

# LIJEČENJE BOLI U BOLESNIKA S KRONIČNOM BOLEŠĆU BUBREGA

VANJA BAŠIĆ KES<sup>1,2,3,5</sup> i PETAR KES<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Klinika za neurologiju, Referentni centar Ministarstva zdravstva za dijagnostiku i liječenje akutne i kronične boli, Zagreb, <sup>2</sup>Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet, Zagreb, <sup>3</sup>Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet, Osijek, <sup>4</sup>Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet i <sup>5</sup>Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, Zagreb, Hrvatska

Svjetsko udruženje za bol definira bol kao „neugodan osjetni i emocionalni doživljaj povezan sa stvarnim ili možebitnim oštećenjem tkiva“. Prevalencija boli iznosi oko 60 % u pacijenata s akutnom ili kroničnom bolešću bubrega i bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti. Opće je poznato da je bol, a posebno kronična bol udružena s psihološkim poremećajem, depresijom, ograničenjima u obiteljskom, poslovnom i socijalnom životu, učestalim bolničkim liječenjem i smrtnosti. Cilj ovog članka je omogućiti zdravstvenim radnicima da procijene utjecaj bubrežne funkcije na liječenje boli i pruže sigurnu i učinkovitu analgeziju bolesnicima s oštećenom funkcijom bubrega. Analgezija je iz više razloga problematična u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću (KBB). Neki se lijekovi mogu akumulirati jer se izlučuju putem bubrega, dok drugi mogu imati pojačane toksične učinke u bolesnika s bubrežnom bolešću. Lijekove s nefrotoksičnim učincima potrebno je koristiti s oprezom. Postoje dokazi da se bol u bolesnika s KBB-om ne liječi dovoljno i da to ima ozbiljne posljedice za bolesnike. Analgetici imaju važnu ulogu u suzbijanju boli, ali oni ne bi smjeli biti jedino sredstvo liječenja. Nefarmakološki oblici liječenja pacijenata u okružju njihovog života i bolesti vrlo su bitni dio terapije kronične boli. Analgetike bi trebalo koristiti samo za pojačavanje terapijskih mjera kako bi se postiglo primjereno olakšanje. Nažalost, ne postoje radovi u kojima su istraženi klinički ishodi dugotrajne primjene analgetika u bolesnika s KBB-om ili završnim stadijem zatajivanja bubrega. To će se očito morati promijeniti, ako želimo maksimalno poboljšati učinkovito i sigurno suzbijanje boli u bolesnika s KBB-om.

**Ključne riječi:** bol, analgetici, liječenje, kronična bolest bubrega, dijaliza

**Adresa za dopisivanje:** Prof. dr. sc. Vanja Bašić Kes, dr. med.  
Klinika za neurologiju  
Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice  
Vinogradska 29  
10 000 Zagreb, Hrvatska  
E-pošta: kesvanja@gmail.com

## UVOD

Bol je simptom mnogih duševnih i tjelesnih poremećaja i jedna je od najčešćih komplikacija u kliničkoj praksi. Kronična ne-zloćudna bol prisutna je u oko 24 % osoba u općoj populaciji (1), a posebno je česta u bolesnika s kroničnom bolesti bubrega (KBB) (oko 70 %) (2) i dijaliziranih bolesnika s uremijom (47 %) (3). Najčešći uzroci boli bili su u mišićno-koštanom sustavu (62 %), dok su probavni, bubrežni, krvotvorni, središnji i periferni živčani odnosno srčano-krvožilni sustavi bili uzrok boli u 13 %, 10 %, 10 %, 9 % i 7 % KBB bolesnika (2). Bol je jedan od ključnih čimbenika koji negativno utječe na kvalitetu života bolesnika s

KBB-om (stadiji 1-4) i dijaliziranih (stadij 5 odnosno uremija) bolesnika. Zbog toga su brzo prepoznavanje i primjereno liječenje boli u bolesnika s KBB-om ili uremijom vrlo važni (4). Nadalje, zbog narušenih fizioloških putova kojima se iz organizma bubrežnih bolesnika izlučuju neki lijekovi i njihovi metaboliti, moguće je da u slučaju pogrešnog izbora lijeka za suzbijanje boli nastane dodatno oštećenje raznih organskih sustava (5,6).

U ovom su članku prikazane smjernice za suzbijanje boli u bolesnika s različiti stadijima KBB-a, utemeljene na patofiziološkim zbivanjima, kliničkom očitovanju i intenzitetu boli.

## AKUTNA BOL

Akutna bol je bol koja traje dok ozlijeđeno tkivo ne zacijeli. Prema Međunarodnom udruženju za proučavanje boli (engl. *International Association for the Study of Pain*, IASP) akutna bol traje do tri mjeseca (7). Ima važnu biološku funkciju jer služi kao zaštita organizma od mogućih događanja koja bi mogla dovesti do ozljede (adaptivna bol). Osjećaj akutne boli je posljedica izravnog podražaja osjetnih neurona (nociceptora) koji su rasprostranjeni po cijelom tijelu. Somatska bol posljedica je mehaničkih, upalnih, toplinskih i kemijskih podražaja koju nociceptori primaju s površinskih organa (koža), a podražaji iz unutarnjih organa uzrok su visceralne boli. Oštećena tkiva otpuštaju vazoaktivne peptide poput supstancije P, neurokinina A ili proteina srodnog genu kalcitonina. Tvari koje se otpuštaju iz oštećenih tkiva kao što su vazoaktivni peptidi (npr. protein srodan genu kalcitonina, supstancija P, neurokinin A) i različiti posrednici (npr. adrenalin, bradikinin, prostaglandin E<sub>2</sub>, serotonin) koji mogu povećati osjetljivost perifernih nociceptora (8).

Intenzivna bol može u pojedinim bolesnika dovesti do aktiviranja autonomnog živčanog sustava (AŽS) koje se očituje ubrzanim pulsom i frekvencijom disanja, znojenjem, midrijazom, povišenim krvnim tlakom i tonusom mišića.

## BOLNI PUT

Put širenja bolnog podražaja od mjesta nastanka do somatosenzornih regija u kori velikog mozga naziva se „bolni put“. On započinje podražajem koji registriraju nociceptori, putuje aferentnim živčanim vlaknima nociceptora do dorzalnog roga kralježničke moždine, a dalje se bol širi putem aferentnih vlakna koja oblikuju lateralni spino-talamički trakt u talamus. Iz talamusa se bolni podražaj širi talamokortikalnim putevima prema raznim dijelovima kore velikog mozga koji sudjeluju u percepciji boli (9).

Zbog opsežnih veza između različitih moždanih struktura koje sudjeluju u konačnom oblikovanju osjeta boli mogu se javiti neuroendokrina, srčano-krvožilna i/ili emocionalno-bihevioralna reakcija (npr. neugoda i strah).

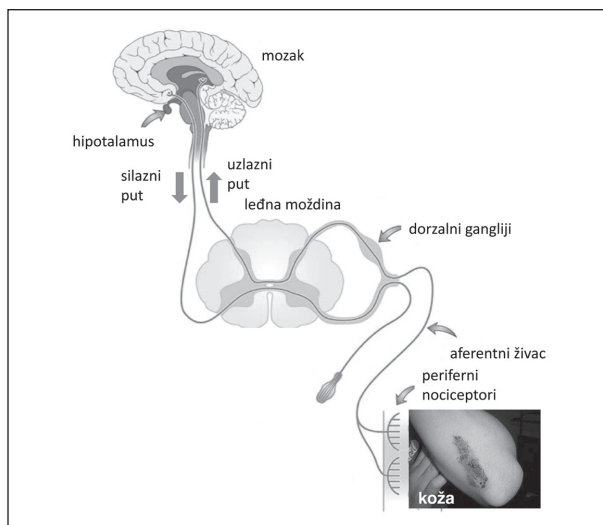
Sastavnice bolnog puta su: 1. transdukcija (pretvorba mehaničkog, kemijskog ili toplinskog podražaja u električnu aktivnost na razini nociceptora), 2. transmisija (prijenos akcijskog potencijala odnosno bolnih podražaja od nociceptora do somatosenzornog područja kore velikog mozga), 3. modulacija (mijenjanje

intenziteta senzornog signala) i 4. percepcija (interpretacija bolnih signala u mozgu i osvještavanje bolnog podražaja) (10).

## TRANSDUKCIJA

Transdukcija bolnih podražaja počinje s nociceptorima, perifernim, visoko specijaliziranim završecima primarnih osjetnih vlakana koji reagiraju samo na bolne podražaje i provode ih u središnji živčani sustav. Nociceptori su široko rasprostranjeni po tijelu što znači da se nalaze u koži i potkožnom tkivu, pokosnici, perihondriju, zglobnim čahurama, tetivama, mišićnim fascijama, ovojnicama organa (moždanim ovojnicama, pleuri, perikardu, peritoneju), stijenci krvnih žila i sluznici visceralnih organa. Razlikuju se s obzirom na vrstu štetnog podražaja na koji reagiraju i na vrstu aktiviranih aferentnih vlakana na podražaj (10). S obzirom na vrstu štetnog podražaja razlikujemo četiri vrste nociceptora: 1. mehanički nociceptori koji reagiraju na snažni mehanički pritisak, 2. toplinski nociceptori koji reagiraju na vrlo niske ( $\leq 5^\circ\text{C}$ ) ili vrlo visoke temperature ( $>45^\circ\text{C}$ ), 3. polimodalni nociceptori koji reagiraju na mehaničke, kemijske i toplinske podražaje i 4. tihi nociceptori koji su smješteni u unutarnjim organima, a provode bolni podražaj samo kod kemijskog podražaja i upale.

Aksijski potencijali stvoreni stimulacijom nociceptora prenose se perifernim živčanim sustavom aksonima osjetnih neurona perifernih živaca u dorzalne ganglije i stražnje korijene kralježničke moždine, gdje centralni završeci neurona tvore sinapse s neuronima stražnjih rogova i omogućavaju prijenos u mozak (sl. 1). Postoje dvije različite vrste aksona. Jedni se sastoje od tankih mijeliziranih A $\delta$  vlakana koja prenose mehaničke i toplinske podražaje brzinom 5–30 m/s te dovode do osjećaja oštre, jake, jasno lokalizirane boli. Intenzitet njihova odgovora na bolni podražaj proporcionalan je intenzitetu bolnog podražaja. Druga su nemijelinizirana C vlakna koja sporo ( $<1\text{ m/s}$ ) provode podražaj. Provode bol koja nastane nakon ozljede i koja je manje intenzivna i dugotrajna. Reakcija na bol temelji se na interpretaciji u specifičnim centrima u mozgu i posljednjoj motornoj funkciji. Signal boli mogu modulirati neuromehanički posrednici (endogeni opioidi i monoamini odnosno serotonin i adrenalin) u različitim točkama segmentnih i descententnih putova. Nadalje, emocionalni i psihološki čimbenici su ključni za doživljaj boli svakog pojedinca (10). Akutna bol se najčešće opisuje kao oštra ili probadajuća. Akutna somatska bol je obično lokalizirana, za razliku od visceralne boli. Akutna bol tipično prolazi unutar nekoliko dana ili tjedana.



