

¹Klinika za reumatologiju, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Klinička bolnica "Sestre milosrdnice" ♦ Vinogradska 29 ♦ 10000 Zagreb

²Odjel za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i reumatologiju
Klinička bolnica Split ♦ Marmontova 4 ♦ 21000 Split

³Poliklinika za reumatske bolesti, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju "Dr. Drago Čop"
Mihanovićeve 3 ♦ 10000 Zagreb

ULOGA NEOPIOIDNIH ANALGETIKA, NESTEROIDNIH ANTIREUMATIKA I SLABIH OPIOIDA U LIJEČENJU KRIŽOBOLJE

THE ROLE OF NONOPIOID ANALGETICS, NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS AND WEAK OPIOIDS IN THE TREATMENT OF LOW-BACK PAIN

Simeon Grazio¹ ♦ Tonko Vlasković² ♦ Zoja Gnjidić³

Sažetak

Križobolja je jedan od najvećih medicinskih i socijalnih problema današnjice. Pristup liječenju bolesnika s križoboljom je kompleksan i multidisciplinarni, a važno

mjesto zauzimaju lijekovi. U ovom pregledu se raspravljaju spoznaje o ulozi neopioidnih analgetika, nesteroidnih antireumatika i slabih opioida u liječenju križobolje.

Ključne riječi

križobolja, analgetici, nesteroidni antireumatici, slabi opiodi

Summary

Low-back pain is a major health and social problem. The approach to patients with low-back pain is complex and multidisciplinary, and drugs take the important place.

In this review we discuss knowledge about the role of non-opioid analgetics, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and weak opioids in the treatment of low-back pain.

Key words

low-back pain, analgetics, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, weak opioids

Uvod

Klinički entitet koji karakteriziraju bol i umanjen funkcijski kapacitet lumbalne kralježnice nazivamo bolnim križima ili križoboljom. U medicinskoj literaturi, kako domaćoj, tako i stranoj, susrećemo brojne sinonime za takvo stanje (lumbalni bolni sindrom, lumbago, lumbalna diskopatija, išijas, lumboišijalgijalgija, kompresijski lumbalni sindrom; low back pain, back pain, kreuzschmerz, lumbago, lumbalgie, lumbar syndroma, hexenschuss, sciatica, slipped disc syndroma...) (1,2). Svi ti

nazivi pokušavaju pobliže označiti uzrok i kliničku sliku, koja se razvije tijekom ove bolesti.

Za bolje razumijevanje etiologije, patofiziologije i terapijskih postupaka u liječenju križobolje, potrebno je naglasiti da se i lumbalna kralježnica, kao i ostali segmenti kralježnice, morfološki sastoji od pojedinih kralježaka, a zapravo je čine funkcijske jedinice, koje nazivamo vertebralnim dinamičkim segmentima (VDS), uz koje je vezana svekolika patologija kralježnice.

Etiopatogeneza, klinička slika i nazivlje

Malo je bolnih stanja koja mogu imati toliko uzroka kao križobolja (3). Najčešće su uzroci križobolje (>80%) nepravilan i prekomjerna tjelesna naprezanja koja premašuju snagu leđnih mišića, sveza, veziva te intervertebralnih diskova. Dakle, većina promjena koje uvjetuju nastanak kliničke slike bolnih sindroma kralježnice događaju se upravo u pojedinim VDS. One su najčešće degenera-

tivne prirode, ali se može raditi i o upalnim reumatskim promjenama, posttraumatskim stanjima, infekcijama, neoplazmama i dr. (4).

Zbog toga, kao uzroke križobolje možemo navesti: degenerativne promjene kralježnice i intervertebralnog diska (starenje, prirođene mane i mane razvoja, posttraumatske degenerativne promjene); traumom uzrokovane

promjene kralježnice (prijelomi kralježaka, rupture ligamentarnog aparata, kontuzije i distorzije malih zglobova); upalne promjene na kralježnici (reumatske bolesti, specifične i nespecifične upale, akutnog i kroničnog toka); metaboličke promjene na kralježnici (kompresijski prijelomi uvjetovani osteoporozom, hiperparatireoidizam, ohronoza); neoplazme (benigne i maligne, primarne i sekundarne); prenesene bolove iz visceralnih organa trbuha i male zdjelice; psihogeno uzrokovanu križobolju.

Sve navedeno je značajno u etiološkom smislu, te prilikom usmjeravanja dijagnostičke obrade bolesnika, ali i diferencijalno dijagnostički pri čemu je važno što ranije isključiti ozbiljne uzroke (neoplazme, infekcije i dr.) ili tzv. "crvene zastave" (engl. red flags) (5).

Klinički, potrebno je razlikovati dva osnovna oblika križobolje: *vertebralni sindrom lumbalne kralježnice* - klinička manifestacija se očituje u području promijenjenog (jednog ili više) VDS, a bez obzira o kojem se njegovom dijelu radi te *vertebrogeni sindrom lumbalne kralježnice* - klinička manifestacija se očituje na udaljenim mjestima od VDS na kojem su nastale promjene. Korištenje ovakve vertebrološke terminologije je točnije i izravno nam govori o kliničkim manifestacijama, a upućuje i na etiologiju bolesti kao i na dijagnostički pristup. Naime, naziv koji se najčešće rabi, bolna križa ili križobolja,

Socioekonomski aspekt križobolje

Značenje križobolje nije samo u polimorfnosti kliničke slike i nazivlja, već i u tome što ona predstavlja jedan od najvažnijih socioekonomskih problema u društvu i zdravstvu uopće. Naime, prema brojnim anketama, istraživanjima i cost-benefit analizama, križobolja čini jedan od najčešćih razloga za profesionalnu apstinenciju, a računa se da oko 75-80% populacije, tijekom života bar jedan put doživi križobolju.

