

Odjel za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju  
Klinički bolnički centar Split ♦ Marmontova 4 ♦ 21000 Split

## FARMAKOLOŠKO LIJEČENJE BOLI PHARMACOTHERAPY OF PAIN

Tonko Vlak

### Sažetak

Glavna obilježja svih mišićnokoštanih bolesti je su bol i umanjeni funkcijski kapacitet zglobova ili kra-  
ljeznice, bez obzira na etiologiju. Kroničnost bolesti i  
progresija onesposobljenosti dodatno povećavaju zna-  
čaj boli kod reumatskih bolesnika.

Zbog toga je terapijski cilj svih reumatologa  
usmjeren na otklanjanje tih simptoma, jer nepoznata

etiologija većine mišićnokoštanih bolesti i dozvoljava  
samo simptomatsko liječenje. Umanjiti ili otkloniti bol,  
koja iz dana u dan sve više smanjuje mogućnosti za sa-  
mozbrinjavanje i otežava aktivnosti dnevnog življenja,  
cilj je svakog reumatologa, a želja bolesnika. Ostvarenje  
tog cilja je moguće na različite načine, a na prvom  
mjestu je farmakoterapija.

### Ključne riječi

farmakoterapija, reumatske bolesti, bol

### Summary

Main characteristics of all muscle-skeletal illnesses  
are pain and dysfunction of joint and spine, regardless the  
etiology. The chronic aspect of this illness and progres-  
sion of disability additionally increase the significance of  
the pain at rheumatologic patients.

This is the reason why all rheumatologists' main  
therapeutic goal is focused on elimination of those symp-

toms as the unknown ethiology of the majority of muscle-  
skeleton illnesses enables only symptomatic treatment.  
The reduction or elimination of pain which reduces the  
possibility of self-care and impedes daily living activities  
is the goal of every rheumatologist and also the patients'  
desire. The realization of this goal is possible in various  
ways and the first choice is pharmacotherapy.

### Key words

pharmacotherapy, rheumatic diseases, pain

*“Bol se svladava strpljivošću”  
Seneka*

### Uvod

Prema definiciji Međunarodnog udruženja za pro-  
učavanje boli (International Association for the Study of  
Pain - IASP, 1979.) “bol je neugodni emocionalni i osjet-  
ni doživljaj, povezan sa stvarnim ili mogućim oštećenjem  
tkiva ili opisom u smislu tog oštećenja”, što je prihvaćeno  
i od Svjetske zdravstvene organizacije (SZO).

Brojne su “definicije” boli, kao patnje koja prati  
ljudski rod od rođenja do smrti. Kaže se da “se čovjek  
rađa i umire u boli”, a postoje i brojne narodne poslo-  
vice koje se bave problemom boli, gotovo sa svim na-  
cionalnim predznacima. To je samo znak da je bol, kao  
fenomen nedokučiv ljudskom rodu, često bivao temom  
promišljanja, kao i način na koji ga se čovjek može li-  
šiti. Brojne su zapisane misli filozofskih velikana iz po-

vijesti koje svjedoče o njihovoj preokupaciji ovim sta-  
njem, npr.: “Bol predstavlja emociju suprotnu veselju”  
(Aristotel); “Bol je žalost omeđena na mali dio tijela”  
(Spinoza); “Bol je gora i od same smrti” (Schweitzer);  
“Ništa na svijetu nije tako gadno kao bol, pred kojom  
nema junaka” (Orwel).

Bol je sama po sebi subjektivno iskustvo izrazito  
neugodna osjeta, čije doživljavanje ovisi i o različitim  
drugim čimbenicima poput: vjere, odgoja, dobi, rase i  
okoline. Stoga kada govorimo o sveukupnoj boli, misli-  
mo i na bol koju čine četiri komponente: 1. fizička (upal-  
na, tupa, grčevita, neuralgijska); 2. emocionalna (anksi-  
oznost, depresija); 3. socijalna (gubitak identiteta, tjeles-  
nosti, prijatelja); 4. duševna (briga, strah od smrti).