Sl. 1. Put bolnog podražaja

## TRANSMISIJA

Bolni podražaji putem različitih receptora i ionskih kanala na membrani nociceptora stvaraju električni naboj odnosno akcijski potencijal kojim se bolni podražaj prenosi A $\delta$  i C vlakanima do primarnih osjetnih neurona koji su smješteni u spinalnim ili trigeminalnom gangliju, a nakon toga prenosi se prema središnjem živčanom sustavu (SZS). Nakon prolaska kroz spinalni ganglij aferentna vlakna koja provode bolni podražaj završavaju u stražnjem rogu kraljezničke moždine koji se sastoji od 6 slojeva. U kojem će sloju završiti živčana vlakna ovisi i o svojstvima samih vlakana (10). Prijenos impulsa u stražnjem rogu kraljezničke moždine odvija se pomoću neurotransmitera i neuromodulatora. Neurotransmiteri su kemijski posrednici koji sudjeluju u komunikaciji između neurona, a dijele se na ekscitatorske (glutamat, aspartat, supstanca P) i inhibitorске (gama aminomaslačna kiselina, GABA). Nadalje, mogu se podijeliti i na izravne (noradrenalin, noradrenalin, dopamin) i neuromodulatore neurotransmitere (GABA, glutamat, aspartat). Neuromodulatori su tvari koje mijenjaju bolni signal, a takve kemijske supstancije u ljudskom organizmu su prostaglandini, bradikinin, histamin, slobodne masne kiseline, serotonin, neuropeptidi i već nabrojani neurotransmiteri (8,9). Iz stražnjeg roga kraljezničke moždine bolni podražaj prenosi se aferentnim putovima, djelovanjem neurotransmitera i neuromodulatora prema mozgu. U prijenosu signala sudjeluje više aferentnih putova (spinothalamički, trigeminothalamički, spinomezencefalički, spinoretikularni, spinobulbarni i cervikotalamički put) koji prenose informaciju o boli iz različitih dijelova tijela u različite moždane strukture. Brojni signalni putovi omogućavaju doživljaj boli na nekoliko razina odnosno na somatosenzornoj, emocionalno-bihevioralnoj i neuroendokrinoj razini (8,9).

Većina bolnih impulsa iz talamusa putuje u primarnu i sekundarnu somatosenzornu koru velikog mozga kada dolazi do osvještavanja (percepcije) osjeta boli. Afektivna (emocionalna) komponenta boli nastaje zbog projekcija bolnih signala iz talamusa i somatosenzornog korteksa u strukture limbičkog sustava (insula, prednji dio girusa cinguli) i medijalnog dijela frontalnog korteksa te direktnog puta (spinomezencefaličkog) preko kojeg bolni impulsi izravno dolaze do amigdala (jezgara limbičkog sustava). Spinohipotalamički, spinoparabrachioamigdaloidni i spinoparabrachiohipotalamični putevi sudjeluju u razvoju straha i obrambenom ponašanju (bihevioralni odgovor) u reakciji na bol. Povezanost primarnog somatosenzornog korteksa s asocijativnim područjima (stražnji parijetalni korteks) važna je za pamćenje i izbjegavanje bolnih podražaja u budućnosti (10).

Intenzivna bol može aktivirati spinohipotalamički put, a zbog veze između somatosenzornih područja i inzule bol može aktivirati i autonomni (simpaticički) živčani sustav. Zbog aktiviranja srčano krvožilnog sustava dolazi do porasta koncentracije katecholamina s posljedičnim porastom krvnog tlaka, tahikardijom, povećanjem potrebe miokarda za kisikom, hipoksije perifernih tkiva i povećanjem učestalosti nastanka duboke venske tromboze. Tahipneja, hiperventilacija i smanjenje funkcionalnog rezidualnog kapaciteta pluća posljedica su aktiviranja dišnog sustava. Zbog porasta aktivnosti renina, angiotenzina, aldosterona, kortizola i anti-diuretskog hormona može doći do zadržavanja vode, sistemskog edema i poremećaja ravnoteže elektrolita. Zbog aktiviranja metaboličkog sustava povećava se katabolizam i javlja se rezistencija na inzulin, a aktiviranje probavnog sustava povećava tonus sfinktera, smanjuje motilitet crijeva i može uzrokovati paralitički ileus. Nadalje, smanjen je protok krvi kroz splahnhički bazen (10).

## MODULACIJA

Modulacija bolnih podražaja odvija se aktivacijom sustava za nadzor boli (analgezijski sustav) koji može smanjiti ili pojačati osjećaj boli. Događa se na tri glavne razine (analgezija radi aktivacije sive tvari oko akvedukta i periventrikularnih područja, kao i analgezija radi aktivacije velike jezgre rafe i retikularne paragigantocelularne jezgre koje su smještene u moždanom deblu), a najjači modulatorni učinak događa se u stražnjem rogu kraljezničke moždine. Manji dio inhibicije odigrava se na razini interneurona stražnjih rogova kraljezničke moždine (noradrenergički put iz lokusa ceruleusa).

Važnu ulogu u modulaciji bolnog podražaja ima sustav endogenih opioida, koji ostvaruju svoj analgetski utjecaj izravno (povećanjem vodljivosti membrana

sekundarnih osjetnih neurona stražnjeg roga kralježnične moždine za ione kalija) i neizravno (inhibicijom otpuštanja ekscitacijskog neurotransmitera glutamata iz završetaka primarnih aferentnih nocicepcijskih vlakana (9,10).

## PERCEPCIJA

Svjesni doživljaj boli zadnja je faza bolnog puta koja nastaje nakon projekcije živčanih vlakana koja prenose bolni podražaj u somatosenzorni korteks. Primarni somatosenzorni korteks ima prostornu organizaciju neurona (neuroni primaju bolne podražaje s obzirom na njihovu lokalizaciju u tijelu) (8,10).

## KRONIČNA BOL

Za razliku od akutne boli koja traje do mjesec dana, kronična bol se nastavlja i nakon što je prošlo očekivano vrijeme oporavka od bolnog podražaja. To se vrijeme proteže najčešće na razdoblje od jednog do šest mjeseci (7). Brojne bolesti i poremećaji mogu dovesti do kronične boli (npr. ozljede, upale, migrena, metaboličke (šećerna bolest) i zarazne (herpes) te zloćudne bolesti) (tablica 1). Kroničnu bol možemo podijeliti na nociceptivnu i neuropatsku. Nociceptivna bol nastaje zbog trajno prisutnog bolnog podražaja koji se živcima prenosi do centra za bol u središnjem živčanom sustavu. Pri oštećenju tkiva akutna infiltracija upalnih stanica i njihovo okruživanje upalne reakcije podražuju nociceptore i uzrokuju upalnu bol (11). Vjeruje se da bol u upali služi za smanjivanje pokretljivosti i daljnjeg stresa ozlijeđenog područja do njegovog potpunog cijeljenja.

Tablica 1.  
*Patofiziološki mehanizmi kronične boli*

Patofiziologija	Bolest ili ozljeda
Trajna aktivacija nociceptora	Ozljeda tkiva
Trajna periferna osjetljivost	Kronična upala ili ozljeda tkiva
Trajna ektopijska izbijanja u nociceptorima	Oštećenje vlakana i ganglija stražnjih korjenova
Trajna centralna osjetljivost	Trajna periferna osjetljivost, periferno ektopijsko izbijanje ili dugotrajne promjene neurona
Povećano silazno promicanje	Sekundarna hiperalgezija tijekom upale
Gubitak inhibicije (segmentne ili silazne)	Smanjenja funkcija lokalnih GABA i glicinergičkih neurona
Promjene građe neurona i sinaptičkih veza	Stvaranje simpatičkih vlakana spinalnog ganglija

GABA - gama-maslačna kiselina

Neuropatska bol je bol koja nastaje kao izravna posljedica oštećenja ili bolesti koja utječe na somatosenzorni sustav. Za neuropatsku bol se smatra da uključuje povećanu perifernu ili središnju osjetljivost ili oboje. Periferno povećanje osjetljivosti je proces u kojem obnovljena C-vlakna oštećenih aksona razvijaju povećanu podražljivost i osjetljivost na različite mehaničke, kemijske ili toplinske podražaje. Središnje povećanje osjetljivosti odnosi se na povećanje opće podražljivosti neurona stražnjih rogova kralježnične moždine što je posljedica ozljede perifernih živaca. Hiperpodražljivost neurona kralježnične moždine pripisuje se povećanoj pozadinskoj aktivnosti neurona, osjetljivosti osjetnih živaca i aktivnosti pri odgovoru na štetno djelovanje. Drugi mehanizmi neuropatske boli uključuju spontano okidanje neurona višeg reda uz prisutnost oštećenog ili prekinutog perifernog osjetnog puta (npr. dijabetička neuropatija, fantomska bol), razvoj abnormalnih električnih komunikacija putem susjednih demijeliniziranih aksona, gubitak inhibitorne međuneuronske aktivnosti ili otpuštanje neuropodražajnih tvari iz glija stanica (10,12). Simpatička bol povezana je sa složenim regionalnim bolnim sindromom (refleksna simpatička distorzija), u kojem bolni podražaj može potaknuti autonomnu aktivnost istog dermatoma kralježnične moždine (13).

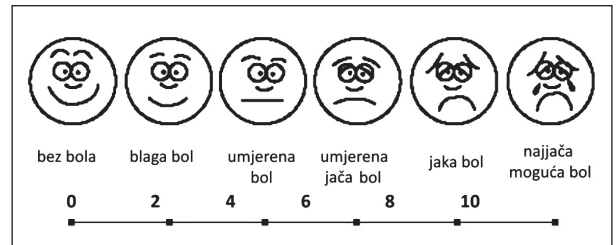
Postoje bolni sindromi koje za sada nije moguće patofiziološki objasniti. Obično imaju neuropatske karakteristike, ali im nedostaju poznata ozljeda ili disfunkcija živčanog sustava da bi ih se moglo smatrati neuropatskom boli. Ova stanja su svrstana kao ne-neuropatski bolni sindromi (npr. miofacijalna glavobolja, fibromialgija, kronična bol u leđima i vratu (14) (tablica 2).

