

Usporedba između promjena općega zdravstvenog stanja i životnih odluka kod pacijenata s kroničnom boli na terapiji opioidima i kod pacijenata na neopiodinoj terapiji

Šego, Branko

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:152:414669>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-22**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE**

Branko Šego

**USPOREDBA IZMEĐU PROMJENA
OPĆEGA ZDRAVSTVENOGA STANJA I
ŽIVOTNIH ODLUKA KOD
PACIJENATA S KRONIČNOM BOLI NA
TERAPIJI OPIOIDIMA I KOD
PACIJENATA NA NEOPIOIDINOJ
TERAPIJI**

Diplomski rad

Osijek, 2024.

**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE**

Branko Šego

**USPOREDBA IZMEĐU PROMJENA
OPĆEGA ZDRAVSTVENOGA STANJA I
ŽIVOTNIH ODLUKA KOD
PACIJENATA S KRONIČNOM BOLI NA
TERAPIJI OPIOIDIMA I KOD
PACIJENATA NA NEOPIOIDINOJ
TERAPIJI**

Diplomski rad

Osijek, 2024.

Rad je ostvaren na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Zavod za liječenje boli, Kliničkog bolničkog centra Osijek

Mentor rada: doc. prim. dr. sc. Ozana Katarina Tot, dr. med., specijalist anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog liječenja.

Rad ima 30 stranica, 12 tablica i 1 sliku.

SADRŽAJ

| | | |
|------|--|----|
| 1. | UVOD | 1 |
| 1.1. | Definicija i epidemiologija kronične boli..... | 1 |
| 1.2. | Kronična primarna bol | 1 |
| 1.3. | Sekundarni bolni sindromi | 2 |
| 1.4. | Metode za procjenu intenziteta kronične boli | 3 |
| 1.5. | Patofiziologija kronične boli | 3 |
| 1.6. | Nefarmakološke mogućnosti liječenja kronične boli | 4 |
| 1.7. | Farmakološke mogućnosti liječenja kronične boli..... | 5 |
| 1.8. | Neopiodna terapija | 5 |
| 1.9. | Opioidna terapija | 6 |
| 2. | CILJEVI | 7 |
| 3. | ISPITANICI I METODE | 8 |
| 3.1. | Ustroj studije | 8 |
| 3.2. | Ispitanici | 8 |
| 3.3. | Metode..... | 8 |
| 3.4. | Statističke metode | 9 |
| 4. | REZULTATI..... | 10 |
| 4.1. | Opća obilježja ispitanika | 10 |
| 4.2. | Bol prije i nakon provedenog liječenja | 13 |
| 4.3. | Procjena bihevioralne fleksibilnosti pacijenata s kroničnom boli..... | 14 |
| 4.4. | Doživljaj zdravstvenog i općeg stanja, raspoloženja i ponašanja ispitanika nakon provedene terapije..... | 16 |
| 4. | RASPRAVA..... | 19 |
| 5. | ZAKLJUČCI..... | 22 |
| 6. | SAŽETAK..... | 23 |
| 7. | SUMMARY | 24 |
| 8. | LITERATURA..... | 25 |
| 9. | ŽIVOTOPIS | 29 |

POPIS KRATICA

BMI – Indeks tjelesne mase, engl. *Body mass index*

BPI – Kratki upitnik o boli engl. *Brief Pain Inventory*

CBT – Kognitivno – bihevioralna terapija, engl. *Cognitive-Behavioural Therapy*

COX – Ciklooksigenaza, engl. *Cyclooxygenase*

CPAQ-8 - Upitnik o prihvaćanju boli 8, engl. *Chronic pain acceptance questionnaire 8*

CVI – Cerebrovaskularni inzult, engl. *Cerebrovascular insult*

IL – Interleukin, engl. *Interleukin*

NRS – Numerička ocjenska skala, engl. *Numerical rating scale*

NSAID – Nesteroidni protuupalni lijek, engl. *Nonsteroidal anti-inflammatory drug*

PG-I2 – Prostaglandin I2, engl. *Prostaglandin I2*

TENS – Transkutana nervna stimulacija, engl. *Transcutaneous electrical nerve stimulation*

TNF- α - Faktor nekroze tumora- α , engl. *tumor necrosis factor alpha*

TX-A2 – Tromboksan A2, engl. *Thromboxane A2*

VAS – Vizualno - analogna skala, engl. *Visual analogue scale*

1. UVOD

1.1. Definicija i epidemiologija kronične boli

Kronična bol je vrsta boli koja traje dulje od 3 mjeseca. Kronična bol može nastati kao posljedica drugih bolesti, a može biti i jedini simptom određenih stanja. Ukoliko je bol jedini simptom, kao što je slučaj u fibromialgiji, tada se govori o primarnoj kroničnoj boli. S druge strane, kronična bol može biti i sekundarna, nastala kao posljedica različitih bolesti ili stanja ovisno o kojima se kronična bol može podijeliti u 6 podgrupa (1). Kroničnom boli pogođeno je otprilike 20 % europske populacije. Češća je u žena, osoba u starijoj životnoj dobi i osoba slabijeg socioekonomskog statusa (2). Od ukupnog broja osoba s kroničnom boli, do 2 % njih se liječi od kronične boli u specijaliziranim ustanovama, a najveći dio se liječi u primarnoj zdravstvenoj skrbi. Također, bol je razlog za više od petine ukupnog broja posjeta liječnicima obiteljske medicine, a osobe s kroničnom boli iste posjećuju 5 puta češće nego ostatak populacije (3).

1.2. Kronična primarna bol

Kronična primarna bol se definira kao ona koja se nalazi u jednoj ili više anatomskih regija, traje dulje od 3 mjeseca, povezana je s emocionalnim distresom i funkcionalnom onesposobljenošću, a simptomi se ne mogu bolje objasniti nekom drugom dijagnozom (4). Nadalje, takva se bol može podijeliti na kroničnu generaliziranu bol, kompleksni regionalni bolni sindrom, kroničnu primarnu glavobolju ili orofacijalnu bol, kroničnu primarnu visceralnu bol te kroničnu primarnu muskuloskeletalnu bol (4). Fibromialgija je vrsta kronične generalizirane boli koja se odlikuje umorom, poremećajem sna i brojnim idiopatskim bolnim simptomima (5). Kompleksni regionalni bolni sindrom se obično razvija kao posljedica traume kroz nekoliko tjedana, a u posebnom su riziku pacijenti koji u prvom tjednu nakon traume navode jaku bol (6). Postoje dva tipa kompleksnog regionalnog bolnog sindroma. U tipu I ne postoji ozljeda perifernih živaca, dok je postojanje ozljede perifernog živca nužno za dijagnozu tipa II (4). Kronične glavobolje definiraju se kao one koje traju najmanje tri mjeseca, a u svakome od njih postoji 15 ili više epizoda glavobolje (7). Kronična migrena lokalizirana je unilateralno, a odlikuje se pulsacijama, srednjim ili jakim intenzitetom, pogoršanjem simptoma fizičkom aktivnošću i povezanosti s fotofobijom i fonofobijom (8, 9, 10). Tenzijska glavobolja karakterizirana je bilateralnom lokacijom, bol ima karakteristike pritiska ili stezanja, a ne pogoršava se s fizičkom aktivnošću (11). Trigeminalne autonomne cefalgije su unilateralne, a

izražene su ipsilateralne parasimpatičke značajke, kao što su rinoreja, lakrimacija i nazalna kongestija (8, 9, 10). Kronična temporomandibularna bol ima 2 odvojena fenotipa, jedan povezan s mišićima koji sudjeluju u mastikaciji, dok je drugi povezan s temporomandibularnim zglobovom (4). Sindrom žarećih usta karakteriziran je osjećajem žarenja oralne mukoze, a može biti povezan s disgeuzijom, parestezijama, disestezijama i kserostomijom (12). Kronična primarna orofacijalna bol smještena je na području lica i u ustima sa značajkama kronične boli, a koja se ne može bolje objasniti ostalim dijagnozama kronične primarne ili sekundarne orofacijalne boli (13). Primarna visceralna bol može biti lokalizirana u glavi ili vratu, toraksu, abdomenu ili zdjelici (4). Većina pacijenata s takvom vrstom boli pati od barem jednog psihološkog poremećaja, od kojih je najčešća anksioznost (14). Kronična primarna muskuloskeletalna bol može biti lokalizirana u mišićima, kostima, zglobovima ili tetivama, a dijeli se i ovisno o lokaciji (cervikalna, torakalna, bol u donjem dijelu leđa te bol u udovima) (4).

