

Liječenje kronične nemaligne boli

Treatment of Chronic Non-malignant Pain

ZORAN LONČAR

Ambulanta za liječenje boli Klinike za traumatologiju KBC-a Sestre milosrdnice,
10000 Zagreb, Draškovićeve 19

SAŽETAK Kronična nemaligna bol učestao je i složen klinički problem sa znatnim utjecajem na bolesnikov funkcionalni status i kvalitetu života. Mnogobrojni uzroci zahtijevaju pažljivu diferencijalnu dijagnostiku koja će rezultirati definiranjem etiologije i formiranjem terapijskog plana. U najvećem broju kliničkih slika ona pokazuje svoje dvije komponente, pozadinsku kontinuiranu bol te iznenadnu probijajuću bol visokog intenziteta i obje trebaju biti pojedinačno tretirane. Njezin uspješni terapijski tretman znači individualizaciju svakom bolesniku posebno uz dobru ravnotežu između maksimalno učinkovite analgezije i minimalizacije nuspojava.

KLJUČNE RIJEČI: kronična nemaligna bol, kontinuirana bol, probijajuća bol, analgezija

SUMMARY Chronic non-cancer pain is a common and serious condition, detrimental to a patient's functional status and quality of life. Because pain has many causes, a careful differential diagnosis is needed to identify underlying disorders and to develop a therapeutic plan. This is made more difficult by the complex nature of chronic pain, which often has two components - baseline persistent pain and breakthrough pain - that must be independently assessed and treated. In particular, this requires that treatment be tailored to individual patients, with the goal of balancing maximal analgesia with minimal adverse events.

KEY WORDS: chronic noncancer pain, persistent pain, breakthrough pain, analgesia

Uvod



Kronična nemaligna bol danas je znatan, učestao i složen klinički problem koji uvelike utječe na funkcionalni status i kvalitetu života bolesnika. Ona je jedan od najčešćih – ako ne i najčešći – razlog posjeta bolesnika liječniku obiteljske medicine. Prema europskoj ekspertnoj skupini čiji su rezultati istraživanja prevalencije navedeni u studiji „Pain in Europe“, a potvrđuju rezultate i drugih sličnih istraživanja, kroničnom nemalignom boli zahvaćeno je 10 do 13% ukupne populacije. Različiti uzroci kronične boli zahtijevaju pažljivu i individualiziranu diferencijalnu dijagnostiku nužnu za njezino precizno definiranje. Kronična bol uobičajeno ima dvije komponente: pozadinsku, trajno prisutnu, i iznenadnu, probijajuću, koja je znatno većeg intenziteta. U bolesnika u kojih je pozadinska kontinuirana komponenta boli zadovoljavajuće kontrolirana probijajuća komponenta više je tranzitorna, znatno kraćeg trajanja i rjeđe učestalosti. Prevalencija joj iznosi 74%, a incidencija epizoda može (npr. dnevna aktivnost), ali i ne mora biti predvidljiva (npr. bol kod kašlja). Navedeni različiti intenzitet i trajanje kontinuirane i probijajuće boli nalažu za svaku neovisan analgetski režim i tretiranje (1). Dodatna psihološka, biološka i socijalna dimenzija boli zahtijevaju i njezinu pažljivu procjenu i nadzor, što je bitan preduvjet dobrog i uspješnog tretmana. Multimodalna terapija je učinkovitija od monoterapije, a farmakoterapija treba olakšati provođenje rehabilitacijskog plana s ciljem funkcionalnog napretka i bolje kvalitete života. Specijalizirani centri za liječenje boli trebali bi pružiti klinički učinkovit i cijenom

opravdan tretman, što zahtijeva strategiju provedivu samo medicinom temeljenom na dokazima te racionalnim izborom mogućnosti.