Za razliku od akutne, etiologiju kronične boli obično nije jednostavno utvrditi na temelju fizikalnih znakova. Općenito, ukupni obrazac kvalitete boli i njezina prostorna obilježja u kroničnim bolnim stanjima značajno se razlikuju između neuropatske i ne-neuropatske boli. Bolesnici s perifernom neuropatskom boli za razliku od bolesnika s ne-neurotskom boli imaju značajno izraženiji osjet topline, hladnoće, svrbeža i površinske boli, a manje izraženu tupu i duboku bol (15).

Tablica 2.  
Simptomi čestih neuropatskih i ne-neuropatskih bolnih sindroma

Bolni sindromi	Značajke boli
<b>Neuropatski bolni sindrom</b>	
Bol nakon moždanog udara	Probadajuća i žareća bol. Gubitak osjećaja za toplinu i hladnoću
Neuralgija trigeminusa	Povremeni grčevi i blaga do snažna bol u području inervacije trigeminalnog živca
Ishijas	Bol može biti blaga do oštra, a ima karakter probadanja i žarenja. Širi se iz lumbalne kralježnice preko stražnjice do potkoljenice. Može ju pratiti slabost ili ukočenost mišića zahvaćenog područja
Kompleksna regionalna bol	Intenzivna bockajuća ili žareća bol praćena edemom, promjenom boje i topline kože zahvaćenog područja (koje je preosjetljivo na dodir). Nenormalno znojenje
Dijabetička neuropatija	Ukočenost i / ili peckajuća bol u okrajnima udova
Fantomaska bol udova	Osjećaji hladnoće, topline, svrbeža ili peckanja
<b>Ne-neuropatski bolni sindromi</b>	
Kronična tenzijska glavobolja	Osjećaj snažne boli i napetosti u čelu i sljepoočicama
Kronična migrena	Kronična, pulzirajuća glavobolja koja može biti povezana s mučninom i/ili povraćanjem
Kronična bol vrata i leđa	Kronična tupa ili oštra bol koja može biti povezana s mišićnim grčevima
Fibromialgija	Difuzna mišićna bol povezana s napetosti mišića, umorom i poremećajima spavanja. Pritisak može potaknuti žarišnu bol
Bolni sindrom mišića lica	Stalna duboka bol koja se širi u vidu kontrakcija iz žarišta (čvorova) koji se mogu nalaziti u bilo kojem mišiću skeleta

Procjena intenziteta boli jednako je važna (zbog određivanja vrste terapije) kao i prosudba o kroničnosti i kvaliteti boli. Postoje tri načina za procjenu intenziteta boli: verbalni, brojčani i vizualno-analogni. Alati koji se danas najčešće rabe za procjenu intenziteta boli su verbalni McGillov upitnik za bol (*McGill Pain Questionnaire*), vizualna Wong-Bakerova ljestvica (*Wong-Baker faces*) i brojčana ljestvica (ljestvica mjerenja uređena prema rastućem redosljedu) boli (od 0 do 10). McGillov upitnik za bol sastoji se od 20 skupina riječi koje se upotrebljavaju za opisivanje učestalosti i intenziteta boli. One su podijeljene u četiri glavne skupine kako bi se opisale osjetne kvalitete (npr. treperenje, štipanje, svrbež, tupost), učinci (npr. umarajuća, zastrašujuća, podla, zasljepljujuća), ukupna procjena (npr. dosadna, intenzivna, nepodnošljiva) i druga obilježja (npr. zračenja, čvrsta, hladeća, koja izaziva mučninu). Maksimalnih 78 bodova znači najjaču bol (16). Wong-Bakerova ljestvica lica sastoji se od crteža lica koja izražavaju različita ne-bolna i bolna stanja (sl. 2). Posebno je korisna u procjeni boli kod djece i osoba sa oslabljenom govornom komunikacijom. Brojčana ljestvica koja se sastoji od raspona brojeva (tipično od 0 do 10), gdje 0 označava izostanak boli, a 10 najtežu zamislivu bol. To je jedan od najšire korištenih sustava (17).



Sl. 2. Ljestvica lica koja trpe bol. Primjenjuje se uglavnom kada je riječ o ocjeni boli u male djece, ali može biti korisna i za osobe s mentalnim poremećajima ili nepismene osobe.

## PRELAZAK AKUTNE U KRONIČNU BOL

Većina, ako ne i svi, bolesnici u jedinicama intenzivnog liječenja (JIL) osjetit će u jednom trenutku bol povezanu s njihovim ozljedama (operacije, traume i opekline), zloćudnom bolesti ili invazivnim dijagnostičkim i terapijskim postupcima. Neizliječena akutna bol u oko 27 % teških bolesnika koji su liječeni u JIL-u može kasnije rezultirati s kroničnom boli i postraumatskim stresnim poremećajem. Analiza kvalitete života bolesnika pokazala je da su pacijenti liječeni u kirurškom JIL-u, a posebno oni s opeklinama, imali umjerenu do jaku tjelesnu bol jednu godinu nakon ozljede. Dugotrajnija praćenja bolesnika liječenih u JIL-u nakon velikih operacija pokazala su da je i dvije godine nakon kirurškog zahvata oko 60 % ispitanika imalo umjerene do teške smetnje pri obavljanju normalnih aktivnosti. U 56 % bolesnika radilo se o bolnim stanjima, često u kombinaciji sa slabijom pokretljivošću (18). Jedno nedavno istraživanje pokazalo je veliku učestalost i nelagodnu u 57 % bolesnika osam godina nakon otpusta iz kirurškog JIL-a (19). Bez obzira na metodološke razlike među istraživanjima razvidno je da mnogi bolesnici koji su tijekom liječenja u JIL-u imali akutnu, nakon određenog vremena razviju kroničnu bol.

Periferni neuroni (nociceptori) su osjetljivi na neugodne podražaje i služe za otkrivanje potencijalno štetnih mehaničkih, kemijskih i toplinskih podražaja. Povećana osjetljivost njihove membrane najčešće je posljedica promjene kemijskog sastava u njihovom okruženju, a ona je uglavnom posljedica upale. Brojnost makrofaga u području ozljede ima izravni utjecaj na težinu neuropatske boli. Aktivirani nociceptori, ali i druge stranice koje su se infiltrirale u područje ozljede (npr. trombociti, mastociti, makrofagi i stanice endotela) otpuštaju različite posrednike upale (citokine, neuropeptide, histamin, bradikinin, prostaglandin, supstancu P). Te se tvari vežu za receptore perifernih završetaka nociceptora što povećava njihovu osjetljivost. Nadalje, brojni citokini poput IL-1 $\beta$ , IL-6 i tumorskog faktora nekroze (TNF- $\alpha$ ), aktiviraju imunski sustav koji može djelovati na funkciju živaca i povećati osjet boli. Histamin može izravno aktivirati

C vlakna, a bradikinin C i A $\delta$  vlakna. Nadalje, posrednici upale mogu pojačati upalu i edem tkiva, te izazvati daljnju aktivaciju nociceptora. Na taj način periferna senzitivizacija dovodi do hiperalgezije (pojačanog osjeta boli nakon podražaja koji inače nije posebno bolan) (20). U fiziološkim uvjetima riječ je o pojavi koja sprječava daljnje oštećenje tkiva, ali može nastati i u patološkim uvjetima (kronična bol, neuropatska bol).

Primjena nesteroidnih antireumatika (npr. indometacina), ako ne postoji kontraindikacija za njihovu primjenu (aktivni želučani vrijed, problemi sa zgrušavanjem krvi ili oštećena funkcija bubrega) može smanjiti utjecaj posrednika upale i smanjiti mogućnost nastanka kronične boli (14).

Periferne aksonalne grane nociceptora prenose podražaje s periferije do ganglija koji se nalaze izvan leđne moždine i centralne aksonalne grane koji prenose podražaje od ganglija do leđne moždine. Tijela stanica perifernih nociceptora koje prenose podražaje iz tijela smještene su u stražnjim ganglijima, dok se u trigeminalni ganglij prenose podražaji s usta i lica. Nakon ozljede ili ako se nađu u okruženju upale, senzorni živci mogu postati preosjetljivi. Nadalje, povećanoj osjetljivosti senzornih živaca može doprinjeti ozljeda ili upalom potaknuto otpuštanje citokina i čimbenika rasta iz dendritičnih, endotelnih i imunskih stanica iz okruženja stražnjih ganglija. Aktiviranje za citokine u stražnjim ganglijima dovodi do otpuštanja supstancije P i kalcitoninskog peptida koji izazivaju osjećaj boli. Ove promjene mogu postepeno dovesti do depolarizacije membrane dorzalnih ganglija i ubrzanog odašiljanja signala iz dorzalnih ganglija u leđnu moždinu. Pravovremena prevencija upale može spriječiti pokretanje proupalnih supstancija i nastanak boli (21).

Centralna senzitivizacija je patološka hiperaktivnost centralnih neurona koja nastaje zbog izravnog oštećenja ili bolesti središnjeg živčanog sustava, kao i zbog hiperreaktivnog podraživanja perifernog živčanog sustava (nociceptora). Trajni podražaj neurona spinalničkog puta u stražnjem rogu kralježničke moždine dovodi do aktivacije N-metil-D-aspartat (NMDA) receptora na njihovim membranama. Aktivirani NMDA receptori smanjuju prag podražaja neurona s posljedičnom hiperalgezijom i alodinijom (bol nakon podražaja koji inače nije bolan). Prijenos bolnog podražaja u sekundarnom neuronu osjetnog moždanog puta može povećati i do 20 puta.

Ektopična neuronska izbijanja nastaju duž oštećenih i neoštećenih aksona u ganglijskim stanicama stražnjih korijenova zbog poremećaja u ekspresiji natrijskih i kalijevih kanalića, te posljedične patološke provodljivosti neurona.

Reorganizacija centralnog somatosenzornog puta može nastati kao posljedica dugotrajne neurogene upale. Dolazi do molekularnih promjena (pojačane aktivacije i ekspresije NMDA receptora) u centralnim živčanim stanicama somatosenzornog puta koje na taj način postaju pretjerano ili spontano aktivne. Nadalje, dugotrajni bolni podražaji s periferije mogu dovesti do proširenja receptivnih polja u dorzalnim rogovima kralježničke moždine i na taj način povećati brojnost bolnih signala prema talamusu i somatosenzornom korteksu (10,22).

