Neuropatska bol u osteoartritisu

Golob, Majda

Master's thesis / Diplomski rad

2014

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:987004

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Majda Golob

Neuropatska bol u osteoartritisu

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Majda Golob

Neuropatska bol u osteoartritisu

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, pod vodstvom prof.dr.sc. Jadranke Morović-Vergles i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

Sadržaj

1. Sažetak
2. Summary
3. Uvod 1
4.Bol 3
4.1.Receptori za bol 4
4.2.Provođenje osjeta boli 5
4.3.Kemijski posrednici boli 6
4.4.Nadzor osjeta boli 7
4.5.Percepcija boli 8
5. Neuropatska bol 9
5.1 Mehanizmi nastanka neuropatske boli 9
5.1.1 Ektopična neuronska izbijanja 10
5.1.2 Periferna centralizacija 11
5.1.3 Centralna senzitizacija 12
6. Aspekti boli u osteartritisu 14
6.1.Mehanizmi boli u osteoartritisu 14
6.2.Život bolesnika s kroničnom boli i osteoartritisom 16
7. Liječenje 19
7.1.Nefarmakološko neinvazivno liječenje 20
7.1.1 Edukacija, savjeti i samopomoć 20
7.1.2 Terapijske vježbe. 20
7.1.3 Smanjenje prekomjerne tjelesne težine 21
7.1.4 Ortoze. 21
7.1.5 Metode pasivne fizikalne terapije 21
7.2 Farmakološko liječenje 22
7.2.1 Paracetamol 22
7.2.2 Nesteroidni protuupalni lijekovi 23
7.2.3 Opioidi 23
7.2.4 Antiepileptici,TCA i SNRI 24

7.2.5 Topički lijekovi 25
7.2.6 Intraartikularna primjena glukokortikoida 25
7.2.7 Intraartikularna primjena hijaluronske kiseline i njezinih derivata 26
7.3 Kirurško liječenje 26
7.3.1 Lavaža i debridement zgloba 27
7.3.2 Aloartoplastika 27
8. Zaključak 28
9. Zahvale 29
10. Literatura 30
11. Životopis 34

1. Sažetak

Neuropatska bol u osteoartritisu

Majda Golob

Osteoartritis (OA) najčešća je zglobna bolest razvijenog svijeta i glavni je uzrok kronične onesposobljenosti. Prema rezultatima brojnih istraživanja procjenjuje se da oko 15% svjetske populacije boluje od OA.

Dugo se OA smatrao isključivo mehaničkom bolešću, no zadnjih desetljeća upala zauzima značajno mjesto u njegovoj patogenezi.

OA može zahvatiti bilo koji sinovijalni zglob iako se češće javlja na kukovima, koljenima, gležnjevima jer su to zglobovi koji podnose najveća opterećenja u tijelu. Dijagnoza OA obično se postavlja na osnovu kliničkih simptoma (bol, ukočenost) i fizikalnog pregleda (smanjen opseg pokreta, prisutnost izljeva u zglobu, krepitacije), a potvrđuje se radiološkim snimkama.

Bol predstavlja dominantan simptom OA i glavni razlog zbog kojega se bolesnici s OA javljaju liječniku. Patofiziologija boli u OA još nije razjašnjena. Dugo se smatralo da je bol u OA prema mehanizmu nastanka nociceptivna i upalna. Danas prevladava mišljenje da i mehanizmi neuropatske boli pridonose nastanku osjeta boli u nekih bolesnika s OA.

Cilj liječenja bolesnika s OA je smanjenje boli, poboljšanje pokretljivosti i ograničavanje funkcionalnog opterećenja. Optimalno je kombinirano nefarmakološko i farmakološko, dok je kirurško liječenje indicirano u relativno malog broja bolesnika.

Prepoznavanje bolesnika s neuropatskom boli kao posebne skupine među oboljelima od OA pomoglo bi kliničarima da na ispravan način pristupe njihovom liječenju.

Ključne riječi: osteoartritis, mehanizmi boli, liječenje

2. Summary

Neuropathic pain related to osteoarthritis

Majda Golob

Osteoarthritis (OA) is the most common articular disease of the developed world and a leading cause of chronic disability. Epidemiological studies suggest that about 15% of the world population suffers from OA.

OA was for decades described as a mechanical disorder. Nowdays it is known that inflammation plays significant role in the pathogenesis of the disease.

OA can occur in any synovial joint in the body. But it is the most common in weight bearing joints such as the hips, knees and the ankle. The diagnosis of OA can usually be made clinically and then comfired by radiography. The main features that suggest the diagnosis include pain, stiffness, reduced movement, swelling, crepitus.

Pain is the most prominent symptom of OA and the most common reason why OA patients consult their general practitioner. Phatophysiology pain mechanisms in OA haven't been yet well understood. The pain of OA is believed to be driven by nociceptive and inflammatory mechanisms. Increasing evidence supports the hypothesis that neuropathic mechanisms may also be contributing to the pain associated with OA.

Treatment goals for the OA patients include a reduction in pain, an improvement in joint mobility and to limit functional impairment. To properly manage OA, both nonpharmacological and pharmacological modalities may be used, while minority of patients will require surgery.

Recognizing OA patients who have experienced pain with neuropathic features as a distinct subgroup will allow clinicians to improve the management of their symptoms.

Key words: osteoarthritis, pain mechanisms, treatment

3.Uvod

U razvijenim zemljama bolesti mišićno-koštanog sustava su najčešćim uzrokom fizičke nesposobnosti. Prema rezultatima brojnih istraživanja procjenjuje se da oko 15% svjetske populacije boluje od osteoartritisa (OA) (Egloff i dr. 2012), što predstavlja značajni problem ne samo za pojedinca, već i za društvo u cjelini. Primjerice, samo OA koljena uzrokuje onesposobljenost kao kronične srčane i plućne bolesti zajedno (Grazio i Balen 2009).

Unatoč tome što OA predstavlja tako veliki javnozdravstveni problem tek nedavno se konsenzusom došlo do definicije OA: „OA je skupina bolesti koje su rezultat mehaničkih i bioloških zbivanja koja destabiliziraju sintezu i degradaciju hondrocita i međustanične tvari te subhondralne kosti. Može biti potaknuta nizom čimbenika uključujući nasljedne, razvojne, metaboličke i traumatske, a zahvaća sve strukture diartrodijalnog zgloba“ (Grazio i Balen 2009). Dakle, OA je bolest cijelog zgloba: mišića, tetiva, ligamenata, sinovije i kosti (Egloff i dr. 2012).

OA se dijeli na primarni (idiopatski) i sekundarni. Primarni može biti lokalizirani (zahvaćati dva ili manje zglobova) i generalizirani kad zahvaća tri ili više zgloba. Uzrok primarnog OA nije u potpunosti poznat, ali je očito da više čimbenika sudjeluje u njegovu nastanku. Sekundarnom OA uzroci su: trauma, kongenitalne ili razvojne anomalije, metaboličke bolesti (ohronoza, hemokromatoza, Wilsonova bolest, Gaucherova bolest, hipotireoidizam), bolesti odlaganja kalcijevi soli (kalcijev pirofosfat-dihidrat, apatitna artropatija), druge zglobne i koštane bolesti te druge bolesti (neuropatska artropatija, endemske bolesti) (Ćurković 2008). Razvoju OA svakako doprinose predisponirajući čimbenici: dob, debljina, profesija, aktivno i rekreacijsko bavljenje sportom.

Starenjem stanovništva povećava se udio oboljelih. Više od polovice osoba starijih od 65 godina boluje od OA (Hügle i dr. 2012). Incidencija se procjenjuje na 100 000 novih bolesnika godišnje (Egloff i dr. 2012). Objašnjava se mehaničkim opterećenjem koje se godinama kumulira i za posljedicu ima „trošenje“ zglobova, a u patološkom smislu oštećenje hrskavice (Hügle i dr. 2012). Iako se OA dugi niz godina smatrao isključivo mehaničkom bolešću zadnjih desetljeća upala zauzima značajno mjesto u

patogenezi OA, a i u progresiji bolesti (Bonnet i Walsh 2005). Uz dob, prekomjerna tjelesna težina jedan je od najvažnijih čimbenika rizika za OA (Grazio i Balen 2009). Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) prekomjerna tjelesna težina definirana se indeksom tjelesne mase (ITM) između 25,0 i 29,9 kg/m^2. Kvaliteta života osoba koje boluju od OA koljena, a k tomu su i pretile, značajno je smanjena u odnosu na opću populaciju. Porastom vrijednosti ITM-e simptomi i težina bolesti se povećavaju. Za svakih dobivenih 5 kg tjelesne težine proporcionalno se za 36% povećava rizik za razvoj OA (Vincent i dr. 2012). Važnost debljine u patogenezi OA je u relativnom smanjenju mišićne mase u korist masnoga tkiva (Vincent i dr. 2012). Porastom masnoga tkiva u pretile osobe povećava se mehaničko opterećenje, a masno tkivo kao izvor citokina i adipokina doprinosi i sistemskoj upali (Vincent i dr. 2012).

OA može zahvatiti bilo koji sinovijalni zglob iako se češće javlja na kukovima, koljenima i gležnjevima - zglobovima koji podnose najveća opterećenja u tijelu. Pri vrhu zahvaćenosti nalaze se i mali zglobovi šaka te zglobovi kralježnice.