1.3. Sekundarni bolni sindromi

Sekundarni bolni sindromi jesu kronična bol povezana s karcinomom, kronična neuropatska bol, kronična sekundarna glavobolja ili orofacijalna bol, kronična bol nakon operacije ili traume, kronična sekundarna visceralna bol i kronična sekundarna muskuloskeletalna bol (1). Kronična bol povezana s karcinomom može biti uzrokovana karcinomom ili metastazama i tada se naziva karcinomska bol. S druge strane, bol može biti uzrokovana i terapijom, pa se naziva kronična postkarcinomska bol povezana s terapijom (15). Smatra se da karcinomska bol nastaje zbog oštećenja tkiva i otpuštanja upalnih medijatora, kao i zbog neuropatskih mehanizama (16). Kronična bol nakon operacije i traume definira se kao bol koja se razvija ili ona kojoj se povećava intenzitet nakon kirurškog zahvata ili ozljede tkiva barem 3 mjeseca nakon inicijalnog događaja. Iako ovakva vrsta kronične boli često posjeduje neuropatsku komponentu, ta bi se vrsta boli ipak trebala svrstavati u prethodno navedenu skupinu (15). Kronična neuropatska bol je ona koja nastaje zbog ozljede ili bolesti u somatosenzornom živčanom sustavu. Uz ovu vrstu boli povezani su pojmovi hiperalgezije i alodinije. Hiperalgezija označava pojačan odgovor na bolni podražaj, dok alodinija označava bol koja nastaje uslijed nebolnog podražaja (17). Kronična sekundarna glavobolja ili orofacijalna bol se definira jednako kao primarna s obzirom na trajanje simptoma, uz jasnu razliku da je sekundarna glavobolja ili orofacijalna bol povezana s učinkom bolesti, traume, infekcije ili drugih čimbenika (13). Kronična sekundarna visceralna bol se definira kao trajna ili ponavljajuća bol koja potječe od unutarnjih organa. Za razliku od primarne visceralne boli, uzrok sekundarne visceralne boli je jasan. Tri glavna patofiziološka

mehanizma nastanka ove vrste boli, koji ujedno čine i osnovu podjele, jesu trajna upala, vaskularni mehanizmi i mehanički faktori. Ovisno o tome u kojem dijelu tijela nastaje, može se napraviti daljnja podjela na bol u glavi i vratu, torakalnu bol, abdominalnu bol i bol u području zdjelice (18). Kronična sekundarna muskuloskeletalna bol može nastati zbog više razloga. Prvi je trajna upala, koja može biti uzrokovana infekcijom, odlaganjem kristala ili kao rezultat autoimunog odgovora. Drugi su razlog lokalne strukturalne promjene, a treći razlog nastanka boli jesu bolesti živčanoga sustava koje mogu uzrokovati teškoće u muskuloskeletalnom sustavu, primjerice hipertenzija u Parkinsonovoj bolesti (19).

1.4. Metode za procjenu intenziteta kronične boli

S obzirom na to da je bol iskustvo jedinstveno za svaku osobu, samoprocjena i dalje ostaje zlatni standard u procjeni intenziteta boli. Postoje različiti načini na koje se bol može iskazati, a među najčešće korištenima jesu numerička ocjenska skala (NRS), vizualno-analoga skala (VAS), kao i različite kategoričke skale (20). Pokazalo se da NRS skala ima manju razinu pogreške i veću razinu suradljivosti pacijenata u odnosu na druge jednodimenzionalne skale za procjenu boli, uključujući i VAS (21). Osim procjene intenziteta, ponekada je važno dodatno okarakterizirati bol uzimajući u obzir njezinu senzornu komponentu. Boli koje su jednakoga intenziteta po NRS, mogu biti posve različitog karaktera, stoga su potrebni upitnici koji će takvu bol dodatno opisati. McGill Pain Questionnaire sastoji se od 20 skupina riječi koje opisuju narav boli, a pacijent iz svake skupine mora odabrati riječ koja najbolje opisuje njihovu bol. Takvim se pristupom dobivaju dodatne informacije o senzornoj i afektivnoj komponenti boli (20).

1.5. Patofiziologija kronične boli

Klasični obrasci kojima se objašnjavaju akutna stanja nisu korisni u objašnjenju nastanka kronične boli. Naime, kronični bolni sindromi ustraju i nakon što dođe do cijeljenja tkiva. Stoga u pojašnjenju istih posebnu pažnju treba usmjeriti na središnji živčani sustav, genetske značajke i psihosocijalne faktore (22). Iako se pod pojmom boli objašnjava ukupnost svih neugodnih senzacija, zapravo postoji razlika između dvaju glavnih vrsta boli – nociceptivne i kliničke. Potonja se može podijeliti na akutnu i kroničnu. Dok nociceptivna ima zaštitnu ulogu, akutna klinička bol štiti organizam od daljnjeg oštećenja. Kronična bol može nastati kao rezultat produljenog djelovanja periferne patologije, kao što je upala ili može nastati autonomno i tada postaje patološka. Dva su glavna mehanizma kojima nastaje kronična bol. Prvi podrazumijeva oštećenje u klasičnom putu prijenosa boli i spontani nastanak boli (23). Klasičan model prijenosa bolnog podražaja započinje podražajem perifernih nociceptora i depolarizacijom prvog neurona. Signal se zatim prenosi na drugi neuron na razini stražnjeg roga kralježnične

moždine odnosno u jezgrama trigeminalnog živca. Neuroni drugog reda imaju uzlazni tijek i prelaze središnju liniju te zatim prenose signal na neurone trećeg reda, koji konačno omogućavaju signalu dolazak u limbički sustav te koru mozga (22). Drugi mehanizam nastanka podrazumijeva očuvan put prijenosa boli te ista ne nastaje spontano, već podražajem. Ipak, odgovor na podražaj je produljen ili pojačan što uzrokuje bol. A β vlakna imaju važnu ulogu u osjetu dodira, vibracije ili tlaka, ali nikada ne uzrokuju osjet boli. Oštećenje živaca i upala mogu dovesti do nastanka kronične boli putem triju različitih patofizioloških mehanizama. Prvi je povećana ekscitabilnost neurona u stražnjem rogu kralježnične moždine, drugi je smanjeno inhibitorno djelovanje interneurona na A β vlakna, a treći je strukturna reorganizacija u kojoj nakon aksotomije dolazi do urastanja krajeva A β vlakana u laminu II stražnjeg roga kralježnične moždine u kojoj inače normalno terminiraju C vlakna koja su odgovorna za prijenos osjeta boli (23).

1.6. Nefarmakološke mogućnosti liječenja kronične boli

Farmakološke metode liječenja boli, poput terapije opioidima ili NSAID lijekovima nose rizik od razvoja nuspojava, a neke od njih su razvoj ovisnosti, tolerancija, gastrointestinalno krvarenje, oštećenje bubrega ili nepoželjni kardiovaskularni događaji. Nefarmakološke metode liječenja stoga predstavljaju pristup liječenju kronične boli koji nosi manji rizik od navedenih nuspojava. Takve metode liječenja boli mogu biti podijeljene u nekoliko skupina. U fizikalne metode spadaju transkutana nervna stimulacija (TENS), toplinska terapija, krioterapija i masaža (24). Način djelovanja TENS-a jest da putem stimulacije A β vlakana pojačava djelovanje inhibitornih interneurona te time sprječava prijenos bolnih signala, koji se prenose C vlaknima, do mozga. Toplinska terapija potiče opuštanje mišića i poboljšava cirkulaciju, smanjujući bol. Krioterapija smanjuje upalu, brzinu provođenja i mišićnu aktivnost, umanjujući bol (25). Psihološke metode poput kognitivno bihevioralne terapije (CBT) pomažu pacijentu nositi se s boli na način da modificiraju obrasce razmišljanja i ponašanja (24). Pacijentima se objašnjava povezanost između misli, osjećaja i ponašanja. Nastoje se ukloniti negativne misli o boli te ih putem kognitivne rekonstrukcije preoblikovati u adaptivna ponašanja. Za ovu terapiju iznimno je važna suradljivost pacijenata, koji moraju biti spremni razotkriti svoje misli i osjećaje, ali i stavke naučene na terapijama prenijeti u svakodnevni život (25). Konačno, alternativne i komplementarne terapije poput yoge, terapije glazbom ili akupunkture umanjuju bol kombinirajući prethodno navedene psihološke i fizikalne aspekte boli. Akupunktura aktivira A δ i C vlakna, stimulirajući otpuštanje endorfina, enkefalina i dinorfina koji smanjuju bol vežući se za opioidne receptore u mozgu i kralježničnoj moždini. Također, stimulira lokalno

otpuštanje adenoizina koji može umanjiti osjet boli vežući se na A1 receptore. Osim toga, posjeduje protuupalni učinak modulirajući metabolizam glukoze, lipida, purina i arahidonske kiseline (24). Yoga i tai chi smanjuju razinu proupalnih citokina kao što su TNF- α , IL-6, i IL-1 β , istovremeno povećavajući razinu protuupalnih poput IL-4 i IL-10. Drugi mehanizam jest povećavanje razine serotonina u periakveduktalnoj sivoj tvari, nucleusu accumbensu i amigdali, što stimulira descedentne puteve koje smanjuju prijenos nociceptivnih signala do mozga (24).

