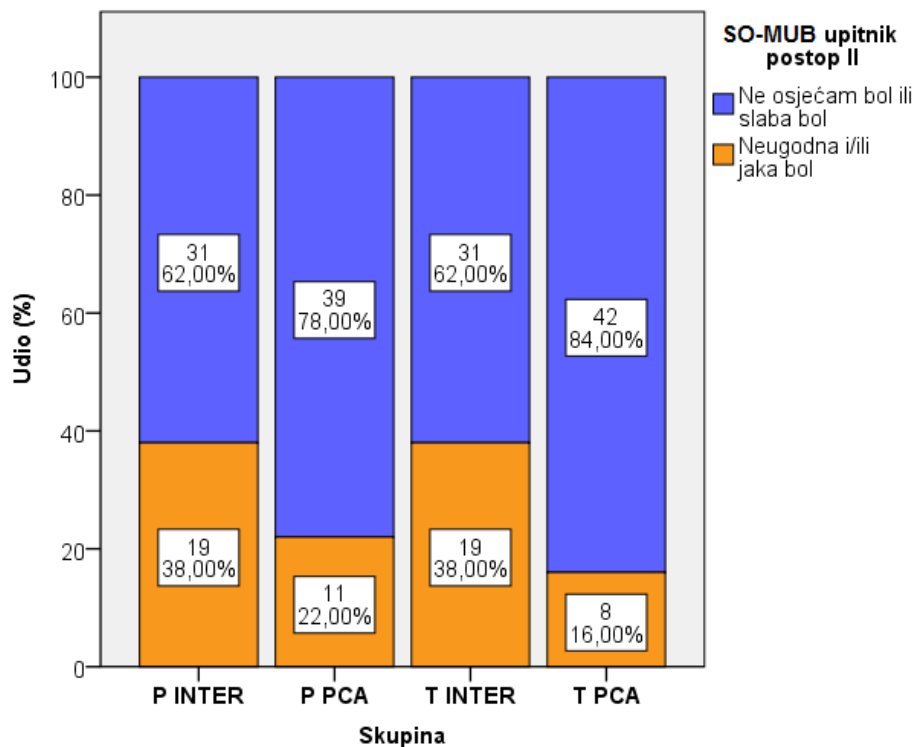
Slika 2. Razlike u rezultatima SO-MUB upitnika između 4 ispitivane skupine dobivenih preoperativnim mjerenjem boli, P=0,443



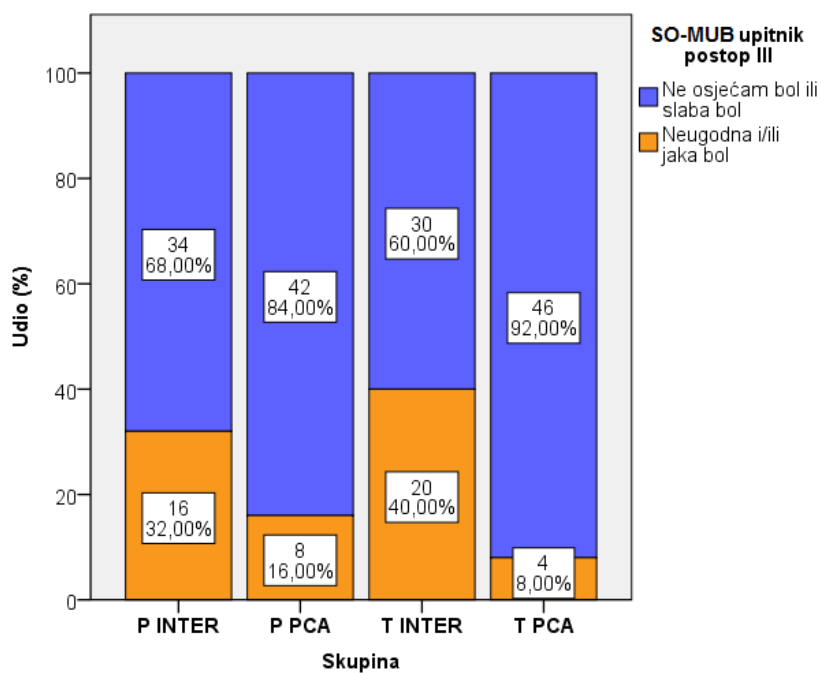
Slika 3. Razlike u rezultatima SO-MUB upitnika između 4 ispitivane skupine dobivenih prvim postoperativnim mjerenjem, u 19 sati na dan operacijskog zahvata, P=0,229



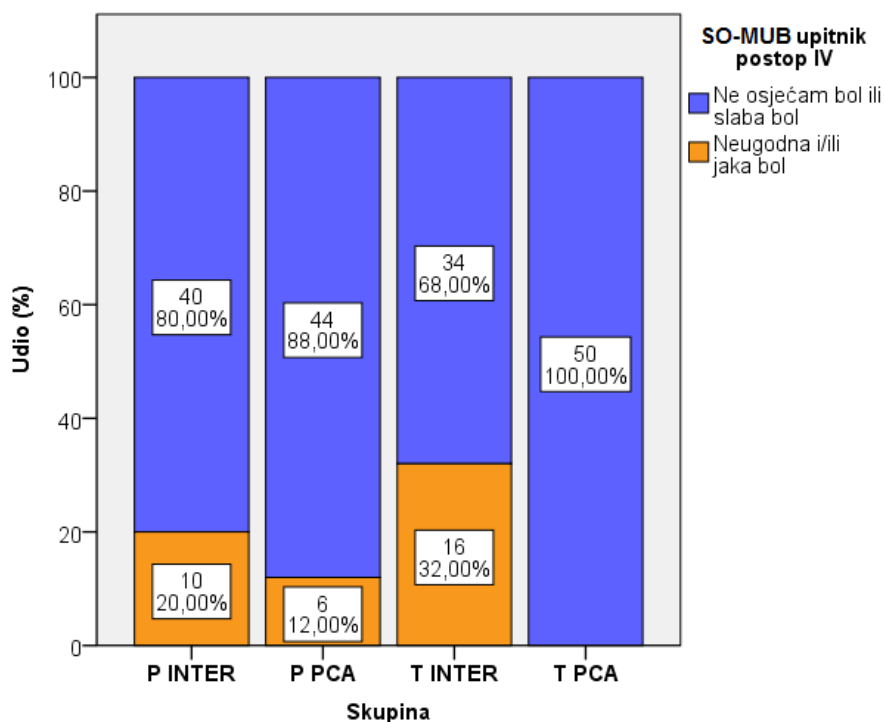
Slika 4. Razlike u rezultatima SO-MUB upitnika između 4 ispitivane skupine dobivenih drugim postoperativnim mjerenjem, u 07 sati prvog postoperativnog dana, $P=0,026$



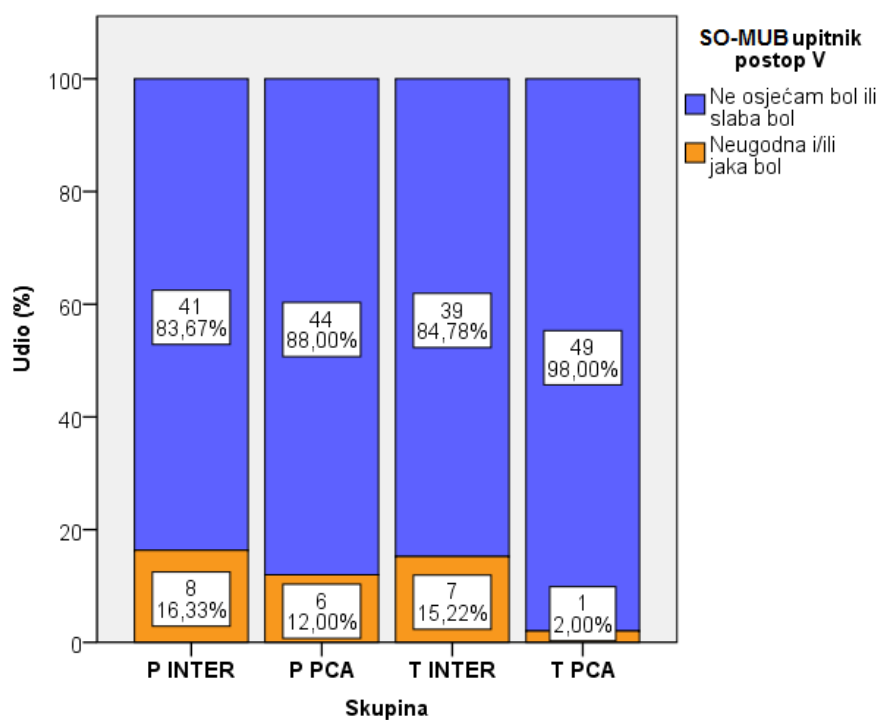
Slika 5. Razlike u rezultatima SO-MUB upitnika između 4 ispitivane skupine dobivenih trećim postoperativnim mjerenjem, u 19 sati prvog postoperativnog dana, $P=0,001$



Slika 6. Razlike u rezultatima SO-MUB upitnika između 4 ispitivane skupine dobivenih četvrtim postoperativnim mjerenjem, u 07 sati drugog postoperativnog dana, $P < 0,001$



Slika 7. Razlike u rezultatima SO-MUB upitnika između 4 ispitivane skupine dobivenih petim postoperativnim mjerenjem, u 19 sati drugog postoperativnog dana, $P = 0,098$



Tablica 8. Rezultati SO-MUB upitnika između načina primjene terapije za svako vremensko razdoblje promatrani kroz sumarne kategorijske vrijednosti (pitanje 16, razvrstano u dvije podkategorije – prisutnost, odnosno odsustvo boli)

		Skupine: način primjene				Fisherov egzaktni test P vrijednost
		INTER		PCA		
		N	%	N	%	
SO-MUB upitnik preop*	Ne osjećam bol ili slaba bol	10	10,0%	8	8,0%	0,806
	Neugodna i/ili jaka bol	90	90,0%	92	92,0%	
SO-MUB upitnik postop I**	Ne osjećam bol ili slaba bol	51	51,0%	49	49,0%	0,888
	Neugodna i/ili jaka bol	49	49,0%	51	51,0%	
SO-MUB upitnik postop II***	Ne osjećam bol ili slaba bol	62	62,0%	81	81,0%	0,005
	Neugodna i/ili jaka bol	38	38,0%	19	19,0%	
SO-MUB upitnik postop III****	Ne osjećam bol ili slaba bol	64	64,0%	88	88,0%	<0,001
	Neugodna i/ili jaka bol	36	36,0%	12	12,0%	
SO-MUB upitnik postop IV*****	Ne osjećam bol ili slaba bol	74	74,0%	94	94,0%	<0,001
	Neugodna i/ili jaka bol	26	26,0%	6	6,0%	
SO-MUB upitnik postop V*****	Ne osjećam bol ili slaba bol	80	84,2%	93	93,0%	0,070
	Neugodna i/ili jaka bol	15	15,8%	7	7,0%	

*početne vrijednosti SO-MUB između randomiziranih skupina, preoperativno i prije početka primjene paracetamola i tramadola intermitentnim načinom i samostalna kontrola pumpom

** prvo mjerenje, u 19 sati na dan operacijskog zahvata

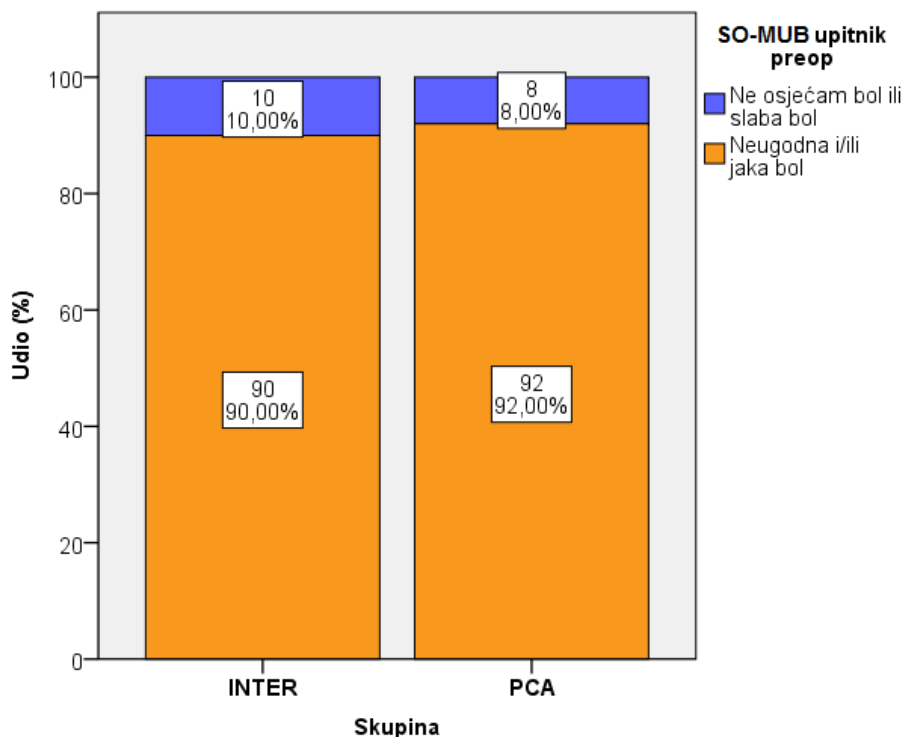
*** drugo mjerenje, u 07 sati prvog postoperativnog dana

**** treće mjerenje, u 19 sati prvog postoperativnog dana

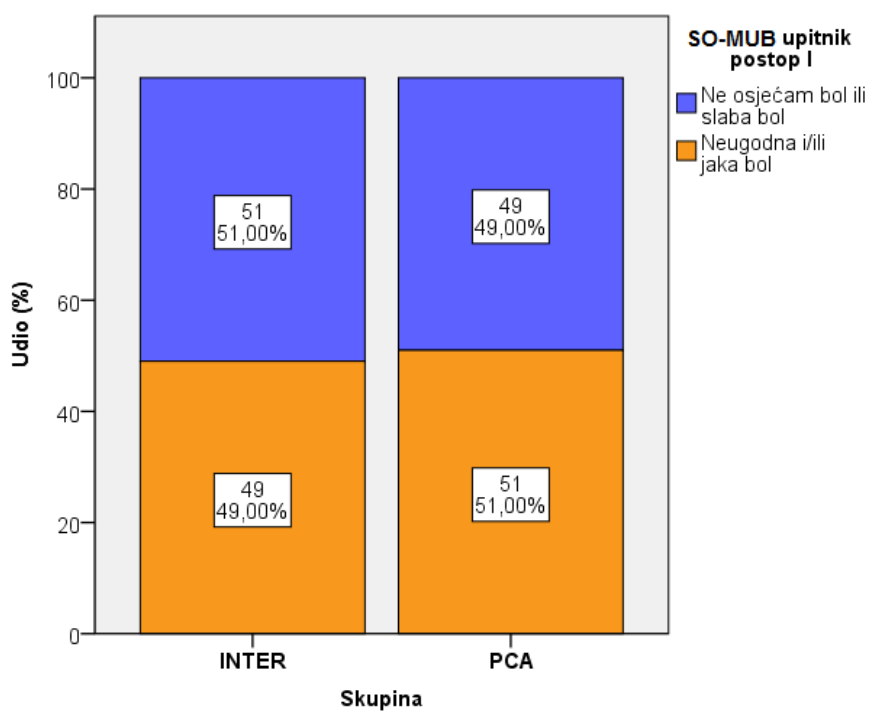
***** četvrto mjerenje, u 07 sati drugog postoperativnog dana

***** peto mjerenje, u 19 sati drugog postoperativnog dana

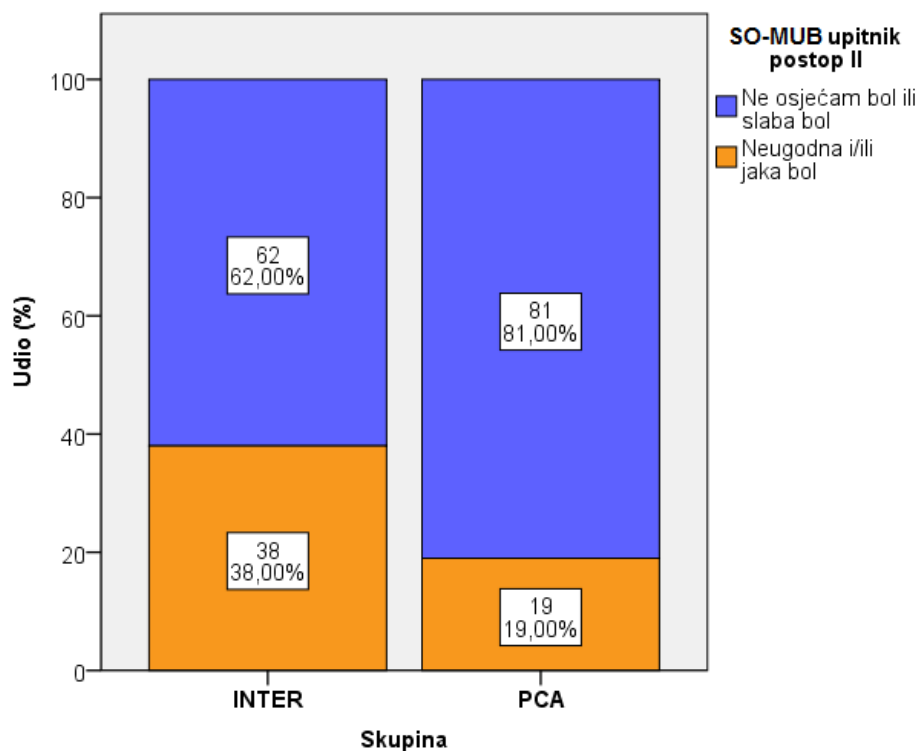
Slika 8. Razlike u rezultatima SO-MUB upitnika po randomiziranim skupinama načina primjene terapije, preoperativno, prije početka primjene terapije, $P=0,806$



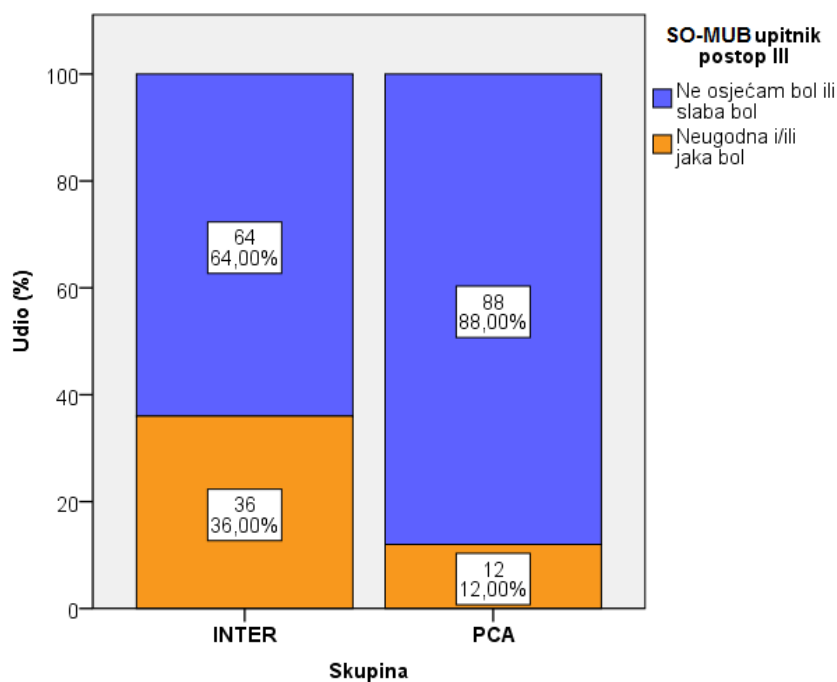
Slika 9. Razlike u rezultatima SO-MUB upitnika između načina primjene terapije dobivenih prvim postoperativnim mjerenjem, u 19 sati na dan operacijskog zahvata, $P=0,888$



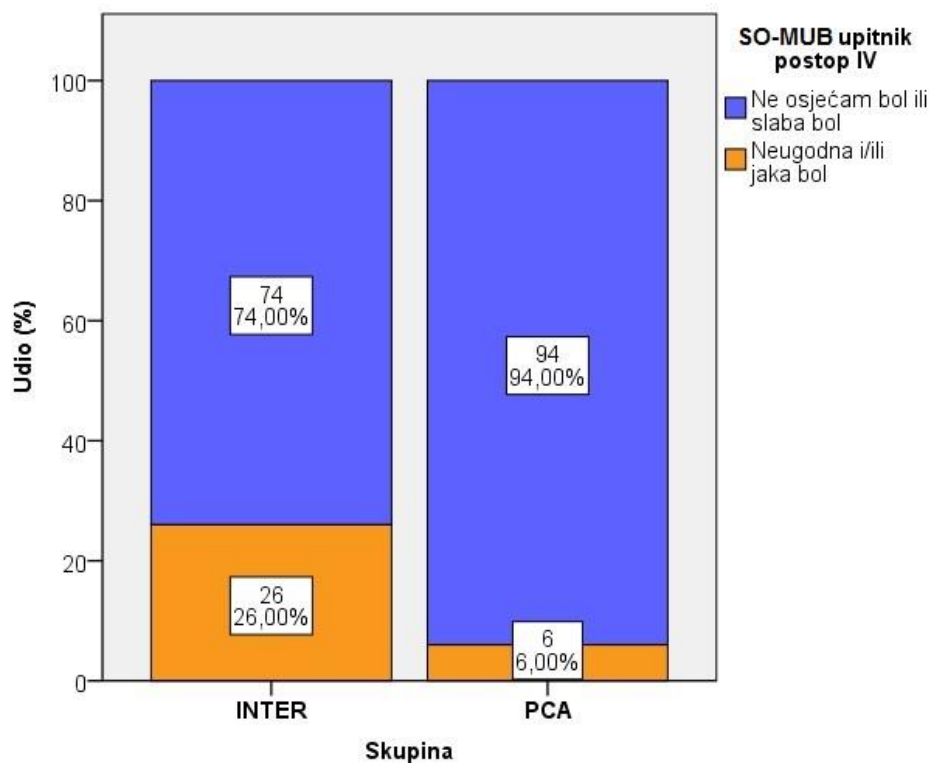
Slika 10. Razlike u rezultatima SO-MUB upitnika između načina primjene terapije dobivenih drugim postoperativnim mjerenjem, u 07 sati prvog postoperativnog dana, $P=0,005$



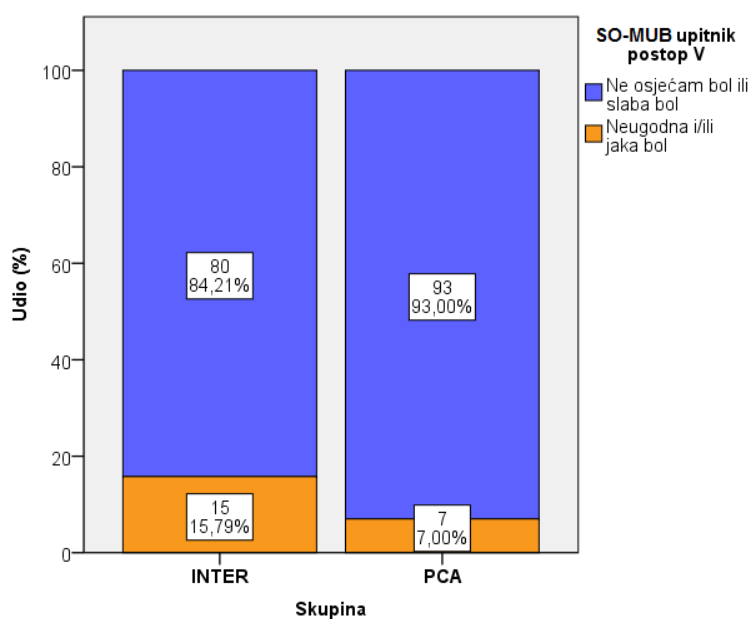
Slika 11. Razlike u rezultatima SO-MUB upitnika između načina primjene terapije dobivenih trećim postoperativnim mjerenjem, u 19 sati prvog postoperativnog dana, $P<0,001$