Primarna senzorna degeneracija nije u potpunosti objašnjena, a odnosi se na pojavu bolnih senzacija u području gubitka osjetnih neurona i prekida u prijenosu bolnih signala. Descendentna senzitivizacija (dezinhibicija) je pojam koji se odnosi na patološko sniženje endogene inhibicije (GABA neurotransmitera) i smanjenje djelovanja interneurona u kralježničkoj moždini čime se pojačava fenomen centralne senzitivizacije. Mikroglia također sudjeluje u nastanku kronične boli. Aktivira se posrednicima upale, povećava koncentraciju glutamata i potiče hiperreaktivnost neurona stražnjeg roga kralježničke moždine. Važno je istaknuti da svi navedeni fenomeni postoje pri ozljedi i cijeljenju oštećenog tkiva. Međutim, nakon zacjeljenja ozljede postepeno se smanje osjećaj boli, hiperalgezija i alodinija. Smatramo da je bol kronična (trajna) ako postoji i nakon nestanka ozljede tkiva (10).

## LIJEČENJE BOLI

Optimalno zbrinjavanje boli zahtijeva multidisciplinski pristup koji uključuje farmakološke i nefarmakološke intervencije, a odabir metode ovisi o etiologiji (trauma, ekspanzivni procesi, degenerativne promjene, infekcija, idiopatska bol i dr.), vrsti (nociceptorska, neuropatska, psihogena), intenzitetu (blaga, umjerenja, jaka) i trajanju boli (akutna, kronična).

### Lijekovi

Svjetska zdravstvena organizacija ustanovila je 1986. god. uputu temeljenu na dokazima, koja razlikuje 3 stupnja boli (tablica 3). Prema toj uputi razlikuju se blagi (1-3 od 10 stupnjeva boli), umjereni (4-6 od 10 stupnjeva boli) i vrlo teški (7 ili više od 10 stupnjeva boli) stupanj boli, što vrijedi i za bolesnike s KBB-om i uremijom (23). Farmakološka intervencija „prvog koraka“ za blagu bol obično uključuje uporabu ne-opioidnih analgetika, uključujući acetaminofen i nesteroidne protuupalne lijekove (NSPL). Za umjerenu bol „drugi korak“ može se rabiti opioide niskog potencijala (kodein, oksikodon, hidrokodon i dihidrokodin) i tramadol. Za jaku bol „treći korak“ omogućava davanje snažnih opioida (morfij, hidromorfon, metadon i fentanil). Na bilo kojem koraku na ljestvici upravlja-

nja bolom, dozvoljena je dodatna terapija usmjerena prema specifičnoj etiologiji boli. Radi se o antidepresivima za razna kronična neuropatska i ne-neuropatska bolna stanja, kortikosteroidima kratkog djelovanja,

antikonvulzivima i antidepresivima za neuropatsku bol, bisfosfonatima za bolove u kostima, mišićnim relaksansima za mišićno-koštanu bol ili grčeve i ribljem ulju za upalna stanja (14,22,24) (tablice 4 i 5).

Tablica 3.  
Postupni pristup liječenju nociceptivne boli u bolesnika s kroničnom bolesti bubrega

Intenzitet boli	Izbor lijekova za liječenje bolesnika koji nemaju KBB	Izbor lijekova za liječenje bolesnika s KBB-om
Blagi	Ne-opioidni lijekovi: terapija izbora su NSPUL, acetil salicilna kiselina i acetaminofen (najmanja djelotvorna doza)	Treba dati prednost acetaminofenu (najmanja djelotvorna doza). NSPUL i COX-2 inhibitori imaju podjednako negativan učinak na protok krvi kroz bubrege. Treba rabiti NSPUL kratkog djelovanja. Prema potrebi treba rabiti lokalne anestetike. Treba razmotriti uporabu sulindaka ili salsalata. Treba izbjeći istovremeno uzimanje lijekova koji imaju negativni utjecaj na hemodinamiku (npr. inhibitori renina, ACEi, BRA i kontrastna sredstva za angiografiju). Kod deplecije tekućine treba izbjegavati uporabu NSPUL-a.
Umjereni	Ne-opioidi ± koanalgetici ± slabi opioidi: kodein, dihidrokodein, hidrokodon, tramadol	Treba razmotriti liječenje tramadolom Bolesnicima s uznapredovalim KBB-om ne treba prepisati kodein i dihidrokodein Opioidi: mogućnost kumuliranja toksičnih metabolita
Teški	Ne-opioidi ± koanalgetici ± srednji do snažni opioidi: fentanil, morfin, hidromorfon, metadon, levorjanol i oksikodon	Preporuka: metadon ili fentanil; preporuča se smanjenje doze i učestalosti uzimanja lijeka Fentanil – upozorenje: kod neprimjerenog doziranja lijek može uzrokovati za život opasnu depresiju disanja Kodein i dihidrokodein ne treba preporučiti bolesnicima s uznapredovalim KBB-om

ACEi - inhibitori enzima angiotenzinaze; BRA - blokatori receptora za angiotenzin; KBB - kronična bolest bubrega; COX-2 - selektivni inhibitori ciklooksigenaze 2; NSPUL - nesteroidni protu-upalni lijekovi

Tablica 4.  
Farmakološko liječenje najčešće ne-neuropatske boli

Ne-neuropatski bolni sindromi	Izbor ne-opioidnih lijekova
Kronična tenzijska glavobolja	NSPL (npr. aspirin, acetaminofen, ibuprofen i naproksen) TCA (npr. amitriptiline, doksepin i nortriptilin) Mišićni relaksansi (npr. ciklobenzaprin, orfenadrin citrat, baklofen i tizanidin)
Kronična migrena	Antidepresivi: TCA, SIPPS (npr. fluoksetin, sertralin i citalopram), IPPSN (npr. duloksetin i venlafaksin) Antihipertenzivi: beta-blokatori (npr. propranolol, metoprolol, timolol, nadolol, atenolol i bisoprolol); Blokatori kalcijevih kanala (npr. amlodipin, diltiazem i verapamil) Antikonvulzivi (npr. topiramet i gabapentin)
Kronična bol vrata i leđa	NSPL
Fibromialgija	TCA (npr. amitriptilin i ciklobenzaprin), SIPPS (npr. duloksetin i milnacipran), SIPP (npr. fluoksetin, sertralin i paroksetin) Antikonvulzivi (npr. gabapentin i pregabalin), mišićni relaksansi, tramadol
Bolni sindrom mišića lica	NSPL, COX-2 inhibitori Ograničeni dokazi: tizanidin, benzodiazepini, tiokolihosid (kompetitivni GABA antagonist i agonist glicina koji ima protuupalno i analgetičko djelovanje, a služi i kao relaksans mišića) Ograničena učinkovitost: diklofenak (gel) i flasteri s lidokainom

GABA - gama-maslačna kiselina (engl. *gamma-aminobutyric acid*); IPPSN - inhibitori ponovne pohrane serotonina i neuroepinefrina; NSPL - nesteroidni protuupalni lijekovi; SIPP - selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina; TCA - triciklički antidepresivi

Tablica 5.  
Farmakološko liječenje najčešćih neuropatskih bolnih sindroma

Neuropatski bolni sindromi	Izbor ne-opioidnih lijekova
Bol nakon moždanog udara	Rani stadij: NSPL, mišićni relaksansi Antikonvulzivi (pregabalin i gabapentin), TCA, IPPSN (npr. duloksetin i venlafaksin)
Trigeminalna neuralgija	Antikonvulzivi (npr. karbamezapin i gabapentin), TCA (npr. amitriptilin i nortriptilin), razmotriti baklofen
Ishijas	NSPL, kortikosteroidi (kratkotrajno) Mišićni relaksansi Antidepresivi za blažu bol u leđima
Kompleksna regionalna bol	Antikonvulzivi (npr. gabapentin, pregabalin i karbamazepin), TCA (npr. amitriptilin i nortriptilin) Ostala terapija: kratkotrajno liječenje kortikosteroidima, bisfosfonati za smanjenje boli u bolesnika koji nisu imali moždani udar
Dijabetička neuropatija	Pregabalin, gabapentin i natrijev valproat Antidepresivi (npr. amitriptilin, venlafaksin i duloksetin) Za lokaliziranu bol mogu se prepisati kapsaicin (krema) i transdermalni lidokain (flaster)
Fantomski bol udova	NSPL i acetaminofen Antikonvulzivi (npr. karbamezapin, gabapentin i pregabalin) Antidepresivi (npr. amitriptilin, nortriptilin i mitrazapin) Ostali lijekovi: memantin, beta-blokatori i blokatori kalcijevih kanala

IPPSN - inhibitori ponovne pohrane serotonina i neuroepinefrina; NSPL - nesteroidni protuupalni lijekovi; TCA - triciklički antidepresivi

### *Acetaminofen (paracetamol)*

Acetaminofen je lijek s jakim analgetskim i antipiretskim djelovanjem i slabim protuupalnim djelovanjem. Mehanizam djelovanja još nije u potpunosti objašnjen, ali dosadašnja istraživanja upućuju da je riječ o inhibitoru izoenzima ciklooksigenaze - COX-3, a moguće i COX-1 i COX-2 preko kojih smanjuje sintezu prostaglandina E. Dostupan je u gotovo svim farmaceutskim pripravcima – tabletama, kapsulama, sirupu, supozitoriju i intravenskim otopinama, a dolazi i u kombiniranim pripravcima s kodeinom, dihidrokodeinom, kofeinom, fenilefrinom i tramadolom. Analgetski učinak nakon oralne primjene započinje za 11 minuta, a maksimalno je djelotvoran za otprilike 30 do 60 minuta. Učinkovit je u liječenju blage do umjereno jake boli. Acetaminofen se inaktivira u jetri konjugacijom u glukuronide ili sulfate, dok se manji dio lijek nepromijenjen izlučuje putem bubrega. Poluvijek eliminacije iznosi između dva do četiri sata.

Acetaminofen se, s opioidima ili bez opioida, može rabiti u bolesnika s KBB-om zbog njegovih protuupalnih i analgetskih učinaka. Ranije se smatralo da je acetaminofen najsigurniji nenarkotični analgetik u bolesnika s KBB-om, ali su novija istraživanja pokazala da i on može biti nefrotoksičan, ako se daje u trajno visokim dozama. Treba razmotriti minimaliziranje doze i učestalosti uzimanja acetaminofena, posebno u bolesnika s GF <10 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (npr. povećanje intervala doziranja na svakih 6 do 8 sati) (25,26).