1.7. Farmakološke mogućnosti liječenja kronične boli

Svjetska je zdravstvena organizacija još 1986. godine predložila ljestvicu koja se koristila za ublažavanje boli u pacijenata s malignom boli. Iako je ljestvica tijekom narednih godina nekoliko puta bila modificirana i dalje se koristi za liječenje različitih vrsta kronične boli. Po prethodno spomenutoj ljestvici, prvi korak u liječenju kronične boli podrazumijeva upotrebu neopioidnih analgetika, poput NSAID lijekova ili paracetamola. U drugom se koraku u terapiju dodaju slabi opioidi koji se mogu kombinirati s postojećom neopioidnom terapijom, a u trećem se koraku pristupa korištenju potentnijih opioida. U svakom se koraku mogu dodati adjuvansi, poput tricikličkih antidepresiva, selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina i noradrenalina, antikonvulziva, topikalnih anestetika, kortikosteroida ili kanabinoida (26). Lijekovi koji se koriste trebaju biti dani oralno, a doza se treba postupno povećavati do postizanja željenog učinka (25). Zbog toga što prethodno opisana ljestvica prvotno nije uključivala primjenu različitih nefarmakoloških modaliteta liječenja kronične boli, isti su kasnije dodani kao četvrti korak, a mogu se kombinirati s postojećom farmakoterapijom (26).

1.8. Neopioidna terapija

Paracetamol se preporučuje za početno liječenje blage do umjerene boli (27). Smatra se da je smanjenje boli posljedica prolaska krvno – moždane barijere i centralnog učinka, s obzirom na to da u analgetskim dozama ne inhibira značajnije izoenzime ciklooksigenaze (28). U manjim dozama nije hepatotoksičan, ali predoziranje može dovesti do akutnog zatajenja jetre. Paracetamol se metabolizira u N-acetil-p-benzokinonimin, koji se veže za glutation i posljedično oštećuje mitohondrijsku funkciju. Hepatociti bivaju oštećeni, aktiviraju se urođeni imunosni mehanizmi te se razvija upala, koja za posljedicu ima oštećenje jetrenog tkiva. Stoga je maksimalna preporučena dnevna doza 4 mg (27). NSAID lijekovi smanjuju upalu i bol, blokirajući enzime COX-1 i COX-2. Navedeni enzimi kataliziraju proizvodnju prostaglandina i tromboksana. S obzirom na to koji od navedenih enzima blokiraju, postoje neselektivni i selektivni COX inhibitori. Neselektivni COX inhibitori, poput aspirina, ibuprofena i naproksena, inhibiraju oba enzima. Gastrointestinalne nuspojave se pojavljuju u 2 – 4 %

pacijenata na visokim dozama ovih lijekova te se stoga preporučuje zaštita želučane sluznice inhibitorima protonske pumpe. S druge strane, selektivni COX-2 inhibitori (koksibi) imaju manje neželjenih gastrointestinalnih nuspojava, ali povećavaju rizik za neželjene kardiovaskularne događaje. To se pripisuje činjenici da koksibi smanjuju COX-2 posredovanu produkciju PG-I₂, koji inhibira agregaciju trombocita. Istovremeno se ne smanjuje produkcija TX-A₂, koja je posredovana enzimom COX-1, a koji potiče agregaciju trombocita. Zbog prethodno navedenog nesrazmjera između TX-A₂ i PG-I₂ povećan je rizik od neželjenih trombotskih događaja (25).

1.9. Opioidna terapija

Opioidi su skupina lijekova koji stimuliraju opioidne receptore oponašajući endogene opioidne peptide, endorfine. Koriste se u akutnim bolnim stanjima, ali i u kroničnim bolnim stanjima gdje nije postignuta zadovoljavajuća razina kontrole boli neopioidnim lijekovima (29). Ova skupina lijekova ublažuje bol tako što stimulira izlazak kalijevih, a inhibira utok kalcijevih iona u živčanu stanicu (25). Unatoč analgetskim svojstvima ove skupine lijekova, postoje i brojne nuspojave, među kojima se izdvajaju sedacija, euforija, disforija, mučnina, povraćanje, konstipacija, svrbež, retencija urina, produljenje QT intervala te respiratorna depresija (29). U drugom koraku liječenja kronične boli dodaju se slabi agonisti, a u trećem jaki opioidni agonisti. Među slabe opioidne agoniste ubrajaju se lijekovi poput kodeina, tramadola i dekstropropoksifena, a među jake se ubrajaju oksikodon, morfin, fentanil, petidin i hidromorfon (30). Jaki opioidni agonisti, unatoč svojoj većoj potentnosti, pokazuju i znatno veći rizik od nuspojava (25). Osobe koje su opioid-naivne sklonije su razvoju neželjenih nuspojava, kao što su respiratorna depresija te se stoga kod takvih osoba treba izbjegavati primjenjivati formulacije s modificiranim otpuštanjem (29). Osim toga, prilikom uključivanja osoba na opioidnu terapiju, treba učiniti evaluaciju korisnosti liječenja pacijenata opioidima zbog činjenice da opioidi imaju slab učinak na neke vrste boli, kao što su migrenozna glavobolja i fibromialgija, a da je samo minimalno do umjereno korisna u nociceptivnoj i neuropatskoj boli (29).

2. CILJEVI

Ciljevi istraživanja su:

- ispitati učestalost neopioidne ili opioidne terapije među ispitanicima,
- ispitati razliku u razini boli nakon provedenog liječenja u Zavodu za liječenje boli KBC Osijek,
- ispitati razliku u navikama i ponašanju pojedinca nakon propisane terapije.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Istraživanje je presječna studija s povijesnim podacima pacijenata liječenih na Zavodu za liječenje boli Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje Kliničkog bolničkog centra Osijek. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Osijek.

3.2. Ispitanici

Ispitanici su pacijenti Zavoda za liječenje boli Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje Kliničkog bolničkog centra Osijek koji se liječe zbog nemaligne boli različite etiologije u razdoblju od listopada do travnja 2023., a nemaju više od 2 kronične bolesti nevezane za bolest ili stanje koje im stvara bol. Veličina uzorka je 29.

3.3. Metode

Ispitanici su ispunjavali anamnestički upitnik, upitnik CPAQ-8 (Chronic Pain Acceptance Questionnaire) te terapijski upitnik o promjenama u općem i zdravstvenom stanju ispitanika. Anamnestički upitnik sastoji se od 15 pitanja koje bolesnik sam ispunjava, a iz njega su prikupljeni relevantni demografski i socioekonomski podaci (dob, spol, obrazovanje, zaposlenje) te klinički podaci (tjelesna masa, tjelesna visina, BMI, navike, razlog dolaska, vrsta terapije i prethodna liječenja u zavodu). U navedenom upitniku pacijenti su također naveli razinu boli prije i nakon liječenja u ambulanti za bol na NRS (Numerical Rating Scale) od 0 – 10, u kojoj 0 označava da bol ne postoji, dok je 10 najgora moguća bol. Drugi upitnik je CPAQ-8. CPAQ-8 je upitnik koji se sastoji od 8 pitanja koja mjere bihevioralnu fleksibilnost pacijenata s kroničnom boli, a na koje pacijenti odgovaraju na Likertovoj skali od 0 – 6 (0 – nikad nije točno, 1 – vrlo rijetko točno, 2 – rijetko točno, 3 – ponekad točno, 4 – često točno, 5 – gotovo uvijek točno, 6 – uvijek točno). Terapijski upitnik o promjenama u općem i zdravstvenom stanju ispitanika sastoji se od 25 stavki, a mjeri kakve su promjene u zdravstvenom, općem stanju, raspoloženju i ponašanju primijetili ispitanici koji su primjenjivali ili primjenjuju terapiju propisanu od liječnika u Zavodu za liječenje boli. Ocjena promjena određena je Likertovom skalom od 0 – 3 (0 – bez promjena, 1 – kratkotrajno (ili najdulje 2 sata nakon terapije), 2 – više sati nakon terapije, 3 – nastale promjene još nisu prisutne).