Slika 12. Razlike u rezultatima SO-MUB upitnika između načina primjene terapije dobivenih četvrtim postoperativnim mjerenjem, u 07 sati drugog postoperativnog dana, $P < 0,001$



Slika 13. Razlike u rezultatima SO-MUB upitnika između načina primjene terapije dobivenih petim postoperativnim mjerenjem, u 19 sati drugog postoperativnog dana, $P = 0,070$



Tablica 9. Rezultati SO-MUB upitnika između vrste terapije (paracetamol vs. tramadol) za svako vremensko razdoblje promatrani kroz sumarne kategorijske vrijednosti (pitanje 16, razvrstano u dvije podkategorije – prisutnost, odnosno odsustvo boli)

		Skupine: analgetik				Fisherov egzaktni test P vrijednost
		PARACETAMOL		TRAMADOL		
		N	%	N	%	
SO-MUB upitnik preop*	Ne osjećam bol ili slaba bol	8	8,0%	10	10,0%	0,806
	Neugodna i/ili jaka bol	92	92,0%	90	90,0%	
SO-MUB upitnik postop I**	Ne osjećam bol ili slaba bol	52	52,0%	48	48,0%	0,671
	Neugodna i/ili jaka bol	48	48,0%	52	52,0%	
SO-MUB upitnik postop II***	Ne osjećam bol ili slaba bol	70	70,0%	73	73,0%	0,754
	Neugodna i/ili jaka bol	30	30,0%	27	27,0%	
SO-MUB upitnik postop III****	Ne osjećam bol ili slaba bol	76	76,0%	76	76,0%	1,000
	Neugodna i/ili jaka bol	24	24,0%	24	24,0%	
SO-MUB upitnik postop IV*****	Ne osjećam bol ili slaba bol	84	84,0%	84	84,0%	1,000
	Neugodna i/ili jaka bol	16	16,0%	16	16,0%	
SO-MUB upitnik postop V*****	Ne osjećam bol ili slaba bol	85	85,9%	88	91,7%	0,259
	Neugodna i/ili jaka bol	14	14,1%	8	8,3%	

*početne vrijednosti SO-MUB između randomiziranih skupina, preoperativno i prije početka primjene paracetamola i tramadola intermitentnim načinom i samostalna kontrola pumpom

** prvo mjerenje, u 19 sati na dan operacijskog zahvata

*** drugo mjerenje, u 07 sati prvog postoperativnog dana

**** treće mjerenje, u 19 sati prvog postoperativnog dana

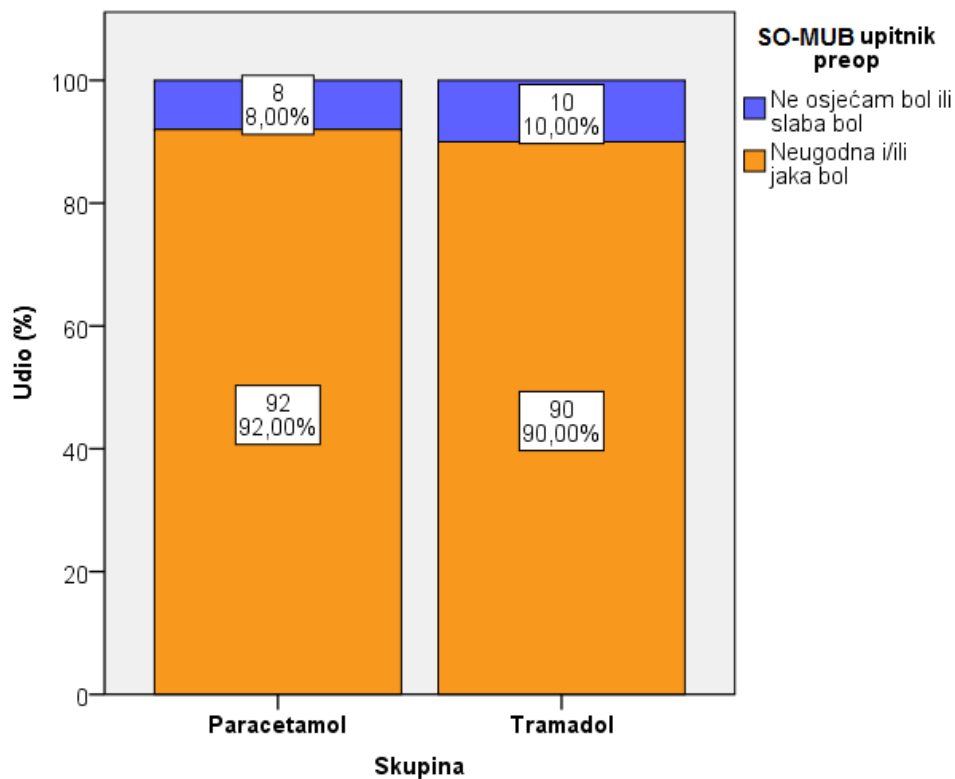
***** četvrto mjerenje, u 07 sati drugog postoperativnog dana

***** peto mjerenje, u 19 sati drugog postoperativnog dana

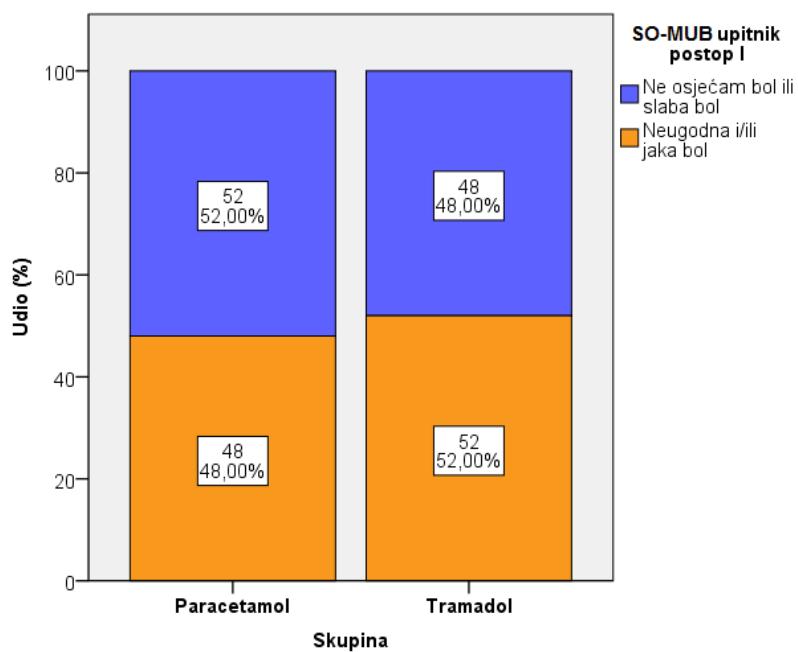
Tablica 9. prikazuje rezultate SO-MUB upitnika između vrste terapije (paracetamol vs. tramadol) za svako vremensko razdoblje promatrano kroz sumarne kategorijske vrijednosti.

Najbitniji podatak iz ove tablice je da nema značajnih razlika obzirom na vrstu primijenjenih analgetika (paracetamol vs. tramadol) te se može tvrditi da su značajne razlike iz prethodnih tablica zapravo posljedica načina primjene tih analgetika (PCA metoda). Podaci iz ove tablice dodatno su grafički prikazani na slikama 14 do 19.

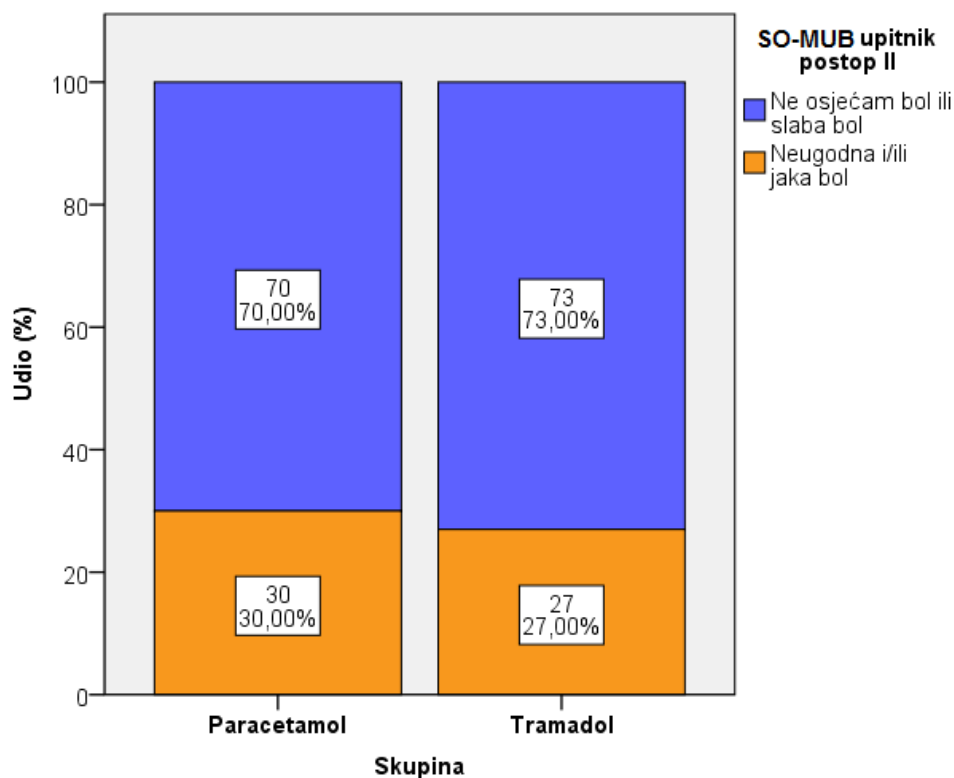
Slika 14. Razlike u rezultatima SO-MUB upitnika po randomiziranim skupinama vrste terapije, preoperativno, prije početka primjene terapije, $P=0,806$



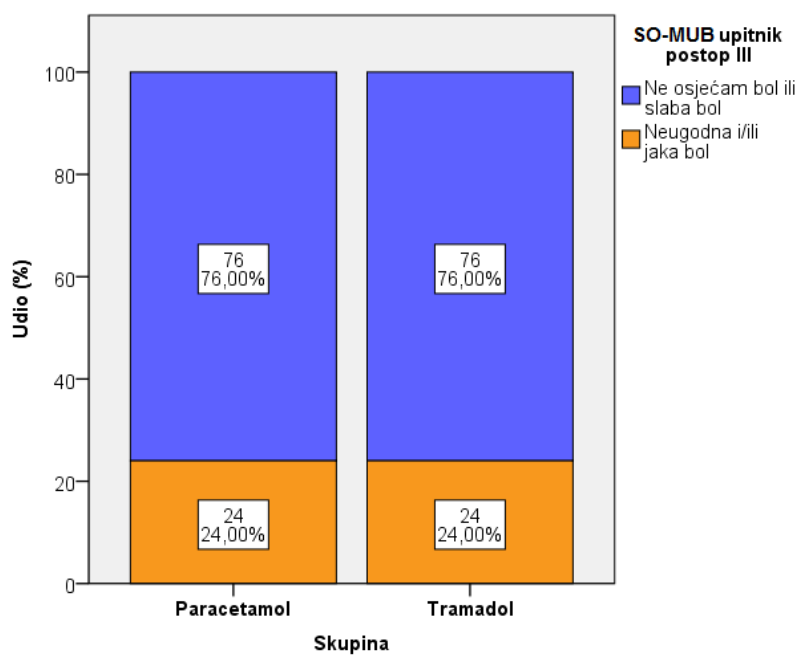
Slika 15. Razlike u rezultatima SO-MUB upitnika između vrste terapije dobivenih prvim postoperativnim mjerenjem, u 19 sati na dan operacijskog zahvata, $P=0,671$



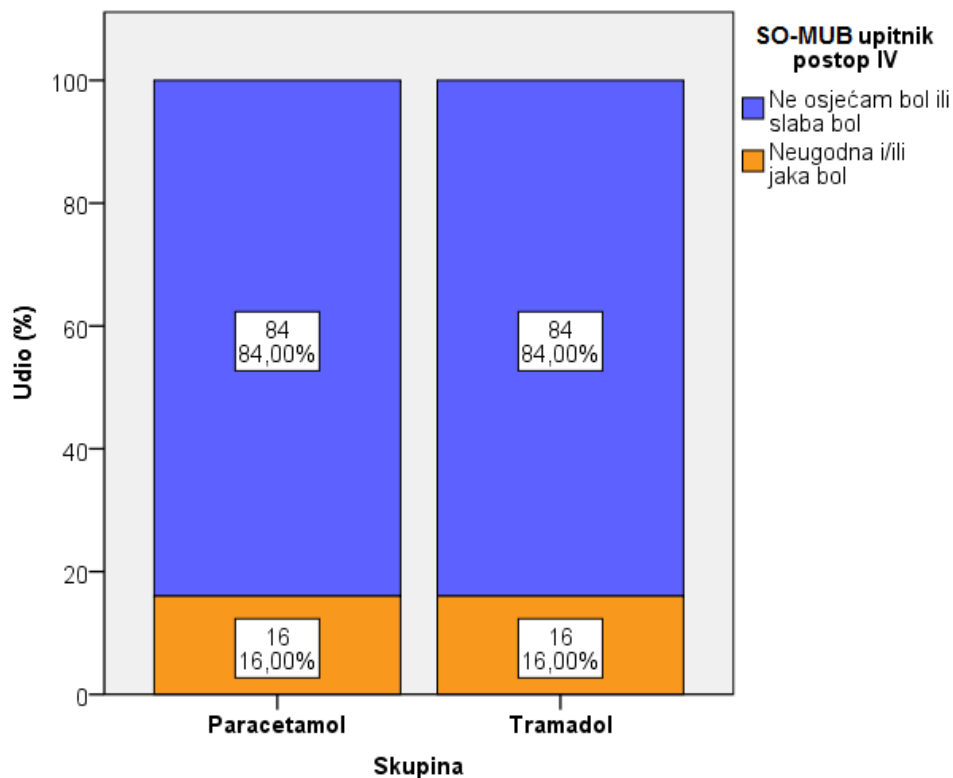
Slika 16. Razlike u rezultatima SO-MUB upitnika između vrste terapije dobivenih drugim postoperativnim mjerenjem, u 07 sati prvog postoperativnog dana, $P=0,754$



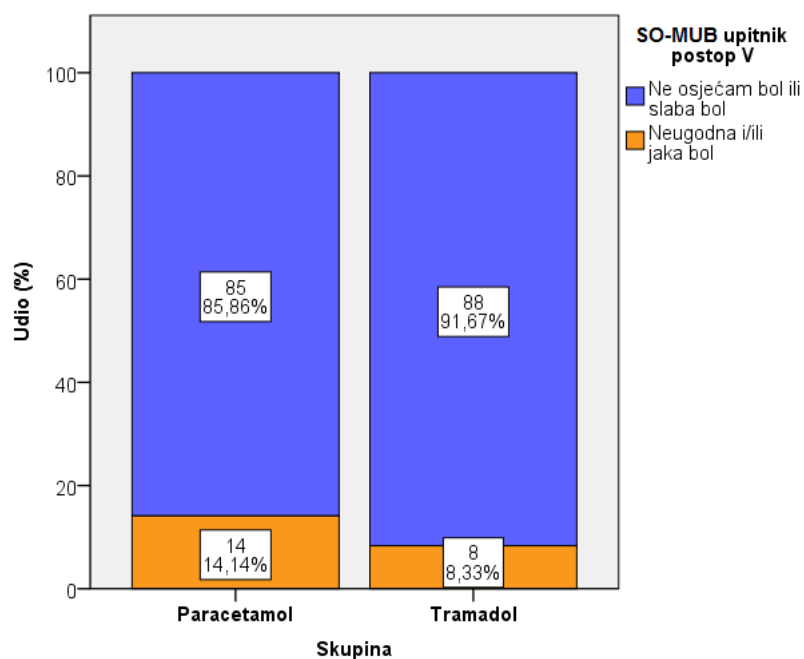
Slika 17. Razlike u rezultatima SO-MUB upitnika između vrste terapije dobivenih trećim postoperativnim mjerenjem, u 19 sati prvog postoperativnog dana, $P=1,000$



Slika 18. Razlike u rezultatima SO-MUB upitnika između vrste terapije dobivenih četvrtim postoperativnim mjerenjem, u 07 sati drugog postoperativnog dana, P=1,000



Slika 19. Razlike u rezultatima SO-MUB upitnika između vrste terapije dobivenih petim postoperativnim mjerenjem, u 19 sati drugog postoperativnog dana, P=0,259



Tablica 10. Opisna statistika dobivenog kompozitnog skora (zbroj svih 15 pitanja) SO-MUB upitnika obzirom na ispitivane skupine

		N	Aritmetička sredina	SD	Standardna greška	95% interval pouzdanosti (CI)		Min	Max
						Donji	Gornji		
SO-MUB upitnik preop*	P INTER	50	20,84	8,772	1,241	18,35	23,33	3	36
	P PCA	50	17,14	8,216	1,162	14,80	19,48	5	35
	T INTER	50	20,34	8,847	1,251	17,83	22,85	0	41
	T PCA	50	18,52	9,283	1,313	15,88	21,16	0	38
SO-MUB upitnik postop I**	P INTER	50	9,56	5,966	0,844	7,86	11,26	0	29
	P PCA	50	9,34	6,844	0,968	7,39	11,29	0	36
	T INTER	50	9,28	6,459	0,913	7,44	11,12	1	38
	T PCA	50	10,42	8,645	1,223	7,96	12,88	0	36
SO-MUB upitnik postop II***	P INTER	50	8,14	6,184	0,875	6,38	9,90	0	27
	P PCA	50	5,30	4,812	0,680	3,93	6,67	0	20
	T INTER	50	7,10	6,058	0,857	5,38	8,82	1	32
	T PCA	50	5,28	5,410	0,765	3,74	6,82	0	23
SO-MUB upitnik postop III****	P INTER	50	6,26	5,026	0,711	4,83	7,69	0	25
	P PCA	50	4,64	7,444	1,053	2,52	6,76	0	37
	T INTER	50	6,10	4,941	0,699	4,70	7,50	0	23
	T PCA	50	3,22	4,752	0,672	1,87	4,57	0	23
SO-MUB upitnik postop IV*****	P INTER	50	5,06	3,987	0,564	3,93	6,19	0	16
	P PCA	50	2,26	4,154	0,587	1,08	3,44	0	23
	T INTER	50	5,02	4,162	0,589	3,84	6,20	0	18
	T PCA	50	1,28	2,879	0,407	0,46	2,10	0	12
SO-MUB upitnik postop V*****	P INTER	50	4,36	4,543	0,643	3,07	5,65	0	22
	P PCA	50	2,78	5,811	0,822	1,13	4,43	0	33
	T INTER	50	4,04	3,849	0,544	2,95	5,13	0	17
	T PCA	50	0,76	2,066	0,292	0,17	1,35	0	12

*početne vrijednosti SO-MUB između randomiziranih skupina, preoperativno i prije početka primjene paracetamola i tramadola intermitentnim načinom i samostalna kontrola pumpom

** prvo mjerenje, u 19 sati na dan operacijskog zahvata

*** drugo mjerenje, u 07 sati prvog postoperativnog dana

**** treće mjerenje, u 19 sati prvog postoperativnog dana

***** četvrto mjerenje, u 07 sati drugog postoperativnog dana

***** peto mjerenje, u 19 sati drugog postoperativnog dana

Opisna statistika dobivenog kompozitnog skora (zbroj svih 15 pitanja) SO-MUB upitnika obzirom na ispitivane skupine prikazana je u Tablici 10. Pitanja koja su činila ovaj kompozitni skor neovisna su od pitanja koja su interpretirana u Tablicama 5. do 8. a kompozitni skor je dobiven zbrajanjem rezultata svih 15 pitanja koja su bila stupnjevana na ljestvici od 0 = ne osjećam bol do 3 = osjećam jaku bol). Maksimalni skor iznosi 45 te upućuje na najjaču razinu doživljene boli, dok je minimalni skor 0 te upućuje na nepostojanje boli. Svim upitnicima je dodatno provjerena unutarnja konzistencija (Cronbach α koeficijent) koji je bio i više nego zadovoljavajući ($>0,87$).

Tablica 11. Analiza razlika dobivenog kompozitnog skora (zbroj svih 15 pitanja) SO-MUB upitnika obzirom na ispitivane skupine: jednosmjerna analiza varijance

		Zbroj kvadrata	df	Srednja vrijednost kvadrata	F	P
SO-MUB upitnik preop*	Između skupina	434,74	3	144,91	1,88	0,135
	Unutar skupina	15136,44	196	77,23		
	Ukupno	15571,18	199			
SO-MUB upitnik postop I**	Između skupina	41,70	3	13,90	0,28	0,840
	Unutar skupina	9745,80	196	49,72		
	Ukupno	9787,50	199			
SO-MUB upitnik postop II***	Između skupina	298,50	3	99,50	3,12	0,027
	Unutar skupina	6241,10	196	31,84		
	Ukupno	6539,60	199			
SO-MUB upitnik postop III****	Između skupina	304,18	3	101,39	3,18	0,025
	Unutar skupina	6256,22	196	31,92		
	Ukupno	6560,40	199			
SO-MUB upitnik postop IV*****	Između skupina	558,70	3	186,23	12,68	<0,001
	Unutar skupina	2879,50	196	14,69		
	Ukupno	3438,20	199			
SO-MUB upitnik postop V*****	Između skupina	399,82	3	133,27	7,25	<0,001
	Unutar skupina	3601,14	196	18,37		
	Ukupno	4000,96	199			

*početne vrijednosti SO-MUB između randomiziranih skupina, preoperativno i prije početka primjene paracetamola i tramadola intermitentnim načinom i samostalna kontrola pumpom

** prvo mjerenje, u 19 sati na dan operacijskog zahvata

*** drugo mjerenje, u 07 sati prvog postoperativnog dana

**** treće mjerenje, u 19 sati prvog postoperativnog dana

***** četvrto mjerenje, u 07 sati drugog postoperativnog dana

***** peto mjerenje, u 19 sati drugog postoperativnog dana

Tablica 12. Post-hoc analiza prema Scheffeu međuodnosa pojedinih ispitivanih skupina

Usporedbe	Post-hoc analiza prema Scheffeu (P vrijednosti)					
	SO-MUB upitnik preop	SO-MUB upitnik postop I	SO-MUB upitnik postop II	SO-MUB upitnik postop III	SO-MUB upitnik postop IV	SO-MUB upitnik postop V
P INTER vs. P PCA	0,222	0,999	0,100	0,562	0,005	0,337
P INTER vs. T INTER	0,994	0,998	0,838	0,999	1,000	0,987
P INTER vs. T PCA	0,628	0,946	0,096	0,068	<0,001	0,001
P PCA vs. T INTER	0,348	1,000	0,469	0,644	0,006	0,541
P PCA vs. T PCA	0,893	0,899	1,000	0,665	0,652	0,139
T INTER vs. T PCA	0,784	0,884	0,459	0,093	<0,001	0,003

Analiza razlika dobivenog kompozitnog skora (zbroj svih 15 pitanja) SO-MUB upitnika obzirom na ispitivane skupine prikazana je u Tablici 11. Značajne razlike se javljaju nakon drugog postoperativnog mjerenja te ostaju značajne do kraja praćenja. Kao i u prethodnim tablicama vezanim za kategorijsku analizu percepcije boli (pitanje 16) i ovdje je razvidno da nakon II postoperativnog mjerenja PCA metoda ima značajno niže vrijednosti od INTER metode nevezano za vrstu analgetika što je dodatno pojašnjeno u Tablicama 12 i 13.