Postoje razni kriteriji za klasifikaciju boli, a najčešće se klasificira prema sljedećim karakteristikama: 1. trajanju (akutna, kronična); 2. jakosti (VAS skala); 3. kvaliteti; 4. patofiziološkim promjenama: a) nociceptivna (bol uslijed oštećenja tkiva) - somatska i visceralna, b) neuropatska (bol uslijed oštećenja živčanih putova), c) psihogena; 5. etiologiji.

Nedostatni podaci o bolesnikovoj percepciji i intenzitetu boli mogu imati za posljedicu nezadovoljavajuće i neučinkovito liječenje. Stoga, pri procjeni boli važno je uzeti anamnezu (povijest bolesti o boli, trajanju, uzroku, vrsti boli) i obaviti fizikalni pregled prije daljnjih dijagnostičkih postupaka. Budući da je bol individualni osjećaj, procjena intenziteta tj. jakosti boli temelji se na bolesnikovoj percepciji - bolesnikovom subjektivnom doživljavanju boli te se u te svrhe koriste različite (vizualne, grafičke) ljestvice.

Važnost i značaj procjene jakosti neugodnog osjećaja nije samo u tome da doznamo kako se bolesnik subjektivno osjeća u datom trenutku, nego u mogućnosti evaluacije uspješnosti liječenja analgetskom terapijom.

Najčešće upotrebljavane metode mjerenja intenziteta boli su: *jednodimenzionalna ljestvica*: vizualno-analogna skala (VAS) kada na 10 cm dugoj crti (gdje 0 znači da nema boli a 10 označuje najjaču bol), bolesnik obilježava mjesto koje najbolje odgovara jakosti njegove boli; *numerička ocjenska skala* (Numeric rating scale - NRS) je drugi, sličan način, kada bolesnik upisuje broj označavajući time jakost postojeće boli; *verbalna ljestvica sa 4 točke* (Verbal Rating Scale 4 - VRS 4); *verbalna ljestvica s 5 točaka* (Verbal rating scale - VRS 5).

Ono što je s medicinskog aspekta pri tome važno jest da bol predstavlja i značajni obrambeni mehanizam našeg organizma prema štetnom djelovanju bilo kojeg čimbenika (nokse) te je svakako jedan od najčešćih razloga traženja liječničke pomoći.

A kakva je povezanost boli i reumatologije? Reumatske bolesti, kao grupacija oboljenja, čine vrlo heterogenu i učestalu skupinu bolesti, često nepoznate etiologije. Brojne su tegobe koje imaju reumatski bolesnici, ali se ipak najčešće žale na dvije: bol i umanjen funkcijski kapacitet zglobova i kralježnice, koji često proizlaze iz osjeta boli.

Mišićnokoštane bolesti, uz manje iznimke, su uz to kronične po svom trajanju i progre-

sivne po svom tijeku. Zbog toga je terapijski cilj svih reumatologa usmjeren na otklanjanje tih simptoma, jer nepoznata etiologija većine mišićnokoštanih bolesti dozvoljava samo simptomatsko liječenje. Umanjiti ili otkloniti bol, koja iz dana u dan sve više smanjuje mogućnosti za samozbrinjavanje i otežava aktivnosti dnevnog življenja, cilj je svakog reumatologa, a želja bolesnika. Ostvarenje tog cilja je moguće na različite načine, a na prvom mjestu je farmakoterapija. Uz nju, postoje i nefarmakološke metode (fizikalna terapija, biheviorna terapija, radioterapija, kirurške mjere), koje također pronalaze svoje mjesto u liječenju boli, kao samostalne metode liječenja ili u kombinaciji s farmakoterapijom.