Dijagnoza OA obično se postavlja na osnovu kliničkih simptoma (boli, ukočenosti) i fizikalnog pregleda (smanjenog opsega pokreta, prisutnosti izljeva u zglobu, nalazom krepitacija), a potvrđuje radiološkim snimkama (nalazom suženja zglobne pukotine, sklerozom kosti, osteofitima i/ili koštanim cistama). Procjenjuje se da u razvijenim zemljama 27-44% populacije ima radiografske promjene karakteristične za OA, ali samo njih 7-11% ima i simptome OA (Grazio i Balen 2009). Osim klasične radiografske snimke i magnetska rezonancija (MRI) može biti od pomoći pri razlikovanju OA koljena od drugih uzroka boli u koljenu jer prikazuje i mekotkivne strukture. Na rutinske laboratorijske nalaze ne treba se oslanjati jer su obično unutar referentnih vrijednosti (Hunter i Felson 2006).

4. Bol

Bol je neugodan individualni osjećaj koji je teško definirati (Persoli-Gudelj 2006). Međunarodno udruženje za istraživanje boli (*International Association for the Study of Pain*) u svojoj definiciji bol smatra neugodnim osjetnim i emocionalnim iskustvom povezanim s postojećim ili potencijalnim oštećenjem tkiva (Bradley 2004). Ovako definiran, fenomen boli ima svoju biologijsku i kliničku dimenziju, ali i svoje psihološke, socijalne i kulturološke aspekte (Kadojić 2006). Osjet boli jedna je od vitalnih funkcija živčanog sustava i upozoravajući je znak organizma na potencijalno oštećenje (Bergovec i dr. 2008).

Bolni podražaj može se klasificirati na više načina. U odnosu na trajanje razlikuje se akutna i kronična bol. Akutna bol je ona koja se dogodila nedavno i očekuje se njezin završetak za nekoliko dana ili tjedana. Kroničnom boli smatra se ona koja traje mjesec dana dulje nego što se očekuje za akutnu bolest ili proces cijeljenja ozljede; ona koja je povezana s kroničnim patološkim procesom ili ona koja se ponavlja u intervalima kroz mjesece ili godine (Bergovec i dr. 2008). Kronična bol je bolest *per se* s vlastitim simptomima, sindromima i komplikacijama. Predstavlja veliki javnozdravstveni problem, a njezino liječenje izazov je današnje medicine (Persoli-Gudelj 2006).

Prema pripadajućim patofiziološkim mehanizmima tri su osnovna tipa boli: nociceptivna, neuropatska i idiopatska (psihogena) (Bergovec i dr. 2008). Nociceptivna bol posljedica je normalne aktivacije perifernih nociceptora koji su smješteni na mjestu ozljede tkiva i prenosi se u središnji živčani sustav (SŽS) preko senzoneuralnih puteva. Neuropatska bol zaobilazi normalne nociceptivne puteve i obično je posljedica oštećenja živčanog tkiva. Posljedica je nenormalnog somatosenzornog procesiranja perifernog ili SŽS-a bez jasnog nociceptivnog podražaja. Idiopatska bol (psihogena) perzistira iako se ne može ustanoviti organski uzrok boli ili se vjeruje da je prejaka u odnosu na ustanovljenu organsku leziju (Bergovec i dr. 2008).

Bolni signali iz pojedinih dijelova organizma provode se do hipotalamusa i limbičkog sustava koji je usko povezan sa stresom, osjećajima i pamćenjem. Zbog toga bolne osjete često prati niz psihičkih, tjelesnih i vegetativnih reakcija. U bolnim stanjima mijenjaju se hemodinamika i disanje. Često je praćena strepnjom, tjeskobom,

plačem, potištenošću, mučninom, povraćanjem i/ili pojačanom podražljivošću mišića. Dugotrajno odašiljanje bolnih signala u kroničnim bolestima može uzrokovati promjene reaktivnosti organizma, promjene u ponašanju, psihičke promjene, mijenjanje društvenih odnosa, gubitak motivacije i teške depresivne sindrome sve do gubitka volje za životom (Pezerović i Gamulin 2005).

4.1 Receptori za bol

Osjet boli nastaje aktivacijom nocicepcijskog sustava koju uzrokuje stvarno ili potencijalno oštećenje tkiva. Različiti škodljivi podražaji - mehanički, toplinski ili kemijski, dovode do podraživanja slobodnih živčanih završetaka, odnosno, specifičnih receptora za bol - nociceptora.

Razlikuju se dvije glavne vrste nociceptora: mehanoreceptore s visokim pragom podražaja i polimodalne. Mehanoreceptori s visokim pragom podražaja odgovaraju na jake mehaničke podražaje. To su slobodni živčani završeci mijeliniziranih vlakana tipa A-delta. Polimodalni nociceptori imaju nemijelinizirana C-vlakna te odgovaraju na jake mehaničke (posebice tlačne), toplinske i kemijske podražaje. Osim tih glavnih vrsta nociceptora postoje i oblici s miješanim značajkama (Pezerović i Gamulin 2005).

Zbivanja na razini receptora obično se dijele u tri faze: mehanokemijski dio prima i oblikuje podražaj, transduktor primljenu energiju pretvara u električnu, a provodni dio električni impuls predaje aksonu (Kadojić 2006).

Nociceptori su raspoređeni u koži, potkožnom tkivu, pokosnici, zglobnim čahurama, mišićnim ovojnicama, tetivama, fascijama, čahurama organa, seroznim opnama i unutrašnjim organima (Kadojić 2006).

4.2 Provođenje osjeta boli

Za stvaranje bolnih signala postoji određeni receptorski prag. Kad je podražaj jači, u procesu depolarizacije i repolarizacije uključuje se sve više živčanih završetaka, dakle i veći broj signala. Ta se pojava naziva prostornom sumacijom. S jakošću podražaja povećava se i brzina prijenosa u pojedinim živčanim završecima što se naziva vremenskom sumacijom. Te pojave sudjeluju u određivanju vrste i kvaliteta bolnih osjeta (Pezerović i Gamulin 2005).

Kada podražaj postane dovoljno jak da stvori akcijski potencijal na membrani nociceptora, počinje kompleksan put prijenosa signala s periferije prema višim moždanim središtima odgovornima za doživljaj boli.

Bolni osjeti se prema središnjim dijelovima živčanog sustava provode mijeliniziranim A-delta vlaknima i nemijeliniziranim C vlaknima. A-delta vlakna su deblja i provode živčane impulse i do desetak puta brže nego C-vlakna. Obje vrste živčanih vlakana putem spinalnih ganglija dovode nocicepcijske impulse u stražnje rogove pripadnog segmenta kralježnične moždine gdje se svi primljeni živčani impulsi združuju i upotpunjuju, prilagođavaju i usklađuju, a ponekad i preinačuju (Kadojić 2006). Prema tzv. postavci usklađenog ulaza (engl. gate control theory) ulaz bolnog osjeta u SŽS usklađuje se putem stanica hladetinaste tvari (substantia gelatinosa) u stražnjim stupovima kralježnične moždine. Obrađeni bolni podražaji se prenose aksonima spinotalamičkog puta koji završavaju u talamusu, odnosno njegovoj ventroposterolateralnoj i ventromedijalnoj jezgri. Uloga talamusa je konačna obrada bolnih podražaja prije no što ih proslijedi različitim subkortikalnim i kortikalnim regijama velikog mozga: amigdali, hipotalamusu, periakveduktalnoj sivoj tvari, bazalnim ganglijima (Garland 2012). Istodobno s aktivacijom nociceptora aktiviraju se inzula i prednji cingularni korteks. Aktivacija ovih moždanih regija povezana je sa subjektivnim doživljajem boli (Tracey i Mantyh 2007).

.

4.3 Kemijski posrednici boli

Kemijski posrednici (neurotransmiteri) mogu imati pobuđujuće (ekscitacijske) i kočeće (inhibicijske) učinke. Brojni kemijski posrednici imaju i izravni učinak, pa govorimo o sljedećim neurotransmiterima:

a) Aktualnim - u koje ubrajamo noradrenalin i acetilkolin na simpatičkim živčanim završecima i dopamin u SŽS-u;
b) Prilagođivačima (modulatorima transmiterske djelatnosti), kao što su histamin, glutamat i aspartat, gama-aminomalsačna kiselina (GABA) i druge slobodne masne kiseline, serotonin u SŽS-u
c) Biologijski aktivnim polipeptidima u živčanom sustavu (neuropeptidi) (Kadojić 2006).

Aktivacija nociceptora modulirana je lokalnim upalnim i biomolekularnim utjecajima (Garland 2012). Povišenje koncentracije kalijevih ili vodikovih iona u mikrookolišu nociceptora pobuđuje osjet boli. To se zbiva pri tkivnim oštećenjima kada ioni kalija izlaze iz stanice u izvanstanični prostor, odnosno pri ishemiji kad se anaerobnim metabolizmom proizvodi mliječna kiselina. Biogeni amini, histamin i serotonin te peptid bradikinin podražuju nociceptore, ali i snižavaju njihov prag tako da pojačavaju djelovanje drugih podražaja. Prostaglandini sami po sebi ne izazivaju osjet boli nego pojačavaju algogene učinke histamina i bradikinina. Osim učinka na nociceptore, posrednici upalnih reakcija uzrokuju vazodilataciju i povećavaju propusnost kapilara što dovodi do edema koji mehaničkim podražajem nociceptora izaziva bol (Pezerović i Gamulin 2005).

4.4 Nadzor osjeta boli

Na svim razinama sustava osjeta boli (receptorskoj, prijenosnoj i središnjoj) brojni mehanizmi ugađaju osjet boli bilo da ga pojačavaju ili potiskuju (Pezerović i Gamulin 2005). Najviše se zna o sustavima koji moduliraju ulaz bolnih signala u kralježničnoj moždini, dok su manje poznati oni koji djeluju periferno na razini nociceptora te oni koji djeluju na razini velikog mozga (Bielen 2006).