Tablica 13. Opisna statistika dobivenog kompozitnog scora (zbroj svih 15 pitanja) SO-MUB upitnika obzirom na način primjene terapije

	N	Aritmetička sredina	SD	Standardna greška	95% interval pouzdanosti (CI)		Min	Max	
					Donji	Gornji			
SO-MUB upitnik preop*	INTER	100	20,59	8,77	0,88	18,85	22,33	0	41
	PCA	100	17,83	8,75	0,87	16,09	19,57	0	38
SO-MUB upitnik postop I**	INTER	100	9,42	6,19	0,62	8,19	10,65	0	38
	PCA	100	9,88	7,78	0,78	8,34	11,42	0	36
SO-MUB upitnik postop II***	INTER	100	7,62	6,11	0,61	6,41	8,83	0	32
	PCA	100	5,29	5,09	0,51	4,28	6,30	0	23
SO-MUB upitnik postop III****	INTER	100	6,18	4,96	0,50	5,20	7,16	0	25
	PCA	100	3,93	6,25	0,63	2,69	5,17	0	37
SO-MUB upitnik postop IV*****	INTER	100	5,04	4,05	0,41	4,24	5,84	0	18
	PCA	100	1,77	3,59	0,36	1,06	2,48	0	23
SO-MUB upitnik postop V*****	INTER	100	4,20	4,19	0,42	3,37	5,03	0	22
	PCA	100	1,77	4,46	0,45	0,89	2,65	0	33

*početne vrijednosti SO-MUB između randomiziranih skupina, preoperativno i prije početka primjene paracetamola i tramadola intermitentnim načinom i samostalna kontrola pumpom

** prvo mjerenje, u 19 sati na dan operacijskog zahvata

*** drugo mjerenje, u 07 sati prvog postoperativnog dana

**** treće mjerenje, u 19 sati prvog postoperativnog dana

***** četvrto mjerenje, u 07 sati drugog postoperativnog dana

***** peto mjerenje, u 19 sati drugog postoperativnog dana

Tablica 14. Analiza razlika dobivenog kompozitnog scora (zbroj svih 15 pitanja) SO-MUB upitnika obzirom na način primjene terapije: jednosmjerna analiza varijance

		Zbroj kvadrata	df	Srednja vrijednost kvadrata	F	P
SO-MUB upitnik preop*	Između skupina	380,880	1	280,88	3,96	0,057
	Unutar skupina	15190,30	198	66,72		
	Ukupno	15571,18	199			
SO-MUB upitnik postop I**	Između skupina	10,58	1	10,58	0,21	0,644
	Unutar skupina	9776,92	198	49,38		
	Ukupno	9787,50	199			
SO-MUB upitnik postop II***	Između skupina	271,45	1	271,45	8,57	0,004
	Unutar skupina	6268,15	198	31,66		
	Ukupno	6539,60	199			
SO-MUB upitnik postop III****	Između skupina	253,13	1	253,13	7,95	0,005
	Unutar skupina	6307,27	198	31,85		
	Ukupno	6560,40	199			
SO-MUB upitnik postop IV*****	Između skupina	534,65	1	534,65	36,46	<0,001
	Unutar skupina	2903,55	198	14,66		
	Ukupno	3438,20	199			
SO-MUB upitnik postop V*****	Između skupina	295,25	1	295,25	15,78	<0,001
	Unutar skupina	3705,71	198	18,72		
	Ukupno	4000,96	199			

*početne vrijednosti SO-MUB između randomiziranih skupina, preoperativno i prije početka primjene paracetamola i tramadola intermitentnim načinom i samostalna kontrola pumpom

** prvo mjerenje, u 19 sati na dan operacijskog zahvata

*** drugo mjerenje, u 07 sati prvog postoperativnog dana

**** treće mjerenje, u 19 sati prvog postoperativnog dana

***** četvrto mjerenje, u 07 sati drugog postoperativnog dana

***** peto mjerenje, u 19 sati drugog postoperativnog dana

Tablica 15. Opisna statistika dobivenog kompozitnog skora (zbroj svih 15 pitanja) SO-MUB upitnika obzirom na vrstu terapije

	N	Aritmetička sredina	SD	Standardna greška	95% interval pouzdanosti (CI)		Min	Max	
					Donji	Gornji			
SO-MUB upitnik preop*	Paracetamol	100	18,99	8,66	0,87	17,27	20,71	3	36
	Tramadol	100	19,43	9,07	0,91	17,63	21,23	0	41
SO-MUB upitnik postop I**	Paracetamol	100	9,45	6,39	0,64	8,18	10,72	0	36
	Tramadol	100	9,85	7,61	0,76	8,34	11,36	0	38
SO-MUB upitnik postop II***	Paracetamol	100	6,72	5,69	0,57	5,59	7,85	0	27
	Tramadol	100	6,19	5,79	0,58	5,04	7,34	0	32
SO-MUB upitnik postop III****	Paracetamol	100	5,45	6,37	0,64	4,19	6,71	0	37
	Tramadol	100	4,66	5,04	0,50	3,66	5,66	0	23
SO-MUB upitnik postop IV*****	Paracetamol	100	3,66	4,29	0,43	2,81	4,51	0	23
	Tramadol	100	3,15	4,03	0,40	2,35	3,95	0	18
SO-MUB upitnik postop V*****	Paracetamol	100	3,57	5,25	0,52	2,53	4,61	0	33
	Tramadol	100	2,40	3,49	0,35	1,71	3,09	0	17

*početne vrijednosti SO-MUB između randomiziranih skupina, preoperativno i prije početka primjene paracetamola i tramadola intermitentnim načinom i samostalna kontrola pumpom

** prvo mjerenje, u 19 sati na dan operacijskog zahvata

*** drugo mjerenje, u 07 sati prvog postoperativnog dana

**** treće mjerenje, u 19 sati prvog postoperativnog dana

***** četvrto mjerenje, u 07 sati drugog postoperativnog dana

***** peto mjerenje, u 19 sati drugog postoperativnog dana

Tablica 16. Analiza razlika dobivenog kompozitnog skora (zbroj svih 15 pitanja) SO-MUB upitnika obzirom na vrstu terapije: jednosmjerna analiza varijance

		Zbroj kvadrata	df	Srednja vrijednost kvadrata	F	P
SO-MUB upitnik preop*	Između skupina	9,680	1	9,680	0,123	0,726
	Unutar skupina	15561,500	198	78,593		
	Ukupno	15571,180	199			
SO-MUB upitnik postop I**	Između skupina	8,000	1	8,000	0,162	0,688
	Unutar skupina	9779,500	198	49,391		
	Ukupno	9787,500	199			
SO-MUB upitnik postop II***	Između skupina	14,045	1	14,045	0,426	0,515
	Unutar skupina	6525,550	198	32,957		
	Ukupno	6539,595	199			
SO-MUB upitnik postop III****	Između skupina	31,205	1	31,205	0,946	0,332
	Unutar skupina	6529,190	198	32,976		
	Ukupno	6560,395	199			
SO-MUB upitnik postop IV*****	Između skupina	13,005	1	13,005	0,752	0,387
	Unutar skupina	3425,190	198	17,299		
	Ukupno	3438,195	199			
SO-MUB upitnik postop V*****	Između skupina	68,445	1	68,445	3,446	0,065
	Unutar skupina	3932,510	198	19,861		
	Ukupno	4000,955	199			

*početne vrijednosti SO-MUB između randomiziranih skupina, preoperativno i prije početka primjene paracetamola i tramadola intermitentnim načinom i samostalna kontrola pumpom

** prvo mjerenje, u 19 sati na dan operacijskog zahvata

*** drugo mjerenje, u 07 sati prvog postoperativnog dana

**** treće mjerenje, u 19 sati prvog postoperativnog dana

***** četvrto mjerenje, u 07 sati drugog postoperativnog dana

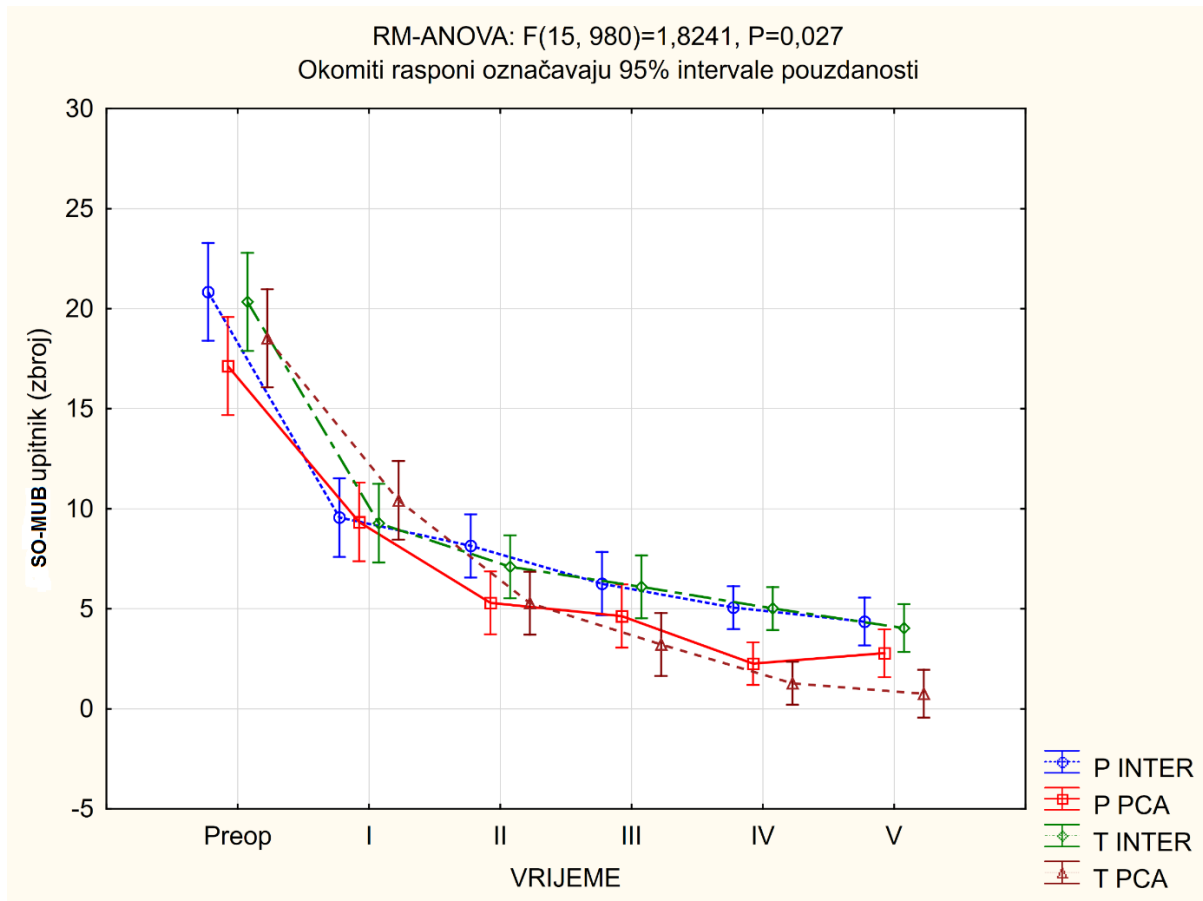
***** peto mjerenje, u 19 sati drugog postoperativnog dana

Opisna statistika dobivenog kompozitnog skora (zbroj svih 15 pitanja) SO-MUB upitnika obzirom na vrstu terapije prikazana je u Tablici 15 dok su analize razlika dobivenog kompozitnog skora SO-MUB upitnika obzirom na vrstu terapije prikazane u Tablici 16. Rezultati iz ove dvije tablice ponovno upućuju da nije bilo razlika između skupina obzirom na vrstu primijenjenog analgetika.

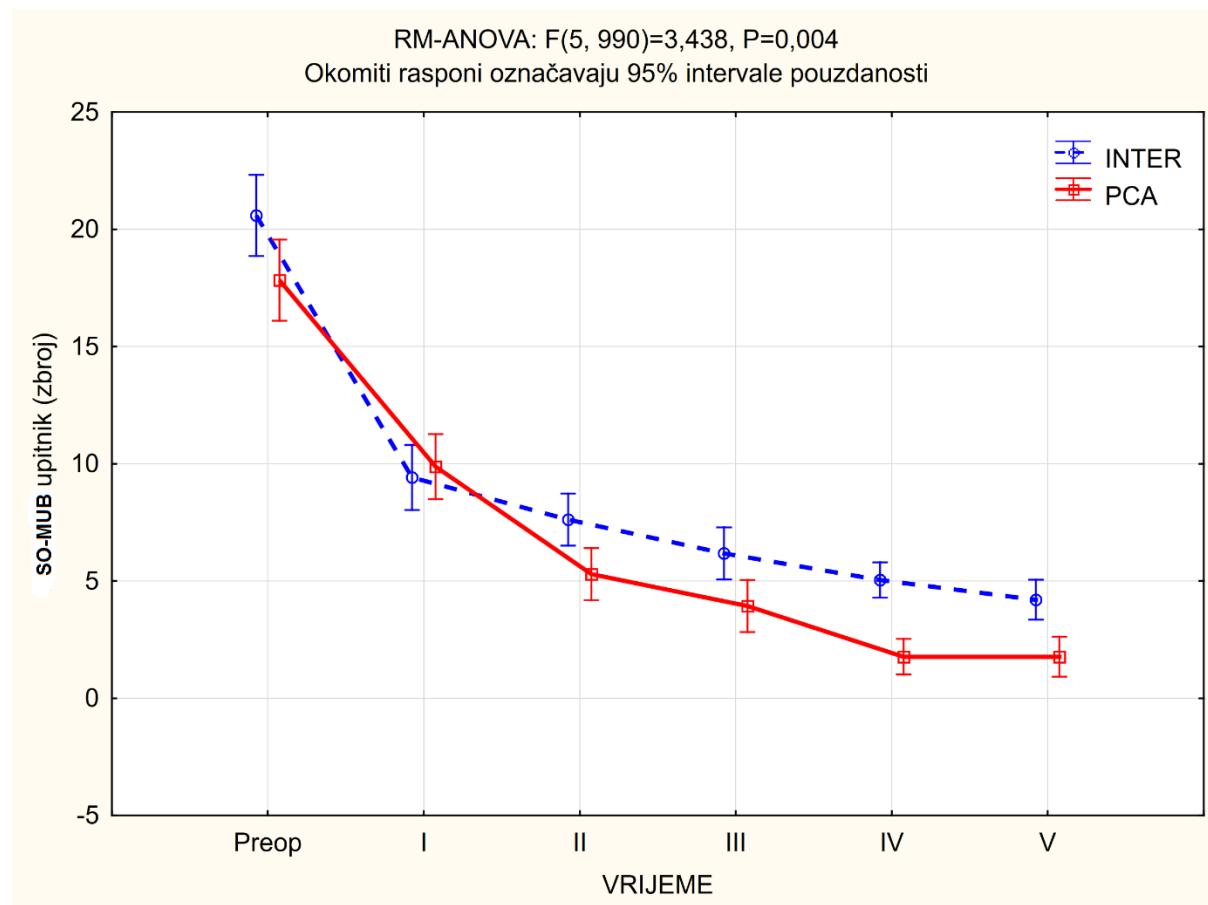
Rezultati analize varijance za ponavljana mjerenja (engl. *repeated measures ANOVA*; RM-ANOVA) obzirom na promatrane skupine i rezultate SO-MUB upitnika prikazani su na Slici 20. Postoje značajne razlike u dinamici percepcije boli tijekom promatranog razdoblja obzirom na sve četiri ispitivane skupine ($P=0,027$) – iz prikaza je vidljiva značajno niža razina percepcije boli u skupinama koje su primile analgetik PCA metodom i to nakon drugog mjerenja.

Ova dinamika je dodatno pojašnjena Slikom 21 gdje su prikazane samo dvije skupine obzirom na način primjene analgetika te je dobivena još izraženija značajnost ($P=0,004$) u usporedbi sa Slikom 20 na kojoj su prikazane sve četiri skupine. Također, na Slici 22 su prikazani rezultati analize varijance za ponavljana mjerenja (engl. *repeated measures ANOVA*; RM-ANOVA) obzirom na vrstu terapije i rezultate SO-MUB upitnika na kojoj nije bilo značajnih razlika u dinamici što ponovno upućuje da su razlike u percepciji boli bile posljedica načina primjene, a ne i vrste primljenog analgetika.

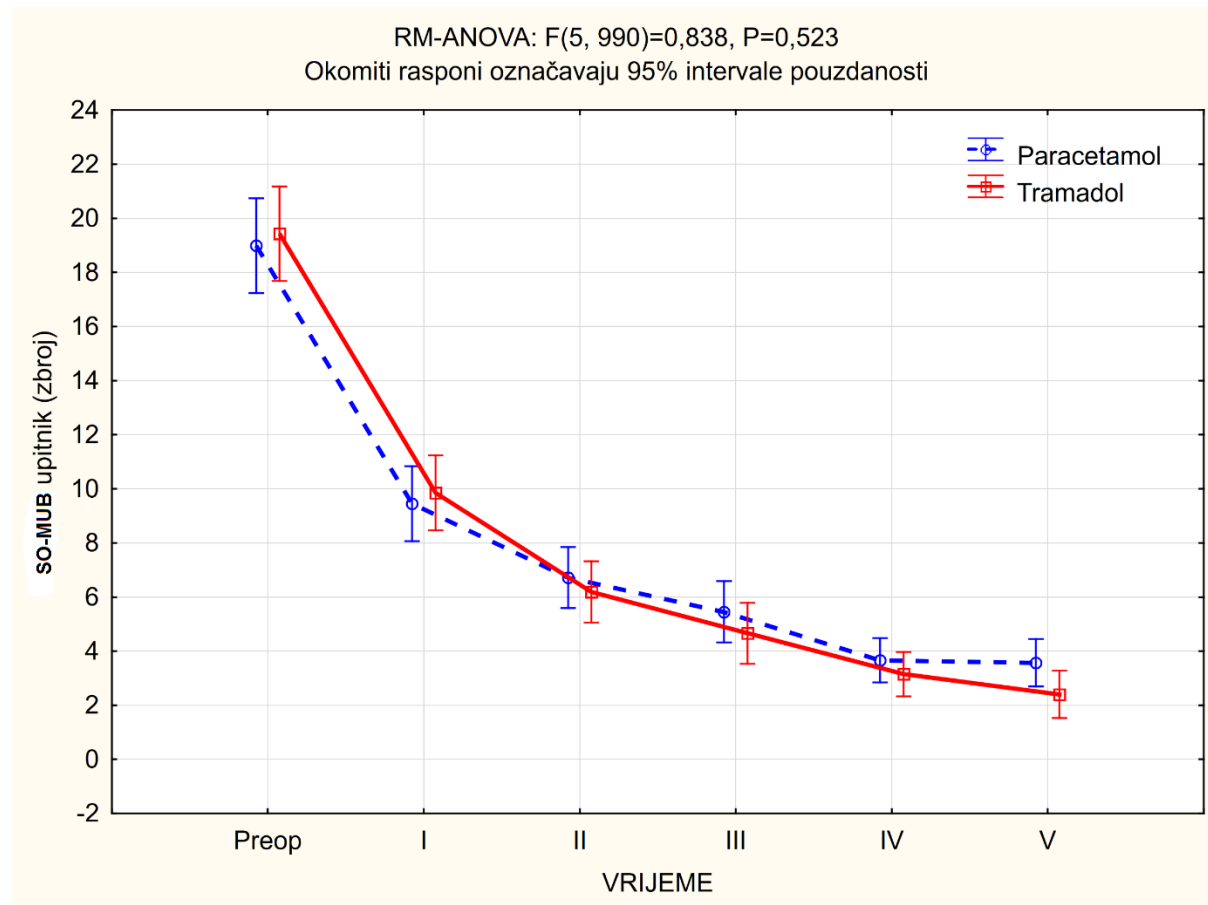
Slika 20. Rezultati analize varijance za ponavljana mjerenja (engl. *repeated measures ANOVA*; RM-ANOVA) obzirom na promatrane skupine i rezultate SO-MUB upitnika



Slika 21. Rezultati analize varijance za ponavljana mjerenja (engl. *repeated measures* ANOVA; RM-ANOVA) obzirom na način primjene terapije i rezultate SO-MUB upitnika



Slika 22. Rezultati analize varijance za ponavljana mjerenja (engl. *repeated measures* ANOVA; RM-ANOVA) obzirom na vrstu terapije i rezultate SO-MUB upitnika



6 RASPRAVA

Križobolja predstavlja jedno od najčešćih bolnih stanja odrasle, radno aktivne populacije te predstavlja ozbiljan socioekonomski problem (7, 8).

U provedenom istraživanju najviše je ispitanika (29%) prosječne dobi između 35 i 45 godina. Hoy i sur. tvrde da je dob jedan od češćih faktora rizika križobolje (317). Da je incidencija najviša u trećem desetljeću života te da ukupna prevalencija raste s dobi do 60. godine života ili 65., a zatim postupno pada, dokazali su Reigo i Hurwitz (318, 319). Kopec navodi da je najviša incidencija križobolje u populaciji između 45. i 64. godine života (320). Waxman i sur. su u svojoj studiji dokazali da se vjerojatnost pojave križobolje značajno povećava s dobi (321).

Frank i sur. navode kako je križobolja najčešći uzrok nemogućnosti obavljanja svakodnevnih aktivnosti u osoba mlađih od 45 godina, te drugi najčešći uzrok, iza artritisa, u osoba dobi između 45 i 65 godina života (322). Da prevalencija križobolje raste s dobi u vidu težih oblika križobolje dokazali su Dionne i sur. (323). Također, studije koje su proveli Jeffries, Grimmer, Bejia, Diepenmaat te Hakala ukazuju da je križobolja vrlo česta i u adolescentskoj životnoj dobi (324-328).

Distribucija po spolu u provedenom istraživanju pokazala je da broj ispitanika muškog spola iznosi 54,5% u odnosu na 45,5% ženskog spola od ukupno 200 ispitanika. U studiji koju su proveli Linton i sur. nije pronađena razlika u prevalenciji križobolje u odnosu na spolove (329). Hoy i sur. su sistematičnim pregledom literature ustanovili da je prevalencija križobolje veća u žena. Matsui i Bressler su u rezultatima svojih studija prikazali višu prevalenciju križobolje u žena starije životne dobi u odnosu na muškarce starije životne dobi (330, 331). Smith i Thomas su istražili i potvrdili da je veća vjerojatnost da žene uzmu bolovanje i koriste usluge zdravstvene skrbi zbog križobolje, te da je vjerojatnije da će razviti kroničnu križobolju (332, 333, 334). Nasuprot navedenim istraživanjima, Burdorf i sur. te Skovron u svojim studijama nisu potvrdili utjecaj spola na pojavu incidenciju i prevalenciju križobolje što je u korelaciji s rezultatom u ovom provedenom istraživanju (335, 336).

U provedenom istraživanju su sudjelovali ispitanici sa zanimanjem koje podrazumijeva umjereno teški rad u 50% slučajeva te teški rad u 30% slučajeva, dok je nezaposlenih bilo 20%.

Matsui je prikazao jasnu povezanost fizički zahtjevnih zanimanja i prevalencije križobolje. Ključni podatak njegove studije ukazuje da je prevalencija križobolje iznosila 39% u fizičkih radnika (engl. *manual workers*) u odnosu na 18,3% u muškaraca čiji je posao sjedilački (330). Hoogendoorn i sur. su sistematičnim preglednim istraživanjem utvrdili da su ručni rad, savijanje, uvijanje i vibracije cijelog tijela rizični čimbenici za pojavu križobolje (337). Loeser takođe ukazuje da su osobe čiji posao zahtijeva podizanje tereta, osobito ponavljano podizanje tereta, izložene povećanom riziku križobolje (338).