Bolesnici moraju biti informirani i o ipak ograničenom učinku i mogućim nuspojavama farmakološke terapije i njihova odgovora na tretman. Primarni cilj uvijek je ublažiti bol. Kod kronične boli visokog intenziteta, kada nema odgovora na drugu terapiju, primjena opioida ograničena trajanja apsolutno je indicirana. S druge strane, u anksiolitske i sedativne svrhe upotreba opioida nema opravdanja. Vidljiv napredak u fizičkom, psihološkom i socijalnom funkcioniranju bolesnika drugi je, ali ne i manje važan cilj farmakoterapije. Bolesnici na opioidnoj terapiji moraju biti redovito praćeni i nadzirani u vremenskim intervalima koje definiraju kliničke potrebe. Potrebna je dokumentirana evaluacija uspješnosti smanjenja intenziteta boli te poboljšanja fizičke, psihološke, psihosocijalne i socijalne funkcije, sna, a potrebna je i prevencija te eventualni tretman nuspojava uzrokovanih farmakoterapijom.

Oprez i pažljiv nadzor posebno su važni u bolesnika s kroničnom boli i psihološkim komorbiditetom, socijalnim problemima ili anamnestički prisutnom zlouporabom alkohola ili lijekova kao nadogradnjom. Specijalisti educirani za liječenje kronične boli moraju tretman i evaluaciju individualizirati, balansirajući između maksimalno mogućeg analgetskog učinka i minimalnih nuspojava, uvijek respektirajući dijagnozu, preporučeni terapijski postupnik za pojedini sindrom te sve rizike analgetskog režima.

Adekvatan nadzor sindroma kronične boli i učinkovitost tretmana etablirana postulatom boli kao petoga vitalnog znaka imperativ su uspješnog liječenja medicinom temeljenom na dokazima.

Procjena i terapijske mogućnosti u liječenju kronične nemaligne boli

Opsežna procjena karakteristika kronične boli usmjerena je na utvrđivanje svih relevantnih čimbenika bolesnikova općeg stanja, detaljnu anamnezu s cjelokupnim komorbiditetom i prethodnim dijagnostičkim i terapijskim postupcima i tretmanima. Specijalist kliničar i praktičar u liječenju boli mora pitati bolesnika za opis kvaliteta boli, lokaciju, jačinu, trajanje, učestalost probijanja, način početka itd.

Posebnu pozornost valja usmjeriti na adekvatnu vrijednost alata za procjenu boli. Danas su u širokoj primjeni i dobro prihvaćene jednodimenzionalne skale (vizualna analogna skala) i multidimenzionalne skale (SF-McGill, Brief Pain Inventory, QoL) kao instrumenti mjerenja intenziteta boli, lokacije boli, stupnja oslobođenja od boli analgetskim režimom te interferiranja boli sa svakodnevnim životnim aktivnostima.

Tretirati uvijek treba ono što je moguće i u opsegu mogućega, pri tome uvijek slijedeći dijagnozu.

Izbor nefarmakoloških odnosno farmakoloških metoda mora biti praćen valjanim smjernicama struke (2). Vrlo često jedino integrirana multimodalna kombinacija najučinkovitije postiže cilj. Farmakološka terapija uključuje analgetski i koanalgetski režim. Od analgetika na raspolaganju nam je neopioidna i opioidna farmakološka terapija. Koanalgetici obuhvaćaju široku grupu, uglavnom antidepresiva i stabilizatora raspoloženja. Nefarmakološka strategija tretiranja kronične boli uključuje fizikalnu terapiju, bihevioralnu terapiju, komplementarne i alternativne metode liječenja. Nadalje su tu intervencijske strategije nervnim blokovima, transkutanom nervnom elektrostimulacijom, tehnike stimulacije leđne moždine i druge implantacijske tehnike.

Neopioidni analgetici

Ova grupa analgetika uključuje paracetamol i nesteroidne protuupalne lijekove (neselektivne i selektivne inhibitore COX-2 receptora), učinkovite u različitim vrstama noceptivne boli (3).