### *Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSPL)*

Nesteroidni protuupalni lijekovi su skupina lijekova koja ima protuupalno, analgetsko i antipiretsko djelovanje. Analgetsko djelovanje uglavnom ostvaruju putem perifernih mehanizama, odnosno neselektivnom inhibicijom COX-1 i COX-2, dok novija istraživanja pokazuju i moguć centralni učinak djelovanjem preko kralježničke moždine. Uporabom ove skupine analgetika u nižoj dozi dolazi do inhibicije COX-2 čime se smanjuje stvaranje prostaglandina i osjetljivost nociceptora na posrednike upale pa su učinkoviti u liječenju blage do umjerene boli somatskog podrijetla. U višim dozama pokazuju protuupalno, a time i daljnje analgetsko djelovanje zbog smanjenja vazodilatacije i edema. Nesteroidni protuupalni lijekovi se uglavnom inaktiviraju u jetri, a izlučuju putem bubrega i manjim dijelom putem žuči. Poluvrijeme eliminacije lijekova iz ove skupine analgetika je otprilike između dva do četiri sata.

Nuspojave NSPL-a uglavnom su posljedica inhibicije izoenzima ciklooksigenaze COX-1, a njihova se incidencija povećava s povećanjem doze i dobi bolesnika. U bolesnika s KBB-om mogu prouzročiti brojne nuspojave. Imaju izravni nefrotoksični učinak koji je posljedica inhibicije prostaglandina, a očituje se va-

zokonstrikcijom krvnih žila bubrega i posljedično smanjenom glomerularnom filtracijom (GF). U nekih bolesnika mogu uzrokovati nastanak intersticijskog nefritisa, membransku glomerulopatiju, akutnu ili kroničnu papilarnu nekrozu s teškim kliničkim posljedicama (27). Poznat je njihov hipertenzivni učinak (28). Ako je neophodna primjena NSPL-a treba izabrati lijek (npr. sulindac ili salsalat) s manjim učinkom na bubrežnu i sistemsku hemodinamiku. Treba izbjegavati primjenu NSPL-a dugog djelovanja zbog produženog učinka na GF (29). Bolesnicima koji uzimaju NSPL treba omogućiti primjereni unos tekućine, te po mogućnosti izbjeći istovremeno liječenje s drugim nefrotoksičnim lijekovima i (ako je moguće) izlaganje nefrotoksičnom kontrastu koji se rabi u angiografiji (30).

Ako je potrebna uporaba NSPL-a, treba razmotriti primjenu acetilsalicilne kiseline (aspirina), koji ima najmanje štetnih učinaka na GF (10).

Selektivni inhibitori COX-2 uzrokuju slične nuspojave kao i NSPL što uključuje stvaranje edema, pogoršanje već postojeće hipertenzije i akutno oštećenje bubrega. U bolesnika s od prije poznatim zatajivanjem srca COX-2 i NSPL mogu se primijeniti samo s velikim oprezom zbog moguće hipervolemije (zbog pogoršanja funkcije bubrega).

### *Tramadol*

Tramadol pripada u skupinu opioida, ali za razliku od ostalih, ima dvojno djelovanje (slab agonist opioidnih receptora i inhibitor ponovnog unosa noradrenalina i serotonina). Zbog drugačijeg mehanizma djelovanja pri njegovoj primjeni slabije su izražene nuspojave tipične za opioide kao što su sedativno djelovanje, depresija disanja i konstipacija, dok je incidencija mučnine i povraćanja podjednaka. Dostupan je u obliku tableta (često u kombinaciji s paracetamolom), kapsula, kapi za oralnu primjenu te za parenteralnu primjenu (supkutano, intramuskularno, intravenski).

Tramadol se uglavnom rabi u bolesnika s KBB-om za suzbijanje umjerene boli, a zbog dodatnog učinka koji ostvaruje inhibicijom ponovnog unosa noradrenalina i serotonina koristan je u liječenju neuropatske boli. Nije poznat njegov nefrotoksični učinak, ali treba imati u vidu da je eliminacija lijeka usporena u bolesnika s uznapredovalim KBB-om (GF <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Aktivni metabolit tramadola, O-demetil tramadol, stvara se u jetri i izlučuje bubrezima. Prosječno poluvrijeme izlučivanja O-demetil-tramadola je oko 5 sati, ali može biti udvostručeno u bolesnika s uznapredovalim KBB-om (31). Više razine ovog metabolita u krvi mogu uzrokovati depresiju disanja i smanjiti razinu praga konvulzija u bolesnika s KBB-om. Maksimalna doza tramadola za bolesnike s uznapredovalim KBB-



om ne smije biti veća od 100 mg svakih 12 sati, a dijalizirani bolesnici s uremijom mogu dobiti tramadol u dozi od 50 mg na usta dva puta/dan.

#### Ostali opioidi

Većina opioida koji se rabe za suzbijanje umjerene i teške boli prolazi biotransformaciju u jetri i izlučivanje metabolita putem bubrega. U bolesnika s težim stadijem KBB-a može doći zbog nedovoljnog bubrežnog izlučivanja aktivnih i toksičnih metabolita morfija, oksikodona i propoksifena do hipotenzije kao i duboke depresije središnjeg živčanog sustava i disanja (32). Osim toga, pri uporabi visokih doza morfija, hidromorfona, meperidina, fentanila i diamorfina mogu nastati ozbiljne neurološke komplikacije (mioklonus i konvulzije) (31,33,34). Zbog toga bolesnike s KBB-om treba liječiti s manjim dozama opioida. To posebno vrijedi za bolesnike s vrlo teškim stadijem KBB-a ( $GF < 10 \text{ mL/min/L, } 73 \text{ m}^2$ ) u kojih doza opioida mora biti manja od uobičajene za 75 %.

Morfin je opioid s kojim se uspoređuju farmakokinetička svojstva i učinkovitost svih ostalih opioida. Naime, 10 mg morfija primijenjen na usta je zlatni standard s kojim se uspoređuje jačina i trajanje analgetskog učinka svih slabih opioida, dok ista doza primijenjena parenteralno služi za uspoređivanje jačine i trajanja analgetskih učinaka jakih i slabih opijata. Uporaba morfina se ne preporuča u dijaliziranih bolesnika i bolesnika s  $GF < 30 \text{ mL/min/L, } 73 \text{ m}^2$  zbog akumuliranja toksičnih metabolita (morfin-6-glukuronid i morfina-3-glukuronid) (tablica 6).

Tablica 6.

Preporuka za smanjenje doze morfina u bolesnika s kroničnom boli bubrega ili akutnim oštećenjem bubrega

KBB i AOB - stadij	Početna doza morfina* (uzimanje na usta)
KBB stadij 3 ili AOB stadij 1	10 mg/sat
KBB stadij 4	5 mg/sat
KBB stadij 5 ili AOB stadiji 2 i 3	2,5 mg/sat

\*Kod parenteralnog davanja lijeka potrebno je smanjiti dozu morfina za 50 %. AOB - akutno oštećenje bubrega; KBB - kronična bolest bubrega

Metadon i fentanil mogu se rabiti za suzbijanje jake boli u bolesnika s KBB-om. Metadon se metabolizira u jetri, a njegov glavni metabolit se izlučuje uglavnom putem probavnog sustava, a manje bubrezima (35). Fentanil, snažan sintetski opioid ima isti metabolički i ekskretorni put kao drugi opioidi, ali njegovi metaboliti nisu toksični (36). Transdermalna upotreba fentanila pogodna je za suzbijanje teške, kronične boli.

Nakupljanje aktivnih oblika hidromorfona (hidromorfon-3-glukuronid) može izazvati neurotoksične simptome (mioklonus, delirij, grčeve) zbog čega je u

bolesnika s KBB-om potrebno prilagoditi dozu lijeka. Doza od 4 mg hidromorfona uzeta na usta u bolesnika s KBB-om i  $GF < 40 \text{ mL/min/L, } 73 \text{ m}^2$  ili  $< 30 \text{ mL/min/L, } 73 \text{ m}^2$  može povećati izloženost djelovanju metabolita za dva odnosno 3 puta.

Oksikodon je jaki opioid (dva puta potentniji od morfina) koji se rabi za liječenje umjerene do jake boli. Primjenjuje se na usta (često u kombinaciji s paracetamolom), rektalno, parenteralno i epiduralno. Može se rabiti u bolesnika s KBB-om, ali uz pozornu kontrolu, jer se njegov toksični metabolit oksimorfon akumulira i može izazvati ozbiljne nuspojave. U bolesnika s KBB-om potrebno je prilagoditi dozu lijeka.

Oksimorfon u bolesnika s KBB-om i  $GF < 50 \text{ mL/min/L, } 73 \text{ m}^2$  potrebno je smanjiti dozu lijeka za 50 %.

Bubrežni klirens hidrokodona je oko 25 %, što znači da je u bolesnika sa srednjim do teškim oštećenjem funkcije bubrega potrebno smanjiti dozu lijeka za 50 %.

Tapentadol ne treba davati bolesnicima s  $GF < 30 \text{ mL/min/L, } 73 \text{ m}^2$ .

Kodein je opioid čiji je analgetski potencijal manji od 20 % analgetskog potencijala morfina, a njegov se učinak ne poboljšava povećanjem doze lijeka. U bolesnika s KBB-om dolazi do nakupljanja metabolita kodein-6-glukuronida što može dovesti do teških nuspojava (narkolepsije, zatajenja disanja, bitnog smanjenja krvnog tlaka i smrti). Ne treba ga davati bolesnicima s KBB-om.

Za dihidrokodein vrijede iste preporuke kao za kodein.

Meperidin je kratkodjelujući opioidni agonist kojemu je analgetska potentnost slična kodeinu. Zbog neurotoksičnosti je kontraindiciran u bolesnika s KBB-om.

Buprenorfin se metabolizira u jetri. Ima relativno blagi analgetski učinak i može se rabiti u bolesnika s uznapredovalim KBB-om i uremijom. Nije potrebno prilagođavanje doze, ali ipak treba biti oprezan.

#### Koanalgetici

Koanalgetici ili pomoćni analgetici su lijekovi čija primarna indikacija nije liječenje boli, ali se njihova uporaba pokazala učinkovitom u postizanju zadovoljavajuće analgezije. Najčešće korišteni koanalgetici su antidepresivi, antiepileptici, agonisti NMDA antagonisti, botulinuski toksin, miorelaksansi, lokalni anestetici i kortikosteroidi.