Epidemiološki podaci iz Engleske govore da je križobolja tijekom godine uvjetovalo gubitak od 13,2 milijuna radnih dana, kod radno aktivne populacije te da 60% muškaraca i 44% žena starijih od 35 godina imaju značajne degenerativne promjene na VDS lumbalne kralježnice (12). Prema podacima Nacionalne agencije za zdravstvene ankete (NHIS) u SAD-u, 1992. godine križobolja je bila vodeći razlog ograničenih profesionalnih aktivnosti i izostanka s posla. Iako nema novijih epide-

Principi liječenja, rehabilitacija i prognoza bolesti

Često se točan uzrok križobolje ne može utvrditi. Ipak, među poznatim uzrocima najčešća lokalizacija promjena koji dovode do manifestacija vertebralnih ili vertebrogenih sindroma križobolje su najčešće u području VDS. Iako postoji veliki broj različitih uzroka križobolje pristup liječenju je sličan. Načelno, princip liječenja križobolje je multidisciplinarnan, a sve pristupe možemo sažeti u njih nekoliko: simptomatski, anatomski, funkcio-

govori samo o vrsti i lokalizaciji tegoba, pa je ispravnije koristiti navedenu terminologiju (6).

Klinička slika se najčešće i najranije razvija zbog promjene na intervertebralnom disku, gdje dolazi do starenja njegove osnovne supstancije, potenciranog učestalim mikrotraumama, kojima je VDS svakodnevno izložen (7,8).

Smanjenje koncentracije kiselih mukopolisaharida i dehidracija pulpozne jezgre dovodi do početka degenerativnih promjena (9). Degeneracija i.v. diska znači smanjenje elastičnosti pulpozne jezgre, smanjenje veličine pulpozne jezgre, nastanak fisura i ruptura vlakana fibroznog prstena te suženje intervertebralnog prostora (10). Prateće degenerativne promjene nastaju i u brojnim okolnim mekim čestim, što dodatno dovodi do instabiliteta VDS.

Zbog svih navedenih morfoloških i strukturalnih obilježja VDS lumbalne kralježnice te promjena koje nastaju na njihovim pojedinim dijelovima, kliničke manifestacije, bez obzira da li imaju vertebralna ili vertebrogena obilježja, najčešće nastaju kao posljedica pritiska na korijenove spinalnih živaca, što daje kliničku sliku tzv. segmentalnih sindroma (kompresija korijenova spinalnih živaca od L2 do S1).

Prepoznavanje kliničke slike i obilježja segmentalnih sindroma olakšava nam i dijagnostički i terapijski pristup, ali i prognozu (11).

mioloških istraživanja u Hrvatskoj, mišljenja smo da se ni sadašnji rezultati ne bi bitno razlikovali od onih koji su provedeni prije 30-ak godina u našim krajevima. Naime, epidemiološki podaci domaćih autora navode degenerativne bolesti kralježnice s pripadajućom kliničkom slikom kao jedan od vodećih razloga smanjenja radne sposobnosti i uzroka invalidskih mirovina, a neka istraživanja u bližoj povijesti, su pokazala da su i žrtve ratnog terora najčešće tegobe imale upravo s križoboljom (13).

Svjedoci smo često nepotrebne rastrošnosti tijekom dijagnostičke obrade i liječenja križobolje, koja osim velikih novčanih izdataka, svoj danak uzima i u zdravlju samih bolesnika, izlažući ih nepotrebnom zračenju tijekom brojnih radioloških pretraga, te neželjenom djelovanju pojedinih lijekova. Načelno, osim u slučaju sumnje na ozbiljne uzroke križobolje, neuroradiološke pretrage nema svrhe raditi u prvih 6 tjedana križobolje.

nalni, psihološki i edukacijski (14). U praksi je najčešće simptomatsko liječenje.

Osnovni terapijski cilj je prekid u zatvorenom kruga bol - spazam - bol, što se postiže najrazličitijim metodama liječenja (medikamentna terapija, fizikalna terapija, akupunktura, itd.). Pri tome je terapijski pristup različit bolesnicima u akutnom i u kroničnom stadiju bolesti, a vrlo je teško procijeniti i od ta dva stadija bo-

lesti razlučiti tzv. subakutni stadij, koji se ponekad spominje u literaturi (15).

Terapijski pristup u akutnom stadiju najčešće obuhvaća: mirovanje u rasteretnom položaju (2-3 dana), medikamentnu terapiju (peroralno, parenteralno, lokalno), akupunkturu, kratkotrajnu imobilizaciju ortozama, mjere pravilnog pozicioniranja (kod stajanja, sjedenja, ležanja) itd. U kroničnom stadiju bolesti terapijski pristup je donekle modificiran, a najčešće uključuje: fizikalnu terapiju (kineziterapija, hidroterapija, elektroterapija), manipulaciju i trakciju, medikamentnu terapiju, prevenciju pogoršanja i recidiva, edukaciju bolesnika te operaciju.

Posebnu pažnju treba pokloniti edukaciji bolesnika i svih potencijalnih bolesnika, jer se time prevenira pojavljivanja križbolje, a samim tim i utječe na socioekonomski aspekt bolesti. Zbog toga su u nekim razvijenim zapadnoeuropskim zemljama osnovane škole za bolesnike s križboljom.

Medikamentna terapija

Od brojnih lijekova koji nam stoje na raspolaganju, najčešće koristimo neke od brojnih analgetika i nesteroidnih antireumatika. Kontrola boli je glavni terapijski cilj kojem bolesnici teže kod uzimanja lijekova i tu očekuju najveću pomoć od liječnika. Kontrola boli omogućava sveukupno poboljšanje funkcija svakodnevnog življenja, poboljšanje kvalitete života i pomaže modifikaciji tijeka bolesti. Bolesnici s križboljom stavljaju supresiju boli na prvo mjesto terapijskih intervencija, a podaci iz literature govore da je više od 50% bolesnika nezadovoljno pruženom analgezijom, dok čak 78% njih traži nove načine liječenja. Lijekovi za uklanjanje boli mogu djelovati na svakom mjestu bolnog puta, od mjesta podražaja pa do svjesnog doživljaja boli.