Prateći povijesni razvoj farmakoterapije boli, prepoznatljivo je nekoliko povijesnih razdoblja različitih promišljanja o metodama i načinima liječenja boli. Tako u antičkom dobu egzistira tradicionalna medicina u kojoj analgetskim postupcima prednjače Kinezi, koristeći akupunkturu još 3.000 godina prije Krista. Egipćani su koristili za liječenje paralize živca učinak uboda bodlje ribe Torpedo marmorata, a Galen je izrekao maksimu da je liječenje boli dar Božji, shvaćajući kolika je patnja ljudi trpeći bol. Tijekom 18. i početkom 19. stoljeća nastaje veliki napredak u tehničkim i medicinskim znanostima, kada prevladava shvaćanje da je bol simptom, koji će pravilnim liječenjem osnovne bolesti nestati te se zanemaruje ciljano liječenje boli. U prvoj polovici 20. stoljeća dolazi se do novih spoznaja o patomehanizmima nastanka boli, otkrivaju se opijatni receptori i oligopeptidi (endorfini i enkefalini) te se liječenje boli sve više shvaća i prihvaća kao multidisciplinarni i organizirani pristup, postavljajući temelje današnjem pristupu liječenja boli.

Lijekovi koji služe liječenju boli nazivaju se analgeticima, a njihova je karakteristika da djeluju depresivno na živčani sustav, smanjujući ili otklanjajući bol bolesnika koji je pri svijesti. Analgetici pri tomu moraju biti

Tablica. **Analgetici**  
Table. **Analgesics**

NEOPIJATNI Preko periferernih nociceptora	OPIJATI Preko opioidnih receptora	ADJUVANTNI Raznim mehanizmima
ANTIPIRETICI	SLABI	klonidin
metamizol	petidin	lokalni anestetici
paracetamol	tramadol	antidepresivi
NSAR	pentazocin	antikonvulzivi
aspirin	nubain	neuroleptici
diklofenak	JAKI	ketamin
ibuprofen	morphin	kortikostereoidi
indometacin	fentanil	kalcitonin
ketoprofen	sufentanil	kapsaicin
piroksikam	dipidolor	
meloksikam	buprenorfin	
koksibi	oksikodon	

sigurni za upotrebu, dovoljno brzog početka djelovanja, jednostavni za primjenu te s malo neželjenih djelovanja i interakcija s ostalim lijekovima. Čitav niz lijekova koji se koriste u liječenju reumatskih bolesti ima dobro analgetsko djelovanje te se i ubraja u analgetike (tablica).

Mehanizmi njihovih djelovanja danas su jako dobro poznati i razjašnjeni te nije nužno navoditi specifičnost djelovanja paracetamola (acetaminofena), nesteroidnih antireumatika (NSAR) - klasičnih ili koksiba, koji spadaju u neopijatne lijekove, kao ni njihovih nuspojava. Ova vrsta lijekova najčešće se primjenjuje peroralno, ponekad parenteralno. Specifičnost opijatnih priprema je danas i u tome da, uz istovjetnu primjenu, postoji i transkutani (transdermalni) put primjene, a lijekovi koji se sporo oslobađaju iz naljepka (fentanil ili buprenorfin), u zadovoljavajućoj dnevnoj dozi se oslobađaju tom brzinom, da je naljepak potrebno mijenjati tek za 3-4 dana. Primjena flastera, koji je izrađen matriks tehnologijom, omogućuje kontinuirano otpuštanje lijeka iz sistema, gdje je brzina otpuštanja lijeka kontrolirana te je koncentracija u plazmi konstantna kroz dugi period. Ovim sistemom osigurano je fleksibilno doziranje koje je prilagođeno potrebama bolesnika.