Aktivacija nociceptivnih spinotalamičkih puteva ovisi o broju podraženih nociceptora i frekvenciji njihovih impulsa, te o aktivnosti inhibicijskih neurona koji potiskuju prijenos impulsa na stanice spinotalamičkih puteva. Aktivacija inhibicijskih neurona moguća je podražajima koji ulaze u odgovarajući segment kralježnične moždine ili silaznim putevima koji potiskuju osjet boli. Inhibicijski neurotransmitori su glicin, GABA, encefalini. Prva dva su uključena u segmentnu inhibiciju, kad jaki podražaji koji ulaze u određeni segment kralježnične moždine potiskuju osjet boli u odgovarajućem inervacijskom području. Čini se da neurone koji luče encefaline mogu potaknuti segmentni ulazni podražaji, kao i podražaji koji dolaze silaznim putevima iz viših centara SŽS-a (Pezerović i Gamulin 2005).

Silazni antinocicepcijski sustav posebno je važan u prilagodbi prijenosa bolnih impulsa. Ovaj sustav počinje već u mozgovnoj kori i u subkortikalnim tvorbama, napose u mozgovnom deblu te seže do ulaza bolnih podražaja u SŽS. Pri aktivaciji toga endogenog neuromodulacijskog sklopa redovito su uključena najmanje dva međusobno neovisno djelujuća transmiterska sustava: serotoninski i adrenergični (Kadojić 2006). Silazna serotoninergična vlakna polaze iz periakveduktalne sive tvari srednjeg mozga i završavaju na stanicama stražnjih rogova kralježnične moždine. Vjerojatno oslobađanje beta-endorfina u periakveduktalnoj sivoj tvari potiče aktivnost silaznog inhibicijskog sustava. Adrenergični silazni inhibicijski put polazi iz locusa coeruleusa. Adrenergični impulsi tog puta u kralježničnoj moždini imaju analgetički učinak djelujući preko alfa-receptora.

Bolni podražaji i stres povećavaju, a strah, depresija i tjeskoba smanjuju aktivnost tih mehanizama (Pezerović i Gamulin 2005).

4.5 Percepcija boli

Većina bolesnika doživljava bol kao paljenje, žarenje, kidanje i/ili rezanje. Raznolikost subjektivnog doživljaja boli ovisi o vrsti podraženih receptora, njihovoj kvaliteti i rasporedu, naravi oštećenja (mehaničko, fizičko, kemijsko), o sudjelovanju i drugih, nealgogenih receptora, o podraživanju i oštećenju algogenih puteva na drugim razinama (periferni živci, spinalni gangliji, spinotalamički put), te o sudjelovanju simpatičkog živčanog sustava u nastanku boli (Pezerović 2005).

Zbog dvojnosti sustava za provođenje boli, odnosno različite brzine provođenja podražaja ovisno o debljini vlakana, razlikujemo dvije kakvoće boli: epikritičku bol (fazičku) i protopatsku bol (toničku). Epikritička bol je akutna, brzo se javlja, oštra je, izrazita i dobro ograničena. Uglavnom je provode živčana vlakna A-delta skupine. Protopatska bol je kronična, sporo se razvija, mukla je, žareća ili režuća, mučna i neodređene lokalizacije. Obično nastaje u kroničnim bolnim stanjima. Latencija što uslijedi prije nego čovjek osjeti protopatsku bol, tumači se znatno sporijom provodljivošću živčanih vlakana C-skupine (Kadojić 2006).

5. Neuropatska bol

Neuropatska bol opisuje se kao kronično bolno stanje koje nastaje kao posljedica ozljede ili disfunkcije nastale u perifernom i/ili središnjem živčanom sustavu (Zhuo i dr. 2011) i to bez podražaja nociceptora (Harden 2005). Razvoj neuropatske boli mogu uzrokovati brojni čimbenici: mehanička ozljeda, virusne infekcije, kemoterapeutici, a može nastati i tijekom metaboličkih i autoimunih bolesti (Sapunar & Puljak 2011). Još uvijek nije poznat jedinstven patofiziološki mehanizam koji se može pripisati nastanku neuropatske boli (Ro i Chang 2005). Razlog tomu je nedostatak dobrih eksperimentalnih modela i testiranja boli na eksperimentalnim životinjama. Budući da u životinja nije moguće zaključiti o bolnom iskustvu, istraživači o pojavi neuropatske boli zaključuju na osnovi ponašanja za koje pretpostavljaju da je u vezi s osjetom boli (Sapunar i Puljak 2011). Složenosti problema doprinosi i činjenica da se kod pojedinog bolesnika obično ne radi samo o jednom mehanizmu nastanka neuropatske boli nego o interakciji više različitih mehanizama (Bielen 2006).

U kliničkoj praksi važno je prepoznati neuropatsku bol (Baron 2006). Utvrđivanje neuropatske boli vodit će ispravnom odabiru farmakoterapeutika i daljnjem brižljivom praćenju bolesnika jer je poznato da kronična neuropatska bol ima veliki utjecaj na kvalitetu života (Baron 2006).

5.1 Mehanizmi nastanka neuropatske boli

Patogeneza neuropatske boli najlakše se eksperimentalno istražuje kod patoloških promjena perifernih živaca pa se o tim promjenama i najviše zna. Prema brojnosti i važnosti učinjenih istraživanja, na drugom mjestu su saznanja o zbivanjima na razini ulaska perifernih živaca u SŽS u području stražnjih rogova leđne moždine. Postoje i eksperimentalni podaci o zbivanjima na razini produžene moždine i velikog mozga (Bielen 2006).

5.1.1 Ektopična neuronska izbijanja

To je jedan od najbolje istraženih i praktički najvažnijih mehanizama nastanka neuropatske boli. Sa sigurnošću je dokazan kod oštećenja perifernih živaca. Zasniva se na patološkoj podražljivosti natrijskih kanalića koji se nalaze uklopljeni u membranu živčanih stanica i koji su nužni za nastanak i prijenos akcijskih potencijala. U oštećenim vlaknima dolazi do promjena koje se reflektiraju pojavom većeg broja natrijskih kanalića. Ti su novonastali kanalići prepodražljivi, što dovodi do toga da se akcijski potencijal stvara na minimalan ili nikakav podražaj. Akcijski potencijali u tim slučajevima nisu nastali na mjestu normalnog nastanka, u području osjetilnih receptora, nego izvan tog područja. Zbog toga se nastanak tih akcijskih potencijala naziva ektopičnim neuronskim izbijanjima (Bielen 2006).

Ektopična aktivnost djeluje na tri načina: 1. spontana okidanja impulsa kao posljedica pojačane podražljivosti rezultiraju spontanom boli; 2. pojačana podražljivost neurona na mehaničke, kemijske i toplinske podražaje dovodi do simptoma poput boli nakon pokreta ili palpacije; 3. alodinija (bol nakon podražaja koji u uobičajenim okolnostima nije bolan) i hiperalgezija (pretjerana reakcija na bolni podražaj) održavaju se ektopičnom aktivnošću (Sapunar i Puljak 2011).

Smatra se da su ektopična izbijanja dominantan patofiziološki mehanizam za simptom boli koja se doživljava kao paroksizmalna, a opisuje se kao bol „poput električnog udara“ (Bielen 2006).

Istraživanja zagovornika teorije ektopičnog okidanja idu u smjeru konačnog prihvaćanja ove teorije kao glavne teorije nastanka neuropatske boli (Sapunar i Puljak 2011).

5.1.2 Periferna senzitizacija

Periferna senzitizacija je pojam koji se odnosi na pojavu kad nociceptori postanu preosjetljivi, odnosno kad im se snizi prag podražaja koji je potreban da bi došlo do generiranja akcijskih potencijala koji nose informaciju o boli (Bielen 2006). Postoje dvije vrste periferne senzitizacije. Jedna nastaje u sklopu nociceptivne boli, a druga u sklopu neuropatske boli (Bielen 2006).

Kod nociceptivne boli osjet boli izazivaju škodljivi podražaji. Oni mogu biti mehanički, termalni ili kemijski. Zajedničko im je da dovode do promjena u tkivu odnosno do većih ili manjih oštećenja stanica. Rezultat tih oštećenja je nakupljanje tvari u izvanstaničnom prostoru koje nazivamo medijatorima akutne upale. Svaki medijator upale ima višestruka patofiziološka svojstva. U kontekstu nastanka boli i periferne senzitizacije neke od tih tvari izazivaju generiranje akcijskih potencijala na nociceptorima dovodeći do osjeta boli, a druge djeluju tako da snižavaju prag podražaja. Tada u nociceptorima sa sniženim pragom reagiranja može nastati akcijski potencijal i na podražaje koji su inače neškodljivi i koji kod nociceptora u normalnom funkcijskom stanju ne bi rezultirali informacijom o boli (Bielen 2006).

Do neuropatskog tipa periferne senzitizacije nociceptora može doći i bez vanjskog škodljivog podražaja. Primjerice, pretpostavimo da je zbog ozljede na vlaknu C-tipa koje prenosi informacije o boli došlo do ektopičnog izbijanja. Akcijski potencijali tada se šire u dva smjera: ortodromno - prema leđnoj moždini, ali i antidromno - prema periferiji. Akcijski potencijali koji se prošire do perifernih živčanih okončina, dovode do toga da se iz završnih ogranaka otpuštaju neuropeptidne tvari, od kojih je najvažnija P-tvar. P-tvar ima različite patofiziološke učinke u stvaranju tzv. neurogene upale, ali, između ostaloga, ona dovodi i do senzitizacije nociceptora (Bielen 2006).