#### Antidepresivi

Antidepresivi koji se najčešće rabe kao koanalgetici su triciklički antidepresivi (amitriptilin, doksepin, imi-

pramin, nortriptilin i dispramin) i selektivni inhibitori ponovnog unosa serotonina i noradrenalina (duloksetin i venlafaksin). Analgetski učinak antidepresiva primarno je zbog blokade ponovne pohrane serotonina i noradrenalina povećavajući tako njihovu razinu, a time pojačavajući aktivaciju descendnih inhibitornih neurona, iako su danas poznati i brojni drugi mehanizmi, koji stvaraju antinociceptivni efekt. Periferne bolne senzacije dolaze u mozak preko ascendentnih putova prijenosa boli u leđnoj moždini, a silazni putovi moduliraju ove signale, inhibiraju prijenos boli i djeluju kao endogeni analgetski sustav. Serotonin i noradrenalin su ključni modulatori u silaznim putovima boli, uz važnu ulogu glutamata, opijatnog sustava i dr. Abnormalnosti u serotoninergičkom i noradrenergičkom sustavu koje dovode do depresije mogu utjecati i na funkcioniranje silaznih inhibitornih putova odnosno percepciju boli. Brojni eksperimenti ukazuju da antidepresivi mogu inducirati oslobađanje endogenih opioidnih peptida (važan delta opioidni receptor), a moždani neurotrofni faktor, koji se povećava liječenjem antidepresivima, utječe na regulaciju raspoloženja i percepciju boli (37).

Riciklički antidepresivi (TCA) često se koriste kod neuropatske boli. Analgetski učinak TCA neovisan je o prisutnosti depresije, javlja se uz niže doze i s ranijim nastupom djelovanja. Brojna su istraživanja i klinička praksa ukazali na učinkovitost TCA, amitriptilina. Međutim, taj lijek ima brojne nuspojave (sedacija, konstipacija, suha usta, retencija urina, posturalna hipotenzija, tahikardija, srčanokrvožilne nuspojave i dr.). Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SIPPS), dezipramin i nortriptilin općenito su podnošljiviji i sigurniji od TCA, ali nisu tako učinkoviti u uklanjanju kronične boli kao TCA, pa njihova primjena ima smisla samo onda ako je bol simptom u sklopu depresivnog poremećaja. Potrebno je paziti na moguće interakcije SIPPS-a s inhibitorima monoaminooksidaze, tramadolom ili triptanima kako se ne bi razvio centralni serotoninški sindrom. Kod kroničnih bolnih sindroma praćenih depresijom puno su učinkovitiji antidepresivi s dualnim učinkom na noradrenergičke i serotoninške receptore (ovi su transmiteri važni i u patogenezi depresije i u percepciji boli s obzirom na silaznu kontrolu boli) (37).

Novija istraživanja na ljudima utvrdila su da antidepresivi s dualnim djelovanjem učinkovitije smanjuju bol od onih koji djeluju samo na jedan neurotransmitter. Tako je, na primjer, venlafaksin pokazao dobre rezultate u smanjenju boli u bolesnika s depresijom, a doveo je do značajnog smanjenja boli bolesnika s dijabetičkom polineuropatijom i migrenom. Niže doze venlafaksina imaju pretežno serotoninergički učinak, a više doze imaju bitniji noradrenergički učinak. Dnevne doze 150-225 mg imaju slab do umjeren anal-

getski učinak (30-50 % smanjenja boli). Duloksetin, koji je dualni antidepresiv dobro izbalansiran u svim dozama, učinkovit je u ublažavanju kronične boli s dozama istim onima u liječenju depresije. Mirtazapin je pokazao učinkovitost u liječenju kroničnih bolnih sindroma i fantomske boli. Kod dualnih antidepresiva učinci na noradrenergičke i serotoninške receptore u leđnoj moždini su raniji nego u prefrontalnom korteksu (npr. male doze amitriptilina učinkovite za liječenje boli niže su od onih za liječenje depresije) (37).

S obzirom na veliko preklapanje skupina lijekova koji su se pokazali kao pomoćni analgetici s onima koji su indicirani za liječenje psihijatrijskih poremećaja, novi lijekovi (npr. pregabalín, duloksetin) daju nadu da će biti moguća njihova primjena u istovremenom liječenju boli i depresije. S druge strane, analgetik tramadol uz opioidno ima i djelovanje na noradrenergičke i serotoninške receptore, pa postoje radovi o njegovom mogućem antidepresivnom učinku, uz određene sličnosti s venlafaksinom.

Primjena antidepresiva kontraindicirana je u osoba sa srčanim aritmijama i teškim bolestima probavnog sustava, a u kroničnih bubrežnih bolesnika potreban je oprez.

#### *Antiepileptici*

Antiepileptički lijekovi kao koanalgetici se u prvom redu rabe u liječenju kronične neuropatske boli. Analgetski učinak ostvaruju tako da blokiraju izbijanje akcijskih potencijala kod hiperekscitabilnih osjetnih neurona i dovode do stabilizacije membrane živca. Kao pomoćno sredstvo za suzbijanje neuropatske boli najčešće se rabe karbamazepin, gabapentin i pregabalín, ali mogu se propisati i topiramát, lamotrigin, valproát, levetiracetam i neki drugi antiepileptici.

Karbamazepin je antiepileptik prve generacije, prvi je lijek izbora za liječenje neuralgije trigeminusa, a dokazano je učinkovit u smanjenju boli kod postherpetičke neuralgije, dijabetičke neuropatije i u profilaksi migrene. Početne doze kod liječenja neuralgije trigeminusa su od 200 do 400 mg/dan do maksimalnih doza od 1200 mg/dan. Moguće nuspojave su mučnina, povraćanje, omamljenost i ataksija, a lijek može izazvati oštećenje jetre, hematopoetskog sustava i kože (10).

Gabapentin je antiepileptik druge generacije koji svoj analgetski učinak ostvaruje preko kalcijevih kanala u središnjem živčanom sustavu. Osnovne indikacije su mu liječenje postherpetičke neuralgije i dijabetičke polineuropatije. Početna doza je 300 mg te se tijekom nekoliko tjedana postupno povećava do dnevne doze održavanja (1800 do 3600 mg). Postepenim titriranjem smanjuje se učestalost nuspojava (omamljenost, vrtoglavica, ataksija i glavobolja) (10).

Pregabalin ima sličan mehanizam djelovanja kao gabapentin, ali analgetski djeluje brže. Može se rabiti kao koanalgetik u bolesnika s dijabetičkom neuropatijom, fibromialgijom, posherpetičnom neuralgijom i centralnom neuropatskom boli, a uobičajena dnevna doza lijeka je između 300–600 mg. Nuspojave su slične kao i kod gabapentina.

Antiepileptici se uglavnom odstranjuju bubrežima, a glavni mehanizmi su glomerularna filtracija i tubularna sekrecija. Zbog toga u bolesnika s KBB-om može doći do nakupljanja lijeka u organizmu (38). Posebnu pozornost pri prilagodbi doze i nadzora bolesnika s KBB-om treba obratiti kod propisivanja gabapentina, levetiracetama, lamotrigina, okskarbazepina, fenobar-

bitala, pregabalina, primidona, topiramata i zonisamida, jer postoji veliki rizik od toksičnosti lijeka i njegovih metabolita. Hemodijaliza može bitno smanjiti terapijsku koncentraciju antiepileptika u krvi čemu su posebno izloženi lijekovi s nižim volumenom distribucije i niskom razinom vezanja za bjelančevine. Topiramat i zonisamid ne treba propisivati bolesnicima u kojih postoji rizik od stvaranja bubrežnih kamenaca (39). Antiepileptici izbora za bolesnike s KBB-om su lijekovi koji se uglavnom izlučuju putem jetre (benzodiazepin, karbamazepin, etosuksimid, fenitoin, tiagabin i valporična kiselina (40). Pacijentima s funkcionalnim pre-satkom bubrega u kojih postoji indikacija za liječenje antiepilepticima mogu se preporučiti benzodiazepin, lamotrigin ili valporična kiselina (41) (tablica 7).

Tablica 7.  
Farmakokinetička svojstva antikonvulziva u bolesnika s kroničnom bolesti bubrega i hemodijaliziranih bolesnika

Lijek	Prilagodba doze - KBB	Prilagodba doze - HD
Benzodiazepin	ne	ne
Karbamazepin	ne	ne
Etosuksimid	↓ 25% doze ako je Clcr<10%	50 % odstranjeno tijekom 6 sati Lijek treba dati nakon HD
Gabapentin	Clcr>80: ne Clcr 50-79: 200-600 mg/8 sati Clcr 30-49: 100-300 mg/8 sati Clcr 15-29: 300 mg/48 sati do 600 mg/24 sata Clcr<15: 300 mg/48 sati do 300 mg/24 sata	200-300 mg nakon HD u jednoj dozi ili 100-150 mg/dan i dodatna doza 125-250 mg nakon HD
Levetiracetam	Clcr 50-79: 0,5-1 g/12 sati Clcr 30-49: 250/750 mg/12 sati Clcr<30: 250-500 mg 12 sati	250-500 mg nakon HD
Lamotrigin	↓ doza u umjerenom do teškom KBB	20 % se odstrani tijekom 4 sata HD Lijek treba dati nakon HD
Okskarbazepin	↓ 50 % doze ako je Clcr<30 %	nedovoljno podataka
Fenobarbital/primidon	normalna doza	dodatna doza
Fenitoin	0	0
Pregabalin	Clcr>60: ne Clcr 30-59: 25-100 mg/8 sati Clcr 15-30: 25-50 mg/8 sati Clcr<15: 25-75 mg/dan (u 3 unosa)	25-100 mg nakon HD
Tiagabin	0	0
Topiramat	↓ 50 % u srednjem i teškom KBB	50-100 mg/12 sati 50-100 mg nakon HD
Valporična kiselina	0	može trebati
Zonisamid	sporija prilagodba doze	200-400 mg/dan nakon HD dodatna doza 100-200 mg ujutro prije HD

Clcr - klirens kreatinina; HD - hemodijaliza; KBB - kronična bolest bubrega

#### Ostali koanalgetici

Klinidin, simpatolitik s djelovanjem na SŽS koristi se kao koanalgetik uglavnom u perioperacijskom suzbijanju boli. Nuspojave mogu biti sedacija, hipotenzija i hipertenzivna kriza (pri naglom ukidanju lijeka) (10). U bolesnika s KBB-om nije potrebno prilagoditi dozu lijeka, ali je potreban oprez zbog njegovog mogućeg utjecaja na krvni tlak (42).