3.4. Statističke metode

Kategorijski podatci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike kategorijskih varijabli testirane su Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom. Numerički podatci su opisani medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina Mann-Whitneyevim U testom, a između dva mjerenja Wilcoxonovim testom (uz iskazanu Hodges – Lehmannovu razliku medijana i 95 % raspon pouzdanosti razlike). Povezanost kontinuiranih varijabli ocijenjena je Spearmanovim koeficijentom korelacije ρ (rho). Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na $\alpha = 0,05$. Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 22.018 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2024).

4. REZULTATI

4.1. Opća obilježja ispitanika

Istraživanje je provedeno na 29 ispitanika, pacijenata Zavoda za liječenje boli KBC Osijek, koji se liječe od nemaligne boli različite etiologije. S obzirom na spol 22 (76 %) je žena, a 13 (45 %) ispitanika je u dobi od 60 i više godina. Srednju stručnu sprema ima 17 (58 %) ispitanika, a njih 12 (41 %) je u radnom odnosu. Nepušača je 17 (59 %). Dodatnim fizičkim aktivnostima bavi se 16 (55 %) ispitanika i to jednom ili više puta u tjednu rade tjelovježbe samostalno ili u grupi (Tablica 1).

Tablica 1. Ispitanici prema općim obilježjima

| | Broj (%) ispitanika |
|--|---------------------|
| Spol | |
| Muškarci | 7 (24) |
| Žene | 22 (76) |
| Dob ispitanika | |
| < 30 godina | 3 (10) |
| 30 – 44 godina | 5 (17) |
| 45 – 60 godina | 8 (28) |
| >60 godina | 13 (45) |
| Razina obrazovanja | |
| Osnovna škola | 4 (14) |
| Srednja škola | 17 (58) |
| Viša stručna sprema | 4 (14) |
| Visoka | 4 (14) |
| Radni status | |
| Nezaposlen | 8 (28) |
| Zaposlen | 12 (41) |
| U mirovini | 9 (31) |
| Navike | |
| Bivši pušač | 3 (10) |
| Aktualni pušač | 9 (31) |
| Nepušač | 17 (59) |
| Slobodne aktivnosti | |
| Ne bavim se dodatnim fizičkim aktivnostima | 12 (41) |
| Jednom ili više puta u tjednu radim tjelovježbe samostalno ili u grupi | 16 (55) |
| Rekreativno | 1 (3) |

Komorbiditete ima 18 (62 %) ispitanika, najčešće su to kronične kardiovaskularne bolesti, koje koje ima 11 / 18 ispitanika (Tablica 2).

Tablica 2. Ispitanici prema općim obilježjima

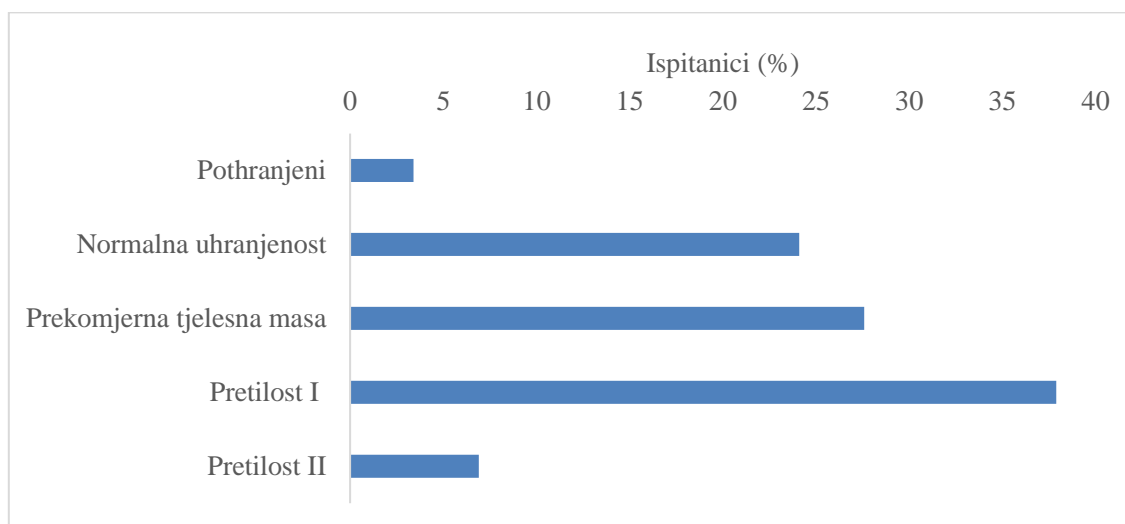
| | Broj (%) ispitanika |
|--|---------------------|
| Komorbiditeti (n = 18) | |
| Kronične kardiovaskularne bolesti (hipertenzija, CVI, ateroskleroza) | 11 (61) / 18 |
| Endokrine bolesti (dijabetes, bolesti štitnjače) | 9 (50) / 18 |
| Psihičke bolesti (PTSP, depresija) | 4 (22) / 18 |
| Ostalo | 3 (17) / 18 |

Medijan tjelesne mase pacijenata je 80 kg, visine 165 cm, a medijan indeksa tjelesne mase je 29,04 kg/m² (Tablica 3).

Tablica 3. Mjere sredine i raspršenja tjelesne mase, visine i indeksa tjelesne mase

| | Medijan (interkvartilni raspon) | Raspon od najmanje do najveće vrijednosti |
|---|------------------------------------|--|
| Tjelesna masa (kg) | 80 (65 – 89) | 49 – 126 |
| Tjelesna visina (cm) | 165 (161 – 170) | 156 – 185 |
| Indeks tjelesne mase (kg/m ²) | 29,04 (24,17 – 32,68) | 17,72 – 38,89 |

S obzirom na vrijednosti indeksa tjelesne mase, jedan (3 %) ispitanik je pothranjen, 7 (24 %) ispitanika je normalne uhranjenosti, s prekomjernom tjelesnom masom ih je 8 (28 %), pretilost I stupnja se bilježi kod 11 (38 %) ispitanika, a II stupnja kod dva (7 %) ispitanika (Slika 1).



Slika 1. Raspodjela ispitanika prema uhranjenosti

Ukupno se 17 (59 %) ispitanika liječi u ambulanti za liječenje boli zbog koštano – mišićne boli, 5 (17 %) zbog neuralgije, a 10 (35 %) zbog glavobolja. Na Zavodu se prvi puta liječi 15 (52 %) ispitanika. Lijekove koji su preporučeni od strane liječnika redovito pije 19 (66 %) ispitanika. Najčešća terapija su opiodi kod 16 (55 %) ispitanika i paracetamol kod 15 (52 %) ispitanika. U Zavodu za liječenje boli 25 (86 %) ispitanika prolazi terapiju akupunkturu, a 18 (62 %) ima fizikalnu terapiju (ultrazvuk, magnetno polje, TENS, laser) (Tablica 4).

Tablica 4. Raspodjela ispitanika prema razlogu dolaska na Zavod i provedenoj terapiji

| | Broj (%) ispitanika |
|---|------------------------|
| U ambulanti za liječenje boli liječe se zbog sljedeće kronične boli | |
| Koštano – mišićne boli | 17 (59) |
| Neuralgije | 5 (17) |
| Glavobolja | 10 (35) |
| Prvi puta su u Zavodu za liječenje boli | 15 (52) |
| Lijekove koji su preporučeni od liječnika | |
| Pijem redovito lijekove kako su mi propisani | 19 (66) |
| Pijem lijekove samo povremeno kada osjetim jaču boli | 10 (34) |
| Od lijekova protiv bolova uzimam | |
| Opioide | 16 (55) |
| Nesteroidne protuupalne lijekove | 9 (31) |
| Koanalgetike: pregabalin, duloxetin | 5 (17) |
| Paracetamol, analgin | 15 (52) |
| Lokalno kreme i gelove | 6 (21) |
| U Zavodu za liječenje boli trenutno prolazim terapije | |
| Fizikalna terapija: ultrazvuk; magnetoterapija; TENS; laser | 18 (62) |
| Terapija akupunkturu | 25 (86) |
| EMMET/BOWEN | 4 (14) |
| Ostalo | 1 (3) |

4.2. Bol prije i nakon provedenog liječenja

Jačina boli procijenjena je prije te nakon provedene terapije skalom za procjenu boli ljestvicom u rasponu od 1 (bez boli) do 10 (najjača moguća bol). Primjetno je da je nakon provedene terapije došlo do značajnog smanjenja boli kako kod svih ispitanika (medijan 5 vs. 8) (Wilcoxonov test, $P < 0,001$), tako i u slučaju ispitanika na opioidnim analgeticima (Wilcoxonov test, $P < 0,001$) i neopioidnim analgeticima (Wilcoxonov test, $P = 0,008$) (Tablica 5).