5.1.3 Centralna senzitizacija

Centralna senzitizacija je pojam koji se koristi za pojavu kad neuroni stražnjih rogova leđne moždine u kojim započinje spinotalamički put pokazuju znakove hiperekscitabilnosti. Patološka bol koja se može očitovati spontanim bolovima, hiperalgezijom ili alodinijom, posljedica je te hiperekscitabilnosti (Bielen 2006).

Smatra se da centralna senzitizacija nije izraz jednog, nego mnogo vrlo složenih patofizioloških mehanizama (Bielen 2006).

Načelno, na razini leđne moždine postoje tri modaliteta prijenosa informacija o boli. Informacija o boli koja u leđnu moždinu dolazi u obliku akcijskih potencijala, može se prema višim razinama živčanoga sustava prenijeti na „normalan“ način, bez pojačanja ili slabljenja signala. Tako se prenosi fiziološka bol: osjet boli proporcionalan je jačini škodljivoga podražaja. No, u nekim je slučajevima prijenos informacija o boli na razini leđne moždine suprimiran ili facilitiran (Bielen 2006).

Eksperimentalni su podaci o mogućoj facilitaciji osjeta boli na razini leđne moždine brojni i nedvojbeni. Pokazalo se da stimuliranje perifernoga živca električnim podražajem stanovite frekvencije isprva vjerno prenosi prema višim razinama. Ako stimulacija duže traje, transmisijski neuron u stražnjim rogovima leđne moždine počinje odašiljati sve više akcijskih potencijala. Pojačano odašiljanje akcijskih potencijala traje i neko vrijeme po prestanku periferne stimulacije. Takav tip pojačanja boli klinički prepoznatljiv naziva se „wind up“ fenomen (Bielen 2006).

U novijim prikazima naglasak se često stavlja na ulogu N-metil-D-aspartat (NMDA) receptora i patološku reorganizaciju u području stražnjih rogova leđne moždine (Bielen2006). Značajka NMDA receptora je da se aktiviraju samo u slučaju ako se u sinaptičku pukotinu oslobodi veća količina glutamata, dominantnog neurotransmitera za centripetalni prijenos informacija o boli (Bielen 2006). Do većeg oslobađanja glutamata dolazi kod snažne aktivacije nociceptora, uzrokovane ili oštećenjem perifernoga tkiva ili kada dođe do ekscesivnih ektopičnih izbijanja akcijskih potencijala na vlaknima koja služe za prijenos boli. Aktivacija NMDA receptora dovodi do otvaranja ionskog kanala za kalcij, koji onda masivno ulazi u stanicu i započinje kaskadu intracelularnih biokemijskih procesa koji konačno vode u promjenu svojstava stanične membrane i posljedičnu hiperekscitabilnost. Ekscesivna stimulacija NMDA receptora može dovesti i do pojave ekscitotoksičnosti, odnosno neuronalne smrti

lokalnih inhibitornih interneurona, što također vodi u daljnju centralnu hiperekscitabilnost neurona stražnjih rogova (Bielen 2006).

Koncept ekscesivne stimulacije NMDA receptora ima teorijsku važnost jer ujedinjuje naizgled suprotstavljene mehanizme boli: nociceptivni i neuropatski. Do centralne senzitizacije može doći kod obje vrste boli, samo ako je dovoljno intenzivna i dovoljno dugo traje (Bielen 2006).

Drugi je mehanizam koji se zbog svoje važnosti često spominje patološka neuronska reorganizacija. To je pojava do koje dolazi kod parcijalne aferentne denervacije transmisijskih neurona za prijenos boli u stražnjim rogovima leđne moždine (Bielen 2006).

Kad patološki proces dovede do oštećenja aferentnih C-vlakana koja prenose osjet boli, transmisijski neuron u leđnoj moždini ostaje bez dijela aferentnih ulaznih signala. Ta djelomična deaferentacija potiče stvaranje novih sinapsa na transmisijskom neuronu puta za bol. Međutim, umjesto da se na te neurone sinaptički priključuje aksoni drugih C-vlakana, oslobođena priključna mjesta zauzimaju aksoni koji reprezentiraju druge osjetne modalitete, npr. osjet dodira. Rezultat je takve sinaptičke reorganizacije, odnosno patološke neuroplastičnosti, da se bezbolni podražaj doživljava kao bolni, tj. da se javlja alodinija (Bielen 2006).

6. Aspekti boli u osteoartritisu

U razvijenim zemljama bolesti mišićno-koštanog sustava, kojima pripada i OA, su najčešći uzrok kronične fizičke onesposobljenosti (Grazio 2005). Bol, važna odrednica kvalitete života (Grazio 2005), predstavlja dominantan simptom OA (Grazio 2005) i glavni razlog zbog kojega se bolesnici s OA javljaju liječniku (Hunter i Felson 2006). Pri razmatranju boli u OA treba naglasiti komponentu kroničnosti (Phillips i Clauw 2011), a time i posljedice na bolesnike, ali i njihovu širu zajednicu.

Patofiziologija boli u OA još uvijek nije razjašnjena (Lee i dr. 2011). Dugo se smatralo da je bol u OA prema mehanizmu nastanka nociceptivna i upalna. Danas prevladava mišljenje da i mehanizmi neuropatske boli pridonose nastanku osjeta boli u nekih bolesnika s OA (Mease i dr. 2011). Imajući na umu da je OA bolest cijelog zgloba (Egloff i dr. 2012) svaka je zglobna struktura potencijali izvor boli, bilo izravno ili neizravno.

6.1 Mehanizmi boli u osteoartritisu

Detaljan uvid u kliničku prezentaciju aspekata boli u OA mogao bi pomoći u razumijevanju mahanizama njezinog nastanka (Malfait i Schnitzer 2013) .

Bol u zglobu u značajnoj mjeri uzrokovana je abnormalnom zglobnom mehanikom. Javlja se posljedično određenim aktivnostima, primjerice hodanjem po stubama, a popušta mirovanjem (Felson 2009). Tijekom vremena bol postaje konstantna (Hawker i dr. 2008) i ne popušta ni tijekom odmora. Bolesnici je doživljavaju kao tupu, pulsirajuću i probadajuću (Hawker i dr. 2008). Karakterizirana je većim brojem kratkih epizoda boli jačeg intenziteta. Često je nepredvidiva, a za bolesnike je nerijetko emocionalno iscrpljujuća (Hawker i dr. 2008). U uznapredovalom OA javljaju se elementi neuropatske boli, kao što su osjećaj žarenja i bockanja (Hochman i dr. 2010; Hochman i dr. 2011). Promjene raspoloženja, remećenje sna i umor javljaju se u svim kroničnim bolnim stanjima pa tako i u OA (Hawker 2009).

Zglob je bogato inerviran (Malfait i Schnitzer 2013). Najveći broj osjetnih vlakana je u službi propriocepcije i nocicepcije, što ukazuje koliko je bitna svjesnost o položaju i potencijalno štetnim kretnjama za ispravnu funkciju zgloba (Malfait i Schnitzer 2013).

Zglobni ogranci tibijalnoga živca koji inerviraju stražnji dio zglobne čahure koljenog zgloba sadrže 70-80% nemijeliniziranih C-vlakana i simpatičke živce koji su, također, povezani s nastankom boli (Hines i dr. 1996). Zglobna čahura, ligamenti, periost, menisci, subhondralna kost i sinovija obiluju nociceptorima (Malfait i Schnitzer 2013), što znači da direktan izvor boli može biti bilo koja zglobna struktura, izuzev zglobne hrskavice koja je aneuralna i avaskularna (Mease i dr. 2011). OA je bolest cijelog zgloba, a ne samo zglobne hrskavice (Loeser i dr. 2012) čije su patološke promjene vodeće obilježje OA (Mease i dr. 2011).

Posljedično oštećenju hrskavice hondrociti oslobađaju upalne medijatore i razgradne enzime (Haringman i dr. 2004). Integritet zglobne hrskavice ovisi o ravnoteži proupalnih i protuupalnih citokina. Hondrociti sudjeluju u stvaranju proupalnih citokina i inducibilne sintetaze dušičnog oksida (iNOS), enzima odgovornog za sintezu dušikova oksida. Proupalni citokini i dušikov oksid inhibiraju sintezu molekula hrskavičnoga matriksa i pojačavaju aktivnost matriks - metaloproteinaze (MMP), a poremećaj ravnoteže vodi ka gubitku integriteta (Kosor i Grazio 2013). Najznačajniji proupalni citokini su interleukin jedan beta (IL-1β) i čimbenik tumorske nekroze alfa (TNF-α) jer potiču proizvodnju ostalih citokina: interleukina - 8 (IL-8), interleukina - 6 (IL-6), lipopolisaharid induciranog proteina (LIP), ali vlastitu proizvodnju što vodi ubrzanom oštećenju zglobnog tkiva (Kosor i Grazio 2013). Otpuštanje ovih medijatora aktivira ciklus samopropagacije upale čime se sve više medijatora otpušta iz sinovijalnih stanica te iz aktiviranih leukocita i makrofaga prisutnih u zglobu (Kosor i Grazio 2013).

Upala u zglobu potiče kaskadu događaja koji rezultiraju perifernom senzitizacijom, povećanom osjetljivošću nociceptora i hiperpodražljivošću nociceptornih neurona u središnjem živčanom sustavu (Schaible i dr. 2002) Smatra se da periferna senzitizacija ima važnu ulogu u nastanku i održavanju centralne senzitizacije (Scholz i Woolf 2002). Intenzivan, ponovljeni ili prolongirani podražaj s perifernih nociceptora iz zgloba zahvaćenog OA modulira neurone zadužene za prijenos boli u kralježničkoj moždini i vodi smanjenju praga podražaja (Scholz i Woolf 2002) pri prijenosu bolnih impulsa s periferije u SŽS. Iz toga proizlazi da su centralni mehanizmi barem djelomično odgovorni za nastanak boli u OA (Mease i dr. 2011).