Volin u svom članku navodi da se, iako su podaci o profesionalnom riziku u zemljama s niskim prihodima relativno ograničeni, procjenjuje da je 80-90% stanovništva na tim područjima uključeno u „teški posao“ (339). Navedeno ukazuje na značajan utjecaj teškog rada na pojavnost križobolje. U ovom provedenom istraživanju nije bilo statistički značajne razlike među ispitanicima koji rade umjereno težak i težak fizički posao.

Psihosocijalni uvjeti na radnom mjestu su također značajni rizični čimbenici za pojavu križobolje. Hoogendoorn i Linton SJ. su u dva sistematična pregledna članka otkrili da su nezadovoljstvo poslom, monotoni zadatci, loši radni odnosi, nedostatak socijalne podrške na radnom mjestu, zahtjevi i stres povezani s povećanom pojavom križobolje (337, 340). Da je nezadovoljstvo poslom povezano s prijelazom akutne u kroničnu križobolju dokazao je i Van Tulder (341). Houtman i Hurwitz su otkrili i da je niski socioekonomski status također rizični čimbenik za pojavu križobolje (342, 343). Navedeni podatak se može povezati s podatkom od 20% nezaposlenih ispitanika u istraživanju provedenom s ciljem izrade doktorskog rada, obzirom da je upravo nezaposlenost najčešći uzrok niskom socioekonomskom statusu.

Podatak da je najviše ispitanika u istraživanju došlo iz regije 14 (Grad Zagreb) – njih 90 (45,0%) potkrijepljeno je lokacijom ustanove u kojoj je istraživanje provedeno. Klinika za neurokirurgiju Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice se nalazi u Gradu Zagrebu te je iz tog razloga veliki udio ispitanika i iz pripadajuće regije.

Ostatak regionalne preraspodjele ispitanika je uvjetovan nedostatkom djelatnosti neurokirurgije u pripadajućoj regiji ili osobni odabir bolesnika za liječenjem/operativnim zahvatom lumbalne diskektomije u gore navedenoj ustanovi.

Također, značajan je podatak da u istraživanju gotovo 60% ispitanika ima razinu obrazovanja srednje stručne spreme, te 11% osnovnoškolsko obrazovanje. Burdorf., Houtman i Hurwitz su presječnim studijama ustanovili da je niža razina obrazovanja

povezana s pojavom križobolje (335, 342, 343). Dionne je u jednom od svojih istraživanja utvrdio da je niska razina obrazovanja povezana s povećanom prevalencijom križobolje te da je navedena povezanost još jači prediktor trajanja epizode križobolje i slabih ishoda liječenja (344). Toroptosova i sur. su u studiji provedenoj u Rusiji ustanovili da bolesnici s nižom razinom obrazovanja imaju značajno više pritužbi i žalbi na bol u donjem dijelu leđa ($P < 0.05$) (345).

U istraživanju provedenom za izradu doktorskog rada, od ukupnog zbroja ispitanika, njih 82,5% se smatra tjelesno aktivnim. Hoy navodi da je vrlo jasno kako je križbolja iznimno čest zdravstveni problem, a koji većina ljudi doživi tijekom života. Često iz akutne prelazi u kroničnu bol, te utječe na svakodnevno funkcioniranje pojedinca, obitelji, zajednice i poslovnih organizacija (317). Prema podacima iz svjetske literature ljudi koji se bave fizičkom aktivnosti su češće izloženi riziku hernijacije lumbalnog međukralješničnog diska što potvrđuju i rezultati istraživanja koje su proveli Wong i sur. (346).

Istraživanjem se ustanovilo da se od ukupnog broja ispitanika, njih 38% izjasnilo da su pušači. Burdorf, Skovron i Goldberg su osim drugih individualnih karakteristika ustanovili da je pušenje cigareta povezano s pojavom križobolje (335, 336, 347).

Nasuprot tome, Kopec u svojoj studiji ne pronalazi dokaze u povezanosti pušenja cigareta i križobolje, kao ni Croft u poznatoj Manchester Studiji o kratkoročnim fizičkim rizičnim čimbenicima u pojavi novih epizoda križobolje (320, 348). U ovom provedenom istraživanju nije se pronašla poveznica između pušenja i križobolje.

Profesionalne bolesti u ukupnom zbroju svih slučajeva obolijevanja od bolova u leđima u EU imaju prevalenciju 37%. Bolovi u leđima su vodeći uzrok privremene radne nesposobnosti i invalidnosti (12, 13). Liječenje i izravni troškovi liječenja bolova u leđima i drugih koštano-mišićnih poremećaja iznose 40% ukupnih troškova zdravstvene zaštite (12, 14). Postoperativno liječenje boli i dalje predstavlja značajan klinički izazov. Nedavne studije pokazuju da 75% bolesnika proživljava bolnost nakon operacijskog zahvata i da do 30% bolesnika ima iskustvo umjerene do jake postoperativne boli (56-59). Nakon kirurškog zahvata na kralješnici, većina bolesnika prijavljuje umjerenu do jaku bol koja traje najmanje 3 do 4 dana (55, 60, 61). Postoperativni tretman boli važan je dio anesteziološkog i kirurškog zbrinjavanja bolesnika nakon operacijskog zahvata. Postoje razlike između učinkovitosti analgetika ovisno o mjestu boli, vrsti boli te prednostima i nedostacima svake metode upravljanja boli (64). Adekvatno upravljanje boli u postoperativnom razdoblju je dobro povezano s poboljšanim funkcionalnim ishodom, ranim ustajanjem, ranim otpustom iz

bolnice i sprječavanjem razvoja kronične boli (62). Greenberg navodi da mlađi bolesnici s kratkotrajnom simptomatologijom hernije diska (unutar 3 do 6 mjeseci) iskazuju brže i značajnije poboljšanje neuroloških funkcija te nestanak boli. Stariji bolesnici s dugogodišnjim simptomima imaju duži oporavak i dugotrajniju bol nakon lumbalne diskektomije, često i nepotpun oporavak te kroničnu bol (33). U ovom istraživanju, provedenom s ciljem izrade doktorskog rada, nije bilo značajnih razlika u skupinama po dobi, a trajanje preoperativne boli nije ispitivano.

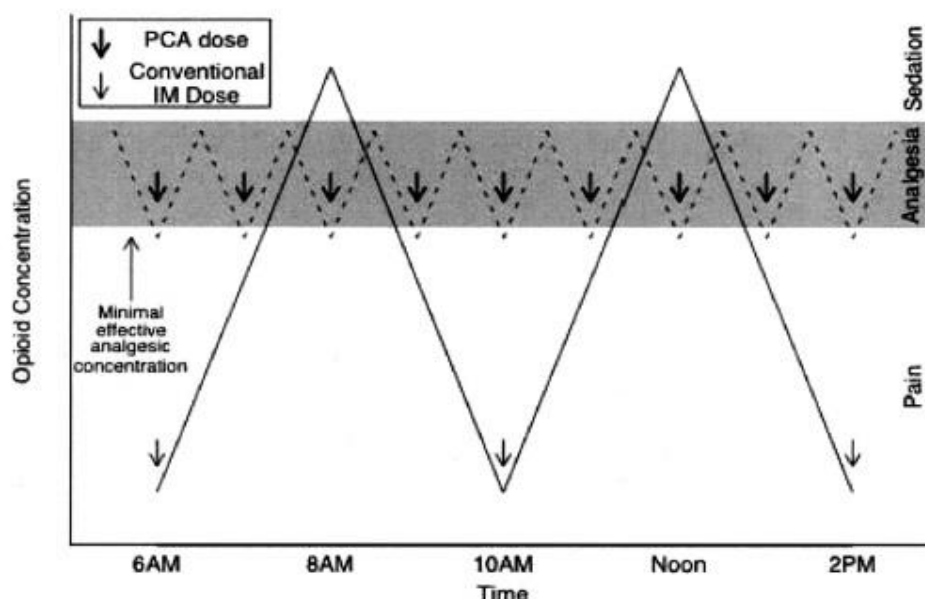
Rezultati SO-MUB upitnika između ispitivanih skupina, promatrani kroz sumarne kategorijske vrijednosti, ukazuju na postojanje neugodne i/ili jake preoperativne boli u svih skupina u iznosu od 86% do 94%. Schiavolin i sur. su opservacijskom longitudinalnom studijom preoperativnih i postoperativnih podataka dokazali da je nemogućnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti i psihološka dobrobit znatno poboljšana nakon operacijskog zahvata na kralješnici. Njihovi rezultati prikazuju kako bolesnici s višim stupnjem nemogućnosti obavljanja svakodnevnih aktivnosti prije operacijskog zahvata na kralješnici imaju bolji klinički ishod nakon zahvata. Smatraju da bi preoperativna nemogućnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti trebala biti prediktor i indikator operacijskih zahvata za kralješnici. (67).

Mjerenjem boli nakon 48 sati od operacijskog zahvata sumarne kategorijske vrijednosti ukazuju na postojanje neugodne i/ili jake postoperativne boli u svih skupina u iznosu od 2% do 16,3% što ukazuje na uspješnost operacijskih zahvata lumbalne diskektomije u liječenju boli uzrokovane ekstruzijom LIV-LV međukralješničnog diska. McGirt i sur. su meta-analizom rezultata ishoda nakon lumbalne diskektomije u vremenskom periodu od 1980. do 2007. u bazi MEDLINE dokazali da trajnu bol ili onesposobljenost nakon operacije lumbalne kralješnice iskusi 1 od 4 bolesnika. Pretraživanje je uključivalo 54 istraživanja s rezultatima ishoda 13 359 bolesnika nakon lumbalne diskektomije (66). Zdeblick navodi da je lumbalna diskektomija vrlo uspješan zahvat s rezultatima od 90% bolesnika koji su izjavili dobar do odličan nestanak boli i manje od 10% bolesnika s recidivom hernijacije, čemu u prilog govori i istraživanje ovog doktorskog rada. Također, navodi da bolesnici nakon lumbalne diskektomije mogu očekivati potpuno uklonjenu radikularnu bol, da je olakšanje bolova u donjem dijelu leđa nešto manje uspješno te da se bolesnici s hernijama na nižim razinama lumbalne kralješnice bolje oporavljaju od bolesnika s lumbalnim hernijama u višim razinama (50). Podatke potkrepljuju rezultati ispitivanja podkategorija SO-MUB upitnika koji ukazuju da u prvom postoperativnom mjerenju boli na dan operacije u skupinama P INTER, P PCA te T INTER, 0% bolesnika izjašnjava nepodnošljivu bol, 2% bolesnika u skupini T PCA

izjašnjava nepodnošljivu bol, a u odnosu na preoperativnu nepodnošljivu bol u skupini P INTER 22%, P PCA 4%, T INTER 22% i T PCA 16%. Navedenim rezultatima u prilog također ide i utjecaj opće anestezije u operacijskom zahvatu pri kojoj je korišten propofol (1,5 - 2,5mg/kg), sufentanil (0,3 mcg/kg) i bolus doze vecuroniuma (0,1 mg/ kg) te sevofluran 50%/50% O₂. Sufentanil je primjenjivan tijekom cijelog operacijskog zahvata, ovisno o bolesnikovim anesteziološkim potrebama. Dolin i sur. su pregledom MEDLINE baze i objavljenih podataka o rezultatima uklanjanja ili smanjenja boli, u 165 izvornih znanstvenih studija - gotovo 20 000 kirurških bolesnika u kojih je primijenjena intramuskularna analgezija, analgezija samostalna kontrola pumpom ili ekstraduralna analgezija, dokazali da ukupna srednja (95% pouzdanosti) vrijednost učestalosti postoperativne umjerene do teške i teške boli iznosi 29,7 (26,4 - 33,0)% i 10,9 (8,4 - 13,4)% (111). Istraživanjem provedenim u Nizozemskoj na 1490 kirurških bolesnika otkrilo se da je, unatoč primjeni protokola kod akutne boli, 41% bolesnika imalo umjerenu ili tešku bol na dan operacije, pri čemu je kod gotovo 15% bolesnika zabilježena prisutnost umjerene do teške boli četvrti postoperativni dan (113). U odnosu na navedenu studiju, u istraživanju provedenom u cilju izrade doktorskog rada na dan operacije su u potkategoriji „osjećam neugodnu bol“ zabilježeni rezultati u skupini P INTER 48%, P PCA 34%, T INTER 28% i T PCA 42%. U zadnjem mjerenju, drugog postoperativnog dana u 19 sati zabilježeni su rezultati potkategorije „osjećam neugodnu bol“ u skupini P INTER 12,2%, P PCA 8% , T INTER 28% i T PCA 0%. Promatrajući usporedbe svih skupina međusobno, značajne razlike u rezultatima SO-MUB upitnika su samo kod upitnika primijenjenih u drugom, trećem i četvrtom mjerenju. U pravilu, vrijednosti procjene boli kod PCA bile su značajno niže u usporedbi s INTER skupinom neovisno o vrsti primljenog analgetika. Te razlike su postajale statistički značajne nakon drugog postoperativnog mjerenja, a najizraženije su bile u tramadolskoj skupini između pojedinih vrsta primjene, gdje su se pokazale niže vrijednosti u T PCA skupini.

Grass navodi da za učinkovitu opioidnu analgeziju moraju biti utvrđena dva preduvjeta: individualizirana titrirana doza kako bi se postigao učinak minimalne koncentracije analgetika (engl. *minimum effective analgesic concentration, MEAC*) u smanjenju boli, te održavanje konstantne koncentracije opioida u plazmi. Smatra da se navedeni preduvjeti ne mogu postići intermitentnom primjenom lijekova te da je primjena samostalna kontrola pumpe farmakološki superiornija u odnosu na intermitentnu primjenu, što je prikazano na Slici 23 (308).

Slika 23. Usporedba dva načina primjene analgezije: intermitentna bolus primjena (primjenjena od strane medicinske sestre) ili primjena putem češćih manjih doza (PCA). Zasjenjeno područje predstavlja ciljanu koncentraciju analgetika. Kod intermitentne primjene zabilježena su česta razdoblja s koncentracijama većim ili manjim od ciljanog dometa, za razliku od PCA primjene u kojoj su koncentracije analgetika ostajale u ciljanom dometu kroz veliki udio (postotak) vremena. Preuređeno po Grass JA te Ferrante i Covino (308).



Nakon titracije, s ciljem postizanja MEAC i uspostavljanja analgezije, bolesnici koriste PCA pumpu za održavanje koncentracije opioida u plazmi unutar ili iznad njihovog individualnog MEAC učinka, odnosno optimalne koncentracije u plazmi. Nasuprot tome, bolesnici koji primaju intermitentne injekcije, imaju značajna razdoblja teške boli s koncentracijom opioida u plazmi manjom od njihovog individualnog MEAC učinka, praćenih razdobljima „prekoračenja“ vrijednosti optimalne koncentracije u plazmi. Navedeno može rezultirati prekomjernom sedacijom, mogućom respiratornom depresijom i neuspjelim umanjenjem boli (308).

Usporedba rezultata ovog istraživanja s navedenim ide u prilog primjeni s amostalna kontrola pumpe u zbrinjavanju postoperativne boli. Naime, rezultati su pokazali da PCA skupina u odnosu na intermitentnu skupinu ima značajno nižu prevalenciju neugodne i/ili jake boli

nakon II, III i IV mjerenja. Pri tome je prevalencija neugodne i/ili jake boli nakon II mjerenja u PCA skupini iznosila 19% u odnosu na INTER skupinu 38%. Nakon III mjerenja u PCA skupini iznosila je 12% u odnosu na INTER skupinu 36%, a nakon IV mjerenja u PCA skupini iznosila je 6% u odnosu na INTER skupinu 26%. Nakon posljednjeg mjerenja razlike nisu značajne (PCA 7%, INTER 15,8%) ali su na graničnoj značajnosti ($P=0,070$). Walder i sur. su sistematičnim pregledom MEDLINE, EMBASE i Cochrane baze analizirali randomizirane studije primjene opioida samostalna kontrola pumpom u odnosu na primjenu opioida intramuskularno, intravenozno i subkutano. Analizirali su podatke iz 32 studije unutar kojih su se 22 studije (1139 bolesnika) odnosile na uporabu morfija, 5 studija (682 bolesnika) na petidin, 3 studije (184 bolesnika) na piritramid, 1 studija (47 bolesnika) na nalbuphin i 1 studija (20) na tramadol. Pregledom navedenih studija ustanovili su da primjena opioida samostalna kontrola pumpom u odnosu na konvencionalne načine primjene, pruža bolji analgetski učinak i smanjuje rizik respiratornih komplikacija te da i bolesnici iskazuju sklonost primjeni samostalna kontrola pumpe (317).

Waltersson i sur. su proveli randomiziranu kliničku studiju s ciljem usporedbe učinka postoperativnog zbrinjavanja boli samostalna kontrola pumpom (PCA) i konvencionalnih načina primjene postoperativne analgezije. Studija je uključivala 54 bolesnika. 27 ih je intravenski samostalna kontrola pumpom primalo analgeziju, a 27 ih je intramuskularnim ili intravenskim injekcijama primalo analgeziju. Varijable koje su ispitali su bolesnikovo iskustvo boli procjenom boli na VAS ljestvici, ukupna količina primijenjenog morfija po broju doza i injekcija. Istraživanje je provedeno kroz četiri postoperativna dana. U rezultatima istraživanja PCA skupina je izvijestila o značajno nižoj razini boli od skupine u kojoj su primijenjeni konvencionalni načini primjene analgezije, ali su tijekom prvih 24 sata primili značajno više doza morfija. PCA skupina je također izvijestila kako je u većoj mjeri doživjela kontrolu postoperativne boli u odnosu na drugu skupinu. Na osnovu rezultata studije koju su proveli, odlučili su se za promjenu načina primjene postoperativne analgezije na klinici gdje je istraživanje provedeno, od konvencionalnih metoda primjene u primjenu analgezije samostalna kontrola pumpom (349).

Chang je randomiziranom studijom usporedio učinak i financijsku isplativost intravenske analgezije samostalna kontrola pumpom u odnosu na intermitentnu intramuskularnu primjenu morfija u prva 24 sata nakon elektivnog ginekološkog operacijskog zahvata. Bolesnice su procjenjivale bol na VAS skali prilikom odmora i dubokog disanja ili kašljanja, sedam puta kroz prva 24 postoperativna sata. Trošak za oba načina zbrinjavanja postoperativne boli je uključivao trošak opreme, lijekova i utrošeno vrijeme medicinske sestre. Ukupno 125 žena je

sudjelovalo u studiji. Visina razine boli tijekom 24 sata u grupi samostalna kontrola pumpe je bila značajno manja u odnosu na grupu intermitente intramuskularne primjene ($P < 0.001$). Žene iz grupe samostalna kontrola pumpe su izrazile značajno veće zadovoljstvo načinom smanjenja postoperativne boli u odnosu na drugu grupu ispitanica ($P < 0.001$). Ukupni trošak opreme je bio značajno veći u PCA grupi. Zaključak studije je da je PCA način primjene analgezije skuplji, ali učinkovitiji u odnosu na intermitentnu primjenu analgezije, a nakon laparoskopskih ginekoloških operacijskih zahvata (350).

McNicol i sur. su proveli sistematični pregled Cochrane baze s ciljem procjene učinka i sigurnosti analgezije primijenjene samostalna kontrola pumpom u odnosu na intermitentnu analgeziju u postoperativnom periodu. Pregledom su uključili 48 studija s ukupno 1726 ispitanika u grupi samostalna kontrola pumpe i 1687 ispitanika u kontrolnoj grupi. Kao primarni ishod pregleda Cochrane baze, ispitanici u PCA grupi su imali niži intenzitet boli na VAS ljestvici u odnosu na drugu grupu ispitanika, tijekom većine vremena. Unutar sekundarnih ishoda pregleda baze, istaknuli su da su ispitanici više zadovoljni s primjenom samostalna kontrola pumpe (81% u odnosu na 61%, $P=0.002$). U PCA grupi ispitanika su ustanovili veću incidenciju svrbeža (15% u odnosu na 8%, $P=0.01$) te sličnih popratnih pojava kao i u drugoj grupi ispitanika. Autori su zaključili da je primjena PCA uspješna alternativa primjene analgezije intermitentnoj primjeni analgezije u postoperativnom periodu (351).

Nemati je u svojoj studiji usporedio dvije metode kontrole boli; uporabom samostalna kontrola pumpe u odnosu na injekcije primljene od strane medicinske sestre. U kliničkom istraživanju je sudjelovalo 70 bolesnika u kojih je učinjen otvoreni kardiokirurški zahvat na srcu. Bolesnici su randomizirano podijeljeni u dvije grupe po 35 bolesnika: PCA grupa i INTER grupa. Bol je mjerena VAS ljestvicom. Mjeren je i sedacijski stupanj, količina popratnih pojava, saturacija kisika u arterijskoj skrbi, dužina trajanja ventilacije na respiratoru te zadovoljstvo bolesnika. Istraživanjem nije pronađena razlika u pojavi popratnih pojava, kao ni u dužini trajanja ventilacije na respiratoru kao ni u saturaciji kisika. Statistički značajna razlika je bila zamijećena u odnosu na zadovoljstvo bolesnika, s obzirom na bolju kontrolu boli u PCA grupi (352).

Taylor navodi da većina bolesnika u kojih se primjenjuje analgezija samostalna kontrola pumpom izvješćuju bolje zadovoljstvo u odnosu na bolesnike u kojih su primijenjeni konvencionalni načini primjene analgezije. Nekoliko je čimbenika koji doprinose boljem zadovoljstvu bolesnika u kojih se primjenjuje PCA: bolja kontrola u zbrinjavanju boli,

postizanje adekvatnog smanjenja boli i osjećaj sigurnosti prilikom uporabe samostalna kontrola pumpe. Unatoč određenim sigurnosnim razmatranjima o uporabi samostalna kontrola pumpe, prednost je u pružanju kvalitetnog zbrinjavanja boli (353). Primjena PCA je gotovo u potpunosti sigurna, s 0,25% incidencijom greške, prvenstveno u slučajevima nepoštivanja protokola primjene (354). Pružanjem mogućnosti bolesnicima da sami primjenjuju analgeziju, pokazuje se korisnim i u organizaciji rada medicinskih sestara na odjelima. Često, medicinske sestre brinu za 6 do 8 bolesnika u smjeni. Imajući pri tome bolesnike koji zahtijevaju analgeziju svakih sat vremena, moguća su kašnjenja u primjeni analgetika što može rezultirati nekontroliranom boli. Uporaba PCA u takvim uvjetima olakšava neposrednu primjenu analgezije. Bolesnici u kojih se koristi samostalna kontrola pumpa, a prebačeni su iz intenzivnih i postintenzivnih jedinica na opće bolničke odjele izražavaju značajno bolju kontrolu boli i zadovoljstvo u odnosu na bolesnike u kojih se primjenjuju konvencionalne intermitentne metode primjene analgezije (353).

Lehman analizom literature potkrjepljuje već navedene prednosti PCA, te navodi kako je samostalna kontrola pumpa jedna od najvažnijih prekretnica u zbrinjavanju boli. Autor vjeruje da je PCA princip – što trebaš to dobiješ (engl. „WYNIWYG“: *what you need is what you get*) najvažniji aspekt strategije uporabe samostalna kontrola pumpe, više ili manje ovisnoj o vrsti lijeka ili uređaja (355).