Ketamin je antagonist N-metil-D-aspart (NMDA) receptora koji se u većim dozama rabi kao anestetik, a u manjim dozama služi za suzbijanje boli u perioperacijskom razdoblju. Koristi se u suzbijanju akutne i kronične boli u bolesnika s KBB-om i dijaliziranih bolesnika, sam ili u kombinaciji s opioidima (43).

Diazepam je jedan od najvažnijih predstavnika anksiolitika te jedan od najviše korištenih lijekova na svijetu. Indiciran je za liječenje anksioznosti, apstinencijskog sindroma, dodatno liječenje spazama i epilepsije, prije anestezije i kao koanalgetik. Poluvrijeme eliminacije diazepamata je 24-48 sati, izlučuje se putem bubrega u obliku metabolita. Podešavanje doze lijeka je individualno.

Lidokain je brzodjelujući lokalni anestetik i antiaritmik, a kao koanalgetik koristi se intravenski kod akutne postoperacijske boli te u obliku transdermalnih flastera, krema ili gela u slučaju lokalizirane neuropatske boli (tablica 8). Prednost lokalnog korištenja je manji postotak sistemske apsorpcije te time manja učestalost nuspojava (aritmije, oštećenje bubrega i jetre)(10).

Kapsaicin je lokalni anestetik koji se koristi u lokaliziranoj neuropatskoj boli. Kremu je potrebno aplicirati

na zahvaćeno područje. Maksimalna učinkovitost se postiže nakon korištenja kreme u razdoblju dužem od 6 tjedana. Nuspojave su uglavnom lokalne (eritem).

Botulinum toksin tipa A je potentni neurotoksin za koji se smatra da bi mogao imati povoljne učinke u liječenje kronične nociceptorske i neuropatske boli.

Kortikosteroidi su sintetski hormoni nadbubrežne žlijezde koji u svom širokom rasponu indikacija služe i kao adjuvantni lijekovi za liječenje boli, posebice za koštanu bol uzrokovanu metastazama, neuropatsku i visceralnu bol. Djeluju izravno na neurone smanjujući izbijanja akcijskih potencijala, a time i osjet boli. Nadalje, smanjuju sintezu prostaglandina što ima pozitivni učinak na upalu i edem. Zbog brojnih nuspojava preporuča se korištenje kortikosteroida u najmanjoj učinkovitoj dozi kratko vrijeme (10).

Tablica 8.  
Lokalni analgetici u liječenju akutne i kronične boli u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću

Lokalni analgetici	Najčešća bolna stanja	Osvrti
Amitriptilin (1–5 % krema)	Neuropatska bol	Oskudni podatci
Kapsaicin (0,025–0,075 % krema, 8 % flaster)	Neuropatska bol, postherpetička neuralgija i akutna migrena	Slabi dokazi
Diklofenak (1 % gel)	Manje sportske ozljede, uganuće ramena, kronični lateralni epikondilitis, osteoartritis koljena	Lokalni NSPL (npr. diklofenak i ibuprofen) može se preporučiti za kratkotrajno suzbijanje boli bolesnicima s ozljedom mekog tkiva i osteoartritis
Ibuprofen (5 % krema ili gel)	Kronična bol koljena, uganuće ramena, ozljede mekih tkiva, kronični vrijed noge	
Ketoprofen (2,5 % gel, ukupna dnevna doza je 250 mg)	Ozljede mekih tkiva	
Gliceril trinitrat (0,72 mg/dan)	Lateralni epikondilitis, tendinopatija, nakon operacije hemoroida	Bolje cijeljenje rane
Lidokain (5 % lidokain flaster)	Postherpetička neuralgija, dijabetička neuropatija	Dobra kontrola boli kod postherpetičkih neuralgija
Salicilati (750 mg aspirina plus mješavina dietiletera ili aspirin 75 mg/mL)	Akutna i postherpetička neuralgija	Učinkovito djelovanje mješavine aspirina i dietiletera

NSPL - nesteroidni protuupalni lijekovi

## NEFARMAKOLOŠKO LIJEČENJE BOLI

Nefarmakološko liječenje boli obuhvaća fizikalne metode liječenja, intervencijske zahvate, kirurške postupke, neuromodulaciju, psihološki pristup liječenju boli te alternativne metode liječenja boli.

### Fizikalne metode liječenja boli

U akutnoj boli lokalna termalna terapija (grijanje i hlađenje) može se primijeniti na zahvaćenom području kao dodatak farmakološkom liječenju. Površinsko zagrijavanje je korisno u smanjivanju mišićnog spazma i boli u akutnoj ozljedi, a krioterapija (npr. led) može smanjiti lokalni metabolizam i bol kod akutne upale.

Dijatermija (mikrovalna ili kratkovalna) je način zagrijavanja tkiva do terapijski učinkovite temperature

(40–45° C) koje se postiže prolaskom visokofrekventne struje kroz željene dijelove tijela. Koristi se kod mišićnoskeletnih bolesti, a dovodi do smanjenja boli, upale, spazma te povećanja funkcionalnosti zglobova.

Transkutana električna neurostimulacija (TENS) vrsta je elektroterapije tijekom koje se aplicira interferentna, niskovoltazna struja na određene dijelove kože da bi se stimulirali živci i uklonila bol. Poseban oblik TENS-a je perkutana električna stimulacija živca (PENS) koja se koristi prednostima akupunkture i TENS-a. Mehanizam analgetskog djelovanja i visokofrekventnog i niskofrekventnog TENS-a je aktivacija opioidnih receptora u središnjem živčanom sustavu. Visokofrekventni TENS aktivira delta-opioidne receptore u kralježničkoj moždini i produljenoj moždini. Na taj način smanji se podražljivost osjetnih neurona i otpu-

štanje ekscitatornih neurotransmitera (glutamata) te se povećava otpuštanje inhibitornih neurotransmitera (GABA) u leđnoj moždini. Nadalje, smatra se da visokofrekventni TENS aktivira i centralne muskarinske receptore pa i na taj način suzbija boli. Niskofrekventni TENS dovodi do otpuštanja serotonina i aktivacije serotoninских receptora, otpuštanja GABA-e i aktivacije muskarinskiх receptora čime se također smanjuje bol (10). Indikacije za primjenu TENS-a su postoperacijska bol, visceralna bol, mišićnoskeletna bol, neurogena bol, fantomska bol i razne neuralgije (44). Bolna stanja u bolesnika s epilepsijom, sistemskim infekcijama, ugrađenim elektrostimulatorom srca i trudnica ne treba liječiti TENS-om.

Za sada nema čvrstih dokaza da uporaba ultrazvuka i elektromagnetskog polja pomaže u liječenju kroničnih bolnih radikulopatija i polineuropatija. Potrebna su daljnja istraživanja.

Ostale fizikalne metode liječenja uključuju terapiju udarnim valom, spinalnu manipulaciju, ručnu masažu, balanoterapiju i terapijske vježbe kojima je u nekih bolesnika moguće postići analgetsko djelovanje poboljšanjem prokrvljenosti, smanjenjem edema i spazma odnosno cijeljenje oštećenog tkiva.

Intervencijski zahvati među koje pripadaju epiduralna analgezija, blokade živaca i živčaniх korijena, ubrizgavanje anestetika i/ili kortikosteroida u velike zglobove, intratekalne crpke, perkutana radiofrekventna neurotomija i rizotomija, koriste se ako prethodne metode liječenja nisu bile uspješne u liječenju boli (10).

Neuromodulacijski postupci temelje se na stimuliranju određene tjelesne regije (npr. perifernih živaca, ganglija, motoričkog kompleksa, kralježnične moždine i mozga) niskofrekventnom strujom sa svrhom blokiranja prijenosa boli (45).

Kirurško liječenje boli odnosi se na operacijsko uklanjanje uzroka boli ili kirurške zahvate kojima se trajno oštećuju ili uklanjanju živčane strukture u kojima se stvara ili prenosi bolni podražaj (46).

Ostale nefarmakološke terapije koje mogu pomoći u suzbijanju boli su povratna biološka sprega (*biofeedback*) i kognitivno-bihevioralna terapija. Povratna biološka sprega je proces koji omogućuje bolesniku da nauči kako promijeniti vlastite fiziološke aktivnosti svojom voljom, a u svrhu poboljšanja zdravlja. Kognitivno-bihevioralna terapija temelji se na principu utjecaja bolesnika na promjenu negativnog načina razmišljanja o svojoj bolesti (koja je uzrok bolovima), što im može omogućiti da se osjećaju bolje, a da se stvarna situacija nije promijenila (47). Terapija zrcalom za fantomske bolove u udovima uključuje upora-

bu zrcala za stvaranje reflektirajuće iluzije oštećenog ili amputiranog uda, a kako bi se mozak zavarao da je pokret bio bezbolan (48).

Akupunktura je najčešća komplementarna metoda koja može imati povoljni učinak u smanjenju intenziteta boli u bolesnika s kroničnom boli (npr. donjeg dijela leđa i u koljenima) (49). Ostale komplementarne i alternativne medicinske metode koje se rabe u liječenju boli su intervencije tijela i uma, dijeta, promjene životnog stila, biljni pripravci, liječenje rukama, bioelektromagnetizam i farmakološko-biološke metode. Uporabu tih metoda treba razmotriti kada postoji jasno povoljan omjer rizika i dobrobiti od njihove primjene. Nadalje, važno je otkriti i prema mogućnosti zbrinuti psihološke, socijalne i fizičke čimbenike koji mogu doprinijeti doživljaju boli (22).

## ZAKLJUČAK

Bol je vrlo čest problem kako u općoj populaciji, tako i u kroničnih bubrežnih bolesnika. Pri zbrinjavanju bolesnika s bolnim sindromom liječnik mora procijeniti etiologiju, patofiziologiju, intenzitet i trajanje boli, te izabrati najpovoljniji način liječenja. Danas liječnicima stoje na raspolaganju brojne farmakološke i nefarmakološke mjere liječenja koje mogu učinkovito izravno i/ili neizravno utjecati na kontrolu boli.