6.2 Život bolesnika s kroničnom boli i osteoartritisom

Kronična je bol diljem svijeta podcijenjena i nedovoljno uspješno liječena. Milijuni ljudi trpe i zarobljeni su u začaranom krugu kronične boli. Na nedavnom skupu o liječenju boli Američkog društva za bol doneseni su sljedeći zaključci:

- loša kontrola boli je neetična, klinički nezadovoljavajuća i ekonomski rasipna,
- loša kontrola boli najčešća je posljedica pogrješnog poimanja tolerancije i ovisnosti pri medicinskoj uporabi opioida,
- bol valja promatrati kao peti vitalni znak, zajedno s bilom, krvnim tlakom, temperaturom i frekvencijom disanja,
- prikladno liječenje najbolji je put prema brzom oporavku i poboljšanoj kvaliteti života (Fingler 2011).

Prema epidemiološkim studijama otprilike 20% odraslog europskog stanovništva, odnosno, svaki peti stanovnik EU, pati od kronične boli, a smatra se da je više od jedne trećine neadekvatno liječeno (Pergolizzi i dr. 2012).

Godine 2008. National Health and Wellness Study proveo je multicentrično (u pet europskih država) kliničko istraživanje putem upitnika o boli na uzorku većem od 50000 pacijenata. Rezultat njihova istraživanja intenziteta boli korelira sa smanjenjem fizičkog i mentalnog zdravlja te mogućnosti socijalnog funkcioniranja. Učestalost poremećaja sna, anksioznosti, depresije bili su dva puta češći kod ispitanika s intenzivnom boli nego u općoj populaciji (Pergolizzi i dr. 2012). Tri četvrtine ispitanika bilo je radno sposobno, ali im je zbog boli bila narušena radna produktivnost (Pergolizzi i dr. 2012). Tome još treba pridodati i veliki ekonomski „trošak“ uzrokovan kroničnom boli. U Velikoj Britaniji 584 milijuna funti godišnje se troši na propisivanje lijekova za suzbijanje boli (Pergolizzi i dr. 2012). Bolesnici daleko više opterećuju zdravstveni sustav nego opća populacija i time što su gotovo tri puta češće hospitalizirani nego što je to uobičajeno (Pergolizzi i dr. 2012). Iz svega navedenoga može se zaključiti da kronična bol izaziva velike fizičke, psihičke, kognitivne, psihološke i psihosocijalne poteškoće te bitno narušava ukupnu kvalitetu života (Fingler 2011).

Patofiziološki mehanizmi kronične boli su heterogeni, promjenjivi, nepredvidivi i konačni. Najveću ulogu u podlozi patološke boli ima centralna senzitizacija na spinalnoj i supraspinalnoj razini. Posljedice tih događaja su promijenjena transkripcija gena i dugotrajna biokemijska promjena senzornih neurona koja rezultira snažnom neuroplastičnošću SŽS-a (Fingler 2011). Proces neuroplastičnosti, remodeliranja citoarhitektonike neurona, započinje kratko nakon nastupa perzistentne akutne boli i u konačnici dovodi do prijelaza iz akutne u kroničnu bol (Voscopoulos i Lema 2010). Kako spriječiti promjene koje se nepovratno događaju za sada je otvoreno pitanje. Sadašnji pristup je u agresivnom liječenju akutne boli kojim se sprječava njezin prijelaz u kroničnu fazu (Voscopoulos i Lema 2010).

S obzirom na to da postoji ne samo jedan uzročni mehanizam kronične boli znači da se bol rijetko može kontrolirati samo jednim lijekom (Pergolizzi i dr. 2012). Kombinacijom lijekova različitog mehanizma djelovanja povećava se vjerojatnost prekida puta bolnog signala (Pergolizzi i dr. 2012), a time i vjerojatnost smanjenja boli. Takav način liječenja povećava rizik interakcije među lijekovima, dovodeći do veće mogućnosti nuspojava, a i nesuradljivosti bolesnika (Pergolizzi i dr. 2012). Nesuradljivost bolesnika kod primjene opioida je velika zbog brojnih nuspojava: konstipacija, mučnina, povraćanje (Pergolizzi i dr. 2012). Način liječenja kronične boli, koji predlaže SZO, je uzimanje neopioida u prvom, a slabih odnosno jakih opioida u drugom i trećem koraku (Pergolizzi i dr. 2012).

Potencijalno rješenje nazire se u tapentadolu, agonistu μ-opioidnih receptora i ujedno inhibitoru ponovne pohrane noradrenalina (Pergolizzi i dr. 2012) jer je učinkovit u smanjenju umjerene do jake boli s manje nuspojava u usporedbi s opioidima (Pergolizzi i dr. 2012).

OA je jedna od najčešćih kroničnih bolesti koju označava kronična bol (Grazio 2005), a ujedno je i jedan od najčešćih uzročnika boli (Grazio i Balen 2009) te uzrok onesposobljenosti u najmanje 10% osoba starijih od 60 godina (Grazio i Balen 2009). S obzirom na to da je OA dominantno bolest starije populacije često su prisutni i drugi komorbiditeti (Grazio i dr. 2010) što jasno upućuje na narušenu kvalitetu života ovih bolesnika.

Studija provedena u Sjedinjenim Američkim Državama (*US National Survey of Self-Care and Ageing*) u osoba starijih od 65 godina pokazala je da 48% ima

svakodnevno bol zbog OA, a u 43% OA je bio uzrok smanjenja aktivnosti svakodnevnog života (Grazio 2005). Bolesnici s OA kuka ili koljena doživljavaju progresivno smanjenje funkcije (Grazio 2005). U istraživanju onesposobljenosti na uzorku od 41,18 milijuna osoba s mišićno-koštanim stanjima u SAD-u, nađeno je da njih 10,9 milijuna ima ograničenja u aktivnostima svakodnevnoga života, oko 1,6 milijuna ispitanika je imalo ograničenja u aspektima samozbrinjavanja, a 0,8 milijuna je bilo potpuno nesposobno za samozbrinjavanje (Grazio 2005).

Osim direktnog utjecaja na zdravlje oboljelih, OA dovodi do značajnih medicinskih i nemedicinskih troškova (Grazio 2005). OA je uz reumatoidni artritis jedna od najčešće analiziranih bolesti s financijskog stajališta (Grazio 2005). Troškovi se odnose na direktne medicinske (npr. lijekovi, troškovi boravka u bolnici) i indirektne medicinske (npr. izgubljena zarada bolesnika, prijevremeno umirovljenje) te direktne nemedicinske troškove (npr. prijevoz do bolnice, njega u kući) i „neopipljive“ troškove (npr. zbog boli i patnje). Posljednji se obično ne izražavaju novcem, ali imaju veliku važnost u evaluaciji utjecaja intervencija na kvalitetu života i odluke glede zdravstvene skrbi (Grazio 2005).

Pristupajući bolesniku s kroničnom boli, što je i onomu oboljelom od OA, kliničar uvijek mora imati na umu biopsihosocijalni model boli, koji uključuje međusobno ispreplitanje fizičkih, psiholoških i socijalnih faktora (Pergolizzi i dr. 2012). Kako bol prelazi u kroničnu fazu psihosocijalni faktori dobivaju sve veću važnost. U bolesnika se mogu javiti depresija, ljutnja, strah od budućnosti, frustracija ili suprotno mogu postati sasvim neaktivni i povučeni. Za liječnika je izazov raditi s takvim pacijentima. Treba im pomoći nadvladati novonastale probleme te ih pokušati osnažiti da preuzmu kontrolu nad vlastitom boli (Pergolizzi i dr. 2012).

7. Liječenje

U medicinskoj literaturi opisano je više od pedeset različitih načina liječenja OA (Grazio i dr. 2010). Ono je kompleksno i multimodalno (Grazio i dr. 2010) pa se treba individualno prilagoditi svakom bolesniku (Mease i dr. 2011) s obzirom na dob, opće stanje bolesnika, tjelesnu aktivnost, očekivanja, kao i pojedinom zglobu ovisno o stupnju oštećenja, lokalizaciji i fazi bolesti (Grazio i dr. 2010).

Prije početka liječenja ključno je napraviti detaljan pregled (Grazio i dr. 2010). Dominantni simptom i najveći problem bolesnika s OA je bol, uz smanjene brojne aktivnosti svakodnevnoga života (Grazio i dr. 2010): socijalne i avokacijske, bliski odnosi, mobilnost u zajednici, zaposlenje i teški kućanski poslovi.

Smjernice i preporuke za liječenje OA izdalo je više profesionalnih organizacija - primjerice: *American College of Rheumatology* (ACR), *American Geriatrics Society*, *The European League Against Rheumatism* (EULAR). Ni jedna od tih smjernica nije temeljena na mehanizmu nastanka bolesti niti značajno uzima u obzir koji dio mehanizma nastanka bolnog podražaja bi se tim načinom liječenja mogao modulirati (Malfait i Schnitzer 2013). Godinama se najveća pažnja polaže gubitku tjelesne težine, vježbanju, akupunkturi, nadomjescima prehrani, primjeni paracetamola, nesteroidnih antireumatika (NSAR), opioida i drugih lijekova s centralnim djelovanjem (antidepresivi, osobito inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRIs) te intraartikularnoj primjeni glukokortikoida i preparata hijaluronske kiseline (Malfait i Schnitzer 2013).

Hrvatsko reumatološko društvo objavilo je 2010. godine smjernice liječenja bolesnika s OA kuka i koljena (Grazio i dr. 2010), na osnovu kombinacije podataka iz literature i mišljenja stručnjaka i specifičnostima uvjeta u kojima se provodi zdravstvena zaštita tih bolesnika (Grazio i dr. 2010).