Neopioidni analgetici

Najčešće korišten analgetik kod blage do umjerene boli je paracetamol. Njegova regularna primjena ima jasnu učinkovitost u kontroli boli. U liječenju nemaligne perzistentne boli paracetamol se najčešće koristi "na zahtjev" (19). Mehanizam njegovog djelovanja nije u potpunosti razjašnjen a pretpostavlja da dobro analgetsko djelovanje ostvaruje putem inhibicije izoenzima ciklooksigenaze tip 3 (COX-3). Za razliku od nesteroidnih antireumatika, nema protuupalno djelovanje, ne utječe na zgrušavanje krvi i nema nepovoljne učinke na gornji dio probavnog trakta. Paracetamol se obično uzima na usta ili u obliku čepića, rjeđe sirupa. Trajanje djelovanja jedne doze je obično 4-6 sati. Uobičajena dnevna doza za odrasle 500-1000 mg svakih 4-6 sati, do ukupno 4 grama dnevno, uz nužni oprez kod bolesti jetara i bubrega, a i toksičnosti u visokim dozama (>7 g/dan). Stoga, bolesnici s oštećenjem funkcije jetre, trebaju uzimati doze niže od uobičajenih, a rizik je naročito povišen u osoba koje unose veće količine alkohola. Oštećenje jetre je češće i kod

U nas je bila hvalevrijedna inicijativa Ive Jajića, Hrvatskog reumatološkog društva i Hrvatske lige za borbu protiv reumatizma, koji svojim knjigama, priručnicima i publikacijama pokušavaju bolesnicima približiti problematiku nastanka, liječenja i prevencije križbolje. Na tom je tragu naš proizvođač analgetika i nesteroidnih antireumatika "Belupo" d.o.o. tiskao upute za bolesnike o tome kako (sa)čuvati kralježnicu s vježbama za slabinsku kralježnicu, koji su dostupni u svim reumatološkim i inim ambulantom, te imaju veliki značaj u akciji prevencije križbolje.

Postoje kriteriji za određivanje potencijalnih komponentni određivanja odgovora na liječenje (16,17). U najnovijem složenom procesu razvoja i preliminarne validacije indeksa odgovora za kroničnu križbolju kao najvažniji su identificirani: poboljšanje boli $\geq 30\%$ (na vizualnoj analognoj skali) s poboljšanjem $\geq 30\%$ u globalnoj ocjeni bolesnika, a bez pogoršanja na Roland-Morrisovom upitniku onesposobljenosti (18).

ljudi koji uzimaju paracetamol, a prestali su jesti zbog npr. teške prehlade, gripe ili nekog drugog razloga. Uzimanje visokih doza lijeka kroz duže vrijeme može dovesti do oštećenja bubrega, što je rijetkost. Ipak, u svakodnevnoj praksi smo svjedoci da čisti paracetamol nije prepoznat kao kvalitetan analgetik, te postoji slaba adherencija, pa se u liječenju križbolje vrlo često koriste nesteroidni antireumatici (NSAR) samostalno ili u kombinaciji.

Nesteroidni antireumatici

Nesteroidni antireumatici (NSAR) spadaju među najpropisivanije lijekove, uopće. Glavni mehanizam njihovog djelovanja je blokiranje ciklooksigenaze (COX), enzima koji katalizira pretvorbu arahidonse kiseline u prostaglandine i tromboksane (20). Postoje tri izoforme COX, a dva najvažnija su konstitutivni COX-1 i inducibilni COX-2. Do sada poznate fiziološke funkcije COX-1 su: zaštita sluznice probavnoga trakta, agregacija trombocita, glomerularna filtracija i vazodilatacija u bubregu i modulacija transmisije u središnjem živčanom sustavu. Terapijski učinak NSAR se postiže prvenstveno djelovanjem na COX-2 koji, između ostaloga, ima ulogu u regulaciji proliferacije stanica u cijeljenju upalnog ili neoplastičnog procesa, angiogenezi i supresiji apoptoze stanica gastrointestinalnoga (GI) trakta, vazodilataciji i antiagregaciji u krvnim žilama te djelovanje na sistem renin-angitenzin i homeostazu elektrolita u bubrezima (21). NSAR možemo razlikovati prema tome u kojoj mjeri djeluju na COX-1 ili COX-2 enzim. To se može izraziti kao indeks in vitro selektivnosti (COX-2/COX-1) u različitim sustavima, a danas se najčešće koristi puna krv (22). COX-2 selektivni NSAR su razvijeni u cilju smanjenja nuspojava koje nastaju blokiranjem COX-1, prvenstveno onih gastrointestinalnih (23). S druge strane, pokazali su se podjednako učinkoviti kao i neselektivni

NSAR (24,25,26). Pa, iako prema djelovanju na COX-2 postoji podjela NSAR na selektivne i neselektivne u suštini se radi o spektru u kojoj podjeli neki NSAR koji su klasificirani kao neselektivni (npr. diklofenak) imaju vrlo sličnu selektivnost kao neki drugi koji su klasificirani kao COX-2 selektivni (npr. celekoksib).

Uz antipiretski učinak, dva najvažnija djelovanja NSAR su protuupalni i analgetski. Noviji radovi sugeriraju da se, osim djelovanja na ciklooksigenazu, prouupalni učinak ostvaruje direktnom inhibicijom aktivacije i funkcije neutrofila (20). Glede smanjenja boli NSAR su klasificirani kao blagi analgetici, a pri tome je najvažniji mehanizam smanjenje upale i posljedično povišenje praga za podražaje koji proizvode bol.

Farmakokinetički NSAR-e karakterizira dobra bioraspoloživost, vezivanje za proteine plazme u vrlo visokom postotku (preko 98%), izlučivanje urinom, sporo prodiranje u sinoviju (ali im je tu koncentracija stabilnija). Promjene farmakokinetike najčešće nastaju zbog bubrežne bolesti, jetrene bolesti ili starije dobi (21).

Učinci, ali i nuspojave NSAR ovise o koncentraciji (plazma, sinovija, ciljno tkivo), fizikalno-kemijskim svojstvima lijeka, njegovoj farmakokinetici i farmakodinamici, varijabilnosti patofiziološkog procesa, dozi i vremenu uzimanja te eventualno o načinu primjene, iako za većinu tih odrednica odnos nije linearan (21).