Centralni analgetici, sami ili u kombinacijama s perifernim analgeticima, danas i prema EULAR-ovim i ACR postupnicima, zauzimaju značajno mjesto u terapiji kronične nemaligne boli u mišićnokoštanim bo-

### Akutna bol

Akutna bol je fiziološki odgovor na mehanički, toplinski, kemijski ili električni podražaj izazvan akutnom bolešću, povredom ili kirurškim postupkom. Obično nastaje naglo te traje od nekoliko sati do nekoliko dana. Direktno je povezana s oštećenjem tkiva. Akutna bol najjačeg je intenziteta u početku, gdje s vremenom intenzitet slabi te prestaje s nestankom uzroka oštećenja. Sam bolesnik ima osjećaj rezanja ili pečenja te je često praćena simpatičkom aktivnošću (tahikardija, tahipneja, znojenje).

Neučinkovito liječenje ima za posljedicu pretvorbe akutne u kroničnu bol, koja se danas (poglavito kronična nemaligna bol) često smatra posebnom bolešću, za razliku od akutne boli, koja uvijek predstavlja samo simptom bolesti.

#### Pristup liječenju akutne boli

S obzirom na intenzitet bola, blagu do umjerenu bol treba započeti liječiti neopioidnim analgetikom (NSAR, paracetamol). Ukoliko je riječ o umjerenom do srednje jakom boli tj. ako nije postignut zadovoljavajući učinak neopioidnim analgetikom, u terapiju treba dodati slabi opioidni analgetik. U ovu grupu pripadaju tramadol ili kodein (tablica). Prednost se češće daje tramadolu zbog njegova samo djelomično opioidnog učinka. Ukoliko procijenimo da se radi od početka o vrlo jakom boli koja ne bi reagirala na slabije analgetike (politrau-

lestima, između ostalog i zbog dobre gastrointestinalne podnošljivosti (za razliku od NSAR).

Fenomen boli se može dvojako promatrati, kako u fiziološkom, tako i u terapijskom konceptu liječenja. Naime, radi se o percepciji boli i emocionalnoj reakciji na bol. Zbog toga su i centralni analgetici pripremljeni tako da ublažavaju bol na dva načina: smanjuju sposobnost bolesnika da primi osjećaj boli i mijenjaju emocionalnu reakciju na bol, koja onda više nije neugodna. Sama reakcija na bol se razlikuje od čovjeka do čovjeka, što proizlazi iz mogućnosti središnjeg živčanog sistema da regulira količinu ulaznih bolnih signala aktiviranjem sistema za kontrolu boli, a što se naziva analgezijskim sistemom. U tome sudjeluje nekoliko različitih prenosnih tvari, među kojima su najvažniji endorfini i enkefalini. U ponsu, meduli oblongati i mezencefalonu postoji još cijeli niz živčanih vlakana koji na svojim krajevima luče enkefaline nepoznatog načina djelovanja, ali dokazano je da koče parasimpatička vlakna za bol u stražnjim rogovima medule spinalis. Upravo to endogeno stvaranje endorfina i enkefalina nije dostatno veliko da bi impulsi za prijenos boli bili blokirani u talamusu, već se prenose na više razine središnjeg živčanog sistema. Zbog toga je nužno da se unosenjem npr. tramadol-hidroklorida poveća količina tvari koja poput enkefalina i endorfina zaposjeda receptore na neuronima te omogućava ovom lijeku da bude dobar centralni analgetik i značajno ublažava osjećaj boli.

ma, postoperativna bol, akutni pankreatitis, infarkt miokarda) lijek izbora je jaki opioid. U pristupu liječenju akutne boli može biti prihvatljivo doziranje analgetika po potrebi, no ako akutna bol traje tijekom nekog određenog vremenskog perioda, primjena analgetike terapije trebala bi biti kontinuirana.