Ciljevi liječenja bolesnika s OA uključuju smanjenje boli, ukočenosti, očuvanje pokretljivosti i jačanje mišića kako bi se spriječila nestabilnost zgloba i ograničilo daljnje oštećenje (Pergolizzi i dr. 2012) te poboljšala funkcionalna sposobnost (Grazio i dr. 2010).

Na ishod liječenja utjecaj imaju psihosocijalni i osobni čimbenici, depresija, tjeskoba, zadovoljstvo životom i treba ih uzeti u obzir (Grazio i dr. 2010).

Liječenje OA dijeli se na nefarmakološko, farmakološko i kirurško (Grazio i dr. 2010). Optimalno je kombinirati nefarmakološko i farmakološko liječenje, dok je kirurško indicirano u relativno malog broja bolesnika (Grazio i dr. 2010).

7.1 Nefarmakološko neinvazivno liječenje

Nefarmakološko neinvazivno liječenje uključuje edukaciju, savjete i samopomoć, terapijske vježbe, smanjenje prekomjerne tjelesne težine, ortoze i pasivne oblike fizikalne terapije (Grazio i dr. 2010).

7.1.1 Edukacija, savjeti i samopomoć

Svi bolesnici s OA trebaju biti informirani i educirani o ciljevima liječenja i važnosti promjena štetnih životnih navika. Također i o redovitom provođenju terapijskog vježbanja i drugih oblika tjelesnih aktivnosti te usklađenju aktivnosti svakodnevnoga života sa svojim zdravstvenim stanjem (primjerice, izbjegavanja težih i nepravilnih statičkih i dinamičkih opterećenja, prilagodbe radnoga mjesta, odgovarajući odmor). Nadalje moraju biti upoznati o potrebi smanjenja tjelesne težine i ostalih mjera u cilju odterećenja oštećenih zglobova (Grazio i dr. 2010).

Samopomoć i samoliječenje imaju mali, ali statistički značajan učinak na bol i funkciju bolesnika s OA (Grazio i dr. 2010).

7.1.2 Terapijske vježbe

Terapijske vježbe glavna su nefarmakološka mjera kojom se poboljšava funkcija i smanjuje bol (Grazio i dr. 2010). Na osnovi kliničkih studija djelotvornim su se pokazale aerobne (na primjer hodanje, vožnja bicikla, plivanje) i analitičke vježbe (poglavito vježbe snaženja mišića) (Grazio i dr. 2010). Edukacija i nadzor vježbi, barem u početku, treba biti pod nadzorom fizioterapeuta (Grazio i dr. 2010). Bol koja traje više od dva sata nakon vježbi pokazatelj je da je vježbanje bilo pretjerano intenzitetom i/ili trajanjem (Grazio i dr. 2010).

7.1.3 Smanjenje prekomjerne tjelesne težine

Bolesnici s prekomjernom tjelesnom težinom trebali bi smanjiti i potom održavati nižu tjelesnu težinu (Grazio i dr. 2010). Meta-regresijska analiza ukazala je na značajno smanjenje onesposobljenosti bolesnika s OA koljena sa smanjenjem tjelesne težine za više od 5% (Grazio i dr. 2010).

7.1.4 Ortoze

Pomagala za podupiranje mogu značajno oteretiti pritisak na zglobove i smanjiti bol u OA kuka i koljena (Grazio i dr. 2010). Štap ili štaku treba držati u suprotnoj ruci od zahvaćenog zgloba. U bolesnika s obostranim OA, osim dvije štake, u obzir dolazi i primjena hodalica (Grazio i dr. 2010). Bandaža koljena elastičnim poveskama s ciljem pravilnog pozicioniranja patele te pomoći u frontalnoj femorotibijalnoj stabilizaciji može rezultirati smanjenjem boli i poboljšanjem funkcije (Grazio i dr. 2010). Svakom bolesniku s OA kuka ili koljena treba savjetovati odgovarajuću obuću. Ulošci u cipelama mogu smanjiti bol i poboljšati hodanje (Grazio i dr. 2010).

7.1.5 Metode pasivne fizikalne terapije

Metode pasivne fizikalne terapije najvrjednije su u pripremi zglobova za terapijske vježbe i u fazi pogoršanja bolesti (Grazio i dr. 2010). U evolutivnom stadiju OA primjenjuje se krioterapija, a u kroničnoj fazi bolesti površinska ili duboka termoterapija (Grazio i dr. 2010). Transkutana električna živčana stimulacija (TENS) pomaže u kratkotrajnoj kontroli boli u bolesnika s OA kuka ili koljena, a učinak može trajati 2 do 4 tjedna (Grazio i dr. 2010). Prednost TENS-a je u mogućnosti korištenja ove metode u bilo kojoj fazi bolesti, a ima i vrlo malo kontraindikacija (Grazio i dr. 2010). Također, terapijski ultrazvuk i masaža mogu biti učinkoviti u liječenju OA koljena (Grazio i dr. 2010). Nadalje akupunktura u bolesnika s OA koljena akupunktura smanjuje bol, ukočenost i poboljšava funkciju zgloba (Grazio i dr. 2010).

Valja istaći da elementi fizikalne terapije, iako ih često koristimo u praksi, zapravo nemaju čvrstih dokaza o učinkovitosti u kliničkim istraživanjima (Grazio i dr. 2010).

7.2 Farmakološko liječenje

Lijekovi koji se primjenjuju su oni koji ublažavaju bol (Grazio i dr. 2010). S obzirom na mehanizam nastanka boli u OA, to mogu biti lijekovi s perifernim djelovanjem kao što su NSAR, paracetamol te lijekovi koji djeluju centralno: opioidi, antiepileptici, triciklički antidepresivi (TCA) i SNRI (Mease i dr. 2011). Lijekovi koji ostvaruju centralni učinak imaju različite mehanizme djelovanja i primarno se koriste za druge indikacije (Mease i dr. 2011). Njihova primjena u liječenju OA upotpunjuje djelovanje lijekova s perifernim učinkom (Mease i dr. 2011).

Prema kanadskoj studiji, analgetici koji se najviše propisuju u liječenju OA su paracetamol (68,6%), intraartikularno aplicirani glukokortikoidi (65,7%), NSAR/COX-2 (ciklooksigenaza-2) selektivni inhibitori (50,5%), hijaluronska kiselina (43,8%), a manje od 20% bolesnika liječi se opioidima (Pergolizzi i dr. 2012).

O tome koliko adekvatnom terapijom za liječenje OA danas raspolažemo najbolje govori činjenica da je učinkovitost prve linije lijekova kao što je paracetamol teško razlikovati od one koju ima placebo. Učinkovitija terapija, NSAR i opioidi, imaju učinkovitost koja se smatra malom do umjerenom (Malfait & Schnitzer 2013).

7.2.1 Paracetamol

Paracetamol može biti djelotvoran kao početni oralni analgetik u liječenju blage do umjerene boli u bolesnika s OA kuka ili koljena (Grazio i dr. 2010) Propisuje se u dozi do 2 g/dan, a iznimno do 4 g/dan (Hunter i Felson 2006). Manje je učinkovit, ali sigurniji je za primjenu nego NSAR (Pergolizzi i dr. 2012). Potencijalne komplikacije primjene paracetamola su unutarnje krvarenje i oštećenje jetre (Pergolizzi i dr. 2012).

Najnoviji pregled u sklopu Cochrane grupe ukazao je na njegov mali analgetski učinak, a bez značajnog utjecaja na ukočenost i na fizičku funkciju (Grazio i dr. 2010).

7.2.2 Nesteroidni protuupalni lijekovi

NSAR su učinkovitiji u smanjenju boli od paracetamola (Pergolizzi i dr. 2012). Mogu se primijeniti u kombinaciji s paracetamolom ili samostalno. Lijek su izbora u bolesnika koji nisu adekvatno reagirali na paracetamol ili u onih koji ih više preferiraju (Hunter i Felson 2006). Povišenjem doze iznad maksimalne ne postiže se dodatni učinak, dok se značajno povisuje rizik za nuspojave (Grazio i dr. 2010). NSAR su potentni inhibitori COX enzima u ljudi (Malfait i Schnitzer 2012) koji kataliziraju pretvorbu arahidonske kiseline u prostaglandine (Pergolizzi i dr. 2012). Time smanjuju produkciju prostaglandina (Malfait i Schnitzer 2012) i vode razvitku neželjenih učinaka koji uključuju gastrointestinalne ulceracije i krvarenje (Pergolizzi i dr. 2012).

Razvitkom COX-2 selektivnih inhibitora mislilo se da će se riješiti problem navedenih neželjenih učinak, no i oni su pokazali mogućnost povećanoga rizika za srčano-bubrežne komplikacije (Pergolizzi i dr. 2012).

Smjernicama *British Society for Rheumatoloy and IASP Muskuloskeletal Taskforce* za liječenje kronične boli preporučuju da se NSAR trebaju izbjegavati u pacijenata starijih od 65 godina života, kao i onih s rizičnim čimbenicima kao što su astma, kardiovaskularne bolesti, oslabljena funkcija bubrega te kod onih koji uzimaju druge lijekove koji bi mogli povećati vjerojatnost gastrointestinalnog krvarenja (Pergolizzi i dr. 2012). Svim ostalim bolesnicima bi se ovi lijekovi trebali davati u najnižoj djelotvornoj dozi i u što kraćem vremenskom razdoblju (Pergolizzi i dr. 2012).

7.2.3 Opioidi

Primjena opioida indicirana je u bolesnika s OA kuka i koljena koji imaju umjerenu do jaku bol, a koji su refraktorni na drugu analgetsku terapiju ili su drugi lijekovi kontraindicirani (Grazio i dr. 2010).