Načelno, analgetski učinak NSAR se ostvaruje primjenom niskih, a protuupalni visokih doza lijeka. Studije na velikom broju bolesnika nisu pokazale suštinske razlike u djelotvornosti različitih NSAR (21). Ipak, neki NSAR imaju više analgetske, a drugi protuupalne učinke, a važne su razlike među njima u doziranju i oblicima. Tako npr. indometacin i piroksikam imaju snažan protuupalni učinak, ketoprofen ima brz početak djelovanja i dugo se zadržava u sinovijskoj tekućini, a prednosti ibuprofena su da ima široki raspon doza, primjenjuje se u svim dobnim skupinama, pa i u osjetljivih skupina bolesnika (npr. trudnice).

Protuupalni učinak je poglavito važan u akutnoj fazi bolesti ili ozljede. Zbog toga se NSAR vrlo često koriste u liječenju akutnih mišićnokoštanih ozljeda ili bolesti, pa tako postoje uvjerljivi dokazi o njihovoj djelotvornosti u simptomatskom poboljšanju križbolje, prvenstveno one akutne (27). Iako se NSAR koriste i u liječenju kroničnih mišićnokoštanih bolesti i stanja, racionalnost za njihovu primjenu u tim situacijama je manje jasna, a zbog nedovoljnog poznavanja stupnja uloge upale. Kliničke studije su pokazale učinkovitost NSAR u kroničnoj križbolji (npr. piroksikam, naproksen) (28, 29). NSAR se u velikoj mjeri koriste i u slučaju osteoporozijskih vertebralnih fraktura (30). Postoje, čak, izvješća da uporaba NSAR ima stanoviti preventivni učinak na gubitak koštane mase (31,32). NSAR mogu biti manje učinkoviti na neuropatsku komponentu boli, prisutnu npr. u lumboishijalgiji (33). U akutnoj križbolji je važan

brzi nastup djelovanja NSAR, a u kroničnoj križbolji učinkovitost i sigurnost kroz duže vrijeme primjene.

Nuspojave NSAR su raznolike, a najvažnije su gastrointestinalne (COX-1 ovisne) i kardiovaskularne (COX-2 ovisne). Ostale nuspojave uključuju renalne (disbalans elektrolita, utjecaj na krvni tlak, intersticijski nefritis, nefrotski sindrom, papilarna nekroza, itd.), hematološke (anemija, trombocitopenija, antiagragacija, agranulocitoza, aplastična anemija itd.), respiratorne (astma, kongestija nosa), lezija jetre (tranzitorni porast transaminaza, akutno zatajenje), tinitus i gubitak sluha, SŽS (aseptični meningitis, glavobolje, kognitivni poremećaji), akutna urinarna retencija, te reakcije preosjetljivosti. Postoje interakcije s drugim lijekovima (npr. diuretici, antihipertenzivi, peroralni antikoagulansi, antikonvulzivi itd.).

Najčešće nuspojave NSAR su one GI trakta. Raspon tih nuspojava je od blagih, kao što je dispepsija, do potencijalno fatalnih kao što su krvarenje ili perforacija. Primjena neselektivnih NSAR povećava rizik za razvoj ozbiljnih GI nuspojava oko 2,5-5 puta, što je više nego npr. primjena niskih doza ASK (34,35). Rizik za GI nuspojave je povišen u bolesnika s anamnezom ulkusne bolesti, kod istodobne primjene više od jednog NSAR (uključivo i acetilsalicilnu kiselinu), kod primjene velike doze NSAR, istodobne primjene antikoagulancija, u bolesnika s anamnezom nekomplirane ulkusne bolesti, u starih osoba (>70 god.), te kod istodobne primjene glukokortikoida (36). Bolesnici bez simptoma nisu bez rizika, jer se 50-60% ulkusa povezanih s uzimanjem NSAR prvi put pojavljuje bez prethodnih simptoma ("silent ulcer") (37). U meta-analizi 25 studija je pokazano da H. Pylori povišuje rizik za peptički ulkus u osoba koje uzimaju NSAR za 3,53 puta (u odnosu na H. Pylori negativne) (38).

Selektivni COX-2 inhibitori su pokazali poboljšani GI sigurnosni profil u smislu smanjenja ozbiljnih GI incidenata (perforacije, opstrukcije, krvarenja), subjektivnih simptoma (npr. mučnine) kao i smanjenje potrebe za konkomitantnom gastroprotektivnom terapijom (39). Dvije ključne studije čiji je glavni cilj bio utvrditi smanjenje nuspojava od strane gornjeg dijela GI trakta primjenom COX-2 selektivnih NSAR u odnosu na one neselektivne su CLASS (Celecoxib Long Term Arthritis Safety Study) studija za celekoksib i VIGOR (Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research Study) studija za rofekoksib (40,41). U multicentričnoj MELISSA studiji u skupini bolesnika koji su dobivali meloksikam 7,5 mg dnevno bilo je statistički značajno manje gastrointestinalnih nuspojava (13%) u odnosu na bolesnike koji su dobivali sporo-oslobađajući oblik 100 mg diklofenaka (19%) (dispepsija, mučnina i povraćanje, abdominalni bolovi i proljev) (42). Među antiulkusnim lijekovima inhibitori protonske crpke (IPC) su se pokazali učinkovitima u prevenciji recidiva ulkusa i u cijeljenju ulkusa povezanih s uzimanjem NSAR (43, 44). Mogućnosti prevencije GI nuspojava uključuju uzi-

manje u obzir čimbenika rizika, primjenu koksiba, istodobnu primjenu IPC, a eventualno i primjenu prije spavanja, promjenu oblika lijeka te eradikaciju *H. pylori* za osobe s pozitivnom anamnezom prethodne ulkusne bolesti (poglavito komplicirane npr. krvarenje). Gastroprotektivni lijekovi se premalo koriste u bolesnika koji bi imali koristi od njihove primjene (45,46).