Danas mnogi autori u skupinu neopioida ubrajaju i tzv. koanalgetike ili adjuvante. Od antikonvulziva ili stabilizatora raspoloženja u liječenju kronične boli neuropatske patofiziologije najčešće se rabe pregabalin, gabapentin i lamotrigin. Od antidepresiva, inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI) FDA je odobrio duloksetin, a tu su i mirtazapin, venlafaksin i bupropion (4).

Bisfosfonati i kalcitonin učinkoviti su kod križobolje i kompleksnoga regionalnog bolnog sindroma.

Terapija opioidima

Opioidi su zlatni standard u liječenju karcinomske boli, no zbog učinkovitosti imaju svoje mjesto i u ograničenom

tretmanu slabo kontrolirane nekarcinomske mišićno-koštane i neuropatske boli visokog intenziteta (5). S obzirom na farmakokinetiku i farmakodinamiku, opioidna terapija kategorizirana je na dugodjelujuće, sporootpuštajuće i kratkodjelujuće opioidne analgetike. Kao relativno učestale nuspojave treba navesti konstipaciju, mučninu, povraćanje, svrbež, mioklonus i somnolenciju. Nuspojave treba prevenirati, a kada se pojave, i tretirati ih (npr. laksativima, antiemetičima, spazmoliticima i neurolepticima). Kao puno rjeđe, ali teže nuspojave literatura navodi respiratornu depresiju i delirij, obično u slučajevima kada je doza neadekvatno titrirana i kod bolesnika bez prethodnog iskustva s njihovom primjenom.

Polazeći od stajališta da intenzitet boli određuje vrstu analgetika, kod kronične nekontrolirane boli visokog intenziteta neopravdana je duža primjena nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL) ili njihove doze iznad preporučenih. Zbog tzv. efekta „plafona“ prekoračene dnevne doze neće imati analgetski učinak, a mogu izazvati neželjene nuspojave. U takvim slučajevima indicirana je vremenski ograničena farmakološka terapija opioidima. Faza titracije u trajanju od jednog do nekoliko dana služi za određivanje potrebne dnevne doze tijekom primjene kratkodjelujućih opioida. Postignuta potrebna dnevna doza označava stabilnu fazu kontrole kronične boli s ciljem održavanja postignutoga koliko god je moguće redovitim monitoringom analgezije, kvalitete dnevnih aktivnosti, eventualnih nuspojava i pojavnosti mogućeg aberantnog ponašanja uzrokovanog opioidima. Postignutu dnevnu dozu potrebno je preračunati u sporootpuštajući i dugodjelujući analgetik *per os* ili transdermalni naljepak u svrhu kontinuiteta i stabilnosti analgezije.

Osteoartritis

Osteoartritis (OA) najučestaliji je poremećaj zglobova i jedan od najčešćih uzroka kronične nemaligne boli, obično starije životne dobi. Posljedica je mehaničkih i bioloških zbivanja koja destabiliziraju procese razgradnje i sinteze zglobne hrskavice i suphondralne kosti, a može biti potaknut brojnim činiteljima (genski, razvojni, metabolički i traumatski) koji zahvaćaju sva tkiva diartrodijalnih zglobova (National Institutes of Health Conference 1994). Najčešće je karakteriziran ograničenim kretnjama, mišićnom atrofijom, zglobnim deformitetima, poštednim hodom i krepitacijama. Prevalencija mu je 80% u dobi iznad 75 godina. Budući da za posljedicu ima znatnu redukciju funkcionalnog statusa i kvalitete života u cjelini (QoL), cilj je analgetskog režima smanjiti bol, poboljšati funkciju mišićno-koštanog sustava i održati bolesnikovu samostalnost.

Bol je ovisno o stupnju razvoja posljedica upale, povećane intramedularne napetosti, mikrofraktura suphondralne kosti, osteofita i njihova pritiska na živčevlje, mišićnog spazma ili kontraktura.