Bolesnici s KBB-om relativno često boluju od neuropatskih i ne-neuropatskih bolnih sindroma. Izbor analgetika i koanalgetika, kao i njihovo kombiniranje, ovisi o intenzitetu boli. Međutim, pri odabiru metode liječenja, a posebno ako se radi o izboru analgetika i/ili koanalgetika treba poznavati način metaboliziranja i izlučivanja lijeka i/ili njegovih metabolita kako bi se izbjegli toksični učinci na bubrege, ali i druge organske sustave. Treba voditi brigu i o možebitnim reakcijama između analgetika, koanalgetika i lijekova koje bolesnici (a posebno oni s KBB-om) uzimaju za liječenje ne-bubrežnih bolesti. U posebnu kategoriju spadaju dijalizirani bolesnici u kojih je ponekad potrebno nakon dijalize dati dodatnu dozu lijeka (obično kada se radi u lijekovima koji su topljivi u vodi te ih je moguće izdijalizirati).

Ovisno o etiološkom uzroku boli mogu se primijeniti kirurške i fizikalne metode liječenja, a dobri učinci u nekih bolesnika mogu se postići raznim komplementarnim i alternativnim medicinskim metodama.

## L I T E R A T U R A

1. Eriksen J, Jensen MK, Sjøgren P i sur. Epidemiology of chronic non-malignant pain in Denmark. *Pain* 2003; 106: 221-8.
2. Dewar K, Hashmi S, Pham PT i sur. Chronic kidney disease and pain. *J Am Soc Nephrol* 2006;F- PO 226.
3. Murtagh FEM, Addington-Hall J, Higginson IJ. The prevalence of symptoms in end-stage renal disease: a systematic review. *Adv Chronic Kid Dis* 2007; 14: 82-99.
4. Perlman RL, Finkelstein FO, Liu L i sur. Quality of life in chronic kidney disease (CKD): a cross-sectional analysis in the Renal Research Institute-CKD study. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 658-66.
5. Bašić-Jukić N, Kes P. Doziranje lijekova u bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega. // HINEKA, Glasnik Hrvatskog društva za hipertenziju 2007; 18/19: 9-11.
6. Kes P, Bašić-Jukić N, Jurić I, Brunetta B. Završni stadij kronične bubrežne bolesti u starijih. *Acta Med Croatica* 2012; 66(Supl. 2): 22-36.
7. International Association for the Study of Pain: Pain Definitions. Pain is an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage Derived from The need of a taxonomy. *Pain* 1979; 6: 247-8.
8. McHugh JM, MchHugh WB. Pain: neuroanatomy, chemical mediators and clinical implications. *AACN Clin Issues* 2000; 11: 168-78.
9. Wajr F. The pathophysiology of acute pain. *Emerg Med Clin N Am* 2005; 23: 277-84.
10. Bašić Kes V i sur. Bol. Zagreb: Medicinska naklada, 2019, 1-207.
11. Morović-Vergles J. Patofiziologija kronične boli. *Reumatizam* 2007; 54: 28-31.
12. Woolf CJ. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med* 2004; 140: 441-51.
13. McMahon SB. Mechanisms of sympathetic pain. *Br Med Bull* 1991; 47: 584-600.
14. Pham PC, Toscano E, Pham PM i sur. Pain management in patients with chronic kidney disease. *NDT Plus* 2009; 2: 111-8.
15. Dworkin RH, Jensen MP, Gammaitoni AR, i sur. Symptom profiles differ in patients with neuropathic versus non-neuropathic pain. *J Pain* 2007; 8: 118-26.
16. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain* 1975; 1: 277-99.
17. Wong DL, Baker CM. Pain in children: comparison of assessment scales. *Pediatr Nurs* 1988; 14: 9-17.
18. Jacodic HK, Jakodic K, Podbregar M. Long-term outcome and quality of life of patients treated in a surgical intensive care: a comparison between sepsis and trauma. *Crit Care* 2006; 10: R134.
19. Timmers TK, Verhofstad MH, Moons KG, van Beeck EF, Leenen LP. Longterm quality of life after surgical intensive care admission. *Arch Surg* 2011; 146: 412-8.
20. Finnerup NB. A review of central neuropathic pain states. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008; 21: 586-9.
21. Kyranou M, Puntillo K. The transition from acute to chronic pain: might intensive care unit patients be at risk? *Ann Int Care* 2012; 2: 36.
22. Pham PC, Khaing K, Sievers TM i sur. 2017 update on pain management in patients with chronic kidney disease. *Clin Kidney J* 2017; 10: 688-97.
23. Portenoy RK. Pain. The Merck manual for healthcare professionals, 2007.
24. International Association for the Study of Pain. IASP pain terminology: proposed taxonomy changes, 2008. <http://www.iasp-pain.org/.www.merck.com/mmpe/sec16/ch209/ch209a.html>.
25. Launay-Vacher V, Karie S, Fau JB i sur. Treatment of pain in patients with renal insufficiency: the World Health Organization three-step ladder adapted. *J Pain* 2005; 6: 137-48.
26. Barakzoy AS, Moss AH. Efficacy of the World Health Organization analgesic ladder to treat pain in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 198-203.
27. Whelton A, Hamilton CW. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: effects on kidney function. *J Clin Pharmacol* 1991; 31: 588-98.
28. Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 1993; 153: 477-84.
29. Borić Škaro D. Doziranje lijekova u bolesnika s akutnim oštećenjem bubrega: Temeljni principi i klinička praksa. U: Akutno oštećenje bubrega, Kes P, ur. Akutno oštećenje bubrega. Zagreb: Medicinska naklada, 2019, 789-814.
30. Rački S, Jelić Pranjić I, Pavličetić Perišić M. Kontrastna nefropatija. U: Kes P, ur. Akutno oštećenje bubrega. Zagreb: Medicinska naklada, 2019, 217-224.
31. Murtagh FEM, Chai MO, Donohoe P i sur. The use of opioid analgesia in end-stage renal disease patients managed without dialysis: recommendations for practice. *J Pain Palliative Care Pharmacother* 2007; 21: 5-16.
32. Torre R, Kes P. Akutno oštećenje bubrega u ovisnika o drogama. U: Akutno oštećenje bubrega, Zagreb: Medicinska naklada, 2019, 516-534.
33. Saboory E, Derchansky M, Ismaili M i sur. Mechanisms of morphine enhancement of spontaneous seizure activity. *Anesth Analg* 2007; 105: 1729-35.
34. Kurella M, Bennett WM, Chertow GM. Analgesia in patients with ESRD: a review of available evidence. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 217-28.
35. Kreek MJ, Schechter AJ, Gutjahr CL i sur. Methadone use in patients with chronic renal disease. *Drug Alcohol Depend* 1980; 5: 197-205.
36. Davies G, Kingswood C, Street M. Pharmacokinetics of

- opioids in renal dysfunction. *Clin Pharmacol Kinet* 1996; 31: 410-22.
37. Braš M. Antidepresivi u liječenju kronične boli, onkologiji i u palijativnoj medicini. U: Mihaljević A, Šagud M, ur. Antidepresivi u kliničkoj praksi. Zagreb: Medicinska naklada, 2009, 41-53.
38. Gabardi S, Abramson S. Drug dosing in chronic kidney disease. *Med Clin North Am* 2005; 89: 645-87.
39. Vega D, Maalouf NM, Sakhaee K. Increased propensity for calcium phosphate kidney stones with topiramate use. *Expert Opin Drug Saf* 2007; 6: 547-57.
40. Israni RK, Kasbekar N, Haynes K i sur. Use of antiepileptic drugs in patients with kidney disease. *Sem Dialysis* 2002; 19: 408-16.
41. Ruiz-Gimenez J, Sanchez-Alvarez C, Canadillas-Hidalgo F, Serrano-Castro PJ, ispred Andalusian Epilepsy Society. Antiepileptic treatment in patients with epilepsy and other comorbidities. *Seizure* 2010; 19: 375-82.
42. Kappel J, Calissi P. Nephrology: 3. Safe drug prescribing for patients with renal insufficiency. *CMAJ* 2002; 166: 473-7.
43. Tawfic QT, Bellingham G. Postoperative pain management in patients with chronic kidney disease. *J Anesthesiol Clin Pharmacol* 2015; 31: 6-13.
44. Johnson MI, Paley CA, Howe TE i sur. Transcutaneous electrical nerve stimulation for acute pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 6: CD006142.
45. Fishman MA, Antony A, Esposito M i sur. The avo-lution of neuromodulation in the treatment of chronic pain: forward-looking perspectives. *Pain Med* 2019; 20: S58-S68.
46. Rothemeyer SJ, Enslin JMN. Surgical management of pain. *SAMJ* 2016; 106: 858-60.
47. Okifuji A, Ackerlind S. Behavioral medicine approaches to pain. *Med Clin North Am* 2007; 91: 45.
48. Ramachandran VS, Rogers-Ramachandran D. Synaesthesia in phantom limbs induced with mirrors. *Proc R Soc B* 1996; 263: 377-86.
49. Sterpin V, Frankel M. Acupuncture: a clinical review. *South Med J* 2005; 98: 330-7.

## SUMMARY

### TREATMENT OF PAIN IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

V. BAŠIĆ KES<sup>1,2,3,5</sup> and P. KES<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>*Sestre milosrdnice University Hospital Centre, Department of Neurology, Ministry of Health Reference Center for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Pain, Zagreb,* <sup>2</sup>*University of Zagreb, School of Dental Medicine, Zagreb,* <sup>3</sup>*Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Medical Faculty, Osijek,* <sup>4</sup>*University of Zagreb, School of Medicine and* <sup>5</sup>*Academy of Medical Sciences of Croatia, Zagreb, Croatia*

According to the International Association for the Study of Pain definition, "pain is an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage". The prevalence of pain has been reported to be more than 60% among patients with acute or chronic kidney disease (CKD) and end-stage kidney disease (ESRD). It is widely recognized that pain, in particular chronic pain, is associated with psychological distress, depressive disorders, limitations in family, work and social life, decreased quality of life, increased hospitalizations and mortality rate. The aim of this article is to help health care professionals assess the impact of renal function on the treatment of pain and provide safe and effective analgesia for patients with impaired renal function. Analgesia is problematic in CKD patients for several reasons. Some drugs may accumulate as they are excreted via kidney, whilst others may have increased toxic effects in patients with renal disease. Drugs with nephrotoxic effects need to be used with particular caution. There is evidence that pain in patients with CKD is undertreated, with significant consequences for patients. Analgesics play an important role in pain management but they should not be the sole focus of treatment. Nonpharmacological therapies that address the whole patient in the context of their personal life and disease are a vital part of managing chronic pain and analgesics should only be used to augment these therapies as required to achieve adequate relief. Unfortunately, there are no studies investigating clinical outcomes of chronic analgesic use in patients with CKD or ESRD. This will clearly need to be changed if we want to optimize effective and safe management of pain in CKD patients.

**Key words:** pain, analgesics, management, chronic kidney disease, dialysis