Kardiovaskularne nuspojave su došle u središte pozornosti nakon objavljivanja rezultata APPROV-e studije (Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx), koja je prekinuta krajem rujna 2004. godine, a koja je ukazala na nepovoljnu dugoročnu kardiovaskularnu podnošljivost selektivnog COX-2 inhibitora, rofekoksiba (47). Nakon toga je objavljeno rezultata više prospektivnih i opservacijskih studija o kardiovaskularnim nuspojavama koksiba, ali i NSAR, uopće, koji su posljedica prvenstveno njihovog aterotrombotičkog djelovanja, a vjerojatno ulogu imaju i promjene renalne funkcije, homeostaze elektrolita i vode i arterijska hipertenzija. Rezultati su objedinjeni i raspravljani u recentnim pregledima (48, 49). Istodobna primjena acetilsalicilne kiseline (ASK) snižava rizik od kardiovaskularnih nuspojava, ali povisuje rizik za GI nuspojave što je utvrđeno i u CLASS studiji kada su predmnijevani povoljni GI učinci COX-2 selektivnog NSAR smanjeni uporabom ASK (39). Najnoviji radovi potvrđuju povišeni rizik za infarkt miokarda, hospitalizaciju zbog zatajenja srca ili smrti u bolesnika s preboljelim infarktom miokrada za COX-2 selektivne inhibitore, ali i za neke neselektivne NSAR (50,51, 52). Studija Andersohna i sur. je pokazala razlike između COX-2 selektivnih inhibitora glede rizika za ishemični inzult (53). Iako se radi o opservacijskim studijama, vjerojatno se više neće raditi prospektivne studije s bolesnicima koji imaju povišeni rizik za kardiovaskularne nuspojave, pa su to vjerojatno najbolji podaci koje ćemo ikada dobiti. Mogućnosti prevencije KV nuspojave uključuju: uzimanje u obzir čimbenika rizika, promjene stila života, primjenu antigragacijske terapije (niske doze ASK - 75-325mg/dan) i hipolipemika, regulaciju krvnog tlaka i glikemije, kontrola osnovne bolesti (poglavito upalne reumatske), te postupno prekidanje terapije NSAR. U slučaju upalnih reumatskih bolesti, pa i onih koje se često manifestiraju križoboljom (npr. spondiloartritis) predložen je algoritam određivanja kardiovaskularnog rizika (54). Međutim, s obzirom na relativnu složenost upitna je njegova praktična primjena. Mora se imati na umu da dugotrajna neodgovarajuća kontrola KV čimbenika rizika kao što su arterijska hipertenzija, dislipidemija, šećerna bolest, pušenje ili debljina imaju puno veći učinak glede KV smrtnosti nego sama primjena NSAR (55).

Uzimajući u obzir GI i KV nuspojave Grosser i sur. su predložili "razumne osnove za donošenje terapijskih odluka" koji umjesto ASK uključuje klopidogrel (56) (tablica).

Tablica. Prijedlog "razumnih osnova za donošenje terapijskih odluka" kod liječenja NSAR (prilagođeno prema 56)
Table. Proposal of "rational basics for therapeutic decisions" when using NSAIDs (adapted according to 56)

Liječenje - kronično	Odabir
↓KV rizik ↓GI rizik	naproksen, ibuprofen
↓KV rizik ↑GI rizik	naproksen+IPC, ibuprofen +IPC, diklofenak+IPC, ev. celekoksib ¹
↑KV rizik ↓GI rizik	naproksen+klopidogrel ² , ibuprofen+klopidogrel ²
↑KV rizik ↑GI rizik	naproksen+IPC+klopidogrel, ibuprofen+IPC+klopidogrel

¹iako nije bolji glede GI nuspojave nego tradicionalni NSAR

²za izbjeci moguće interakcije s niskom dozom ASK; iako nema dokaza da su nuspojave manje nego u kombinaciji s ASK pa su, možda, potrebni i IPC

IPC- inhibitori protonske crpke ASK-acetilsalicilna kiselina

Među ostalim nuspojavama NSAR, iako su rijetke, posebnu pozornost treba posvetiti onima od strane gornjeg dijela dišnog trakta, a poglavito u osoba koje imaju astmu, nazalne polipe ili anamnezu rinitisa. Osim aspirina, te su nuspojave javljaju u svih NSAR koji inhibiraju COX-1 (57). Recentni radovi ukazuju na to da su COX-2 selektivni inhibitori relativno sigurni za tu populaciju, ali, potrebne su dugotrajnije prospektivne studije za potvrdu tog rezultata (58).

Neki podaci govore u prilog mogućeg dodatnog povoljnog učinka NSAR, kao što su protektivni učinak na Alzheimerovu bolest i nekoliko neoplazmi, uključivo one dojke, kolona, pluća, mokraćnog mjehura i prostate (59,60).

Nema specifičnog kriterija za odabir pojedinog NSAR za pojedinog bolesnika s križoboljom. Kao i za druge indikacije, načelno, odabir, doziranje i način primjene NSAR su individualni, a ovise o indikacijama, učinkovitosti, nuspojavama, cijeni lijeka, suradljivosti bolesnika, njegovom iskustvu, te i o iskustvu i sklonosti liječnika. Zbog povišenja rizika za nuspojave NSAR se međusobno ne kombiniraju. Selektivne COX-2 inhibitore se ne smije propisivati bolesnicima s KV bolestima ili visokim rizikom za njih, a oprez je potreban i za neselektivne NSAR, napose kod dugotrajne primjene i primjene visokih doza lijeka. Selektivni COX-2 inhibitori imaju mjestu samo u liječenju bolesnika koji imaju visoki GI rizik (napose kod uporabe NSAR) a niski KV rizik. U križbolji NSAR se, načelno, daje 2-4 tjedna, a s liječenjem se nastavlja ako je učinak dobar a lijek se dobro podnosi. Pri odabiru NSAR, mora se u obzir uzeti činjenica da postoji značajna interindividualna varijacija među pacijentima u terapijskom odgovoru. Procjenjuje se da oko 60% bolesnika dobro reagira na svaki od NSAR, dok je u ostalih 40% potrebno zamijeniti jedan NSAR drugim, a da bi se postigao zadovoljavajući terapijski učinak (61). Ako se mijenja obično se primjenjuje lijek druge kemijske grupe. NSAR se primjenjuje dok bolesnik povećava fizičku aktivnost i zadobiva samopouzdanje. U križbolji NSAR

se daju ne samo u cilju smanjenja bolova nego i u cilju "podrške" bolesnika da bude što aktivniji.