Tablica 5. Razlike u jačini boli prije i nakon provedene terapije kod svih ispitanika i u skupinama po vrsti analgetika

| | Medijan (interkvartilni raspon) | | Razlika (95 % raspon pouzdanosti) | P* |
|--|---------------------------------|---------------------|---|------------------|
| | Prije terapije | Poslije terapije | | |
| Svi ispitanici | | | | |
| Bol kod dolaska na liječenje u ambulantu za liječenje boli | 8 (6 – 9) | 5 (3 – 7) | -2 (-3 do -2) | <0,001 |
| Opioidni analgetici | | | | |
| Bol kod dolaska na liječenje u ambulantu za liječenje boli | 8 (7 – 9) | 6 (4 – 6) | -2,5 (-3 do -1,5) | <0,001 |
| Neopioidni analgetici | | | | |
| Bol kod dolaska na liječenje u ambulantu za liječenje boli | 8 (5 – 9) | 4 (2,8 – 7) | -2 (-3,5 do -0,5) | 0,008 |

*Wilcoxonov test

Značajno je smanjenje boli kod bolesnika na opioidnoj terapiji koji ju uzimaju redovito (Wilcoxonov test, $P = 0,003$) i kod bolesnika koji su na neopioidnim analgeticima, a koji ih uzimaju neredovito (Wilcoxonov test, $P = 0,03$) (Tablica 6).

Tablica 6. Razlike u jačini boli prije i nakon provedene terapije bolesnika na opioidnim i neopiodnim analgeticima u odnosu na redovitost uzimanja terapije

| | Medijan (interkvartilni raspon) | | Razlika (95 % raspon pouzdanosti) | P* |
|-----------------------------|--------------------------------------|--|---|--------------|
| | Prije Terapije bol kod dolaska | Poslije Terapije bol kod dolaska | | |
| Opioidni analgetici | | | | |
| Uzima redovito | 8 (7,5 – 8,5) | 5,5 (4 – 6) | -3 (-4 do -1,5) | 0,003 |
| Neredovito | 6,5 (5 – 8) | 5,5 (3,5 – 6,5) | -2 | 0,08 |
| Neopiodni analgetici | | | | |
| Uzima redovito | 8 (5 – 9) | 7 (4 – 8) | -0,75 (-2,5 do 0) | 0,11 |
| Neredovito | 6,5 (5 – 10) | 3,5 (2 – 6) | -3 (-7 do -1) | 0,03 |

*Wilcoxonov test

4.3. Procjena bihevioralne fleksibilnosti pacijenata s kroničnom boli

U procjeni psihološke fleksibilnosti pacijenata koji imaju kroničnu bol koristio se upitnik od osam pitanja. Upitnik čine dvije domene: domena spremnosti na bol i domena aktivnosti.

Raspon ocjena svake od domena jest od 0 (nikad nije točno) do 24 (potpuno točno), a cjelokupne skale od 0 do 48. Mjere sredine i raspršenja, pojedine domene i ukupne CPAQ-8 skale prikazane su u Tablici 7.

Tablica 7. Mjere sredine i raspršenja domena i ukupne CPAQ-8 skale

| | Mogući raspon | Medijan (interkvartilni raspon) | Raspon od najmanje do najveće vrijednosti |
|--------------------------|------------------|------------------------------------|--|
| Domena aktivnosti | 0 – 24 | 14 (8 – 20) | 0 – 24 |
| Domena spremnosti na bol | 0 – 24 | 8 (5 – 12) | 0 – 17 |
| CPAQ-8 ukupno | 0 - 48 | 23 (14 – 29) | 0 – 40 |

Nema značajne razlike u ocjeni domene aktivnosti i domene spremnosti na bol, kao niti u ukupnoj CPAQ-8 ljestvici u odnosu na to uzimaju li ispitanici opioidne ili neopiodne analgetike (Tablica 8).

Tablica 8. Razlike u domenama i u ukupnoj CPAQ-8 skali s obzirom na vrstu analgetika

| | Medijan (interkvartilni raspon) | | Razlika (95 % raspon pouzdanosti) | <i>P</i> * |
|-----------------------------|---------------------------------|--------------------------|---|------------|
| | Opioidni analgetici | Neopioidni analgetici | | |
| Domena aktivnosti | 12 (6 – 17) | 16 (10 – 21) | 4 (-1 do 9) | 0,12 |
| Domena spremnosti na bol | 7 (4 – 10) | 10 (7 – 13) | 3 (-2 do 6) | 0,19 |
| CPAQ-8 ukupno | 21 (11 – 25) | 27 (18 – 31) | 6 (-2 do 13) | 0,09 |

*Mann Whitney U test

Za ocjenu povezanosti pojedine domene i ukupne skale procjene psihološke fleksibilnosti pacijenata s kroničnom boli s indeksom tjelesne mase, jačinom boli prije i nakon provedene terapije koristio se Spearmanov koeficijent korelacije.

Primjetno je da nema značajnih povezanosti jačine boli prije i poslije terapije te indeksa tjelesne mase s pojedinom domenom i ukupnom skalom CPAQ-8 (Tablica 9).

Tablica 9. Povezanost aktivnosti, spremnosti na bol i cijele CPAQ-8 skale s indeksom tjelesne mase, i s jačinom boli prije i nakon provedene terapije

| | Spearmanov koeficijent korelacije Rho (<i>P</i> vrijednost) | | |
|------------------------------|--|---------------------|------------------|
| | Aktivnost | Spremnost na bol | CPAQ-8 Ukupno |
| Indeks tjelesne mase | -0,067 (0,73) | 0,005 (0,98) | -0,011 (0,96) |
| Jačina boli prije terapije | -0,174 (0,37) | -0,314 (0,09) | -0,223 (0,25) |
| Jačina boli poslije terapije | -0,170 (0,38) | -0,136 (0,48) | -0,184 (0,34) |

Nema značajnih razlika u raspodjeli ispitanika prema općim obilježjima u odnosu na to uzimaju li opioidni ili neopioidni analgetik (Tablica 10).

Tablica 10. Raspodjela ispitanika prema vrsti analgetika i općim obilježjima

| | Broj (%) ispitanika | | | P* |
|--|---------------------|-----------------------|---------|-------|
| | Opioidni analgetici | Neopioidni analgetici | Ukupno | |
| Spol | | | | |
| Muškarci | 5 (31) | 2 (15) | 7 (24) | 0,41 |
| Žene | 11 (69) | 11 (85) | 22 (76) | |
| Dob ispitanika | | | | |
| < 30 godina | 1 (6) | 2 (15) | 3 (10) | 0,82 |
| 30 – 44 godina | 3 (19) | 2 (15) | 5 (17) | |
| 45 – 60 godina | 4 (25) | 4 (31) | 8 (28) | |
| >60 godina | 8 (50) | 5 (38) | 13 (45) | |
| Razina obrazovanja | | | | |
| Osnovna škola | 2 (13) | 2 (15) | 4 (14) | 0,52 |
| Srednja škola | 11 (69) | 6 (46) | 17 (59) | |
| Viša stručna sprema | 1 (6) | 3 (23) | 4 (14) | |
| Visoka | 2 (13) | 2 (15) | 4 (14) | |
| Navike | | | | |
| Bivši pušač | 1 (6) | 2 (15) | 3 (10) | 0,65 |
| Aktualni pušač | 6 (38) | 3 (23) | 9 (31) | |
| Nepušač | 9 (56) | 8 (62) | 17 (59) | |
| Slobodne aktivnosti | | | | |
| Ne bavim se dodatnim fizičkim aktivnostima | 9 (56) | 3 (23) | 12 (41) | 0,13 |
| Jednom ili više puta u tjednu radim tjelovježbe samostalno ili u grupi | 7 (44) | 9 (69) | 16 (55) | |
| Rekreativno | 0 | 1 (8) | 1 (3) | |
| U ambulanti za liječenje boli liječe se zbog sljedeće kronične boli | | | | |
| Koštano – mišićne boli | 11 (69) | 6 (46) | 17 (59) | 0,27 |
| Neuralgije | 3 (19) | 2 (15) | 5 (17) | >0,99 |
| Glavobolja | 4 (25) | 6 (46) | 10 (34) | 0,27 |

*Fisherov egzaktni test

4.4. Doživljaj zdravstvenog i općeg stanja, raspoloženja i ponašanja ispitanika nakon provedene terapije

Unutar 24 – 48 sati od provedene terapije 26 (90 %) ispitanika navodi da je bez promjena u radu crijeva i učestalosti nužde, te da također nema promjena u odnosu na koncentraciju. Više sati nakon terapije 12 (41 %) ispitanika ima smanjen interes za uobičajene poslove zbog umora, a po 10 (34 %) navodi da se više sati nakon terapije bol smanjila do 30 % i da su osjećali umor

ili nedostatak energije više nego li inače. Šest (21 %) ispitanika navodi da su još uvijek prisutne promjene u vidu pospanosti, te spavanja dužeg od uobičajenog (Tablica 11).