Mann i sur. navode kako bez obzira na vrstu lijeka koji se koristi, općeniti uspjeh PCA tehnike počiva na stručnosti medicinskih sestara i liječnika te edukaciji bolesnika o uporabi iste. Zato je od iznimne važnosti i pravilna preoperativna selekcija bolesnika koja isključuje bolesnike s kognitivnim disfunkcijama ili invaliditetom. Također upućuju na potrebu ekspanzije uporabe samostalna kontrola pumpi i slijedom toga neophodnog unapređenja u zbrinjavanju postoperativne boli (356).

Rezultati SO-MUB upitnika između načina primjene terapije za svako vremensko razdoblje promatrani kroz sumarne kategorijske vrijednosti pokazuju P vrijednosti Fisherovog egzaktnog testa nakon drugog mjerenja 0,005, te nakon trećeg i četvrtog mjerenja <0,001.

U istraživanju provedenom za izradu doktorskog rada korištena je doza paracetamola od 6000 mg primijenjenog intermitentno i putem samostalna kontrola pumpe, uz potpisani informirani pristanak bolesnika. U prilog navedenoj dozi su rezultati studije koju su proveli Gregoire i suradnici te dokazali kako veća analgetska doza može znatno smanjiti bol u postoperativnom razdoblju, odnosno kada je bol najjača. U svojoj studiji istražili su

mogućnost primjene intravenskog paracetamola u dozi većoj od preporučenih 4g/24 sata u obliku primjene infuzija od 1g. Smatrali su da je primjena više inicijalne analgetske doze potrebna u neposrednom postoperativnom periodu kada je bol u bolesnika maksimalna. Cilj studije je bio u zdravih ispitanika odrediti sigurnost i farmakokinetiku intravenskog paracetamola počevši s primjenom doze od 2 g, te 1 g svakih sljedećih 6 sati, odnosno 5 g u 24 sata. Farmakokinetički profil paracetamola procijenjen je u 26 ispitanika nakon navedenog protokola primjene. Hepatotoksičnost je procijenjena 72 sata nakon inicijalne doze 2g. Nakon 15 minuta od intravenske primjene paracetamola, koncentracija u plazmi je iznosila od $67.9 \pm 21.8 \mu\text{g/ml}$ (C_{max} nakon isteka infuzije) do $6.2 \pm 2.3 \mu\text{g/ml}$ (C_{min} prije primjene sljedeće infuzije). C_{max} u nijednog ispitanika nije bio u granici toksičnosti. Nakon ponovljenih infuzija od 1 g, koncentracije u plazmi su bile približno 35% niže u odnosu na koncentracije plazme mjerene nakon primijenjenih 2 g, pokazujući pri tome odsutnost akumuliranja. Tijekom studije nisu zabilježene kliničke popratne pojave povezane s primjenom paracetamola. Također nisu zabilježene klinički relevantne promjene u laboratorijskim parametrima, uključujući biokemijske znakove hepatotoksičnosti. Nakon intravenske primjene inicijalnih 2 g paracetamola, 5 g unutar 24 sata, farmakokinetika paracetamola je ostala nepromijenjena, s koncentracijama daleko ispod toksičnog praga. Zaključno, navedeni rezultati dokazuju sigurnu primjenu inicijalnih 2 g intravenskog paracetamola, s nastavkom terapije triju intravenskih primjena 1g infuzija tijekom 24 sata (188).

Piguet je randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom studijom na 11 zdravih dobrovoljaca procijenio analgetski učinak intravenskog paracetamola u dozama od 0,5 g, 1 g i 2 g. Antinociceptivni efekt je procjenjivan 8 sati mjerenjem nociceptivne promjene praga (R-III) uzrokovane selektivnim transkutanim stimulacijama. Nakon primjene 0,5 g paracetamola, R-III se povećao na maksimum srednje vrijednosti od 23% iznad osnovnih vrijednosti, nakon primjene 1g paracetamola na 28%, nakon 2 g na 40%. $AUC_{0-8\text{sati}}$ analgetskog učinka i $AUC_{0-8\text{sati}}$ koncentracije u plazmi su usko povezani i uvjetovani primijenjenom dozom paracetamola. Studijom je dokazano da intravenski paracetamol vrši dozom uvjetovani centralni antinociceptivni efekt (178).

U istraživanju provedenom s ciljem izrade doktorskog rada paracetamol je pokazao dobru analgetsku učinkovitost. U odnosu na preoperativno mjerenje boli gdje je 92% bolesnika izrazilo „neugodna i/ili jaka bol“, nakon I postoperativnog mjerenja u istoj potkategoriji se izjasnilo njih 48%, nakon II mjerenja 30%, nakon III mjerenja 24%, nakon IV mjerenja 16% te nakon V mjerenja 14,1%. Paracetamol primijenjen intermitentno kroz sva vremenska

razdoblja je pokazao inferiorniju analgetsku učinkovitost u odnosu na paracetamol primijenjen samostalnom kontrolom pumpom. Nakon prvog mjerenja u potkategoriji „osjećam neugodnu bol“ izjasnilo se 48% bolesnika iz skupine P INTER u odnosu na 34% bolesnika iz skupine P PCA. Nakon drugog mjerenja odnos P INTER:P PCA je iznosio 30%:20% u istoj potkategoriji, nakon trećeg mjerenja 28% : 12%, nakon četvrtog 16% : 10% te nakon V mjerenja 12,2% : 8%.

Macario i sur. su sistematskim pregledom MEDLINE i Cochrane baze prospektivnih, randomiziranih studija objavljenih u vremenskom periodu od 2005. do 2010. procijenili analgetski učinak primjene intravenskog paracetamola u odnosu na postoperativnu bol u odraslih bolesnika. Pregled je obuhvatio 22 studije iz 9 zemalja s ukupnim brojem od 1464 ispitanika. Srednja vrijednost uzroka ispitanika iznosila je 54, a srednja vrijednost trajanja procjene analgetskog učinka iznosila je jedan dan. Studijama je uspoređen učinak paracetamola u odnosu na aktivne agense te paracetamol u odnosu na placebo. U 7 od 8 studija usporedbe paracetamola s aktivnim agensima (parecoxib, metamizol, ibuprofen) intravenski paracetamol je pokazao sličan analgetski učinak. 12 od 14 studija dokazalo je da intravenski primijenjen paracetamol pruža bolju analgeziju. 10 od 14 studija u rezultatima je prikazalo manju potražnju opioida tijekom primjene paracetamola. Prikazani podatci dokazuju kako je intravenski paracetamol učinkovit analgetik nakon kirurških operacijskih zahvata (171).

U prilog dobivenim rezultatima ovog istraživanja ide i studija kojom su Korkmaz i sur. određivali najpovoljniju analgeziju boli nakon operacijskog zahvata na lumbalnom međukralješničnom disku. U prospektivnoj, placebo kontroliranoj, randomiziranoj, dvostruko slijepoj studiji uspoređivali su učinak intravenski primijenjenog metamizola, paracetamola i lornoxicama. 80 bolesnika u četiri grupe s ASA I-II klasifikacijom primalo je morfij i dodatno metamizol od 1g ili paracetamol od 1g ili lornoxicam od 8 mg ili izotoničnu otopinu 0,9% (placebo) kroz 24 sata nakon operacijskog zahvata. Primarni cilj je bila procjena boli nakon 24 sata uporabom VAS ljestvice. Sekundarni cilj je bila procjena potrošnje morfija i pojava popratnih pojava. Kroz 24-satni period, bol je smanjena u grupi bolesnika koji su primili metamizol i paracetamol. U grupi koja je primila lornoxicam bol nije bila smanjena u odnosu na kontrolnu placebo grupu. Ukupna potrošnja morfija i pojava popratnih pojava se u 24 sata unutar grupa nije značajno razlikovala među grupama. Zaključno su naveli kako primjena metamizola ili paracetamola, u odnosu na primjenu lornoxicama, pruža učinkovitu analgeziju nakon operacijskog zahvata na lumbalnom međukralješničnom disku (174).

Iako su opioidni analgetici i dalje najčešće korišteni lijekovi za smanjenje i uklanjanje postoperativne boli, Toygar, Fletcher i Cakan su naglasili uporabu intravenskog paracetamola za liječenje postoperativne boli i sveukupno povećanje zadovoljstva bolesnika nakon lumbalne diskektomije (175, 176, 196).

Sinatra i suradnici su utvrdili učinkovitost intravenskog paracetamola kod ortopedskih operativnih zahvata, s boljim rezultatima u odnosu na primjenu tramadola u ranoj postoperativnoj analgeziji. Studijom su dokazali kako intravenozno primijenjen paracetamol kod bolesnika s umjerenom ili jakom boli nakon operativnog zahvata osigurava brzu i djelotvornu analgeziju. Također, intravenski primijenjen paracetamol značajno smanjuje potrošnju morfija tijekom 24 satnog razdoblja, te je njegova sigurnost dokazana i u kliničkim i laboratorijskim uvjetima. Unatoč učinkovitoj kontroli postoperativne boli opioidnim analgeticima, paracetamol se može razmotriti kao samostalni analgetik namijenjen postoperativnom liječenju boli nakon operativnog zahvata lumbalnog diska (191).

Dokazano je da tramadol pruža učinkovitu analgeziju nakon intramuskularne i intravenske primjene za liječenje postoperativne boli. Iako se ne preporuča kao dodatak općoj anesteziji zbog nedovoljne sedativne aktivnosti, tramadol je uspješan u liječenju postoperativne boli (150).

Tramadol je u istraživanju provedenom s ciljem izrade doktorskog rada pokazao dobru analgetsku učinkovitost. U odnosu na preoperativno mjerenje boli gdje je 90% bolesnika izrazilo „neugodna i/ili jaka bol“, nakon I postoperativnog mjerenja u istoj potkategoriji se izjasnilo njih 52%, nakon II mjerenja 27%, nakon III mjerenja 24%, nakon IV mjerenja 16% te nakon V mjerenja 8,3%. Tramadol primijenjen intermitentno nakon prvog postoperativnog mjerenja pokazao je superiorniju analgetsku učinkovitost u odnosu na tramadol primijenjen samostalna kontrola pumpom. Nakon prvog postoperativnog mjerenja u potkategoriji „osjećam neugodnu bol“ izjasnilo se 28% bolesnika iz skupine T INTER u odnosu na 42% bolesnika iz skupine T PCA. Nakon drugog mjerenja odnos T INTER:T PCA je iznosio 30% : 16% u istoj potkategoriji, nakon trećeg mjerenja 36% : 8%, nakon četvrtog 28% : 0% te nakon V mjerenja 15,2% : 0%. Razlika rezultata T INTER nakon prvog postoperativnog mjerenja u odnosu na rezultate nakon II, III, IV i V mjerenja u korist T PCA je postizanje konstantne koncentracije tramadola u plazmi te održavanje analgetskog učinka. Doziranje treba prilagoditi intenzitetu boli i osjetljivosti pojedinog bolesnika. Potrebno je odrediti i primijeniti najmanju učinkovitu dozu koja otklanja bol. Uobičajena početna doza je 100 mg 2 puta dnevno, ukoliko se intenzitet boli ne smanjuje, dnevnu dozu je potrebno povećati na

150 mg/200 mg 2 puta dnevno, sveukupno do maksimalne dnevne doze od 400 mg, nekad do 600 mg. Ako se primjenjuje intramuskularno ili intravenski, preporučena doza je 50 do 100 mg, 4 do 6 puta dnevno (232). U ovom istraživanju je korištena maksimalna doza tramadola 600 mg/24 sata.

Istraživanja relevantna za izradu disertacije uključuju studiju koju su proveli Grond i suradnici, a koja prikazuje da tramadol u eksperimentalnim i kliničkim ispitivanjima pokazuje dobru analgetičku učinkovitost i potentnost usporedivu s kodeinom (252).

Vickers i Paravicini su multicentričnom studijom dokazali da je u akutnoj postoperativnoj boli djelotvornost tramadola slična onoj morfija te da je dugotrajna primjena tramadola kod bolesnika s onkogenom, neurogenom ili simpatogenom boli jednako učinkovita kao i primjena morfija, te znatno bolje djeluje od amitriptilina ili karbamazepina (257).

Moore i McQuay su metanalizom 3453 bolesnika u 18 placebo kontroliranih studija potvrdili sigurnost i učinkovitost tramadola ovisno o dozi u liječenju umjerene do teške zubne ili postoperativne boli (258). Učinkovitost tramadola u ovoj studiji dokazana je rezultatom SO-MUB upitnika nakon prvog postoperativnog mjerenja gdje se 48% ispitanika izjasnilo da „ne osjeća bol ili slaba bol“, nakon drugog mjerenja u istoj potkategoriji se izjasnilo njih 73%, nakon trećeg mjerenja 76%, nakon četvrtog mjerenja 84% te nakon petog mjerenja 91,7%.

Houmes je proveo dvostruko slijepu studiju o učinkovitosti i sigurnosti tramadola u odnosu na morfij za umjerenu i tešku postoperativnu bol s posebnim osvrtom na respiratornu depresiju. Rezultati studije pokazali su kako su oba lijeka pružila prihvatljivu analgeziju, te da nije bilo klinički značajnih štetnih događaja. U dokazivanju klinički relevantne respiratorne depresije povezane s uporabom tramadola, istaknuo je njegovu sigurnost u postoperativnom ublažavanju boli (260).

Akali i suradnici uspoređivali su djelovanje paracetamola, tramadola i lornoksikama u ekstrakorporalnoj litotripsiji, te su pronašli sličnosti između sva tri lijeka (312).

Shahid je proveo istraživanje s ciljem razjašnjenja djelovanja intravenskog paracetamola i intravenskog tramadola u smanjenju postoperativne boli promatranjem njihova učinka na hemodinamsku stabilnost i pojavu popratnih pojava. Studijom na 60 ispitanika podijeljenih u dvije grupe nakon laparatomije zaključio je da je intravenski paracetamol sigurnija alternativa tramadolu u odnosu na broj popratnih pojava (150).

U ovom istraživanju Fisherov egzaktni test ne pokazuje statistički značajnu razliku između primijenjenih vrsta analgetika.

Najznačajniji podatak provedenog istraživanja je da nema značajnih razlika obzirom na vrstu primijenjenih analgetika (paracetamol vs. tramadol) te se može tvrditi da su značajne razlike iz prethodno navedenih podataka zapravo posljedica načina primjene tih analgetika (PCA metoda).

Provedeno istraživanje ograničeno je početkom procjene boli na dan operacijskog zahvata. Procjena boli je svim bolesnicima učinjena u 19 sati, bez obzira na različito vrijeme završetka operacijskog zahvata. U prilog ide činjenica da su svi bolesnici bili operirani unutar redovnog operacijskog programa, odnosno da je zahvat učinjen najkasnije do 15 sati.

Također, istraživanje je ograničeno isključenim prikupljanjem podataka o pojavi popratnih pojava korištene terapije. Bolesnicima koji su osjećali mučninu, prema pisanoj odredbi anesteziologa, primijenjen je metoclopramidum (Reglan®) intravenozno 3 x 10 mg/24 sata, bolesnicima koji su osjećali mučninu i povraćali primijenjen je tietilperazin (Torecan®) intravenozno 2 x 6,5 mg/24 sata. U slučaju ponovljenih popratnih pojava nakon navedene primijenjene terapije, bolesnike se isključilo iz istraživačkog procesa. Nije bilo slučajeva pogrešne primjene PCA od strane bolesnika niti komplikacija vezanih za isto.

White, Apfelbaum i Benhamou su u nedavnim istraživanjima provedenim u Sjedinjenim Američkim Državama i Europi istakli nedovoljnu kvalitetu postoperativnog liječenja boli te potrebu za daljnjim poboljšanjima (58, 108, 110). Huang i sur. su pretraživanjem MedLine i CINAHL baza, a uporabom ključnih riječi „postoperativna bol“, „postkirurška bol“, „ishodi boli“, „upitnik“, „praktične smjernice“, zaključili da dosadašnji standardi prakse postoperativnog zbrinjavanja boli imaju minimalni utjecaj na smanjenje broja izjava bolesnika o boli. Učestalost umjerene do teške boli nakon kardiokirurških, abdominalnih i ortopedskih operacijskih zahvata je od 25% do 50%, a učestalost umjerene boli nakon ambulantnih postupaka 25%. Zaključili su kako je unatoč napretku razvoja medicine, farmacije i tehnologije, učestalost postoperativne boli i dalje visoka (357).

Stasiowska navodi više uzroka neadekvatnog zbrinjavanja postoperativne boli. Unatoč protokolima i smjericama za postoperativnu analgeziju nakon određenih kirurških zahvata, nedostatak pridržavanja istih često vodi neadekvatnom zbrinjavanju postoperativne boli.

Vrsta kirurškog zahvata je značajan čimbenik. U ostale čimbenike ubraja prediktore poput iznimno mlade ili iznimno stare životne dobi, ženski spol, komorbiditete te anksioznost i pretilost. Također kao uzrok neadekvatnog zbrinjavanja postoperativne boli navodi nedostatak edukacije o boli, te nedovoljnu iskorištenost učinkovitih analgetika i načina primjene. Kao jedan od važnijih uzroka ističe i nedovoljnu primjenu procjene boli od strane medicinskih sestara i liječnika. Preporuka Američkog društva anesteziologa je da zdravstveni djelatnici trebaju osigurati da se standardizirani mjerni alati koriste u perioperativnim okolnostima (358).

Rawal navodi kako postoperativnu bol već desetljećima ne zbrinjavamo dovoljno dobro te da brojna istraživanja idu tome u prilog. Smatra kako su trenutne smjernice za zbrinjavanje postoperativne boli općenito „jedna za sve“ (engl. „*one size fits all*“), a utvrđeno je da se karakteristike boli kao što su tip, lokacija, intenzitet i trajanje značajno razlikuju nakon različitih kirurških zahvata. Preporuke zbrinjavanja boli specifične za određene kirurške zahvate su znanstveno dokazane, te uzimaju u obzir anesteziološke i kirurške tehnike, kliničke rutine te aspekte rizika i koristi. Ukazuje se potreba za nadogradnjom kompetencija kirurških medicinskih sestara i suradnjom s kirurzima u cilju provođenja poboljšanog postoperativnog oporavka. Neadekvatno zbrinuta postoperativna bol može odgoditi otpust bolesnika iz bolnice, produžiti njegov oporavak te rezultirati bolesnikovom nemogućnošću sudjelovanja u programima rehabilitacije što zajednički rezultira lošim ishodom. Nedavni napreci se temelje u boljem razumijevanju mehanizama boli, fiziologije i farmakologije, objavljivanju smjernica, uspostavljanju bolničkih servisa za upravljanje akutnom boli, inicijativama poput one da je bol peti vitalni znak te dostupnosti novih lijekova i uređaja. Međutim, svi navedeni napreci nisu doveli do značajnih poboljšanja u zbrinjavanju postoperativne boli te neadekvatno zbrinuta postoperativna bol i dalje ostaje značajan problem diljem svijeta. Tome u prilog govori i činjenica da su istraživanja provedena u Sjedinjenim Američkim Državama tijekom 1993., 2003. i 2012. godine ukazala da je pojavnost postoperativne boli česta i da isto tako često biva loše liječena te da distribucija i kvaliteta percipirane postoperativne boli u kirurških bolesnika uvelike ostaje nepromijenjena (359).

Unatoč već četrdeset godišnjoj primjeni PCA diljem svijeta, u Republici Hrvatskoj ne postoje studije koje govore o uporabi PCA u zdravstvenim ustanovama.

Temeljem prikazanih rezultata, usporedbom i analizom već provedenih istraživanja, smatram da bi se trebala razmotriti primjena samostalna kontrola pumpi kao standardne metode u postoperativnom zbrinjavanju boli.

7 ZAKLJUČAK

Prospektivno, randomizirano kliničko istraživanje s ciljem izrade doktorskog rada „Procjena analgezije opioidima i neopioidima intermitentnom primjenom i samostalna kontrola pumpom nakon lumbalne diskektomije“ provedeno je na Klinici za neurokirurgiju KBC Sestre milosrdnice u vremenskom periodu od svibnja 2016. godine do srpnja 2017. godine.

Ciljevi rada bili su odrediti djelotvornost dvaju analgetika primijenjenih na različiti način te usporedbama doći do najdjelotvornijeg načina analgezije nakon lumbalne diskektomije. U istraživanju je sudjelovalo 200 bolesnika raspoređenih u četiri skupine po 50 bolesnika metodom slučajnog odabira provedenog statističkim programom randomizacije. Nakon pristanka na sudjelovanje u istraživanju, ispunjenog informiranog pristanka, a prije operativnog zahvata lumbalne diskektomije, bolesnici su educirani usmenim uputama i pisanim materijalima o primjeni paracetamola i tramadola intermitentnim načinom i samostalna kontrola pumpom. Postoperativna bol je procjenjivana u jednakim vremenskim intervalima kroz 48 sati putem skraćene verzije McGill upitnika za procjenu boli, na hrvatskom jeziku.

Istraživanjem je dokazano da je način primjene analgezije samostalna kontrola pumpom učinkovitiji u odnosu na intermitentnu primjenu analgezije nakon lumbalne diskektomije. Navedeni rezultat je potvrđen u grupi bolesnika u kojih je paracetamol primijenjen samostalna kontrola pumpom gdje su bolesnici izvijestili o manjoj boli u odnosu na grupu u kojih je paracetamol primijenjen intermitentno. Također, u grupi bolesnika u kojih je tramadol primijenjen samostalna kontrola pumpom, bolesnici su izvijestili o manjoj boli u odnosu na grupu u kojih je tramadol primijenjen intermitentno. Usporedbom vrste primijenjenih lijekova nisu nađene statistički značajne razlike.

Znanstveni doprinos ovog istraživanja je pronađena statistički značajna razlika u postizanju analgezije nakon lumbalne diskektomije primjenom samostalna kontrola pumpom u odnosu na intermitentnu primjenu. U dostupnoj pregledanoj svjetskoj literaturi ispitivana usporedba analgezije paracetamolom i tramadolom intermitentnom primjenom i samostalna kontrola pumpom nakon lumbalne diskektomije nije opisana. Na temelju dobivenih rezultata može se zaključiti da će primjena analgezije samostalna kontrola pumpom značajno pridonijeti ublažavanju postoperativne boli bolesnika, te se preporuča uvođenje samostalna kontrola pumpe kao standarda u cilju postizanja učinkovitije analgezije bez obzira na primijenjeni analgetik.

8 SAŽETAK

Križobolja je jedno od najčešćih bolnih stanja odrasle, radno aktivne populacije te predstavlja ozbiljan socioekonomski problem. Diskektomija hernije lumbalnog međukralješničnog diska je zlatni standard u liječenju simptomatske hernije diska. Unatoč napretku razvoja medicine, farmakologije i tehnologije, učestalost postoperativne boli je i dalje visoka. U izradi doktorskog rada postavljena je hipoteza da se uporabom analgezije derivatima opioida putem samostalna kontrola pumpe učinkovitije smanjuje bol u usporedbi s uporabom intermitentne analgezije derivatima opioida i neopioidne analgezije nakon lumbalne diskektomije. Ciljevi rada bili su odrediti djelotvornost dvaju analgetika primijenjenih na različiti način te usporedbama doći do najdjelotvornijeg načina analgezije nakon lumbalne diskektomije. U istraživanju je sudjelovalo 200 bolesnika Klinike za neurokirurgiju Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice, u vremenskom periodu od svibnja 2016. do srpnja 2017. Znanstveni doprinos prospektivnog, randomiziranog kliničkog istraživanja je pronađena statistički značajna razlika u postizanju analgezije nakon lumbalne diskektomije primjenom samostalna kontrola pumpe u odnosu na intermitentnu primjenu nakon lumbalne diskektomije. Usporedbom vrste primijenjenih lijekova nisu nađene statistički značajne razlike. Na temelju dobivenih rezultata može se zaključiti da će primjena analgezije samostalna kontrola pumpom značajno pridonijeti ublažavanju postoperativne boli bolesnika, te se preporuča uvođenje samostalna kontrola pumpe kao standarda u cilju postizanja učinkovitije analgezije bez obzira na primijenjeni analgetik.