Slabi opioidi

Kako se 80-90% bolesnika s križoboljom oporavi unutar 6 tjedana, tako je i liječenje paracetamolom i/ili nesteroidnim antireumaticima, uz druge nefarmakološke postupke, obično dostatno (62). Ipak, manji dio bolesnika (oko 10%) i usprkos liječenju ide u kronicitet. Dakle, kod manjeg broja bolesnika će biti potrebno primijeniti i druge medikamentne oblike liječenja kao što je primjena opioida. Opioidi su se za liječenje boli koristili i prije tisuće godina, ali su tek u zadnjih 60 godina legitimno u uporabi. Prije 19-og stoljeća opium se koristio za oslobađanje boli na srednjem istoku, dok je bio dostupan tek manjem dijelu elite i u Europi i Americi. Od 1940. godine pokušala se uporaba opioida i zakonski regulirati, a liječnici koji su neregularno izdavali opium ostajali su bez licence. Stoga se kod jednog dijela liječnika, a najviše zbog straha od nuspojava, javio otpor u primjeni opioida u liječenju boli uopće (63). Kroz cijelo to razdoblje pokušava se znanstveno razumijeti i dokazati korist opioidne terapije. U početku je indikacija za primjenu jakih opioida bila maligna bol, dok u zadnjih 10-15 godina, njihova primjena seže i u neke oblike nemaligne boli, pa tako i u kroničnoj križbolji (64). Iako nema opće prihvaćenog postupnika za liječenje kronične križbolje opioidna terapija je postala sastavnica mnogih smjernica za liječenje nemaligne boli, pa i boli u križima (65). Načelno, opioidi se primjenjuju za srednje jaku do jaku bol, kada drugi lijekovi nisu dostatni ili je povećanje njihove doze kontraindicirano. U liječenju boli obično koristimo trostupanjsku skalu Svjetske zdravstvene organizacije za liječenje boli, gdje se slabi opioidni analgetici nalaze na drugoj stepenici uz neopioidne analgetike i adjuvantnu terapiju, a na trećoj stepenici nalaze se jaki opioidi.

Tramadol hidroklorid je centralno djelujući sintetički analgetik s dvostrukim komplementarnim i sinergističkim djelovanjem: inhibicijom sinaptičkog ponovnog uzimanja neurotransmitera noradrenalina i serotonina (70%) te stimulacijom opioidnih μ , κ , δ receptora (30%). Vezivanje za m receptore je 6000 puta slabije od morfina.

Zaključak

Kronična križbolja je kompleksan, biopsihosocijalni problem, a idealan pristup liječenju mora biti multimodalni i multidisciplinarni. S obzirom na kroničnost i multifaktornost, nedostaje opće prihvaćeni algoritam liječenja koji je temeljen na medicinskim dokazima. Učinkovito liječenje ovisi o prepoznavanju patoanatomskog supstrata bolesti, dobroj procjeni stanja bolesti i bolesnika, te adekvatnom odabiru i primjeni lijeka u smislu

Uobičajena doza je do 400mg dnevno. Tramadol se kombinira s perifernim čistim analgeticima (paracetamol) i NSAR (66). Prednost tramadola je dostupnost u brzo djelujućim i retrad oblicima, te dobra podnošljivost i sigurna primjena. Nuspojave su predvidive i mogu se lako spriječiti, a nema gastrointestinalne toksičnosti kao nesteroidni antireumatici. Terapijske doze ne uzrokuju ovisnost, ali mu je primjena kontraindicirana u slučajevima kada je kontraindicirana primjena opioida, uopće. Doza lijeka se mora smanjiti u slučajevima prisustva depresije ili alkoholizma. Najčešće nuspojave tramadola su povezane za njegovu opioidnu aktivnost - vrtoglavica, sedacija, mučnina i suha usta, ali su manje izražene nego u jakih opioida. Rijetko dovodi do konstipacije, a u terapijskim dozama nije uobičajena pojava respiratorne depresije. Ne preporuča se njegova primjena u osoba starijih od 75 godina, trudnica i dojilja te u djece do 1 god života. Slabi opioidi se primjenjuju kratkotrajno u akutnoj križbolji, kada je nužna brza mobilizacija bolesnika (67). Postoje brojni dokazi o učinkovitosti tramadola u kroničnoj križbolji za liječenje i nociceptivne i neuropatske boli (68,69,70). U studiji Shnitza i sur. je na uzorku 380 ispitanika otvorenoj i 254 bolesnika u dvostruko-slijepoj placebo-kontroliranoj fazi studije tramadol pokazao značajnu učinkovitost u kroničnoj križbolji i vrlo dobru podnošljivost (70). Tramadol je pokazao dobar učinak i u bolesnika prvi dan nakon operacije zbog prolapsa i.v. diska, a bez značajne razlike u odnosu na pentazocin (71).

U najnovijem pregledu temeljenom na dokazima među neinvazivnim metodama liječenja križbolje tradicionalni NSAR su se, uz mišićni relaksansi i savjete bolesnicima da ostanu aktivni pokazali učinkoviti za kratkotrajno smanjenje boli u akutnoj križbolji, a savjet da ostanu aktivni, je i dugotrajno učinkovit. U kroničnoj križbolji dokazi glede smanjenja boli su najuvjerljiviji za COX-2 inhibitore, ali postoje i za antidepressive, škole križbolje, progresivnu relaksaciju, kognitivni tretman, medicinsku gimnastiku, intenzivno multidisciplinarno liječenje. U kroničnoj je križbolji kratkotrajno učinkovito i više načina liječenja glede poboljšanja funkcije (72).

doze, načina i vremena primjene. Racionalan je pristup da u početku primijenimo slabe analgetike i nesteroidne antireumatike, a kao sljedeću stepenicu opioide, s tim da će za većinu bolesnika biti dovoljna primjena slabih opioida. Prema novom konceptu multimodalne analgezije aditivni ili čak sinergističan učinak analgetika s različitim mehanizmom djelovanja dovodi do bolje analgezije, omogućava redukciju doze lijeka i redukciju nuspojava.