Tablica 11. Doživljaj zdravstvenog i općeg stanja, raspoloženja i ponašanja ispitanika nakon terapije

| Promjene koje su primijetili u svome zdravstvenom, općem stanju, raspoloženju ili ponašanju unutar 24-48 sati od provedene terapije | Broj (%) ispitanika | | | | Ukupno |
|---|---------------------|---|--------------------------|----------------------------------|----------|
| | Bez promjena | Kratkotrajno (ili najdulje 2 sata nakon terapije) | Više sati nakon terapije | Nastale promjene su još prisutne | |
| Bol koju imam smanjila se više od 50 % | 11 (38) | 6 (21) | 5 (17) | 7 (24) | 29 (100) |
| Bol koju imam smanjila se neznatno | 16 (55) | 9 (31) | 2 (7) | 2 (7) | 29 (100) |
| Bol koju inače imam smanjila se do 30 % | 8 (28) | 6 (21) | 10 (34) | 5 (17) | 29 (100) |
| Imali ste poteškoće s opuštanjem | 13 (45) | 9 (31) | 5 (17) | 2 (7) | 29 (100) |
| Osjećali ste umor ili nedostatak energije više nego inače | 11 (38) | 6 (21) | 10 (34) | 2 (7) | 29 (100) |
| Osjećali ste se neuobičajeno opušteno | 10 (34) | 5 (17) | 11 (38) | 3 (10) | 29 (100) |
| Osjećali ste pospanost, spavali ste duže od uobičajenog vremena | 10 (34) | 5 (17) | 8 (28) | 6 (21) | 29 (100) |
| Imali ste smanjeni interes za uobičajene poslove zbog umora | 10 (34) | 5 (17) | 12 (41) | 2 (7) | 29 (100) |
| Osjećali ste se puni energije i obavljali ste brže dnevne poslove | 13 (45) | 9 (31) | 4 (14) | 3 (10) | 29 (100) |
| Imali ste oslabljen apetit | 19 (66) | 6 (21) | 4 (14) | 0 | 29 (100) |
| Pojačao Vam se osjećaj gladi | 24 (83) | 2 (7) | 3 (10) | 0 | 29 (100) |
| Imali ste poteškoće s koncentracijom pri čitanju ili gledanju TV-a | 22 (76) | 5 (17) | 1 (3) | 1 (3) | 29 (100) |
| Više ste se znojili nego inače | 21 (72) | 6 (21) | 2 (7) | 0 | 29 (100) |
| Imali ste osjećaj vrtoglavice | 19 (66) | 6 (21) | 4 (14) | 0 | 29 (100) |
| Imali ste osjećaj mučnine | 23 (79) | 5 (17) | 1 (3) | 0 | 29 (100) |
| Imali ste pojačan osjećaj žeđi | 15 (52) | 8 (28) | 5 (17) | 1 (3) | 29 (100) |
| Mokrili ste češće i veće količine nego inače | 20 (69) | 3 (10) | 5 (17) | 1 (3) | 29 (100) |
| Imale ste ubrzan rad crijeva i učestaliju veliku nuždu | 28 (97) | 0 | 1 (3) | 0 | 29 (100) |
| Teško ste zaspali i budili ste se više puta tijekom noći | 24 (83) | 1 (3) | 1 (3) | 3 (10) | 29 (100) |
| Imali ste bolju koncentraciju | 26 (90) | 1 (3) | 1 (3) | 1 (3) | 29 (100) |
| Imali ste glavobolju | 22 (76) | 0 | 3 (10) | 4 (14) | 29 (100) |
| Imali ste promjene u raspoloženju/bili ste nervozni i neraspoloženi | 21 (72) | 2 (7) | 3 (10) | 3 (10) | 29 (100) |
| Imali ste promjene u raspoloženju/bili ste dobro raspoloženi | 13 (45) | 7 (24) | 6 (21) | 3 (10) | 29 (100) |

Ispitanici koji su na opioidnim analgeticima, u odnosu na one koji su na neopiodnim analgeticima, značajnije dulje imaju osjećaj da im se bol koju inače imaju smanjila do 30 %

(Mann Whitney U test, $P = 0,004$), dok nema razlike u drugim doživljajima nakon terapije s obzirom na vrstu analgetika (Tablica 12).

Tablica 12. Doživljaj zdravstvenog i općeg stanja, raspoloženja i ponašanja ispitanika nakon provedene terapije s obzirom na vrstu analgetika koju uzimaju

| | Medijan (interkvartilni raspon) | | P* |
|---|------------------------------------|-----------------------|--------------|
| | Opioidni analgetici | Neopioidni analgetici | |
| Bol koju imam smanjila se više od 50 % | 1 (0 - 2) | 1 (0 - 3) | 0,98 |
| Bol koju imam smanjila se neznatno | 0,5 (0 - 1) | 0 (0 - 1) | 0,48 |
| Bol koju inače imam smanjila se do 30 % | 2 (1,25 - 3) | 1 (0 - 1,5) | 0,004 |
| Imali ste poteškoće s opuštanjem | 1 (0 - 2) | 0 (0 - 1) | 0,05 |
| Osjećali ste umor ili nedostatak energije više nego inače | 1,5 (0,25 - 2) | 0 (0 - 2) | 0,12 |
| Osjećali ste se neuobičajeno opušteno | 1,5 (0 - 2) | 1 (0 - 2) | 0,47 |
| Osjećali ste pospanost, spavali ste duže od uobičajenog vremena | 1,5 (0,25 - 2,75) | 1 (0 - 2) | 0,42 |
| Imali ste smanjeni interes za uobičajene poslove zbog umora | 2 (0,25 - 2) | 1 (0 - 2) | 0,08 |
| Osjećali ste se puni energije i obavljali ste brže dnevne poslove | 1 (0 - 2) | 0 (0 - 1) | 0,13 |
| Imali ste oslabljen apetit | 0 (0 - 1) | 0 (0 - 1,5) | >0,99 |
| Pojačao Vam se osjećaj gladi | 0 (0 - 0) | 0 (0 - 0) | 0,79 |
| Imali ste poteškoće s koncentracijom pri čitanju ili gledanju TV-a | 0 (0 - 1) | 0 (0 - 0) | 0,06 |
| Više ste se znojili nego inače | 0 (0 - 1) | 0 (0 - 0) | 0,24 |
| Imali ste osjećaj vrtoglavice | 0 (0 - 0,75) | 0 (0 - 1,5) | 0,19 |
| Imali ste osjećaj mučnine | 0 (0 - 0) | 0 (0 - 0,5) | 0,85 |
| Imali ste pojačan osjećaj žeđi | 1 (0 - 1,75) | 0 (0 - 1) | 0,33 |
| Mokrili ste češće i veće količine nego inače | 0 (0 - 1,75) | 0 (0 - 1) | 0,81 |
| Imali ste poteškoće s mokrenjem | 0 (0 - 0) | 0 (0 - 0) | 0,27 |
| Imale ste ubrzan rad crijeva i učestaliju veliku nuždu | 0 (0 - 0) | 0 (0 - 0) | 0,82 |
| Niste imali redovitu stolicu | 0 (0 - 0) | 0 (0 - 0) | 0,11 |
| Teško ste zaspali i budili ste se više puta tijekom noći | 0 (0 - 2) | 0 (0 - 0) | 0,32 |
| Imali ste bolju koncentraciju | 0 (0 - 0,75) | 0 (0 - 1,5) | 0,80 |
| Imali ste glavobolju | 1 (0,25 - 2) | 0 (0 - 2) | 0,12 |
| Imali ste promjene u raspoloženju/bili ste nervozni i neraspoloženi | 0 (0 - 0,75) | 0 (0 - 0,5) | 0,84 |
| Imali ste promjene u raspoloženju/bili ste dobro raspoloženi | 0 (0 - 2) | 0 (0 - 0,5) | 0,36 |