9 ABSTRACT

Opioid and nonopioid analgesia assessment through intermittent application and patient controlled analgesia pump after lumbar discectomy

Biljana Kurtović, 2017.

Low back pain is one of the leading cause of disability in an adult, working-active population representing a serious socioeconomic problem. Lumbar discectomy is the gold standard in symptomatic herniated disk treatment. Despite the advances in medicine, pharmacology and technology, postoperative pain frequency is still high. Hypothesis of this dissertation is that opioid analgesia delivered by patient controlled pump is more effective in pain reduction compared to opioid intermittent analgesia and nonopioid analgesia after lumbar discectomy. The objectives were to determine the efficacy of two analgesics applied in different ways comparing the most effective method of analgesia. The study included 200 patients treated at the Department of Neurosurgery Sestre milosrdnice Clinical Hospital Center, during 14 months period. The scientific contribution of prospective, randomized clinical study is statistically significant difference of achieving analgesia after lumbar discectomy by patient controlled pump versus intermittent analgesia. No statistically significant differences were found by comparing types of used drugs. Based on the results obtained, it can be concluded that analgesia delivered by patient controlled pump will significantly contribute to postoperative pain reduction. Therefore it could be recommended introducing patient controlled pump as a standard in order to achieve more effective analgesia regardless of applied analgesic.

10 LITERATURA

1. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 1965;50(3699):971-9.
2. Kreitler S. *The handbook of chronic pain*. New York: Nova Biomedical Books; 2007.
3. Debono, DJ, Hoeksema, LJ, Hobbs, RD. Caring for Patients with Chronic Pain: Pearls and Pitfalls. *J Am Osteopath Assoc*. 2013;113(8):620–627.
4. Turk D, Dworkin H. What should be the core outcomes in chronic pain clinical trials? *Arthritis Res Ther*. 2004;6(4):151–4.
5. Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM, Rosseland LA, Romundstad L, Hals EK, i sur. Assessment of pain. *Br J Anaesth*. 2008;101(1):17-24.
6. Kurtović B. *Zdravstvena njega neurokirurških bolesnika*. Zagreb: Hrvatska komora medicinskih sestara; 2013.
7. Gnjidić Z. *Epidemiologija, rizični čimbenici i tijek križobolje*. Zagreb: Zbornik sažetaka. Simpozij Smjernice za dijagnostiku, konzervativno i invazivno/ operacijsko liječenje križobolje; 2011.
8. Freburger JK, Holmes GM, Agans RP, i sur. The rising prevalence of chronic low back pain. *Arch Intern Med*. 2009;169(3):251-8.
9. Chen H, Liang L, Wang J, Cao P, Shi C, Yuan W. Lumbar Discectomy for Lumbar Disc Herniation. *Orthopaedic Surgery Volume 6, Issue 2, Version of Record online: 29 May 2014*. Pristupljeno 04.kolovoza 2017.
10. Krismer M, van Tulder M. Low Back Pain Group of the Bone and Joint Health Strategies for Europe Project. Strategies for prevention and management of musculoskeletal conditions. Low back pain (non-specific). *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007;21:77–91.
11. Luoma K, Riihimäki H, Luukkonen R, Raininko R, Viikari-Juntura E, Lamminen A. Low back pain in relation to lumbar disc degeneration. *Spine*. 2000;25:487–492.
12. Pranjić N, Maleš Bilić LJ. Lumbalni bolni sindrom u novom radnom okružju u eri nove ekonomije: profesionalni čimbenici rizika. *Acta Med Croatica*. 2015;69:49-58.
13. Kuijjer PP, Verbeek JH, Visser B, i sur. An evidence based multidisciplinary practice guideline to reduce the workload due to lifting for preventing work- related low back pain. *Ann Occup Environ Med*. 2014;24:16-26.
14. Gutke A, Olsson CB, Vöjgestad N, Öberg B, Wikmar LN, Robinson HS. Association between lumbopelvic pain, disability and sick leave during pregnancy: A comparison of three Scandinavian cohorts. *J Rehabil Med*. 2014;46(Supl.5):468–74.

15. Rotim K, Sajko T. Neurokirurgija. Zagreb: Zdravstveno Veleučilište; 2010.
16. Widanarko B, Legg S, Stevenson M. The combined effect of physical, psychosocial/organisational and/or environmental risk factors on the presence of work-related musculoskeletal symptoms and its consequences. *Appl Ergon.* 2014;45(Supl.6):1610-21.
17. Ariens GAM, Mechelen W, Bongers PM, Bouter LM, Wal G. Psychosocial risk factors for neck pain: a systematic review. *Am Ind Med.* 2001; 9 (Supl. 2):180-93.
18. Lindstrom I, Ohlund C, Eek C, i sur. The effect of graded activity on patient with subacute low back pain: a randomized prospective clinical study with an operant-conditioning behavioral approach. *Phys Ther.* 1992;72(Supl.4):279-93.
19. Linton SJ, Boersma K. Early identification of patients at risk of developing a persistent back problem: the predictive validity of the Orebro Musculoskeletal Pain Questionnaire. *Clin J Pain.* 2003;19(Supl.2): 80-6.
20. Ariens GAM, Bongers P, Douwes M, Miedema M, Hoogendoorn W, van der Wal G, i sur. Are neck flexion, neck rotation, and sitting at work risk factors for neck pain? Results of a prospective cohort study. *Occup Environ Med.* 2001;58(3):200–207.
21. Grazio S, Jelić M, Bašić-Kes V, Borić I, Grubišić F, Nemčić T, i sur. [Novelties in pathophysiology, radiology diagnostics and conservative treatment of painful spine conditions and deformities]. *Lijec Vjesn.* 2011;133(3-4):116-24.
22. Speed C. Low back pain. *BMJ.* 2004;328:1119-21.
23. Manek NJ, Mac Gregor AJ. Epidemiology of back disorders: prevalence, risk factors and prognosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2005;17(2):134-40.
24. Wheeler A. Low Back Pain and Sciatica. Dostupno na: <http://emedicine.medscape.com/article/1144130-overview>
Ažurirano: 03.veljače 2016. Pristupljeno 03.kolovoza 2017.
25. Wilson CA, Roffey DM, Chow D, Alkherayf F, Wai EK. A systematic review of preoperative predictors for postoperative clinical outcomes following lumbar discectomy. *Spine J.* 2016;16(11):1413-1422.
26. Konstantinou K. & Dunn K.M. Sciatica: review of epidemiological studies and prevalence estimates. *Spine (Phila. Pa. 1976).* 2008;33(22):2464-2472.
27. Son IN, Kim YH, Ha KY. Long-term clinical outcomes and radiological findings and their correlation with each other after standard open discectomy for lumbar disc herniation. *J Neurosurg Spine.* 2015;22(2):179-84.
28. Peng B, Hao J, Hou S, Wu W, Jiang D, Fu X, i sur. Possible pathogenesis of painful intervertebral disc degeneration. *Spine.* 2006;31:560-6.

29. Alqarni AM, Schneiders AG, Hendrick PA. Clinical tests to diagnose lumbar segmental instability: a systematic review. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2011;41:130-40.
30. Raj PP. Intervertebral disc: anatomy-physiology-pathophysiology-treatment. *Pain Pract.* 2008;8:18-44.
31. Langevin HM, Sherman KJ. Pathophysiological model for chronic low back pain integrating connective tissue and nervous system mechanism. *Med Hypotheses.* 2007;68(1):74-80.
32. Azab WA, Nasim K, Najibullah M. Lumbar microendoscopic discectomy: surgical technique and nuances. *Acta Neurochir.* 2016;158(4):749–753.
33. Greenberg MS. *Handbook of Neurosurgery*, 7th Edition. New York: Thieme Publishers; 2010. str.428-452.
34. Wong D, Transfeldt E. Musculoskeletal anatomy, neuroanatomy and biomechanics of the lumbar spine. In: Transfeldt E, Wong D (eds) *Macnab's backache*. Lippincott Williams & Wilkins, USA; 2007.
35. Shankar H, Scarlett A, Abram E. Anatomy and pathophysiology of intervertebral disc disease. *Tech Reg Anesth Pain Manag.* 2009;13:67-75.
36. Rotim K, Sajko T, Borić M, Subašić A. Minimally invasive surgery in treatment of lumbar intervertebral disc herniation. *Lijec Vjesn.* 2015;137(3-4):96-9.
37. Adams MA, Roughley PJ. What is intervertebral disc degeneration, and what causes it? *Spine (Phila Pa 1976).* 2006;31(18):2151-61.
38. Daghighi MH, Pouriesa M, Maleki M, Fadaei Fouladi D, Zakaria Pezeshki M, Mazaheri Khameneh R, i sur. Migration patterns of herniated disc fragments: a study on 1,020 patients with extruded lumbar disc herniation. *Spine J.* 2014;14(9):1970-7.
39. Fardon DF, Milette PC. Nomenclature and classification of lumbar disc pathology. Recommendations of the combined task forces of the North American Spine Society, American Society of Spine Radiology, and American Society of Neuroradiology. *Spine J.* 2001;26: E93–113.
40. Li Y, Fredrickson V, Resnick DK. How Should We Grade Lumbar Disc Herniation and Nerve Root Compression? A Systematic Review. *Clin Orthop Relat Res.* 2014;473(6):1896-902.
41. Mobbs RJ, Steel TR. Migration of lumbar disc herniation: an unusual case. *J Clin Neurosci.* 2007;14:581–4.
42. Wilmink JT. *Lumbar spinal imaging in radicular pain and related conditions: understanding diagnostic images in a clinical context*. Berlin, Germany: Springer-Verlag; 2010.

43. Pfirrmann CW, Metzdorf A, Zanetti M, Hodler J, Boos N. Magnetic resonance classification of lumbar intervertebral disc degeneration. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001;26 (17):1873-8.
44. Rotim K, Sajko T. Kada i zašto indicirati minimalno invazivne metode liječenja? Zagreb: Zbornik sažetaka. Simpozij Smjernice za dijagnostiku, konzervativno i invazivno/ operacijsko liječenje križobolje; 2011.
45. Schizas C, Kulik G, Kosmopoulos V. Disc degeneration: Current surgical options. *Eur Cell Mater*. 2010;20:306-15.
46. Kosztowski T, Gokaslan ZL. Determining the extent of lumbar discectomy in patients with herniated lumbar discs. *Insights into Neurosurgery*. 2016;1(1):2.
47. Mysliwiec LW, Cholewicki J, Winkelpleck MD, i sur. MSU classification for herniated lumbar discs on MRI: toward developing objective criteria for surgical selection. *Eur Spine J*. 2010;19(7):1087-1093.
48. Kovač D, Škoro I. Mikrokirurško liječenje hernije lumbalnog i.v. diska-zlatni standard operacijskog liječenja. Zagreb: Zbornik sažetaka. Simpozij Smjernice za dijagnostiku, konzervativno i invazivno/ operacijsko liječenje križobolje; 2011.
49. Rotim K, Kovač D. Kirurško liječenje hernije lumbalnog intervertebralnog diska u: Križobolja, Grazio S, Buljan D (ur.). Zagreb: Naklada Slap; 2009. str 429-57.
50. Zdeblick TA, Albert T. *Master Techniques in Orthopaedic Surgery: The Spine*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2013. str.281-282.
51. Brock M, Patt S, Mayer HM. The form and structure of the extruded disc. *Spine*. 1992;17:1457-61.
52. De Deviti R, Spazinate R, Stella L. Surgery of the lumbar intervertebral disc: results of a personal minimal technique. *Neurochirurgia*. 1984;27:16-19.
53. McCulloch JA. Complications (adverse effects) in lumbar microsurgery u: McCulloch JA, Young P (ur.). *Essentials of spinal microsurgery*. Philadelphia: Lippincott- Raven; 1998. str.503-29.
54. Stolke D, Sollmann WP, Seifert V. Intra and postoperative complications in lumbar disc surgery. *Spine*. 1989;14:56-9.
55. Rudra A, Chatterjee S, Ray S, Ghosh S. Pain Management After Spinal Surgery. *Indian J Pain*. 2015;29:9-14.
56. Mathiesen O, Thomsen BA, Kitter B, Dahl JB, Kehlet H. Need for improved treatment of postoperative pain. *Dan Med J*. 2012;59(4):A4401.
57. Fletcher D, Fermanian C, Mardaye A, Aegerter P. A patient-based national survey on postoperative pain management in France reveals significant achievements and persistent challenges. *Pain*. 2008;137:441-51.

58. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. *Anesth Analg.* 2003;97:534-40.
59. Benhamou D, Berti M, Brodner G, De Andres J, Draisci G, Moreno-Azcoita M, i sur. Postoperative Analgesic Therapy Observational Survey (PATHOS): a practice pattern study in 7 central/southern European countries. *Pain.* 2008;136:134-41.
60. Bianconi M, Ferraro L, Ricci R, Zanolli G, Antonelli T, Giulia B, i sur. The pharmacokinetics and efficacy of ropivacaine continuous wound installation after spine fusion surgery. *Anesth Analg.* 2004;98:166-72.
61. Cohen BE, Hartman MB, Wade JT, Miller JS, Gilbert R, Chapman TM. Postoperative pain control after lumbar spine fusion. Patient — Controlled analgesia versus continuous epidural analgesia. *Spine (Phila Pa 1976).* 1997;22:1892-6.
62. Bajwa SJS, Haldar R. Pain management following spinal surgeries: An appraisal of the available options. *J Craniovertebr Junction Spine.* 2015;6(3):105-110.
63. Mathiesen O, Dahl B, Thomsen BA, Kitter B, Sonne N, Dahl JB, i sur. A comprehensive multimodal pain treatment reduces opioid consumption after multilevel spine surgery. *Eur Spine J.* 2013;22:2089–96.
64. Yilmaz MZ, Sarihasan BB, Kelsaka E, Taş N, Çağlar Torun A, Köksal E, i sur. Comparison of the analgesic effects of paracetamol and tramadol in lumbar disc surgery. *Turk J Med Sci.* 2015;45(2):438-42.
65. Dolgun H, Turkoglu E, Kertmen H, Gurer B, Yilmaz ER, Comoglu SS, i sur. Gabapentin versus pregabalin in relieving early post-surgical neuropathic pain in patients after lumbar disc herniation surgery: a prospective clinical trial. *Neurol Res.* 2014;36(12):1080-5.
66. McGirt MJ, Ambrossi GL, Dato G, Sciubba DM, Witham TF, Wolinsky JP, i sur. Recurrent disc herniation and long-term back pain after primary lumbar discectomy: review of outcomes reported for limited versus aggressive disc removal. *Neurosurgery.* 2009;64(2):338-344.
67. Schiavolin S, Broggi M, Visintini S, Schiariti M, Leonardi M, Ferroli P. Change in quality of life, disability, and well-being after decompressive surgery: results from a longitudinal study. *Int J Rehabil Res.* 2015;38(4):357-63.
68. Osterman H, Seitsalo S, Karppinen J, Malmivaara A. Effectiveness of microdiscectomy for lumbar disc herniation: a randomized controlled trial with 2 years of follow-up. *Spine (Phila Pa 1976).* 2006;31(21):2409-14.
69. White PF. The changing role of non-opioid analgesic techniques in the management of postoperative pain. *Anesth Analg.* 2005;101: 5–22.

70. Power I. Recent advances in postoperative pain therapy. *Br J Anaesth.* 2005; 95:43–51.
71. Kehlet H, Dahl JB. Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. *Lancet.* 2003;362:1921–1928.
72. Lee SH, Kim KH, Cheong SM, Kim S, Kooh M, Chin DK. A Comparison of the Effect of Epidural Patient-Controlled Analgesia with Intravenous Patient-Controlled Analgesia on Pain Control after Posterior Lumbar Instrumented Fusion. *J Korean Neurosurg Soc.* 2001;50(3):205–208.
73. Fountas KN, Kapsalaki EZ, Johnston KW, Smisson HF 3rd, Vogel RL, Robinson JS Jr. Postoperative lumbar microdiscectomy pain. Minimalization by irrigation and cooling. *Spine (Phila Pa 1976).* 1999;24:1958-1960.
74. Jo DJ, Jun JK, Kim KT, Kim SM. Lumbar interbody fusion outcomes in degenerative lumbar disease : comparison of results between patients over and under 65 years of age. *J Korean Neurosurg Soc.* 2010;48:412-418.
75. Kehlet H. Fast-track surgery-an update on physiological care principles to enhance recovery. *Langenbecks Arch Surg.* 2011;396:585-90.
76. Puntillo KA, Neighbor ML. Two methods of assessing pain intensity in English-speaking and Spanish-speaking emergency department patients. *J Emerg Nurs.* 1997;23(6):597-601.
77. Carlson CL. Prior conditions influencing nurses' decisions to adopt evidencebased postoperative pain assessment practices. *Pain Manag Nurs.* 2010;11(4),245–258.
78. Hoogervorst-Schilp J, van Boekel RL, de Blok C, Steegers MA, Spreeuwenberg P, Wagner C. Postoperative pain assessment in hospitalised patients: National survey and secondary data analysis. *Int J Nurs Stud.* 2016;63:124-131.
79. van Dijk JF, Vervoort SC, van Wijck AJ, Kalkman CJ, Schuurmans MJ. Postoperative patients' perspectives on rating pain: A qualitative study. *Int J Nurs Stud.* 2016;53:260-9.
80. Meissner W, Coluzzi F, Fletcher D, Huygen F, Morlion B, Neugebauer E. Improving the management of post-operative acute pain: priorities for change. *Curr Med Res Opin.* 2015; 31(11):2131-43.
81. Manias E, Bucknall T, Botti M. Assessment of patient pain in the postoperative context. *West J Nurs Res.* 2004;26(7):751-69.
82. Machata AM, Kabon B, Willschke H, Fässler K, Gustorff B, Marhofer P, i sur. A new instrument for pain assessment in the immediate postoperative period. *Anaesthesia.* 2009;64(4):392-8.

83. Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM, Rosseland LA, Romundstad L, Hals EK, i sur. Assessment of pain. *Br J Anaesth*. 2008;101(1):17-24.
84. Aubrun F, Paqueron X, Langeron O, Coriat P, Riou B. What pain scales do nurses use in the postanaesthesia care unit? *Eur J Anaesthesiol*. 2003;20(9):745-9.
85. Gagliese L, Weizblit N, Ellis W, Chan VW. The measurement of postoperative pain: a comparison of intensity scales in younger and older surgical patients. *Pain*. 2005;117(3):412-20.
86. Clark WC, Yang JC, Tsui SL, Ng KF, Bennett Clark S. Unidimensional pain rating scales: a multidimensional affect and pain survey (MAPS) analysis of what they really measure. *Pain*. 2002;98(3):241-7.
87. Jensen MP, Chen C, Brugger AM. Interpretation of visual analog scale ratings and change scores: a reanalysis of two clinical trials of postoperative pain. *J Pain*. 2003;4(7):407-14.
88. DeLoach LJ, Higgins MS, Caplan AB, Stiff JL. The visual analog scale in the immediate postoperative period: intrasubject variability and correlation with a numeric scale. *Anesth Analg*. 1998;86(1):102-6.
89. Bolton JE, Wilkinson RC. Responsiveness of pain scales: a comparison of three pain intensity measures in chiropractic patients. *J Manipulative Physiol Ther*. 1998;21(1):1-7.
90. Bijur PE, Silver W, Gallagher EJ. Reliability of the visual analog scale for measurement of acute pain. *Acad Emerg Med*. 2001;8(12):1153-7.
91. Scott I. Nurses attitudes to pain control and the use of pain assessment scales. *Br J Nurs*. 1992;1:12,11-16
92. Joyce CR, Zutshi DW, Hrubes V, Mason RM. Comparison of fixed interval and visual analogue scales for rating chronic pain. *Eur J Clin Pharmacol*. 1975;8(6):415-20.
93. Seymour, R.A. The use of pain scales in assessing the efficacy of analgesics in post-operative dental pain. *Eur J Clin Pharmacol*. 1982;23:441.
94. Frank AJ, Moll JM, Hort JF. A comparison of three ways of measuring pain. *Rheumatol Rehabil*. 1982;21(4):211-7.
95. Breivik EK, Bjornsson GA, Skovlund E. A comparison of pain rating scales by sampling from clinical trial data. *Clin J Pain*. 2000;16(1):22-8.
96. Flaherty SA. Pain measurement tools for clinical practice and research. *AANA J*. 1996;64(2):133-40.
97. Coll AM, Ameen JR, Mead D. Postoperative pain assessment tools in day surgery: literature review. *J Adv Nurs*. 2004;46(2):124-33.

98. Keck JF, Gerkenmeyer JE, Joyce BA, Schade JG. Reliability and validity of the Faces and Word Descriptor Scales to measure procedural pain. *J Pediatr Nurs.* 1996;11(6):368-74.
99. Beyer J, Knott CB. Construct validity estimation for the African-American and Hispanic versions of the Oucher Scale. *J Pediatr Nurs.* 1998;13(1):20-31.
100. Bieri D, Reeve RA, Champion GD, Addicoat L, Ziegler JB. The Faces Pain Scale for the self-assessment of the severity of pain experienced by children: development, initial validation, and preliminary investigation for ratio scale properties. *Pain.* 1990; 41(2):139-50.
101. Melzack R, Katz J. The McGill Pain Questionnaire: appraisal and current status. U: Turk DC, Melzack R, editors. *Handbook of pain assessment.* New York: Guilford Press; 2001. str. 659–92.
102. Menezes Costa C, Maher CG, McAuley JH, Costa LO. Systematic review of cross-cultural adaptations of McGill Pain Questionnaire reveals a paucity of clinimetric testing. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(9):934-43.
103. Main CJ. Pain assessment in context: a state of the science review of the McGill pain questionnaire 40 years on. *Pain.* 2016;157(7):1387-99.
104. Melzack R. The short-form McGill Pain Questionnaire. *Pain.* 1987;30:191–7.
105. Dudgeon D, Raubertas RF, Rosenthal SN. The short-form McGill Pain Questionnaire in chronic cancer pain. *J Pain Symptom Manage.* 1993;8(4):191-5.
106. Havelka M. *Zdravstvena psihologija. Treće neizmjenjeno izdanje.* Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1995.
107. Dworkin RH, Turk DC, Revicki DA, Harding G, Coyne KS, Peirce-Sandner S, i sur. Development and initial validation of an expanded and revised version of the Short-form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ-2). *Pain.* 2009;144(1-2):35-42.
108. White PF, Kehlet H. Improving postoperative pain management: what are the unresolved issues? *Anesthesiology.* 2010;112(1):220-5.
109. White PF: Pain management after ambulatory surgery - Where is the disconnect? *Can J Anaesth.* 2008;55:201–7.
110. Benhamou D, Berti M, Brodner G, De Andres J, Draisci G, Moreno-Azcoita M, i sur. Postoperative Analgesic Therapy Observational Survey: A practice pattern study in 7 central/ southern European countries. *Pain.* 2008;136:134-41.
111. Dolin SJ, Cashman JN, Bland JM. Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data. *Br J Anaesth.* 2002;89:409–23.
112. Wu CL, Raja SN. Treatment of acute postoperative pain. *Lancet.* 2011;377(9784):2215-25.