Dijagnosticira se kvalitetnom anamnezom, fizikalnim pre-

gledom, radiološkim pretragama uključujući i MR te artroskopijom.

Velik broj potencijalnih terapijskih postupaka uključuje neinvazivne (farmakološke i nefarmakološke) i invazivne strategije intraartikularnim injekcijama kortikosteroida ili hijaluronata (6) te u terminalnoj fazi OA kuka i koljena ugradnju endoproteza. The American College of Rheumatology (ACR) za tretman OA zgloba kuka i koljena preporučuje kombinaciju nefarmakoloških i farmakoloških metoda. Od nefarmakoloških metoda treba istaknuti korekciju tjelesne težine, fizikalnu terapiju, okupacijsku terapiju i edukaciju bolesnika (7). Farmakološka terapija ovisno o intenzitetu boli uključuje u prvoj fazi i u kraćem vremenu paracetamol, odnosno učinkovitije neselektivne COX-1 i COX-2 i selektivne COX-2 inhibitore. Tramadol je često ordiniran i sljedeća je stuba analgetskog režima, dok kod boli vrlo visokog intenziteta svoje mjesto imaju i agonisti μ -opioidnih receptora (8). Topici podrazumijevaju kapsaicinsku kremu, 5%-tni lidokainski kožni naljepak te lokalno aplicirane NSAIL. Navedeni sveobuhvatni nefarmakološki i farmakološki analgetski režim, samo ujedinjen i cjelovit, može ublažiti posljedice ovoga složenog bolnog sindroma.

Križobolja

Križobolja spada među pet najčešćih kroničnih bolnih sindroma koji su razlog posjeta bolesnika obiteljskom liječniku. Približno 70 do 85% populacije tijekom svog života doživjet će neki oblik križobolje koja se može širiti glutealno te u donje ekstremitete (9).

Većina je križobolja uzrokovana tzv. mehaničkim uzrocima, odnosno traumom ili anatomskim abnormalnostima. One uglavnom samo privremeno interferiraju i ograničavaju bolesnikovu funkcionalnu sposobnost ne uzrokujući invalidnost jer će 80 do 90% bolesnika za 12-ak tjedana biti funkcionalno oporavljeno. Dakako da se u nekim slučajevima funkcionalni disbalans ponavlja, a bol perzistira i tada govorimo o kroničnoj križbolji. Iako se prognoza pogoršava s produženjem trajanja simptoma na 2 godine i duže, čime se smanjuje šansa povratka zadovoljavajuće funkcionalne i radne sposobnosti na svega 5%, terapijski cilj ostaje kontrola boli i unaprjeđenje funkcionalnog statusa do zadovoljavajuće kvalitete života (QoL). U mnogim slučajevima kronifikacije biološki supstrat uglavnom ostaje nedefiniran (10). Učestao morfološki supstrat upravo je fasetarna artropatija bez obzira na to je li uzrokovana reumatoidnim artritisom, osteoartritisom ili mikrofrakturama zbog čestih mikrotrauma. Prevalencija se kreće u rasponu od 10 do 15% (11). Genska predispozicija danas je nedvosmisleno potvrđena.

Od dijagnostičkih metoda kod križobolje se najčešće primjenjuju CT, MRI, EMG i laboratorijski testovi. Potencijalno učinkovita nefarmakološka terapija uključuje kognitivno-bihevioralnu terapiju, gimnastičke vježbe, masažu (12). Nefarmakološki tretman mora biti sastavnica cjelovitog tre-

tmana jer multidisciplinarnost biopsihosocijalnim modelom postiže najučinkovitije rezultate.