Metaanaliza koja je provedena na temelju 18 kliničkih istraživanja u kojima su bili uključeni bolesnici oboljeli od OA, pokazala je da opioidi značajno smanjuju intenzitet boli i djelomično poboljšavaju funkcionalnu sposobnost oboljelih. Nadalje, preporučuje da se opioidni analgetici koriste s dozom opreza i samo u kratkom vremenskom periodu zbog potencijalnih ozbiljnih nuspojava (Pergolizzi i dr. 2012).

Nuspojave obuhvaćaju mučninu, povraćanje, konstipaciju, somnolenciju, vrtoglavicu. Javljaju se kod dugotrajne uporabe opioidnih analgetika, ne samo kod liječenja boli uzrokovane OA, nego i u terapiji kronične boli bilo koje druge etiologije.

Terapija opioidima može osigurati dostatnu analgeziju jake kronične boli, ali doze koje se mogu primijeniti moraju biti suboptimalne kako bi se izbjegla mogućnost razvoja tolerancije na opioidne analgetike (Pergolizzi i dr. 2012).

7.2.4 Antiepileptici, TCA i SNRI

Antiepileptici se koriste za liječenje kroničnih bolnih stanja. Mehanizam djelovanja bi se mogao temeljiti na smanjenju o kalciju ovisnog otpuštanja neurotransmitora kao što je glutamat. Istraživanjem na životinjskim modelima došlo se do zaključka da bi antiepileptici mogli djelovati na smanjenje boli u OA (Mease i dr. 2011). TCA i SNRI također se koriste za liječenje nekih kroničnih bolnih stanja (Mease i dr. 2011). Postoje različite pretpostavke o njihovom djelovanju na smanjenje intenziteta boli.

Izgleda da je analgetski učinak ovih lijekova neovisan o njihovom antidepresivnom djelovanju (Mease i dr. 2011). Čini se da je mehanizam djelovanja TCA i SNRI inhibicija ponovne pohrane unosa serotonina i noraadrenalina na presinaptičkim neuronima koji čine silazne puteve analgezije (Mease i dr. 2011). Triciklički antidepresivi bi isto tako mogli inhibirati NMDA receptore i aktivnost ionskih kanala (Mease i dr. 2011) i na taj način također smanjiti bol kod bolesnika s OA. U jednostruko slijepom kliničkom pokusu, s placebom kao kontrolom, pacijentima oboljelim od OA koji su dobivali SNRI značajno se smanjio intenzitet boli (Mease i dr. 2011). Isto to potvrđeno je u dva randomizirana dvostruko slijepa klinička pokusa, također s placebom kao kontrolom (Mease i dr. 2011).

Ovi dokazi idu u prilog ideji o analgetskom učinku SNRI kod pacijenata s OA. Lijekovi s centralnim djelovanjem mogli bi biti budućnost u liječenju kronične boli kod bolesnika s OA kao i ostalih kroničnih bolnih stanja.

7.2.5 Topički lijekovi

Topički NSAR i kapsaicin mogu biti učinkoviti kao alternativa oralnim analgeticima u bolesnika s OA koljena, a u uznapredovaloj bolesti mogu biti prva opcija farmakološkog liječenja (Grazio i dr. 2010).

Glavne prednosti topičkih lijekova su niska serumska koncentracija, zaobilaženje puta lijeka kroz jetru, manje sistemskih nuspojava te ciljani lokalni učinak, dok je glavni nedostatak otežano doziranje lijeka (Grazio i dr. 2010).Pojačanje unošenja lijeka kroz neoštećenu kožu se postiže uz pomoć galvanske struje (iontoforeza) ili putem ultrazvuka (ultrasonoforeza) (Grazio i dr. 2010).

Neke studije su pokazale da bi smanjenje boli primjenom topički primijenjenih NSAR moglo biti ograničeno na dva tjedna primjene, a mora se voditi računa i o relativno visokom placebo učinku (Grazio i dr. 2010).

Topički kapsaicin (lipofilni alkaloid izdvojen iz feferona) reducira količinu supstancije P na perifernim nociceptorima. Latencija nastupa učinka mu su mu dva tjedna (Grazio i dr. 2010). Kapsaicin ima nešto više lokalnih kožnih reakcija nego topički NSAR (Grazio i dr. 2010).

7.2.6 Intraartikularna primjena glukokortikoida

Intraartikularne injekcije glukokortikoida indicirane su u bolesnika s umjerenom do jakom boli, koji imaju zglobni izljev i druge znakove lokalne upale, a nemaju zadovoljavajući odgovor na sistemsku primjenu analgetika (Grazio i dr. 2010). Uobičajena doza po jednom velikom zglobu (kuk, koljeno) je 40 mg metil-prednizolona. Nakon infiltracije potrebno je mirovanje kroz 24 sata te smanjenje opterećenja tijekom tjedan dana (Grazio i dr. 2010).

Kontraindikacije za lokalnu primjenu glukokortikoida su infekcija, izražena destrukcija zgloba, izrazita osteoporoza i intraartikularna fraktura.

Moguće nuspojave uključuju postinjekcijsko pogoršanje boli, sinovijske reakcije, hemartrozu, unošenje infekcije i oštećenje hrskavice (Grazio i dr. 2010).

Učinak intraartikularne primjene glukokortikoida na smanjenje boli i poboljšanje funkcije je kratkotrajan te se procjenjuje na oko tjedan dana (Hunter i Felson 2006).

Većina stručnjaka preporuča oprez od prečeste intraartikularne primjene glukokortikoida, ne više od tri do četiri puta godišnje (Grazio i dr. 2010).

7.2.7 Intraartikularna primjena hijaluronske kiseline i njezinih derivata

Intraartikularne injekcije hijaluronata i njihovih derivata mogu biti korisne (Grazio i dr. 2010). Predloženi mehanizmi njihovog djelovanja su višestruki, a uključuju obnavljanje viskoelastičnih svojstava, antinocicepciju, hondroprotekciju i protuupalni učinak.

Ako se nakon prve intraartikularne infiltracije pojave nuspojave (obično lokalna oteklina i/ili bol u prvih 24 do 48 sati) postoji povišen rizik za istu nuspojavu u sljedećim infiltracijama. Klinički učinak je karakteriziran duljim trajanjem smanjenja simptoma u usporedbi s intraartikularnim injekcijama glukokortikoida (Grazio i dr. 2010).

Rezultati metaanaliza koje razmatraju učinak intraartikularne primjene hijaluronana se u potpunosti ne podudaraju. Većina njih pokazuje da je terapijski učinak hijaluronana relativno mali, a njegovo djelovanje kao placeba značajno (Hunter i Felson 2006).

7.3. Kirurško liječenje

Dok god se simptomi bolesti mogu uspješno otklanjati drugim modalitetima liječenja koji uključuju nefarmakološke i farmakološke mjere, kirurško se liječenje treba odgađati (Hunter i Felson 2006).

Indikacije za kirurško liječenje su neizdrživa bol i značajno ograničenje funkcija kao što su smanjenje radne sposobnosti, otežano hodanje, nemogućnost obavljanja uobičajenih dnevnih aktivnosti te poremećaji sna (Hunter i Felson 2006).

7.3.1 Lavaža i debridement zgloba

Uloga lavaže zgloba i artroskopskog debridementa u OA koljena je kontroverzna (Hunter i Felson 2006). Iako su neke studije pokazale kratkoročno smanjenje simptoma, druge sugeriraju da je poboljšanje prvenstveno posljedica placebo učinka (Grazio i dr. 2010).

7.3.2 Aloartroplastika

Aloartroplastika je zadnja opcija u liječenju OA (Grazio i dr. 2010). To je učinkovita metoda koja rezultira značajnim smanjenjem simptoma i poboljšanjem glede funkcionalnih ograničenja (Grazio i dr. 2010). Pravovremena operacija, dok bol ne postane izrazito jaka i funkcije dugotrajno ograničene, daje bolje rezultate (Grazio i dr. 2010).

U cilju odgode aloartroplastike u obzir dolazi osteotomija (Grazio i dr. 2010) koja je odgađa za 5 do 10 godina (Hunter i Felson 2006).

Fuzija zgloba, artrodeza, dolazi u obzir kao procedura spasa u slučajevima kada je aloartroplastika kontraindicirana ili ako je već učinjena operacija neuspjela (Grazio i dr. 2010).

8. Zaključak

Osteoartritis (OA) je zglobna bolest i glavni uzrok kroničnog mišićno-koštanog bola i fizičke onesposobljenosti u starijoj populaciji (Štiglić-Rogoznica i dr. 2012), koja je opterećena i drugim bolestima i stanjima povezanim s dobi (Grazio i dr. 2010).

Bol, dominantnu odrednicu OA, važno je na vrijeme prepoznati i adekvatno liječiti. Najbolji rezultat liječenja postigao bi se ako bi terapija bila usmjerena ka patofiziološkom mehanizmu boli u OA (Malfait i Schnitzer 2013). Općenito se smatra da je podrijetlo boli u OA nociceptivne prirode. Neka istraživanja su pokazala da najmanje 5,4% pacijenata s OA koljena sigurno ima neuropatsku bol i da 15,2% vjerojatno ima neuropatsku bol, što ukupno čini preko 1/5 pacijenata (Ohtori i dr. 2012).

Prepoznavanje bolesnika s neuropatskom boli kao posebne skupine među oboljelima od OA pomoglo bi kliničarima da na ispravan način pristupe njihovom liječenju (Thakur i dr. 2014) uporabom nestandardnih analgetika s centralnim djelovanjem.