Kao novost u liječenju akutne boli, nedavno je u Hrvatskoj registriran preparat Zaldiar<sup>®</sup>, kombinacija dvaju analgetika: 37,5 mg tramadol hidroklorida i 325 mg paracetamola, koji omogućuje brzu (paracetamol-17 minuta) i dugotrajnu (tramadol-6 sati) analgeziju. Mehanizam djelovanja Zaldiara temelji se na trostrukoj blokadi transmisije bolnog podražaja ( $\mu$  opioidni receptori, blokada preuzimanja serotonina i noradrenalina te inhibicija sinteze prostaglandina). Kombinacija tramadola i paracetamola omogućuje učinkovitu analgeziju pri brojnim indikacijama (osteoarthritis, bol u križima, postoperativna bol, kirurgija, bol kod ozljeda) te nema neželjenih učinaka karakterističnih za druge analgetike (gastrointestinalne smetnje, smanjenje bubrežne funkcije, kardiovaskularne smetnje, promjene krvne slike). Zaldiar se pokazao kao dobro podnošljiv lijek i u bolesnika starijih od 65 godina.

Prema preporuci Hrvatskog društva za liječenje boli o algoritmu primjene Zaldiara na trostupanjskoj lje-

stvinci SZO, Zaldiar se nameće kao lijek izbora kada se intenzitet boli pojačava s umjerene na srednje jaku, odnosno kada pri izboru analgetika valja prijeći s prve na drugu stepenicu analgo-skale SZO, jednako tako u maksimalno preporučenoj dozi (8 tableta na dan) nameće se kao alternativa jakim opioidima, kada se intenzitet boli pojačava iz srednje jake u jaku, pri prijelazu s druge na treću stepenicu analgo-skale SZO.

### Kronična bol

Kronična nemaligna bol je veliki problem s kojim se svakodnevno susrećemo u našoj praksi. Brojna istraživanja su pokazala da je najčešći uzrok kronične nemaligne boli (>50% udjela) bol vezana uz mišićno-koštane bolesti, koja je gotovo 5 puta učestalija od postoperacijske i posttraumatske boli ili 6 puta učestalija od neurogene boli.

Kronična bol je patološka bol koja traje dulje od uobičajenog cijeljenja ozljede ili liječenja bolesti. Može trajati mjesecima ili godinama, teško se lokalizira, bolesnik ima osjećaj tupe boli ili pritiska te naposljetku kronična bol postaje samostalna bolest koja narušava kvalitetu života. Stoga je vrlo važno kroničnu bol započeti liječiti što ranije. Budući da liječenje kronične boli zahtijeva dugotrajniju terapiju, potrebno je procijeniti vrstu i intenzitet boli, definirati željeni učinak te imati na umu da je potrebno titrirati dozu kako bi se postigao željeni učinak. Kombinacijom opioida s paracetamolom

### Zaključak

Mišićnokoštane bolesti, s kojima se reumatolozi susreću u svakodnevnom radu, su najčešći uzrok dugotrajne radne nesposobnosti, najčešći uzrok hendikepa, iza respiratornih bolesti su najčešći uzrok kratkotrajne radne nesposobnosti, na njih otpada oko 10% od ukupnog broja pregleda u primarnoj zdravstvenoj zaštiti i oko 5% od ukupnog broja hospitalizacija. Glavna obilježja svih mišićnokoštanih bolesti su bol i umanjeni funkcijski kapacitet zglobova ili kralježnice, bez obzira na etiologiju. One su, uz manje iznimke, i kronične po svom trajanju i progresivne po svom tijeku.

Zbog toga je terapijski cilj svih reumatologa usmjeren na otklanjanje tih simptoma, jer nepoznata etiologija većine mišićnokoštanih bolesti dozvoljava samo simptomatsko liječenje. Umanjiti ili otkloniti bol, koja iz dana u dan sve više smanjuje mogućnosti za samozbrinjavanje i otežava aktivnosti dnevnog življenja, cilj je svakog reumatologa, a želja bolesnika. Ostvarenje tog cilja je moguće na različite načine, a na prvom mjestu je farmakoterapija.