113. Sommer M, de Rijke JM, van Kleef M, i sur. The prevalence of postoperative pain in a sample of 1490 surgical inpatients. *Eur J Anaesthesiol.* 2008;25:267–74.
114. Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ, Cowan AR, Cowan JA Jr, Wu CL. Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. *JAMA.* 2003;290:2455–63.
115. Huang N, Cunningham F, Laurito CE, Chen C. Can we do better with postoperative pain management? *Am J Surg.* 2001;182(5):440-8.
116. Filos KS, Lehmann KA. Current concepts and practice in postoperative pain management: need for a change? *Eur Surg Res.* 1999;31:97–107.
117. Rawal N. Postoperative pain management in day surgery. *Anaesthesia.* 1998;53:50-2.
118. Rosenberg J, Kehlet H. Does effective postoperative pain management influence surgical morbidity? *Eur Surg Res.* 1999;31:133–7.
119. Radvansky BM, Shah K, Parikh A, Sifonios AN, Le V, Eloy JD. Role of Ketamine in Acute Postoperative Pain Management: A Narrative Review. *Biomed Res Int.* 2015;2015:749837.
120. Wick EC, Grant MC, Wu CL. Postoperative Multimodal Analgesia Pain Management With Nonopioid Analgesics and Techniques: A Review. *JAMA Surg.* 2017;152(7):691-697.
121. Diaz G, Flood P. Strategies for effective postoperative pain management. *Minerva Anesthesiol.* 2006;72(3):145-50.
122. Kehlet H, Dahl J. The Value of "Multimodal" or "Balanced Analgesia" in Postoperative Pain Treatment. *Anesth Analg.* 1993;77(5):1048-1056.
123. Kehlet H. Surgical stress: the role of pain and analgesia. *Br J Anaesth.* 1989;63:189-95.
124. Kehlet H, Dahl JB: The value of “multimodal” or “balanced analgesia” in post-operative pain treatment. *Anesth Analg.* 1993;77:1048 –56.
125. Gilron I, Orr E, Tu D, Mercer CD, Bond D. A randomized, double-blind controlled trial of perioperative administration of gabapentin, meloxicam and their combination for spontaneous and movement-evoked pain after ambulatory laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg.* 2009;108:623–30.
126. White PF, Sacan O, Tufanogullari, Eng M, Nuangchamngong N, Ogunnaike B. Effect of short-term postoperative celecoxib administration on patient outcome after outpatient laparoscopic surgery. *Can J Anesth.* 2007;54:342-8.
127. Marret E, Kurdi O, Zufferey P, Bonnet F. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology.* 2005;102:1249-60.

128. Werner MU, Duun P, Kehlet H: Prediction of postoperative pain by preoperative nociceptive responses to heat stimulation. *Anesthesiology*. 2004;100:115–9.
129. Lundblad H, Kreicbergs A, Jansson KA: Prediction of persistent pain after total knee replacement for osteoarthritis. *J Bone Joint Surg*. 2008;90:166 –71.
130. White PF, Kehlet H. Improving pain management: Are we jumping from the frying pan into the fire? *Anesth Analg*. 2007;105:10-2.
131. Mogil JS. Are we getting anywhere in human pain genetics. *Pain*. 2009;146:231–32.
132. Macrae WA. Chronic post-surgical pain: 10 years on. *Br J Anaesth*. 2008;101:77–86.
133. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2009;360:363–75.
134. Caraco Y, Blotnick S, Muszkat M. CYP2C9 genotype-guided warfarin prescribing enhances the efficacy and safety of anticoagulation: a prospective randomized controlled study. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;83:460–70.
135. Cox JJ, Reimann F, Nicholas AK, Thornton G, Roberts E, Springell K, et al. A SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. *Nature*. 2006;444:894-98.
136. Kehlet H, Wilmore DW. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery. *Ann Surg*. 2008;248:189-98.
137. White PF, Kehlet H, Neal JM, Schrickler T, Carr DB, Carli F. The role of the anesthesiologist in fast-track surgery: From multimodal analgesia to perioperative medical care. *Anesth Analg*. 2007;104:1380-96.
138. Malaise O, Bruyere O, Reginster J. Intravenous paracetamol: A review of efficacy and safety in therapeutic use. *Future Neurol*. 2007;2(6),673-688.
139. Bonnefont J1, Courade JP, Alloui A, Eschaliere A. Antinociceptive mechanism of action of paracetamol. *Drugs*. 2003;63SpecNo2:1-4.
140. Prescott LF. New perspectives on paracetamol. *Drugs*. 2003;63 Spec No 2:51-6.
141. Raffa RB, Clark-Vetri R, Tallarida RJ, Wertheimer AI. Combination strategies for pain management. *Expert Opin Pharmacother*. 2003;4(10):1697-708.
142. Rosenquist RW, Rosenberg J; United States Veterans Administration. Postoperative pain guidelines. *Reg Anesth Pain Med*. 2003;28(4):279-88.
143. Tong D, Chung F. Postoperative pain control in ambulatory surgery. *Surg Clin North Am*. 1999;79(2):401-30.
144. Holmer Pettersson P, Owall A, Jakobsson J. Early bioavailability of paracetamol after oral or intravenous administration. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004;48(7):867-70.

145. Birmingham PK, Tobin MJ, Fisher DM, Henthorn TK, Hall SC, Coté CJ. Initial and subsequent dosing of rectal acetaminophen in children: a 24-hour pharmacokinetic study of new dose recommendations. *Anesthesiology*. 2001;94(3):385-9.
146. Anderson BJ, Woolard GA, Holford NH. Pharmacokinetics of rectal paracetamol after major surgery in children. *Paediatr Anaesth*. 1995;5(4):237-42.
147. Anderson BJ, Holford NH, Woollard GA, Kanagasundaram S, Mahadevan M. Perioperative pharmacodynamics of acetaminophen analgesia in children. *Anesthesiology*. 1999;90(2):411-21.
148. Birmingham PK, Tobin MJ, Henthorn TK, Fisher DM, Berkelhamer MC, Smith FA, i sur. Twenty-four-hour pharmacokinetics of rectal acetaminophen in children: an old drug with new recommendations. *Anesthesiology*. 1997;87(2):244-52.
149. Beck DH, Schenk MR, Hagemann K, Doepfmer UR, Kox WJ. The pharmacokinetics and analgesic efficacy of larger dose rectal acetaminophen (40 mg/kg) in adults: a double-blinded, randomized study. *Anesth Analg*. 2000;90(2):431-6.
150. Shahid M, Manjula BP, Sunil BV. A comparative study of intravenous paracetamol and intravenous tramadol for postoperative analgesia in laparotomies. *Anesth Essays Res*. 2015;9(3):314–319.
151. Duggan ST, Scott LJ. Intravenous paracetamol (acetaminophen). *Drugs*. 2009;69:101:13.
152. Flouvat B, Leneveu A, Fitoussi S, Delhotal-Landes B, Gendron A. Bioequivalence study comparing a new paracetamol solution for injection and propacetamol after single intravenous infusion in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2004;42(1):50-7.
153. Moller PL, Juhl GI, Payen-Champenois C, Skoglund LA. Intravenous acetaminophen (paracetamol): comparable analgesic efficacy, but better local safety than its prodrug, propacetamol, for postoperative pain after third molar surgery. *Anesth Analg*. 2005;101(1):90-6
154. Schmitt E, Vainchtock A, Nicoloyannis N, Locher F, Mosrobian X: Ready to use injectable paracetamol: easier, safer, lowering workload and cost. *EJHP*. 2003;6:96-102.
155. Zhou TJ, Tang J, White PF. Propacetamol versus ketorolac for treatment of acute postoperative pain after total hip or knee replacement. *Anesth Analg*. 2001;92(6):1569-75.
156. Murat I, Baujard C, Foussat C, Guyot E, Petel H, Rod B, i sur. Tolerance and analgesic efficacy of a new i.v. paracetamol solution in children after inguinal hernia repair. *Paediatr Anaesth*. 2005;15:663–670.

157. Kumpulainen E, Kokki H, Halonen T, Heikkinen M, Savolainen J, Laisalmi M. Paracetamol (acetaminophen) penetrates readily into the cerebrospinal fluid of children after intravenous administration. *Pediatrics*. 2007;119(4):766-71.
158. Bannwarth B, Netter P, Lopicque F, Gillet P, Pere P, Boccard E, i sur. Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of paracetamol after a single intravenous dose of propacetamol. *Br J Clin Pharmacol*. 1992;34(1):79-81.
159. Pickering G, Estève V, Lorient MA, Eschalier A, Dubray C. Acetaminophen reinforces descending inhibitory pain pathways. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;84(1):47-51.
160. Hiller A, Helenius I, Nurmi E, Neuvonen PJ, Kaukonen M, Hartikainen T, i sur. Acetaminophen improves analgesia but does not reduce opioid requirement after major spine surgery in children and adolescents. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012;37(20):E1225-31.
161. Koppert W. The cyclooxygenase isoenzyme inhibitors, parecoxib and paracetamol reduce central hyperalgesia in humans. *Pain*. 2004;108:148-53.
162. Pickering G, Lorient MA, Libert F, Eschalier A, Beaune P, Dubray C. Analgesic effect of acetaminophen in humans: first evidence of a central serotonergic mechanism. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;79:371-8.
163. Millan, M.J. Descending control of pain. *Prog Neurobiol*. 2002; 66, 355–474.
164. Lucas R, Warner TD, Vojnovic I, Mitchell JA. Cellular mechanisms of acetaminophen: role of cyclo-oxygenase. *FASEB J*. 2005;19(6):635-7.
165. Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB J*. 2004;18(7):790-804.
166. Mitchell A, Akarasereenont P, Thiemermann C, Flower RJ, Vane JR. Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993; 0(24):11693–11697.
167. Perini RF, Ma L, Wallace JL. Mucosal repair and COX-2 inhibition. *Curr Pharm Des*. 2003;9(27):2207-11.
168. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, i sur. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(21):13926-31.
169. Ouellet M, Percival MD. Mechanism of acetaminophen inhibition of cyclooxygenase isoforms. *Arch Biochem Biophys*. 2001;387(2):273-80.
170. Boutaud O, Aronoff DM, Richardson JH, Marnett LJ, Oates JA. Determinants of the cellular specificity of acetaminophen as an inhibitor of prostaglandin H(2) synthases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(10):7130-5.

171. Macario A, Royal MA. A literature review of randomized clinical trials of intravenous acetaminophen (paracetamol) for acute postoperative pain. *Pain Pract.* 2011;11:290-6.
172. Korpela R, Korvenoja P, Meretoja OA. Morphine-sparing effect of acetaminophen in pediatric day-case surgery. *Anesthesiology.* 1999;91:442-447.
173. Zhou TJ, Tang J, White PF. Propacetamol versus ketorolac for treatment of acute postoperative pain after total hip or knee replacement. *Anesth Analg.* 2001;92:1569-1575.
174. Korkmaz Dilmen O, Tunali Y, Cakmakkaya OS, Yentur E, Tutuncu AC, Tureci E, i sur. Efficacy of intravenous paracetamol, metamizol and lornoxicam on postoperative pain and morphine consumption after lumbar disc surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2010;27:428-32.
175. Toygar P, Akkaya T, Ozkan D, Ozel O, Uslu E, Gumus H. Does iv paracetamol have preemptive analgesic effect on lumbar disc surgeries? *Agri.* 2008;20:14-9.
176. Fletcher D, Nègre I, Barbin C, François A, Carreres C, Falgueirettes C, i sur. Postoperative analgesia with i.v. propacetamol and ketoprofen combination after disc surgery. *Can J Anaesth.* 1997;44:479-85.
177. NSW Therapeutic Advisory Group. IV paracetamol – Where does it sit in hospital practice. *Curr Opin.* 2005:1-8.
178. Piguet V, Desmeules J, Dayer P. Lack of acetaminophen ceiling effect on R-III nociceptive flexion reflex. *Eur J Clin Pharmacol.* 1998;53:321-4.
179. Gelotte CK, Auiler JF, Lynch JM, Temple AR, Slattery JT. Disposition of acetaminophen at 4, 6, and 8 g/day for 3 days in healthy young adults. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;81(6):840-8.
180. Rumack BH. Acetaminophen misconceptions. *Hepatology.* 2004;40(1):10-5.
181. Kemppainen T, Kokki H, Tuomilehto H, Seppä J, Nuutinen J. Acetaminophen is highly effective in pain treatment after endoscopic sinus surgery. *Laryngoscope.* 2006;116(12):2125-8.
182. Salonen A, Kokki H, Nuutinen J. Recovery after tonsillectomy in adults: a three-week follow-up study. *Laryngoscope.* 2002;112:94–98.
183. Graham GG, Scott KF. Mechanism of action of paracetamol. *Am J Ther.* 2005;12:46-55.
184. Forget P, Wittebole X, Laterre PF. Therapeutic dose of acetaminophen may induce fulminant hepatitis in the presence of risk factors: a report of two cases. *Br J Anaesth.* 2009;103:899–900.

185. Juhl GI, Norholt SE, Tonnesen E, Hiesse-Provost O, Jensen TS. Analgesic efficacy and safety of intravenous paracetamol (acetaminophen) administered as a 2 g starting dose following third molar surgery. *Eur J Pain*. 2006;10:371–7.
186. Mattia C, Coluzzi F. What anesthesiologists should know about paracetamol (acetaminophen). *Minerva Anesthesiol*. 2009;75(11):644-53.
187. Grundmann U, Wornle C, Biedler A, Kreuer S, Wrobel M, Wilhelm W. The efficacy of the non-opioid analgesics parecoxib, paracetamol and metamizol for postoperative pain relief after lumbar microdiscectomy. *Anest Analg*. 2006;103:217-22.
188. Gregoire N, Hovsepian L, Gualano V, Evene E, Dufour G, Gendron A. Safety and pharmacokinetics of paracetamol following intravenous administration of 5 g during the first 24 h with a 2-g starting dose. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;81(3):401-5.
189. Lin FS, Lin WY, Lai CH, Chen CY, Lin CP, Lin TF, Sun WZ. Analgesic efficacy of tramadol/acetaminophen and propoxyphene/acetaminophen for relief of postoperative wound pain. *Acta Anesthesiol Taiwan*. 2012;50:49-53.
190. Landwehr S, Kiencke P, Giesecke T, Eggert D, Thumann G, Kampe S. A comparison between IV paracetamol and IV metamizol for postoperative analgesia after retinal surgery. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(10):1569-75.
191. Sinatra RS, Jahr JS, Reynolds LW, Viscusi ER, Groudine SB, Payen-Champenois C. Efficacy and safety of single and repeated administration of 1 gram intravenous acetaminophen injection (paracetamol) for pain management after major orthopedic surgery. *Anesthesiology*. 2005;102:822–31.
192. Nikoda VV, Makarova VV, Maiachkin RB, Bondarenko AV. Clinical aspects of analgesia with intravenous paracetamol in the early postoperative period. *Anesteziol Reanimatol*. 2006;6:54–8.
193. Uysal HY, Takmaz SA, Yaman F, Baltaci B, Basar H. The efficacy of intravenous paracetamol versus tramadol for postoperative analgesia after adenotonsillectomy in children. *J Clin Anesth*. 2011;23:53–7.
194. Lee SY, Lee WH, Lee EH, Han KC, Ko YK. The effects of paracetamol, ketorolac, and paracetamol plus morphine on pain control after thyroidectomy. *Korean J Pain*. 2010;23:124–30.
195. Aghamir SK, Mojtahedzadeh M, Alizadeh F, Alizadeh F, Khalili H, Najafi A, i sur. Propacetamol Vs. tramadol for post-operative pain management after urologic surgery. *Internet J Pharmacol*. 2005;4:2.
196. Cakan T, Inan N, Culhaoglu S, Bakkal K, Basar H. Intravenous paracetamol improves the quality of postoperative analgesia but does not decrease narcotic requirements. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2008;20:169–73.

197. Shimia M, Parish M, Abedini N. The Effect of Intravenous Paracetamol on Postoperative Pain after Lumbar Discectomy. *Asian Spine J.* 2014;8(4):400-404.
198. Curatolo M, Svetcic G. Drug combinations in pain treatment: a review of the published evidence and a method for finding the optimal combination. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2002;16(4),507–519.
199. Dahl V, Raeder JC: Non-opioid postoperative analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2000; 44(10),1191–1203.
200. Siddik SM, Aouad MT, Jalbout MI, Rizk LB, Kamar GH, Baraka AS. Diclofenac and/or propacetamol for postoperative pain management after cesarean delivery in patients receiving patient controlled analgesia morphine. *Reg Anesth Pain Med.* 2001;26(4):310-5.
201. Hiller A, Silvanto M, Savolainen S, Tarkkila P. Propacetamol and diclofenac alone and in combination for analgesia after elective tonsillectomy. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004;48(9):1185-9.
202. Hernández-Palazón J, Tortosa JA, Martínez-Lage JF, Pérez-Flores D. Intravenous administration of propacetamol reduces morphine consumption after spinal fusion surgery. *Anesth Analg.* 2001;92(6):1473-6.
203. Ide S, Minami M, Ishihara K, Uhl GR, Sora I, Ikeda K. Mu opioid receptor-dependent and independent components in effects of tramadol. *Neuropharmacology.* 2006;51:651–8.
204. Raffa RB. Basic pharmacology relevant to drug abuse assessment: tramadol as example. *J Clin Pharm Ther.* 2008;33(2):101-8.
205. Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL, i sur. Complementary and synergistic antinociceptive interaction between the enantiomers of tramadol. *J Pharmacol Exp Ther.* 1993;267(1):331-40.
206. Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther.* 1992;260(1):275-85.
207. Desmeules JA, Piguet V, Collart L, Dayer P. Contribution of monoaminergic modulation to the analgesic effect of tramadol. *Br J Clin Pharmacol.* 1996;41(1):7-12.
208. Berrocoso E, Rojas-Corrales MO, Mico JA. Differential role of 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptors on the antinociceptive and antidepressant effect of tramadol in mice. *Psychopharmacology (Berl).* 2006;188(1):111-8.
209. Oliva P, Aurilio C, Massimo F, Grella A, Maione S, Grella E, i sur. The antinociceptive effect of tramadol in the formalin test is mediated by the serotonergic component. *Eur J Pharmacol.* 2002;445,179–185.

210. Preston KL, Jasinski DR, Testa M. Abuse potential and pharmacological comparison of tramadol and morphine. *Drug Alcohol Depend.* 1991;27(1):7-17.
211. Gillen C, Haurand M, Kobelt DJ, Wnendt S. Affinity, potency and efficacy of tramadol and its metabolites at the cloned human mu-opioid receptor. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol.* 2000;362(2):116-21.
212. Lintz W, Erlacin S, Frankus E, Uragg H. Biotransformation of tramadol in man and animal (author's transl). *Arzneimittelforschung.* 1981;31(11):1932-43.
213. Paar WD, Frankus P, Dengler HJ. The metabolism of tramadol by human liver microsomes. *Clin Investig.* 1992;70(8):708-10.
214. Wu WN, McKown LA, Liao S. Metabolism of the analgesic drug ULTRAM (tramadol hydrochloride) in humans: API-MS and MS/MS characterization of metabolites. *Xenobiotica.* 2002;32(5):411-25.
215. McCarberg B. Tramadol extended-release in the management of chronic pain. *Ther Clin Risk Manag.* 2007; 3(3):401-410.
216. Miranda HF, Pinardi G. Antinociception, tolerance, and physical dependence comparison between morphine and tramadol. *Pharmacol Biochem Behav.* 1998;61(4):357-60.
217. Lehmann KA. Tramadol for the management of acute pain. *Drugs.* 1994;47Suppl1:19-32.
218. Sunshine A. New clinical experience with tramadol. *Drugs.* 1994;47Suppl1:8-18.
219. http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/6_1_Update.pdf
Pristupljeno 09.kolovoza 2017.
220. Vadivelu N, Chang D, Helander EM, Bordelon GJ, Kai A, Kaye AD. Ketorolac, Oxymorphone, Tapentadol, and Tramadol: A Comprehensive Review. *Anesthesiol Clin.* 2017;35(2):1-20.
221. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(13):879–923.
222. Zwaveling J, Bubbers S, van Meurs AH, Schoemaker RC, van Heel IR, Vermeij P, i sur. Pharmacokinetics of rectal tramadol in postoperative paediatric patients. *Br J Anaesth.* 2004;93:224–7.
223. Dayer P, Desmeuls J, Collart L. Pharmacology of tramadol. *Drugs.* 1997;53:18–24
224. Electronic Medicines Compendium (2014). Tramadol hydrochloride. Dostupno na: <http://www.medicines.org.uk/emc/ingredient/1228/tramadol%20hydrochloride/>
Pristupljeno 09.kolovoza 2017.
225. Beakley BD, Kaye AM, Kaye AD. Tramadol, Pharmacology, Side Effects, and Serotonin Syndrome: A Review. *Pain Physician.* 2015;18(4):395-400.

226. Gong L, Stamer UM, Tzvetkov MV, Altman RB, Klein TE. Pharm GKB summary: tramadol pathway. *Pharmacogenet Genomics*. 2014;24(7):374–80.
227. Paar WD, Poche S, Gerloff J, Dengler HJ. Polymorphic CYP2D6 mediates O-demethylation of the opioid analgesic tramadol. *Eur J Clin Pharmacol*. 1997;53(3-4):235-9.
228. Stamer U, Lehnen K, Hothker F, Bayerer B, Wolf S, Hoefft A, i sur. Impact of CYP2D6 genotype on postoperative tramadol analgesia. *Pain*. 2003;105:231-8.
229. Kanaan M, Daali Y, Dayer P, Desmeules J. Uptake/ efflux transport of tramadol enantiomers and O-desmethyltramadol: focus on P-glycoprotein. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2009; 105:199-20.
230. Slanar O, Nobilis M, Květina J, Matoušková O, Idle JR, Perlik F. Pharmacokinetics of tramadol is affected by MDR1 polymorphism C3435T. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63:419–4.
231. Tzvetkov MV, Saadatmand AR, Lötsch J, Tegeder I, Stingl JC, Brockmüller J. Genetically polymorphic OCT1: another piece in the puzzle of the variable pharmacokinetics and pharmacodynamics of the opioidergic drug tramadol. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;90:143–150.
232. Jukić M, Majerić Kogler V, Fingler M. Bol - uzroci i liječenje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
233. Ali M, Khan FA. Comparison of analgesic effect of tramadol alone and a combination of tramadol and paracetamol in day-care laparoscopic surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 2009;26(6):475-9.
234. Duthie DJ. Remifentanil and tramadol. *Br J Anaesth*. 1998;81:51-57.
235. Crighton IM, Hobbs GJ, Wrench IJ. Analgesia after day case laparoscopic sterilization: a comparison of tramadol with paracetamol/ dextropropoxyphene and paracetamol/ codeine combinations. *Anaesthesia*. 1997;52:649–652.
236. Scott LJ, Perry CM. Tramadol: A review of its use in perioperative pain. *Drugs*. 2000;60:139-76.
237. Haufroid V, Hantson P. CYP2D6 genetic polymorphisms and their relevance for poisoning due to amphetamines, opioid analgesics and antidepressants. *Clin Toxicol*. 2015;53(6):501–10.
238. Hoogewijs J, Diltoer MW, Hubloue I, Spapen HD, Camu F, Corne L, i sur. A prospective, open, single blind, randomized study comparing four analgesics in the treatment of peripheral injury in the emergency department. *Eur J Emerg Med*. 2000;7:119–23.