Intervencijske procedure kod fasetarne boli uključuju intraartikularne injekcije, radiofrekventnu neuroлізу, epiduralne injekcije, tzv. *facet joint* injekcije, živčane blokove. Farmakološki tretman križobolje uključuje, sukladno intenzitetu boli, topike, paracetamol, NSAIL, tramadol, mišićne relaksanse, antidepressive inhibitore serotonina i noradrenalina (SNRI), antiepileptike ili stabilizatore raspoloženja te opioidne analgetike (13). NSAIL su u praksi zauzeli prvu liniju. Potrebno je upozoriti da se ne prelazi maksimalna preporučena dnevna doza zbog efekta plafona koji znači analgetsku neučinkovitost, potencijalno teške gastrointestinalne, hepatalne, renalne i antiagregacijske nuspojave te povećane kardiovaskularne i cerebrovaskularne rizike. Mišićni relaksansi obično se dodaju u prisutnosti komponente mišićnog spazma.

Nezadovoljavajuća analgezija gore navedenim indicira tretman opioidnim analgeticima.

Danas se opioidi kod nekontrolirane križobolje često ordiniraju, čime je osigurana efikasna analgezija prema brojnim studijama (14). Uz informiranost i suglasnost bolesnika pažljivo planiran i proveden period titracije potrebne dnevne doze opioida, kao i redovit monitoring svih kliničkih znakova i simptoma nuspojava uključujući i znakove aberantnog ponašanja, osigurat će zadovoljavajuću analgeziju i unaprijediti kvalitetu života.

Kompleksni regionalni bolni sindrom (KRBS)

Zbog nedefinirane patofiziologije KRBS je sindrom koji se teško tretira kurativnom terapijom. Općenito je posljedica fizičke traume različitog stupnja. Ako navedeno ima za posljedicu neurološko oštećenje, govorimo o tipu II KRBS-a, dok kod izostanka oštećenja živčevlja govorimo o tipu I KRBS-a.

Učestaliji je u žena nego u muškaraca i obilježje je mlađe životne dobi. Studije govore o najvećoj učestalosti u srednjoj dobi od 36 do 42 godine (15). Klinički znakovi oštećenja simpatičkoga živčanog sustava karakteristični za KRBS jesu trnci, žarenja, mravinjanja, sijevanja, uz bol kao dominantni simptom. Prisutne su i hiperestezije, znojenje, abnormalnosti temperature i boje kože, slabost. 24 do 60% bolesnika navodi i tremor, a 56 do 61% miofascijalne disfunkcije.

Različiti su modaliteti tretmana KRBS-a. Većina autora sugerira trodijelnu terapiju koja obuhvaća i funkcionalnu rehabilitaciju, terapiju boli i psihološki tretman.

Terapija boli obuhvaća peroralne, parenteralne, transdermalne, bukalne ili topičke farmakološke rute. Opioidna analgezija indicirana nakon različitih neučinkovitih analgetskih alternativnih metoda zahtijeva temeljito praćenje i nadzor. U slučaju nezadovoljavajućeg analgetskog režima može se pokušati i s intervencijskim metodama od kojih postoje minimalnoinvazivne (simpatički blok, iv. regionalni

blok), viševazivne (epiduralni i pleksusni blok, neurostimulacija, intratekalna terapija) i na kraju kirurška terapija (simpatektomija, motorna kortikalna stimulacija) (16). Kognitivno-bihevioralna terapija, uključujući i psihoterapiju, kao i terapiju suočavanja, može reducirati bol uzrokovanu KRBS-om.

Fibromialgija

Fibromialgija je kronični bolni sindrom bez potpuno jasne etiologije zbog čega je postavljanje dijagnoze izazov i za iskusne kliničare i praktičare. Karakterizirana je s više lokacija boli u trajanju od najmanje tri mjeseca te boli na palpaciju 11 do 18 specifičnih točaka na tijelu. Pretežno ju vežu uz ženski spol (9 puta češće u žena nego u muškaraca), a procijenjena joj prevalencija iznosi 2 do 5%. Tretman temeljen na dokazima danas je imperativ (preporuke FDA).