Dugo vremena su se kao jedini lijekovi za takav terapijski pristup koristili samo NSAR, koji uz dobro protuupalno djelovanje imaju i značajan analgetski učinak. Početkom 1990-tih godina pojavila se i nova skupina lijekova koji su trebali imati značajnu ulogu u li-

Preporuča se doza od 3 do 4 tableta do maksimalno 8 tableta dnevno (2600 mg parecetamola + 300 mg tramadola), u minimalnom intervalu od 6 sati između doza. Dozu valja individualno titrirati prema jačini boli i odgovoru bolesnika na nju, a uz dobro podnošenje lijeka zamjetno je i vrlo učinkovito djelovanje na bol u kroničnim bolnim stanjima koja pripadaju mišićno-skeletnim bolestima.

ili NSAR ima značajan sinergistički učinak što omogućuje reduciranje doze, a time se smanjuje i toksični učinak navedenih lijekova. SZO je preporučila trostupanjski algoritam (postupnik) liječenja maligne boli koja se primjenjuje i u liječenju kronične boli nemalignog podrijetla: 1. korak: bol treba liječiti neopijatnim analgeticima (NSAR i paracetamolom); 2. korak: slabi opijati + prvi korak; 3. korak: opijati jakog djelovanja + prvi korak. Pomoćni (adjuvantni) analgetici, ovisno o patomehanizmu nastanka boli, mogu se primijeniti u svakom koraku.

Pregledom različitih studija koje su uspoređivale učinkovitost NSAR i slabih opioida nije se pokazala značajniju superiornost slabih opioida.

Istina je da bolesnici koji trpe kroničnu bol moraju biti strpljivi, a sretna je okolnost da danas više nije nužno da bol liječimo samo strpljivošću, kako je mudri Seneka predlagao.

ječenju mišićnokoštanih bolesti tzv. koksibi. Njihovo analgetsko djelovanje nije bilo bitno bolje od klasičnih NSAR, ali svojim pošteđenim djelovanjem na enzim COX-1 uklanjali su dio neželjenih učinaka NSAR u ovom indikacijskom području. Nažalost imali su teško prihvatljive kardiovaskularne nuspojave.

Iako sramežljivo i na mala vrata, sredinom 1990-ih godina se u farmakoterapiji mišićnokoštanih bolesti počinje sve češće nalaziti opravdanost za korištenje i čistih analgetika, pa i onih s centralnim djelovanjem. Indikacijsko područje koje je prije bilo nezamislivo za takve lijekove sve češće biva potencirano upravo problemom i fenomenom kronične nemaligne boli, koju bolesnici postavljaju na prvo mjesto svojih tegoba.

Srednje jaka do jaka akutna bol u fazama egzacerbacije mišićnokoštanih bolesti ili svakodnevna srednje jaka i jaka kronična bol, često je loše kupirana samo NAR ili neopioidnim analgetikom. Komorbiditet kod starijih bolesnika često ne dozvoljava primjenu uobičajenih lijekova, kao i korištenje tromboprolifaktičkih lijekova u konkomitantnoj terapiji.

Bol tada postaje veliki i nepremostiv problem, a jačanje bola sve više se umanjuju funkcijske mogućnosti takvih bolesnika.

Tada se treba sjetiti Seneke i one rečenice s početka teksta. Strpljenje naših bolesnika nije neiscrpno, a terapijsko djelovanje u tim slučajevima možemo prepustiti centralno djelujućem sintetskom analgetiku s dvostrukim komplementarnim i sinergističkim mehanizmom djelovanja. Inhibicijom sinaptičkog opetovanog uzimanja (reuptake) neurotransmitera noradrenalina i serotonina te stimulacijom opioidnih  $\mu$ ,  $\kappa$ , i  $\delta$  receptora ovakav lijek ostvaruje izuzetno dobar analgetski učinak. Pri tome je vezanje

za  $\mu$  receptore oko 6000 puta slabije od morfina. Ovakav dvojak učinak npr. tramadola, izdvaja ga od ostalih centralno djelujućih analgetika, a specifični način djelovanja je vjerojatno odgovoran za manju incidenciju uobičajenih opioidnih nuspojava, manju toleranciju i ovisnost. S druge strane, dobar analgetski učinak, brza i dugotrajna analgezija dovode do brzog poboljšanja kvalitete života i povećanja funkcijskog kapaciteta mišićnokoštanog sustava, na zadovoljstvo reumatologa i korist bolesnika.