239. Ripple MG, Pestaner JP, Levine BS, Smialek JE. Lethal combination of tramadol and multiple drugs affecting serotonin. *Am J Forensic Med Pathol.* 2000;21:370–4.
240. <http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/PIL/UP-I-530-09-11-02-292.pdf>
Pristupljeno 07.kolovoza 2017.
241. Lewis K, Han N. Tramadol: a new centrally acting analgesic. *Am J Health Syst Pharm.* 1997;54(6):643-52.
242. Beakley B, Kaye AD, Kaye AL. Tramadol, pharmacology, side effects, and serotonin syndrome: a review. *Pain Physician.* 2015;18:395–400.
243. Jovanovic-Cupic V, Martinovic Z, Nestic N. Seizures associated with intoxication and abuse of tramadol. *Clin Toxicol.* 2006;44(2):143–6.
244. Wu H, Wu G. In response: the cause of fatal respiratory depression is combination of clindamycin and fentanyl, rather than tramadol. *Pain Physician.* 2015;19:359–63.
245. Epstein D, Preston K, Jasinski D. Abuse liability, behavioral pharmacology, and physical-dependence potential of opioids in humans and laboratory animals: lessons from tramadol. *Biol Psychol.* 2006;73(1):90-9.
246. Nestler E. Molecular neurobiology of addiction. *Am J Addict.* 2010;10(3):201-17.
247. Senay EC, Adams EH, Geller A, Inciardi JA, Muñoz A, i sur. Physical dependence on Ultram (tramadol hydrochloride): both opioid-like and atypical withdrawal symptoms occur. *Drug Alcohol Depend.* 2003;69(3):233-41.
248. Kahan M, Mailis-Gagnon A. When and how to taper opioids. *Pract Partner: Dialogue.* 2012;1:33-6.
249. Randall C, Crane J. Tramadol deaths in Northern Ireland: a review of cases from 1996 to 2012. *J Forensic Leg Med.* 2014;23:32-6.
250. Clarke S, Dargan P, Jones A. Naloxone in opioid poisoning: walking the tightrope. *Emerg Med J.* 2005;22:612-6.
251. Budd K. Monoamine function and analgesia. *Pain reviews.* 1994;1:3-8.
252. Grond S, Meuser T, Zech D, Hennig U, Lehmann KA. Analgesic efficacy and safety of tramadol enantiomers in comparison with the racemate: a randomised, double-blind study with gynaecological patients using intravenous patient-controlled analgesia. *Pain.* 1995;62(3):313-20.
253. Emir E, Serin S, Erbay RH, Sungurtekin H, Tomatir E. Tramadol versus low dose tramadol-paracetamol for patient controlled analgesia during spinal vertebral surgery. *Kaohsiung J Med Sci.* 2010;26(6):308-15.
254. Keskinbora K, Aydinli I. Atipik opioid analjezik: Tramadol. *Agri.* 2006;18:1-19.

255. Stern M, Sperber K, Pappagallo M. Tramadol. In: Wallace MS, Staats PS, editors. Pain Medicine and Management Just the Facts. 1st edition. New York. McGraw-Hill; 2005:63-7.
256. Pendeville PE, Von Montigny S, Dort JP, Veyckemans F. Double-blind randomized study of tramadol vs. paracetamol in analgesia after day-case tonsillectomy in children. *Eur J Anaesthesiol.* 2000;17:576-82.
257. Vickers MD, Paravicini D. Comparison of tramadol with morphine for post-operative pain following abdominal surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 1995;12(3):265-71.
258. Moore RA, McQuay HJ. Single-patient data meta-analysis of 3453 postoperative patients: oral tramadol versus placebo, codeine and combination analgesics. *Pain.* 1997;69:287–294.
259. Nakagawa T, Hashimoto M, Hashimoto Y, Shirozu K, Hoka S. The effects of tramadol on postoperative shivering after sevoflurane and remifentanil anesthesia. *BMC Anesthesiol.* 2017;17: 1.
260. Houmes RJ, Voets MA, Verkaaik A, Erdmann W, Lachmann B. Efficacy and safety of tramadol versus morphine for moderate and severe postoperative pain with special regard to respiratory depression. *Anesth Analg.* 1992;74(4):510-4.
261. Hadi MA, Kamaruljan HS, Saedah A, Abdullah NM. A comparative study of intravenous patient-controlled analgesia morphine and tramadol in patients undergoing major operation. *Med J Malaysia.* 2006;61(5):570-6.
262. Rud U, Fischer MV, Mewes R, Paravicini D. Postoperative analgesia with tramadol: continuous infusion versus repetitive bolus administration [in German]. *Anaesthesist.* 1994;43:316-21.
263. Javed T, Ahad B, Singh P, Ahmad R. A prospective randomized study to compare tramadol and morphine for postoperative analgesia in spine surgeries using intravenous patient controlled analgesia. *Int J Res Med Sci.* 2017;5(8):3350-3354.
264. Regmi UK, Sapkota S. Efficacy of tramadol as an adjuvant to bupivacaine for caudal analgesia in children: a randomised controlled trial. *JSAN.* 2017;4(1):11-15.
265. Arthur JM, Heavner JE, Mean T, Rosenberg PH. Fentanyl and lidocaine versus lidocaine for Bier block. *Reg Anesth.* 1992;17(2):23-7.
266. Singelyn FJ, Dangouisse M, Bartholomee S, Gouverneur JM. Adding clonidine to bupivacaine prolongs the duration of anesthesia and analgesia after axillary brachial plexus block. *Reg Anesth.* 1992;17(14):60.
267. Dahl JB, Moiniche S, Kehlet H. The effect of incisional local anesthetics on postoperative pain. *Acta Anesthesiol Scand.* 1993;25(1-3):149-54.

268. Dahl JB, Meiniche S, Kehlet H. Wound infiltration with local anaesthetics for postoperative pain relief—a review. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1994;38:7-14.
269. Barber A, Bartoszyk GD, Greiner HE, Mauler F, Murray RD, Seyfried YA, i sur. Central and peripheral actions of the novel kappa-opioid receptor agonist, Emd-60400. *Br J Pharmacol*. 1994;111:843–51.
270. Brower V. New paths to pain relief. *Nat Biotechnol*. 2000;18:387–91.
271. Jonker JW, Wagenaar E, van Deemter L, Gottschlich R, Bender HM, Dasenbrock J, i sur. Role of blood–brain barrier P-glycoprotein in limiting brain accumulation and sedative side-effects of asimadoline, a peripherally acting analgaesic drug. *Br J Pharmacol*. 1999;127:43–50.
272. Stein C. Peripheral mechanisms of opioid analgesia. *Anesth Analg*. 1993;76:182-191.
273. Picard PR, Tramer MR, McQuay HJ, Moore RA. Analgesic efficacy of peripheral opioids (all except intra-articular): a qualitative systematic review of randomised controlled trials. *Pain*. 1997;72:309–18.
274. White PF, Rawal S, Latham P, Markowitz S, Issioui T, Chi L, i sur. Use of a continuous local anesthetic infusion for pain management after median sternotomy. *Anesthesiology*. 2003;99:918 –23.
275. Pöpping DM, Elia N, Marret E, Remy C, Tramèr MR. Protective effects of epidural analgesia on pulmonary complications after abdominal and thoracic surgery: a meta-analysis. *Arch Surg*. 2008;143:990–99.
276. Nishimori M, Ballantyne JC, Low JH. Epidural pain relief versus systemic opioid-based pain relief for abdominal aortic surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD005059.
277. Marret E, Remy C, Bonnet F; Postoperative Pain Forum Group. Meta-analysis of epidural analgesia versus parenteral opioid analgesia after colorectal surgery. *Br J Surg*. 2007;94:665–73.
278. Fischer HB, Simanski CJ, Sharp C, Bonnet F, Camu F, Neugebauer EA, i sur. A procedure-specific systematic review and consensus recommendations for postoperative analgesia following total knee arthroplasty. *Anaesthesia*. 2008;63:1105–23.
279. Marret E, Rolin M, Beaussier M, Bonnet F. Meta-analysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery. *Br J Surg*. 2008;95:1331–38.
280. Hudcova J, McNicol E, Quah C, Lau J, Carr DB. Patient controlled opioid analgesia versus conventional opioid analgesia for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD003348.

281. Kehlet H, Dahl JB. Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. *Lancet*. 2003;362(9399):1921-8.
282. Kehlet H, Holte K. Effect of postoperative analgesia on surgical outcome. *Br J Anaesth*. 2001;87:62–72.
283. Park WY, Thomson JS, Lee KK. Effect of epidural anesthesia and analgesia on perioperative outcome: a randomised controlled Veterans Affairs cooperative study. *Ann Surg*. 2001;234:560–69.
284. Norris EJ, Beattie C, Perler BA, Martinez EA, Meinert CL, Anderson GF, et al. Double-masked randomised trial comparing alternate combinations of intraoperative anesthesia and postoperative analgesia in abdominal aortic surgery. *Anesthesiology*. 2001;95:1054–67.
285. Rigg JR, Jamrozik K, Myles PS, Silbert BS, Peyton PJ, Parsons RW, et al. Epidural anaesthesia and analgesia and outcome of major surgery: a randomised trial. *Lancet*. 2002;359:1276–82.
286. Nielsen CH. Bleeding after intercostal nerve block in a patient anticoagulated with heparin. *Anesthesiology*. 1989;71:162.
287. Smith G, Power I. Audit and bridging the ‘analgesic gap’. *Anaesthesia*. 1998;53: 521-2.
288. Kendall JM, Latter VS. Intranasal diamorphine as an alternative to intramuscular morphine-pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42:501-13.
289. Paech MJ, Lim CB, Banks SL, Rucklidge MWM, Doherty DA. A new formulation of nasal fentanyl spray for postoperative analgesia: a pilot study. *Anaesthesia*. 2003;58:740-4.
290. Bjordal JM, Johnson MI, Ljunggreen AE. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) can reduce postoperative analgesic consumption. A meta-analysis with assessment of optimal treatment parameters for postoperative pain. *Eur J Pain*. 2003;7:181-88.
291. Freynet A, Falcoz PE. Is transcutaneous electrical nerve stimulation effective in relieving postoperative pain after thoracotomy? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010;10:283-88.
292. Patrick JA, Meyer-Witting M, Reynolds F. Lumbar epidural diamorphine following thoracic surgery, a comparison of infusion and bolus administration. *Anaesthesia*. 1991;46:85-9.

293. Sharar SR, Ready LB, Ross BK. A comparison of post cesarean epidural morphine and analgesia by single injection and by continuous infusion. *Reg Anesth.* 1991;16:232-5.
294. Liu SS, Wu CL. The effect of analgesic technique on postoperative patient-reported outcomes including analgesia: a systematic review. *Anesth Analg.* 2007;105:789-808.
295. Cashman JN, Dolin SJ. Respiratory and haemodynamic effects of acute postoperative pain management: evidence from published data. *Br J Anaesth.* 2004;93:212–23.
296. Dolin SJ, Cashman JN, Bland JM. Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data. *Br J Anaesth.* 2002;89:409-23.
297. Yu G, Zhang F, Tang S, Lai M, Su R, Gong Z. Continuous infusion versus intermittent bolus dosing of morphine: A comparison of analgesia, tolerance, and subsequent voluntary morphine intake. *J Psychiatr Res.* 2014;(59):161-166.
298. Adams JU, Holtzman SG. Tolerance and dependence after continuous morphine infusion from osmotic pumps measured by operant responding in rats. *Psychopharmacol (Berl).* 1990;100:451-8.
299. Houshyar H, Gomez F, Manalo S, Bhargava A, Dallman MF. Intermittent morphine administration induces dependence and is a chronic stressor in rats. *Neuropsychopharmacology.* 2003;28:1960-72.
300. Rothwell PE, Thomas MJ, Gewirtz JC. Distinct profiles of anxiety and dysphoria during spontaneous withdrawal from acute morphine exposure. *Neuropsychopharmacology.* 2009;34:2285-95.
301. Hovav E, Weinstock M. Temporal factors influencing the development of acute tolerance to opiates. *J Pharmacol Exp Ther.* 1987;242:251-6.
302. Thornton SR, Smith FL. Characterization of neonatal rat fentanyl tolerance and dependence. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997;281:514-21.
303. Backonja MM, Miletic G, Miletic V. The effect of continuous morphine analgesia on chronic thermal hyperalgesia due to sciatic constriction injury in rats. *Neurosci Lett.* 1995;196:61-4.
304. Baker TB, Piper ME, McCarthy DE, Majeskie MR, Fiore MC. Addiction motivation reformulated: an affective processing model of negative reinforcement. *Psychol Rev.* 2004;111:33-51.
305. Koob G, Kreek MJ. Stress, dysregulation of drug reward pathways, and the transition to drug dependence. *Am J Psychiatry.* 2007;164:1149-59.

306. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Swanson JM. Dopamine in drug abuse and addiction: results from imaging studies and treatment implications. *Mol Psychiatry*. 2004;9:557-69.
307. Leri F, Tremblay A, Sorge RE, Stewart J. Methadone maintenance reduces heroin and cocaine-induced relapse without affecting stress-induced relapse in a rodent model of poly-drug use. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29:1312-20.
308. Grass J. Patient Controlled Analgesia. *Anesth Analg*. 2005;101:S44–S61.
309. Roe BB. Are postoperative narcotics necessary? *Arch Surg*. 1963;87:912–5.
310. Sechzer PH. Objective measurement of pain. *Anesthesiology*. 1968;29:209 –10.
311. Sechzer PH. Studies in pain with the analgesic-demand system. *Anesth Analg*. 1971;50:1–10.
312. Akcali GE, Iskender A, Demiraran Y, Kayikci A, Yalcin GS, Cam K, i sur. Randomized comparison of efficacy of paracetamol, lornoxicam, and tramadol representing three different groups of analgesics for pain control in extracorporeal shockwave lithotripsy. *J Endourol*. 2010;24:615–20.
313. Dejonckheere M, Desjeux L, Deneu S, Ewalenko P. Intravenous tramadol compared to propacetamol for postoperative analgesia following thyroidectomy. *Acta Anaesthesiol Belg*. 2001;52:29–33.
314. Cattabriga I, Pacini D, Lamazza G, Talarico F, Di Bartolomeo R, Grillone G, i sur. Intravenous paracetamol as adjunctive treatment for postoperative pain after cardiac surgery: A double blind randomized controlled trial. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;32:527–31.
315. Budd K. Monoamine function and analgesia. *Pain reviews*. 1994;1:3–8.
316. Dogar SA, Khan FA. Tramadol-Paracetamol Combination for Postoperative Pain Relief in Elective Single-level Microdisectomy Surgery. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2017;29(2):157-160.
317. Hoy D, Brooks P, Blyth F, Buchbinder R. The Epidemiology of low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24(6):769-81.
318. Reigo T, Timpka T, Tropp H. The epidemiology of back pain in vocational age groups. *Scand J Prim Health Care*. 1999;17(1):17–21.
319. Hurwitz EL, Morgenstern H. Correlates of back problems and back-related disability in the United States. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(6):669–81.
320. Kopec JA, Sayre EC, Esdaile JM. Predictors of back pain in a general population cohort. *Spine*. 2004;29(1):70–7.
321. Waxman R, Tennant A, Helliwell P. A prospective follow-up study of low back pain in the community. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000;25(16):2085-90.

322. Frank JW, Brooker AS, DeMaio SE, Kerr MS, Maetzel A, Shannon HS, i sur. Disability resulting from occupational low back pain: I. What do we know about primary prevention? A review of the scientific evidence on prevention before disability begins. *Spine*. 1996;21:2908–2917.
323. Dionne CE, Dunn KM, Croft PR. Does back pain prevalence really decrease with increasing age? A systematic review. *Age Ageing*. 2006;35(3):229–34.
324. Jeffries LJ, Milanese SF, Grimmer-Somers KA. Epidemiology of adolescent spinal pain: a systematic overview of the research literature. *Spine*. 2007;32(23):2630–7.
325. Grimmer K, Nyland L, Milanese S. Longitudinal investigation of low back pain in Australian adolescents: a five-year study. *Physiother Res Int*. 2006;11(3):161–72.
326. Bejia I, Abid N, Ben Salem K, Letaief M, Younes M, Touzi M, i sur. Low back pain in a cohort of 622 Tunisian schoolchildren and adolescents: an epidemiological study. *Eur Spine J*. 2005;14(4):331–6
327. Diepenmaat AC, van der Wal MF, de Vet HC, Hirasing RA. Neck/shoulder, low back, and arm pain in relation to computer use, physical activity, stress, and depression among Dutch adolescents. *Pediatrics*. 2006;117(2):412–6.
328. Hakala P, Rimpela A, Salminen JJ, Virtanen Suvi M, Rimpelä M. Back, neck, and shoulder pain in Finnish adolescents: national cross sectional surveys. *BMJ*. 2002;325(7367):743.
329. Linton SJ, Hellsing AL, Hallden K. A population-based study of spinal pain among 35-45-year-old individuals. Prevalence, sick leave, and health care use. *Spine*. 1998;23(13):1457-63.
330. Matsui H, Maeda A, Tsuji H, Naruse Y. Risk indicators of low back pain among workers in Japan: Association of familial and physical factors with low back pain. *Spine*. 1997;22(11):1242-8.
331. Bressler HB, Keyes WJ, Rochon PA, Badley E. The prevalence of low back pain in the elderly. A systematic review of the literature. *Spine*. 1999; 24(17):1813-9.
332. Linton SJ, Hellsing AL, Hallden K. A population-based study of spinal pain among 35-45-year-old individuals. Prevalence, sick leave, and health care use. *Spine*. 1998;23(13):1457-63.
333. Smith BH, Elliott AM, Hannaford PC, Chambers WA, Smith WC. Factors related to the onset and persistence of chronic back pain in the community: results from a general population follow-up study. *Spine*. 2004;29(9):1032-40.
334. Thomas E, Silman AJ, Croft PR, Papageorgiou AC, Jayson MIV, Macfarlane GJ. Predicting who develops chronic low back pain in primary care: a prospective study. *BMJ*. 1999;318(7199):1662-7.

335. Burdorf A, Sorock G. Positive and negative evidence of risk factors for back disorders. *Scand J Work Environ Health*. 1997;23:243-256.
336. Skovron ML. Epidemiology of low back pain. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1992;6:559-573.
337. Hoogendoorn WE, van Poppel MN, Bongers PM, Koes BW, Bouter LM. Systematic review of psychosocial factors at work and private life as risk factors for back pain. *Spine*. 2000;25(16):2114-25.
338. Loeser JD, Volinn E. Epidemiology of low back pain. *Neurosurg Clin North Am*. 1991;2:713-718.
339. Volinn E, Deyo RA. The epidemiology of low back pain in the rest of the world: a review of surveys in low- and middle income countries. *Spine*. 1997;22(15):1747-54.
340. Linton SJ. Occupational psychological factors increase the risk for back pain: a systematic review. *J Occup Rehabil*. 2001;11(1):53-66.
341. van Tulder M, Koes B, Bombardier C. Low back pain. *Best Practice & Research. Clin Rheumatol*. 2002;16(5):761-75.
342. Houtman IL, Bongers PM, Smulders P, Kompier MA. Psychosocial stressors at work and musculoskeletal problems. *Scand J Work Environ Health*. 1994;20:139-145.
343. Hurwitz EL, Morgenstern H. Correlates of back problems and back-related disability in the United States. *J Clin Epidemiol*. 1997;50:669-681.
344. Dionne CE, Von Korff M, Koepsell TD, et al. Formal education and back pain: a review. *J Clin Epidemiol*. 2001;55(7):455-68.
345. Toroptsova NV, Benevolenskaya LI, Karyakin AN, Sergeev IL, Erdesz S. 'Cross-sectional' study of low back pain among workers at an industrial enterprise in Russia. *Spine*. 1995;20(3):328-32.
346. Wong AY, Karppinen J, Samartzis D. Low back pain in older adults: risk factors, management options and future directions. *Scoliosis Spinal Disord*. 2017;12:14.
347. Goldberg MS, Scott SC, Mayo NE. A review of the association between cigarette smoking and the development of nonspecific back pain and related outcomes. *Spine*. 2000; 25:995-1014.
348. Croft PR, Papageorgiou AC, Thomas E, Macfarlane GJ, Silman AJ. Short-term physical risk factors for new episodes of low back pain: prospective evidence from the South Manchester Back Pain Study. *Spine*. 1999;24:1556-1561.
349. Waltersson A, Carlsson B, Ihre T, Nordstrom G. Patient-Controlled Analgesia versus Conventional Analgesia for Postoperative Pain following Abdominal Surgery — A Randomised Clinical Trial. *Vard Nord Utveckl Forsk (Nordic journal of nursing research)*. 2016;19(4):15-19.

350. Chang AM, Ip WY, Cheung TH. Patient-controlled analgesia versus conventional intramuscular injection: a cost effectiveness analysis. *J Adv Nurs*. 2004;46(5):531-41.
351. McNicol ED, Ferguson MC, Hudcova J. Patient controlled opioid analgesia versus non-patient controlled opioid analgesia for postoperative pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 6.Art. No.:CD003348.
352. Nemati M. The evaluation of the benefits of pain control by patients using PCA pump compared to medicine injection to ease the pain by nurses. *J Med Life*. 2015;8(SpecIss4):144-149.
353. Taylor SA. Safety and satisfaction provided by patient-controlled analgesia. *Dimens Crit Care Nurs*. 2010;29(4):163-6.
354. Paul JE, Bertram B, Antoni K, Kampf M, Kitowski T, Morgan A, i sur. Impact of a comprehensive safety initiative on patient-controlled analgesia errors. *Anesthesiology*. 2010;113(6):1427-32.
355. Lehmann KA. Recent developments in patient-controlled analgesia. *J Pain Symptom Manage*. 2005;29(5 Suppl):S72-89.
356. Mann C, Ouro-Bang'na F, Eledjam JJ. Patient-controlled analgesia. *Curr Drug Targets*. 2005;6(7):815-9.
357. Huang N, Cunningham F, Laurito CE, Chen C. Can we do better with postoperative pain management? *Am J Surg*. 2001;182(5):440-8.
358. Stasiowska MK, Ng SC, Gubbay AN, Cregg R. Postoperative pain management. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2015;76(10):570-5.
359. Rawal N. Current issues in postoperative pain management. *Eur J Anaesthesiol*. 2016;33(3):160-71.

11 BIOGRAFIJA

Biljana Kurtović

Rođena je 17. travnja 1987. Završava srednju medicinsku školu u Sisku te s daljnjim odličnim uspjehom završava dodiplomski studij sestrinstva pri Zdravstvenom Veleučilištu u Zagrebu. 2011. godine zapošljava se u Klinici za neurokirurgiju KBC Sestre milosrdnice te uz rad završava diplomski studij sestrinstva pri Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu i stječe diplomu magistre sestrinstva. Imenovana je glavnom sestrom Klinike i zajedno sa suradnicima objavljuje dvije knjige „Zdravstvena njega neurokirurških bolesnika“ i „Menadžment bola u neurokirurškom sestrinstvu“. Ujedno je i koautor na nekoliko izdanja Hrvatske komore medicinskih sestara: „Sestrinske dijagnoze 1, 2 i 3“, „Sestrinsko medicinski problemi“, izdanju Zdravstvenog Veleučilišta Zagreb „Bol – peti vitalni znak“. Autor je i koautor stručnih i znanstvenih radova te predavač na domaćim i međunarodnim tečajevima, simpozijima i kongresima. Organizator je i ko-organizator nekoliko tečajeva i simpozija u Hrvatskoj i regiji. Član je uredništva informativnog glasila Hrvatske komore medicinskih sestara „Plavi fokus“. Zamjenica je glavne urednice Croatian Nursing Journala. Vanjski je suradnik Katedre za zdravstvenu njegu Zdravstvenog Veleučilišta u Zagrebu. 2013. godine imenovana je predsjednicom Udruge medicinskih sestara i tehničara neurokirurgije Hrvatske, a 2016. godine predsjednicom Sekcije neurokirurških sestara Udruge neurokirurga jugoistočne Europe. Završila je program stručnog usavršavanja za menadžera u zdravstvu pri poslovnom učilištu Experta.

12 Prilog 1

SKRAĆENI OBLIK MCGILL UPITNIKA O BOLI

(prema: Havelka M. Zdravstvena psihologija. Treće neizmjenjeno izdanje. Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 1995.)

Ime i prezime bolesnika _____

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

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

- | | |
|-----------------------------------|-------|
| 0. Ne osjećam bol | _____ |
| 1. Osjećam slabu bol | _____ |
| 2. Osjećam neugodnu bol | _____ |
| 3. Osjećam bol koja me jako smeta | _____ |
| 4. Osjećam nepodnošljivu bol | _____ |