Sindrom fibromialgije obično je praćen znatnim komorbiditetom. Ovi bolesnici 2 do 7 puta češće imaju mentalne poremećaje, funkcionalne somatske poremećaje, regionalni bolni sindrom, autoimunosne bolesti (17). Prema učestalosti slijede bipolarni poremećaj, generalizirani anksiozni poremećaj, poremećaj prehrane, ovisnosti. Drugi prateći česti sindromi u bolesnika s FM-om jesu kronične glavobolje, kronični umor, tinitus, poremećaji koordinacije, različite kožne promjene. Autoimunosni poremećaji uz FM jesu sistemski lupus i reumatoidni artritis. Navedena paralelna prisutnost i dalje je predmet suvremenih znanstvenih studija. Patofiziološki gledano, danas je dokazana prisutnost poremećaja centralne regulacije boli kod FM-a upravo zahvaljujući *neuroimagingu* (18). Početak FM-a često se povezuje s traumatskim događajem, infekcijama, kroničnim bolestima, stresom. Nema patognomoničnoga dijagnostičkog testa za FM. Preporuke kliničke procjene i postavljanje dijagnoze sadržani su u suvremenim smjernicama (19).

MRI vrata treba isključiti anatomske promjene koje uzrokuju bol dakako u odsutnosti specifičnih neuroloških znakova senzornog ili motornog deficita. S reumatolozima se valja konzultirati radi isključenja RA ili drugih kolagenih, vaskularnih ili upalnih bolesti, a konzultacija neurologa potrebna je za isključenje neuroloških stanja slične simptomatologije kao što je u FM-u.

Uz nefarmakološki tretman sukladan smjernicama, *American Pain Society* i *European League Against Rheumatism* donijeli su posebno smjernice farmakološke terapije, temeljene na dokazima (20). Obje smjernice od analgetika prepo-

ručuju tramadol, a od koanalgetika tricikličke antidepressive (TCA), inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitore ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI). FDA u tretmanu FM-a preporučuje pregabalin.

Multidisciplinarni tim specijalista različitih specijalnosti danas je postulat liječenja ovoga kompleksnog sindroma.

Osteoporoza

Karakterizira ju smanjenje koštane mase, deterioracija koštanih mikrostruktura i gubitak koštane čvrstoće, što neizostavno vodi prema povećanju rizika od koštanih prijeloma. Procjene govore da u žena u postmenopauzi prisutnost osteoporoze iznosi 20%, a u dodatnih 50% prisutna je osteopenija (21). Densitometrija je dijagnostička metoda izbora za identifikaciju prisutnosti osteoporoze.

Samo na osnovi kliničke slike katkad može biti teško identificirati prijelom kralješka. Nema jasnog konsenzusa o tretiranju akutne boli uzrokovane frakturama kralježaka u čijoj je podlozi osteoporoza. Uobičajeno se započinje s NSAIL-om. Nakon toga ako je analgezija nedostatna, uključuje se 200 IU kalcitonina na dan tijekom 14 dana i/ili opioidna analgetska terapija (22). Analgetski režim mora biti individualiziran u smislu određivanja potreba za farmakološkim, nefarmakološkim, intervencijskim ili kirurškim modusima u svrhu postizanja fizičke, socijalne i emocionalne funkcije.

Iako često prikriiven i zamaskiran, prijelom kralješka s osteoporozom u podlozi praćen je bolju srednjeg i jakog intenziteta te značajnim komorbiditetom. Stoga bol trajanja dužeg od 6 tjedana zahtijeva MRI pretragu te kod dijagnostičanog prijeloma eventualno vertebroplastiku (23).

ZAKLJUČAK

Kronična nemaligna bol uz vremenski kontinuitet i dugotrajnost u najvećem broju kliničkih slika pokazuje svoje dvije komponente, pozadinsku kontinuiranu bol te probijajuću povremenu bol i obje trebaju biti pojedinačno tretirane. Kliničari kojima je liječenje kronične boli dio svakodnevnih prakse moraju prihvatiti da je njezino adekvatno liječenje jedino moguće multidisciplinarnim pristupom i biopsihosocijalnim modelom u čijem je središtu bolesnik u svojoj cjelovitosti, a predmetna medicina individualizirana i okrenuta njemu.