9. Zahvale

Zahvaljujem se mentorici, prof.dr.sc. Jadranki Morović-Vergles, na stručnoj pomoći i savjetima koje mi je pružila tijekom pisanja diplomskog rada.

Zahvaljujem se i svojim roditeljima na podršci koju su mi pružali tijekom ovih šest godina studiranja te svima onima koji su moj studentski život uljepšali time što su bili i jesu dio njega.

10.Literatura

1. Baron R (2006) Mechanisms of disease: neuropathic pain - a clinical perspective. Nat Clin Pract Neurol 2:95-106.
2. Bergovec M, Papa B, Lovrenčić-Huzjan A (2008) Bol. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B (Ur.) Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak, str. 81-87.
3. Bielen I (2006) Patofiziologija neuropatske boli. U: Fingler B, Braš M (Ur.) Neuropatska bol: patofiziologija,dijagnostika i liječenje. Osijek: Grafika d.o.o, str. 35-45.
4. Bonnet CS, Walsh DA (2005) Osteoarthritis, angiogenesis and inflammation. Rheumatology (Oxford) 44:7-16.
5. Bradley LA (2004) Recent approaches to understanding osteoarthritis pain. J Rheumatol Suppl 70:54-60.
6. Ćurković B (2008) Osteoartritis, križobolja i vratobolja. U: Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B (Ur.) Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak, str. 1409-1415.
7. Egloff C,Hügle T , Valderrabano V (2012) Biomechanics and pathomechanism of osteoarthritis. Swiss Med Wkly 142:w13583.
8. Felson DT (2009) Developments in the clinical understanding of osteoarthritis. Arthritis Res Ther 11:203.
9. Fingler M (2011) Etiologija i epidemiologija boli u odraslih. U: Jukić M, Majerić Kogler V, Fingler M (Ur.) Bol – uzroci i liječenje. Zagreb: Medicinska naklada, str. 69-73.
10. Garland EL (2012) Pain processing in the human nervous system: a selective review of nociceptive and biobehavioral pathways. Prim Care 39:561–571.
11. Grazio S (2005) Osteoartritis – epidemiologija, ekonomski aspekti i kvaliteta života. Reumatizam 52:21-29.
12. Grazio S ,Balen D (2009) Debljina: čimbenik rizika i prediktor razvoja osteoartritisa. Liječ Vjesn 130:22-26.
13. Grazio S, Ćurković B, Babić-Naglić Đ, Anić B, Morović-Vergles J, Vlak T, Gnjidić Z, Martinović Kaliterna D, Novak S, Kehler T, Hanih M (2010) Smjernice Hrvatskog reumatološkog društva za liječenje osteoartritisa kuka i koljena. Reumatizam 57:36-47.

14. Harden RN (2005) Chronic Neuropathic Pain. Mechanisms, diagnosis, and treatment. The Neurologist 11:111-122.
15. Haringman JJ, Ludikhuize J, Tak PP (2004) Chemokines in joint disease: the key to inflammation?. Ann Rheum Dis 63:1186-1194.
16. Hawker GA (2009) Experiencing painful osteoarthritis: what have we learned from listening?. Curr Opin Rheumatol. 21:507-512.
17. Hawker GA, Stewart L, French MR, Cibere J, Jordan JM, March L, Suarez-Almazor M, Gooberman-Hill R (2008) Understanding the pain experience in hip and knee osteoarthritis - an OARSI/OMERACT initiative. Osteoarthritis Cartilage 16:415-422.
18. Hines AE, Birn H, Teglbjaerg PS, Sinkjaer T (1996) Fiber type composition of articular branches of the tibial nerve at the knee joint in man. Anat Rec 246:573-578.
19. Hochman JR, Gagliese L, Davis AM, Hawker GA (2011) Neuropathic pain symptoms in a community knee OA cohort. Osteoarthritis Cartilage 19:647-54.
20. Hochman JR, French MR, Bermingham SL, Hawker GA (2010) The nerve of osteoarthritis pain. Arthritis Care Res (Hoboken) 62:1019-1023.
21. Hügle T, Geurts J, Nüesch C, Müller-Gerbl M, Valderrabano V (2012) Aging and osteoarthritis: an inevitable encounter?. J Aging Res doi: 10.1155/2012/950192.
22. Hunter DJ, Felson DT (2006) Osteoarthritis. BMJ 332:639-642.
23. Kadojić D (2006) Neurobiologija boli. U: Fingler B, Braš M (Ur.) Neuropatska bol: patofiziologija,dijagnostika i liječenje. Osijek: Grafika d.o.o, str. 25-34.
24. Kosor S, Grazio S (2013) Patogeneza osteoartritisa. Med Jad 43:33-45.
25. Lee YC, Nassikas NJ, Clauw DJ (2011) The role of the central nervous system in the generation and maintenance of chronic pain in rheumatoid arthritis, osteoarthritis and fibromyalgia. Arthritis Res Ther 13:211.
26. Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, Goldring MB (2012) Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. Arthritis Rheum 64:1697-1707.
27. Malfait AM, Schnitzer TJ (2013) Towards a mechanism-based approach to pain management in osteoarthritis. Nat Rev Rheumatol 9:654–664.
28. Mease PJ, Hanna S, Frakes EP, Altman RD (2011) Pain mechanisms in osteoarthritis: understanding the role of central pain and current approaches to its treatment. J Rheumatol 38:1546-1551.

29. Ohtori S, Orita S, Yamashita M, Ishikawa T, Ito T, Shigemura T, Nishiyama H, Konno S, Ohta H, Takaso M, Inoue G, Eguchi Y, Ochiai N, Kishida S, Kuniyoshi K, Aoki Y, Arai G, Miyagi M, Kamoda H, Suzkuki M, Nakamura J, Furuya T, Kubota G, Sakuma Y, Oikawa Y, Suzuki M, Sasho T, Nakagawa K, Toyone T, Takahashi K (2012) Existence of a neuropathic pain component in patients with osteoarthritis of the knee. Yonsei Med J 53:801-805.
30. Pergolizzi J, Alegre C, Blake D, Alén JC, Caporali R, Casser HR, Correa-Illanes G, Fernandes P, Galilea E, Jany R, Jones A, Mejjad O, Morovic-Vergles J, Oteo-Álvaro Á, Radrigán Araya FJ, Simões ME, Uomo G (2012) Current considerations for the treatment of severe chronic pain: the potential for tapentadol. Pain Pract 12:290-306.
31. Persoli-Gudelj M (2006) Kronična bol i njezin izazov. U: Fingler B, Braš M (Ur.) Neuropatska bol: patofiziologija, dijagnostika i liječenje. Osijek: Grafika d.o.o, str. 19-23.
32. Pezerović Dž (2005) Vrste boli. U: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z (Ur.) Patofiziologija. Zagreb: Medicinska naklada, str. 436-441.
33. Pezerović Dž, Gamulin S (2005) Receptori za bol i uzroci boli. U: Gamulin S, Marušić M, Kovač Z (Ur.) Patofiziologija. Zagreb: Medicinska naklada, str. 432-436.
34. Phillips K, Clauw DJ (2011) Central pain mechanisms in chronic pain states-maybe it is all in their head. Best Pract Res Clin Rheumatol 25:141-154.
35. Ro LS, Chang KH (2005) Neuropathic Pain: mechanisms and treatments. Chang Gung Med J 28:597-605.
36. Sapunar D, Puljak L (2011) Neurobiologija boli. U: Jukić M, Majerić Kogler V, Fingler M (Ur.) Bol – uzroci i liječenje. Zagreb:Medicinska naklada, str. 5-22.
37. Schaible HG, Ebersberger A, Von Banchet GS (2002) Mechanisms of pain in arthritis. Ann N Y Acad Sci 966:343-354.
38. Scholz J, Woolf CJ (2002) Can we conquer pain?. Nat Neurosci 5:1062-1067.
39. Štiglić-Rogoznica N, Stamenković D, Grubišić-Karavanić V, Radović E, Rogoznica M, Schnurrer-Luke-Vrbanić T (2012) Prikaz rezultata dobre kliničke prakse o učinkovitosti lasera velike snage u starijih bolesnika s osteoartritisom koljena. Medicina Fluminensis 48:488-496.
40. Thakur M, Dickenson AH, Baron R (2014) Osteoarthritis pain: nociceptive or neuropathic?. Nat Rev Rheumatol doi:10.1038/nrrheum.2014.47.

41. Tracey I, Mantyh PW (2007) The cerebral signature for pain perception and its modulation. Neuron 55:377–391.
42. Vincent HK, Heywood K, Connelley J, Hurley RW (2012) Obesity and weight loss in the treatment and prevention of osteoarthritis. PM R 4:59-67.
43. Voscopoulos C, Lema M (2010) When does acute pain become chronic?. Br J Anaesth 105:69-85.
44. Zhuo M, Wu G, Wu LJ (2011) Neuronal and microglial mechanisms of neuropathic pain. Mol Brain 4:31.

11. Životopis

Rođena sam 24. srpnja 1989. godine u Slavonskom Brodu.

Osnovnu školu Antuna Mihanovića pohađala sam od 1996. do 2004. godine, a od 2004. do 2008. godine Klasičnu gimnaziju fra Marijana Lanosovića s pravom javnosti u Slavonskom Brodu.

Akademske godine 2008. upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu na kojem sam i danas redovan student šeste godine.

U akademskim godinama 2012./2013. i 2013./2014. bila sam demonstrator iz Kliničke propedeutike na Katedri za internu medicinu.

Godine 2010. prisustvovala sam na dva studentska kongresa: 6th International CROatian Student Summit u Zagrebu i 21st European Students' Conference u Berlinu te 2011. godine na 7th International CROatian Student Summit u Zagrebu.

Govorim engleski i njemački jezik.

Majda Golob