## Literatura

1. Persoli-Gudelj M. Da li znamo dovoljno o modernom liječenju boli? *Liječ Vjesn* 1997;119(2):79.
2. Čurković B. Liječenje boli. U: Čurković i surad. *Fizikalna i rehabilitacijska medicina*. Zagreb: Medicinska naklada. 2004:48-54.
3. Persoli-Gudelj M, Lončarić-Katušin M. Bol. U: J. Hančević i surad. *ABC kirurške svakidašnjice*. Zagreb: Medicinska naklada. 2005:25-76.
4. Janssen HA, Borghouts JA, Muris JW, Mese-markess JF, Koes BW, Knottneurs JA. Health status and management of chronic non-specific abdominal complaints in general practice. *Br J Gen Pract* 2000.
5. American Pain Society Quality of Care Committee. Quality improvement guidelines for the treatment of acute pain. *JAMA* 1995;274(20):1874-80.
6. Jajić I, Jajić Z, Vlak T. Frequency of gastrointestinal side-effects on NSAIDs in patients with rheumatoid arthritis. *Period Biol* 1990;92(Suppl 2):50.
7. Čurković B. Nesteroidni antireumatici - sadašnje stanje i perspektive. *Reumatizam* 2000;47:7-10.
8. Zacher J, Feldman D, Gerli R, Scott D, Hou SM, Uebelhart D, Rodger IW, Ozturk ZE. for the etoricoxib study group. A comparison of the therapeutic efficacy and tolerability of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis. *Curr Med Res Opin* 2003;19(8):725-732.
9. Grazio S, Anić B. Quo vadetis coxibes? *Reumatizam* 2005;52:17-27.
10. Vlak T. The role of tramadol hydrochloride (Tramal) in treating rheumatic diseases. U: Raj P, Erdine S, Niv D, eds. *Management of pain. A word perspective II*. Vol I. Bologna: Monduzzi editore. 1996: 351-357.
11. Bilverfield JC, Kamin M, Wu S-C. et al. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of osteoarthritis flare pain: a multicenter, outpatient, randomized, double blind, placebo controlled, parallel group, add-on study. *Clin Ther* 2002;24(2):282-97.
12. Čurković B. et al. Three-week open multicenter study of sustained-release tramadol in various pain conditions. *Arzneim Forsch Drug Res* 2003;53(7):503-506.
13. Babić-Naglić Đ. Opioidi u reumatologiji. *Reumatizam* 2002;49:29-32.
14. Carr DB, Goudas LC. Acute pain. *Lancet* 1999;353(12):2051-8.
15. Hrvatsko društvo za liječenje boli. Stručni članci: *Preporuka Hrvatskog društva za liječenje boli (HDLB-HLZ) o poziciji (algoritmu primjene) Zaldiana na Trostepenoj ljestvici WHO*. Raspoloživo: <http://www.hdlb.org/strucniclanci.php>
16. Babić-Naglić Đ, Jajić Z, Gnjidić Z, Štambuk B. Liječenje kronične boli transdermalnim fentanilom. *Reumatizam* 2002;49:33-37.
17. Sittl R. Transdermal buprenorphine in the treatment of chronic pain. *Expert Rev Neurotherapeutics* 2005;5(3):315-23
18. Dahan A. Respiratory effects of buprenorphine compared to fentanyl: dose response assessments in healthy volunteers, *Proceedings of 9th Congress of European Association for Palliative Care (EACP)*. 2005, Aachen, Germany.
19. *Pain Clinical Updates*, International association for the study of Pain, December 2005. Volume XIII, No. 5 Raspoloživo: [www.iasp-pain.org](http://www.iasp-pain.org) ili preko [www.hdlb.hr](http://www.hdlb.hr)