LITERATURA

- Portenoy RK, Bennett DS, Rauck R i sur. Prevalence and characteristics of breakthrough pain in opioid-treated patients with chronic noncancer pain. *J Pain* 2006; 7:583–91.
- Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M i sur. Pharmacologic management of neuropathic pain; evidence-based recommendations. *Pain* 2007;132:237–51.
- Zhang W, Jones A, Doherty M. Does paracetamol reduce the pain of osteoarthritis? A meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2004;63:901–7.
- Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, Jensen TS. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005;96:399–409.
- Trescot AM, Boswell MV, Atluri SL i sur. Opioid guidelines in the management of chronic non-cancer pain. *Pain Physician* 2006;9:1–39.
- Neustadt DH. Intra-articular injections for osteoarthritis of the knee. *Cleve Clin J Med* 2006;73:897–98.
- American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee. *Arthritis Rheum* 2000;43:1905–15.
- Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G i sur. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part II; OARSI evidence-based expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16:137–62.
- Chou R, Qaseem A, Snow V i sur. Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med* 2007;147:478–91.
- Grabois M. Management of Chronic Low Back Pain. *Am J Phys Med Rehabil* 2005;84:29–41.
- Cohen SP, Raja SN. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of lumbar zygapophysial (facet) joint pain. *Anesthesiology* 2007;106:591–614.
- Hayden JA, van Tulder MW, Malmivaara A, Koes BW. Exercise therapy for treatment of non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;3:CD0000335.
- Carragee E. Clinical practice. Persistent low back pain. *N Eng J Med* 2005;352:1891–8.
- Butler SF, Fernandez K, Benoit C, Budman SH, Jamison RN. Validation of the Revised Screener and Opioid Assessment for Patients with Pain. *J Pain* 2008;9:360–72.
- Stanton-Hicks M. Complex regional pain syndrome; manifestations and the role of neurostimulation in its management. *J Pain Symptom Manage* 2006;31:20–4.
- Bennett DS, Brookof D. Complex regional pain syndromes (reflex sympathetic dystrophy and causalgia) and spinal cord stimulation. *Pain Med* 2006;7Suppl 1:S64–S96. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2006.00124.x
- Weir PT, Harlan GA, Nkoy FL i sur. The incidence of fibromyalgia and its associated comorbidities: a population-based retrospective cohort study based on International Classification of Diseases. *J Clin Rheumatol* 2006;12:124–28.
- Cook DB, Stegner AJ, McLoughlin MJ. Imaging pain of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* 2007;11:190–200.
- Fibromyalgia symptoms. Dostupno na: http://www.fibromyalgia-symptoms.org/fibromyalgia_treatment.html. Datum pristupa: 7. 1. 2014.
- Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bilddai H i sur. EULAR evidence based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis* 2008;67:536–41.
- National Osteoporosis Foundation. Physicians Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis, Washington DC, National Osteoporosis Foundation 2003.
- Knopp JA, Diner BM, Blitz M, Lyrtis GP, Rowe BH. Calcitonin for treating acute pain of osteoporotic vertebral compression fractures: a systematic review of randomized, controlled trials. *Osteoporos Int* 2005;16:1281–90.
- Grabois M. Management of Chronic Low Back Pain. *Am J Phys Med Rehabil* 2005;84:29–41.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Prim. dr. sc. Zoran Lončar, dr. med.
 Klinika za traumatologiju KBC-a Sestre milosrdnice
 Draškovićeva 19, 10000 Zagreb
 e-mail: zoran.loncar@kbcsm.hr
 zoloncar@inet.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

17. 11. 2013.

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

26. 2. 2014.