Literatura

1. Jajić I. i sur. *Lumbalni bolni sindrom*. Zagreb: Školska knjiga. 1984.

2. Ruzskowski I. i sur. *Ortopedija*. Zagreb: JUMENA. 1986;227-231.

3. Keros P, Ćurković B. *Križobolja*. Zagreb: Naklada Ljevak. 2002;41-56.
4. Congress on Low Back Pain and Pelvic Pain. *Zbornik Radova*. Vienna. 1998.
5. Vlák T. Kompresijski prijelom kralježka u osteoporozu - prevencija i terapijski pristup. *Reumatizam* 2004;51(2):50-53.
6. Vlák T. Bolna križa. *Reumatizam* 1999;46(2):19-22.
7. Dolan P, Earley M, Adams MA. Bending and compressive stress acting on the lumbar spine during lifting activities. *J Biomech* 1994;27:1237-1248.
8. Handa T, Ishihara H, Ohshima H, Osada R, Tsuji H, Obata K. Effects of hydrostatic pressure on matrix synthesis and matrix metalloproteinase production in the human lumbar intervertebral disc. *Spine* 1997;22:1085-1091.
9. Adams M.A. Biomechanics of low back pain. *Pain Reviews* 1996;3:15-30.
10. Buckwalter JA. Spine update: Aging and degeneration of the human intervertebral disc. *Spine* 1995;20:1307-1314.
11. McKenzie R.A. *The lumbar spine: Mechanical diagnosis and therapy*. Wellington: Spinal Publications New Zealand Ltd. 1996.
12. Protas EJ. Physical activity and low back pain. 9th World Congress on Pain. *Zbornik radova*. Vienna. 1999.
13. Krapac L, Zavalic M, Bogadi-Šare A, Ćorović N. Reumatske tegobe i bolesti uhićenika u domovinskom ratu u Hrvatskoj 1991. g. - osvrt na medicinsku prognozu radnih mogućnosti. *Reumatizam* 1992;39(1):1-6.
14. Grazio S, Bobek D, Badovinac O. Križobolja: rizici, prognostički čimbenici, dvojbe i različiti pristupi. *Med Jad* 2003;33:93-102.
15. Stankovic R, Johnell O. Conservative treatment of acute low-back pain. A prospective randomized trial: McKenzie method of treatment versus patient education in "mini back school". *Spine* 1990;15:120-123.
16. Turk DC, Dworkin RH, Allen RR. i sur. Core outcome domains for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain* 2003;106:337-345.
17. Deyo R, Battie M, Beurskens AJH. i sur. Outcome measure for low back pain research: a proposal for standardized use. *Spine* 1998;23:2003-2013.
18. Development and preliminary validation of responder index for chronic low back pain. *OMERACT 8th Conference*. Malta 10-14.05.2006.
19. Won AB, Lapane KL, Vallow S, Schein J, Morris JN, Lipsitz LA. Persistent nonmalignant pain and analgesic prescribing pattern in elderly nursing home residents. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:867-874.
20. Dugowson CE, Gnanashanmugam. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2006;17:347-354.
21. Brunton L, Lazo J, Parker K. *Goodman's and Gilman's pharmacological basis of therapeutics*. 11. izdanje. New York: McGraw-Hill Companies Inc. 2006.
22. Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenase: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEBJ* 2004;18:790-804.
23. FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 2001;345:433-442.
24. Cannon GW, Caldwell JR, Holt P. i sur. Rofecoxib, a specific inhibitor of cyclooxygenase 2, with clinical efficacy comparable with that of diclofenac: results of a one-year, randomized, clinical trial in patients with osteoarthritis of the knee and hip. *Arthritis Rheum* 2000;43:978-987.
25. Saag K, van der Heijde D, Fisher C. i sur. Rofecoxib, a new cyclooxygenase-2 inhibitor shows sustained efficacy, comparable with other nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a 6-week and a 1-year trial in patients with osteoarthritis. *Arch Fam Med* 2000;9:1124-34.
26. McKenna F, Borenstein D, Wendt H, Wallmark C, Lefkonith JB, Geiss GS. Celecoxib versus diclofenac in the management of osteoarthritis of the knee. *Scand J Rheumatol* 2001;30:11-18.
27. Schnitzer TJ, Ferraro A, Hunsche E. i sur. A comprehensive review of clinical trials on the efficacy and safety of drugs for the treatment of low back pain. *J Pain Symptom Manage* 2004;28:72-95.
28. Videman T, Osterman K. Double-blind parallel study of piroxicam versus indomethacin in the treatment of low back pain. *Ann Clin Res* 1984;16:156-160.
29. Berry H, Bloom B, Hamilton EB. i sur. Naproxen sodium, diflunisal, and placebo in the treatment of chronic back pain. *Ann Rheum Dis* 1982;41:129-132.
30. Rossini M, Bertoldo R, Lovato R, Bortolotti R, Gatti D, Adami S. Uso do farmaci anti-infiammatori non steroidei in paszienti con fratture vertebrali osteoporotiche. *Reumatismo* 2002;54:340-343.
31. Bauer DC, Orwoll ES, Fox KM. i sur. Aspirin and NSAID use in older women: effects on bone mineral density and fracture risk. *J Bone Miner Res* 1996;11:29-35.
32. Morton DJ, Barrett-Connor EL, Schneider DL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and bone mineral density in older women: the Rancho-Bernardo Study. *J Bone Miner Res* 1998;13:1924-1931.
33. Van Tulder MW, Scholten RJ, Koes BW. i sur. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for low back pain: A systematic review within framework of the Cochrane Collaboration Back Review Group. *Spine* 2000;25: 2501-2013.
34. Hernandez-Diaz S, Rodriguez LA. Association between non-steroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation: an overview of epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med* 2000;160:2093-2099.

35. Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S, de Abajo FJ. Association between aspirin and upper gastrointestinal complications: systematic review of epidemiologic studies. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:563-571.
36. Peura DA, Goldkind L. Balancing the gastrointestinal benefits and risks of nonselective NSAIDs. *Arthritis Res Ther* 2005;7(Suppl 4):S7-S13.
37. Singh G. Recent considerations in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Am J Med* 1998;105(Suppl 1B):31S-38S.
38. Huang JQ, Stridhar S, Hunt RH. Role of Helicobacter pylori infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002;359:15-19.
39. Watson DJ, Harper SE, Zhao PL, Quan H, Bolognese JA, Simon TJ. Gastrointestinal tolerability of the selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitor rofecoxib compared with nonselective COX-1 and COX-2 inhibitors in osteoarthritis. *Arch Intern Med* 2000;160:2998-3003.
40. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL. i sur. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study; a randomized controlled trial: Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000;284:1247-1255.
41. Bombardier C, Laine L, Reicin A. i sur. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1520-1528.
42. Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K. i sur. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. *Br J Rheumatol* 1998;37:937-945.
43. Graham DY, Agrawal NM, Campbell DR. i sur. Ulcer prevention in long-term users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: results of a double blind, randomized, multicenter, active- and placebo-controlled study of misoprostol vs. lansoprazole. *Arch Intern Med* 2002;162:169-75.
44. Agrawal NM, Campbell DR, Safdi MA, Lukasik NL, Huang B, Haber MM. *Arch Intern Med* 2000;160:1455-1461.
45. Sturkenboom MC, Burke TA, Dieleman JP, Tangelder MJ, Lee F, Goldstein JL. Underutilization of preventive strategies in patients receiving NSAIDs. *Rheumatology* 2003;42:iii23-iii32.
46. Ramsoekh D, van Leerdam ME, Rauws EA, Tytgat GN. Outcome of peptic ulcer bleeding, non-steroidal anti-inflammatory drug use, and Helicobacter pylori infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:859-64.
47. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H. i sur. Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx APPROV trial investigations. Cardiovascular events associated with rofecoxib in colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005;352:1092-1102.
48. Grazio S, Anić B, Quo vadetis coxibi? *Reumatizam* 2005;52:17-27.
49. Bolten WW. Problem of the atherothrombotic potential of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Rheum Dis* 2006;65:7-13.
50. Helin-Salmivaara A, Virtanen A, Vesalainen R. i sur. NSAID use and the risk of hospitalization for first myocardial infarction in the general population: a nationwide case-control study from Finland. *Eur Heart J* 2006;27:1635-1636,1657-1663.
51. Huerta C, Varas-Lorenzo C, Castellsague J, Garcia Rodriguez LA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of first hospital admission for heart failure in the general population. *Heart* 2006:[Epub ahead of print].
52. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN. i sur. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation* 2006;113:2906-2013.
53. Andersohn F, Schade R, Suisse S, Garbe E. Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of ischemic stroke: a nested case-control study. *Stroke* 2006;37:1725-1730.
54. Hall FC, Dalbeth N. Disease modification and cardiovascular risk reduction: Two sides of the same coin? *Rheumatology* 2005;44:1473-1482.
55. Maillard M, Burnier M. Comparative cardiovascular safety of traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2006;5:83-94.
56. Grosser T, Fries S, FitzGerald GA. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest* 2006;116:4-15.
57. Jenkins C, Costello J, Hodge L. Systematic review of prevalence of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice. *BMJ* 2004;328:434-436.
58. Woessner KM, Simon RA, Stevenson DD. Safety of high-dose rofecoxib patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93:339-344.
59. Szekely CA, Thorne JE, Zandi PP. i sur. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of Alzheimer's disease: a systematic review. *Neuroepidemiology* 2004;23:159-169.
60. Pereg D, Lishner M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the prevention and treatment of cancer. *J Intern Med* 2005;258:115-123.
61. *British National Formulary*. 43 izdanje. British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. 2003.
62. Loeser JD, Volinn EL. Epidemiology of low back pain. *Neurosurg Clin North Am* 1991;2:713-718.

63. Hill CS Jr. Government regulatory influences on opioid prescribing and their impact on the treatment of pain of nonmalignant origin. *J Pain Symptom Manage* 1996;11:287-98.
64. Ballantyne JC, Mao J. Opioid therapy for chronic pain. *N Engl J Med* 2003;20:349.
65. Koes BW, van Tulden MW, Ostelo R. et al. Clinical guidelines for the management of low back pain in primary care: An international comparison. *Spine* 2001;26:2504-13.
66. Schug SA. Combination Analgesia in 2005-a Rational approach: Focus on Paracetamol/Tramadol. In: *Pain management today - Optimising the benefit/risk ratio*. Abstracts. Eular. 2005.
67. Malanga GA. Opioid in The treatment of Acute Low Back Pain. In: *Physical Medicine and Rehabilitation State of the Art Review*. Philadelphia, Hanely and Belfus. 1999;13(3):
68. Sorage J, Stadler T. Comparison of the Analgesic Efficacy and Tolerability of Tramadol 100mg Sustain-Release Tablets and Tramadol 50mg capsules for the treatment of Chronic Low back Pain. *Clin Drug Invest* 1997;14:157-164.
69. Grabois M. Management of Chronic Low Back Pain. *Am J Phys Med Rehabil* 2005;84:S29-S41.
70. Schnitzer TJ, Gray WL, Paster Z, Kamin M. Efficacy of Tramadol in treatment of Chronic Low Back Pain. *J Rheumatol* 2000;27:772-778.
71. Kupers R, Callebaut V, Debois V. i sur. Efficacy and safety of oral tramadol and pentazocine for postoperative pain following prolapsed intervertebral disc repair. *Acta Anaesth Belgica* 1995;46:31-37.
72. Van Tulder MW, Koes B, Malmivaara A. Outcome of non-invasive treatment modalities on back pain: an evidence-based review. *Eur J Spine* 2006;15 Suppl 1:S68-81.