*Mann Whitney U test

4. RASPRAVA

Odavno je poznato da su opioidi vrlo efektivni u kontroli kroničnih bolnih stanja, što dokazuju i rezultati iz randomiziranih kliničkih istraživanja. Naime, u prethodno navedenim kliničkim istraživanjima dokazano je da korištenje opioidnih lijekova za bolne artritise, kao i za slučajeve neuropatske boli, dovodi do statistički značajnoga smanjenja boli (31). Navedeno je konkordantno s dobivenim rezultatima, u kojima je kod pacijenata koji trpe kroničnu bol, a bili su na terapiji opioidnim analgeticima, došlo do značajnog smanjenja boli (Wilcoxonov test, $P < 0,001$). Neopiodni lijekovi, kao što su diklofenak u dozi od 150 mg/dan i etorikoksib u dozi 60 mg/dan, također dovode do smanjenja boli u kroničnim bolnim stanjima poput osteoartritisa kuka i koljena (32). Od 30 pacijenata uključenih u istraživanje, njih 17 se liječi zbog koštano – mišićne boli. Efektivnost neopiodnih analgetika, među koje se ubrajaju i nesteroidni protuupalni lijekovi, potvrđuje i statistički značajno smanjenje boli nakon liječenja istima (Wilcoxonov test, $P = 0,008$). Općenito, kod pacijenata koji su uključeni u istraživanje, a u režimu liječenja imaju uključenu farmakoterapiju, dolazi do statistički značajnog smanjenja boli (Wilcoxonov test, $P < 0,001$).

Ipak, postoji vrlo važna razlika između pacijenata na terapiji opioidnim analgeticima koji svoju terapiju uzimaju redovito, u odnosu na one koji terapiju piju povremeno, odnosno samo u slučaju da osjete jaču bol. Pacijenti koji svoju terapiju konzumiraju redovito imaju statistički značajno smanjenje boli (Wilcoxonov test, $P = 0,003$). S druge strane, kod pacijenata koji svoju opioidnu terapiju uzimaju samo povremeno, kada osjete jaču bol, nema statistički značajnoga smanjenja boli. Istraživanje koje je provedeno od strane Judith A Paice i sur. također je pokazalo komparabilne rezultate. Naime, u njemu je potvrđeno da je redovito uzimanje opioida povezano sa smanjenim razinama boli bez značajne razlike u nuspojavama između dvaju skupina. Brojne su studije pokazale da pacijenti imaju strah od ovisnosti i tolerancije, koji se može razriješiti redovitom primjenom opioida, bez samostalnog zatraživanja istih (33).

S druge strane, u pacijenata koji su liječeni neopiodnom terapijom, postoji statistički značajno smanjenje boli ukoliko svoju terapiju uzimaju povremeno, samo kada osjećaju jaču bol (Wilcoxonov test, $P = 0,03$), dok to nije slučaj kod pacijenata koji svoju terapiju uzimaju redovito (Wilcoxonov test, $P = 0,11$). Ovakav se rezultat ne poklapa sa studijom koju su proveli Berntzen D. i sur. u kojoj je pokazano da pacijenti s nemalignom boli koji terapiju uzimaju u redovitim intervalima prijavljuju značajno veće subjektivno smanjenje boli (34). Mogući razlog takvog rezultata je relativno mala veličina uzorka ovoga istraživanja. Ipak, potrebno je naglasiti

da postoji vrlo malo literature koja proučava davanje analgetika u stalnim intervalima tijekom dana (35).

Ovim istraživanjem pokazano je da nema razlike u domeni aktivnosti CPAQ-8 upitnika između skupina pacijenata na opioidnoj terapiji i pacijenata liječenih neopioidnom terapijom (Mann Whitney U test, $P = 0,12$). Istraživanje koje su proveli Krebs EE i sur. koristilo je interferencijsku skalu kratkog upitnika boli (BPI) tijekom 12 mjeseci kako bi ocijenilo funkcioniranje povezano s boli (36). BPI interferencijska skala sastoji se od 7 stavki uključujući, među ostalima, opću aktivnost (37). Utvrđeno je da nema razlike između dvaju navedenih modaliteta terapije u pogledu funkcioniranja povezanog s boli (36). Osim BPI interferencijske skale, u istom je istraživanju, korištena i skala smanjene aktivnosti multidimenzionalnog upitnika umora (MFI) te nije pronađena statistički značajna razlika između dvaju grupa (36).

Osim u domeni aktivnosti, statistički značajna razlika nije prisutna niti u domeni spremnosti na bol CPAQ-8 upitnika. Domena aktivnosti korelira s težinom depresije, a niti jedna domena CPAQ-8 upitnika nije povezana s jačinom boli niti s fizičkom nesposobnošću. S obzirom na navedeno, domena spremnosti na bol nije prikladna za upotrebu (38). Posljedično, može se utvrditi da nema razlike u težini depresije između skupine na opioidnoj terapiji i skupine na neopioidnoj terapiji. Veći rezultati u ukupnome zbroju CPAQ-8 ljestvice, odnosno prihvaćanju boli, povezani su sa smanjenim osjećajem anksioznosti (39). Kako nije pronađena razlika niti u ukupnome zbroju CPAQ-8 ljestvice između dvaju skupina, za očekivati je da neće biti razlike niti u osjećaju anksioznosti između dvaju grupa. Ipak, navedeno istraživanje Krebs EE i sur. pokazalo je da između dvaju grupa postoji razlika u razini anksioznosti (36).

U doživljaju zdravstvenog i općeg stanja, raspoloženja i ponašanja ispitanika nakon terapije rezultati pokazuju da nema razlike među skupinama. Prethodno navedeno istraživanje koje su proveli Krebs EE i sur. također je pokazalo da se kvaliteta života povezanoga sa zdravljem ne razlikuje značajno među grupama. Tako nije bilo razlike u simptomima depresije, razlike u inicijaciji i održavanju sna, seksualnoj funkciji i općenitom osjećaju umora (36). Treba nadodati kako je moguće da se zbog veličine uzorka ne može primijetiti odraz nuspojava opioda na raspoloženje i ponašanje pojedinaca. Osim toga, u naknadnim istraživanjima bi se trebalo dodatno pojasniti koji se opioid primjenjuje, dozu u kojoj se uzima i koliko se dugo primjenjuje.

Ipak, rezultatima je dobiveno da opioidna terapija efektivnije smanjuje kroničnu bol do 30 %. Jamison NR i sur. proveli su istraživanje u pacijenata s kroničnom boli u leđima, koji su

nasumično raspoređeni u tri skupine. Dvije su skupine uzimale opioide, a jedna samo nesteroidni protuupalni lijek naproksen. Pokazalo se da obje skupine imaju značajno nižu razinu boli i emocionalnog distresa nego skupina koja koristi isključivo naproksen. Također se pokazalo da skupina u kojoj se primjenjivala titrirana doza oksikodona i morfija s odgođenim otpuštanjem ima značajno nižu razinu boli nego skupina u kojoj doza nije titrirana (40). Time je pokazano da osim vrste lijeka, veliku ulogu u odgovoru na terapiju i smanjenju boli ima i način na koji će terapija biti primjenjivana.

5. ZAKLJUČCI

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata može se zaključiti sljedeće:

- Velik broj pacijenata je na farmakološkoj (opioidnoj ili neopioidnoj) terapiji zbog kronične boli, a najveći udio istih liječi se zbog koštano - mišićne boli.
- Opioidna i neopiodna terapija imaju važnu ulogu u kontroli boli i trebale bi biti primjenjivane racionalno i u skladu s preporukama.
- Redovita primjena opioidne terapije vrlo je važna jer dovodi do značajnijeg smanjenja boli u odnosu na primjenu isključivo po potrebi.
- Nije primjetna razlika u navikama i ponašanju pacijenata koji su na terapiji opioidima i onima koji su na neopioidnoj terapiji.

6. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Primarni cilj istraživanja bio je odrediti učinak opioidne i neopioide terapije na umanjivanje razine boli i utjecaj iste na navike i ponašanje kod pacijenata s kroničnom boli nemalignog podrijetla.

Nacrt studije: Presječna studija s povijesnim podacima.

Ispitanici i metode: U studiji je sudjelovalo 29 osoba oba spola koji se liječe zbog nemaligne boli različite etiologije, a nemaju više od 2 kronične bolesti nevezane za bolest ili stanje koje im stvara bol. Ispitanici su bili liječeni na Zavodu za liječenje boli KBC Osijek Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje. Podatci su prikupljeni anonimnim anketnim upitnicima koji se sastojao od anamnestičkog upitnika, upitnika CPAQ-8 (Chronic Pain Acceptance Questionnaire-8) te terapijskog upitnika o promjenama u općem i zdravstvenom stanju ispitanika.

Rezultati: Većina ispitanika se liječila zbog kronične koštano – mišićne boli (59 %), a većina ispitanika su bile žene. Rezultati pokazuju da je došlo do značajnog smanjenja boli u skupini liječenoj opioidima, kao i u skupini koja je bila na neopioide terapiji. Ipak, nije uočljiva razlika u navikama i ponašanju pojedinaca ovisno o vrsti terapije. Skupina liječena opioidima značajnije ima osjećaj da im se bol smanjila do 30 % u odnosu na skupinu koja je bila liječena isključivo neopioide terapijom.

Zaključak: Sadašnji farmakološki pristup liječenju kroničnoj boli nemaligne etiologije izrazito je učinkovit i dovodi do značajnog smanjenja razine boli. S obzirom na to da nema razlike između neopioide i opioidne terapije u pogledu promjene ponašanja i životnih navika, ne treba imati neracionalan strah od propisivanja opioida.

Ključne riječi: farmakološka terapija; opioidi; kronična bol.

7. SUMMARY

Objective: The primary aim of this study was to assess the effect of opioid and nonopioid therapy in pain reduction and its effect on habits and behavior in patients with chronic pain of non-malignant origin

Study Design: Cross-sectional study with historical data.

Participants and Methods: The study involved 29 people of both sex who are being treated for non-malignant pain of different etiology and have no more than 2 chronic diseases unrelated to the disease or condition that causes them pain. The subjects were treated at the Pain Management Department of the KBC Osijek Clinic for Anesthesiology, Reanimation and Intensive Care. Data were collected by anonymous questionnaires, which consisted of an anamnestic questionnaire, the CPAQ-8 questionnaire (Chronic Pain Acceptance Questionnaire-8) and a therapeutic questionnaire about changes in the general and health condition of the respondents.

Results: Most of the respondents were treated for chronic musculoskeletal pain (59 %), and most of the respondents were women. The results show that there was a significant reduction in pain in the opioid-treated group, as well as in the non-opioid-treated group. However, there is no noticeable difference in the habits and behavior of individuals depending on the type of therapy. The group treated with opioids significantly felt that their pain decreased by up to 30 % compared to the group that was treated exclusively with non-opioid therapy.

Conclusion: The current pharmacological approach to the treatment of chronic pain of non-malignant etiology is extremely effective and leads to a significant reduction in the level of pain. Given that there is no difference between non-opioid and opioid therapy in terms of changing behavior and lifestyle habits, there should be no irrational fear of prescribing opioids.

Keywords: drug therapy; opioids; chronic pain.

8. LITERATURA

1. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, i sur. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*. 2019;160(1):19-27.
2. van Hecke O, Torrance N, Smith BH. Chronic pain epidemiology and its clinical relevance. *Br J Anaesth*. 2013;111(1):13-8.
3. Smith BH, Torrance N. Management of chronic pain in primary care. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2011;5(2):137-42.
4. Nicholas M, Vlaeyen JWS, Rief W, Barke A, Aziz Q, Benoliel R i sur. IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain. *Pain*. 2019;160(1):28-37.
5. Giorgi V, Sirotti S, Romano ME, Marotto D, Ablin JN, Salaffi F, i sur. Fibromyalgia: one year in review 2022. *Clin Exp Rheumatol*. 2022;40(6):1065-1072.
6. Birklein F, Schlereth T. Complex regional pain syndrome-significant progress in understanding. *Pain*. 2015;156 Suppl 1:S94-S103.
7. Murphy C, Hameed S. Chronic Headaches. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citirano 20. travnja 2024.]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32644509/>
8. Forssell H, Jääskeläinen S, List T, Svensson P, Baad-Hansen L. An update on pathophysiological mechanisms related to idiopathic oro-facial pain conditions with implications for management. *J Oral Rehabil*. 2015;42(4):300-22.
9. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018 Jan;38(1):1-211.
10. Benoliel R, Sharav Y. Chronic orofacial pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2010;14(1):33-40.
11. Ashina S, Mitsikostas DD, Lee MJ, Yamani N, Wang SJ, Messina R, i sur. Tension-type headache. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):24.
12. Liu YF, Kim Y, Yoo T, Han P, Inman JC. Burning mouth syndrome: a systematic review of treatments. *Oral Dis*. 2018;24(3):325-334.

13. Benoliel R, Svensson P, Evers S, Wang SJ, Barke A, Korwisi B, i sur. IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic secondary headache or orofacial pain. *Pain*. 2019;160(1):60-68.
14. Arévalo-Martínez A, Moreno-Manso JM, García-Baamonde ME, Blázquez-Alonso M, Cantillo-Cordero P. Psychopathological and neuropsychological disorders associated with chronic primary visceral pain: Systematic review. *Front Psychol*. 2022;13:1031923.
15. Bennett MI, Kaasa S, Barke A, Korwisi B, Rief W, Treede RD; IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic cancer-related pain. *Pain*. 2019;160(1):38-44.
16. Falk S, Dickenson AH. Pain and nociception: mechanisms of cancer-induced bone pain. *J Clin Oncol*. 2014;32(16):1647-54.
17. Scholz J, Finnerup NB, Attal N, Aziz Q, Baron R, Bennett MI, i sur. Classification Committee of the Neuropathic Pain Special Interest Group (NeuPSIG). The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain*. 2019;160(1):53-59.
18. Aziz Q, Giamberardino MA, Barke A, Korwisi B, Baranowski AP, Wesselmann U, i sur. IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic secondary visceral pain. *Pain*. 2019;160(1):69-76.
19. Perrot S, Cohen M, Barke A, Korwisi B, Rief W, Treede RD; IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic secondary musculoskeletal pain. *Pain*. 2019;160(1):77-82.
20. Fillingim RB, Loeser JD, Baron R, Edwards RR. Assessment of Chronic Pain: Domains, Methods, and Mechanisms. *J Pain*. 2016;17(9 Suppl):T10-20.
21. Hjermstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, Caraceni A, Hanks GW, Loge JH, i sur. European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC). Studies comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review. *J Pain Symptom Manage*. 2011;41(6):1073-93.
22. Aronoff GM. What Do We Know About the Pathophysiology of Chronic Pain? Implications for Treatment Considerations. *Med Clin North Am*. 2016;100(1):31-42.
23. Woolf CJ, Doubell TP. The pathophysiology of chronic pain--increased sensitivity to low threshold A beta-fibre inputs. *Curr Opin Neurobiol*. 1994;4(4):525-34.

24. Shi Y, Wu W. Multimodal non-invasive non-pharmacological therapies for chronic pain: mechanisms and progress. *BMC Med.* 2023;21(1):372.
25. Hylands-White N, Duarte RV, Raphael JH. An overview of treatment approaches for chronic pain management. *Rheumatol Int.* 2017;37(1):29-42.
26. Anekar AA, Hendrix JM, Cascella M. WHO Analgesic Ladder. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citirano 24. travnja 2024.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554435/>
27. Labianca R, Sarzi-Puttini P, Zuccaro SM, Cherubino P, Vellucci R, Fornasari D. Adverse effects associated with non-opioid and opioid treatment in patients with chronic pain. *Clin Drug Investig.* 2012;32 Suppl 1:53-63.
28. Raffa RB, Stone DJ Jr, Tallarida RJ. Unexpected and pronounced antinociceptive synergy between spinal acetaminophen (paracetamol) and phentolamine. *Eur J Pharmacol.* 2001;412(2):R1-2.
29. Nafziger AN, Barkin RL. Opioid Therapy in Acute and Chronic Pain. *J Clin Pharmacol.* 2018;58(9):1111-1122.
30. Wertheimer G, Mathieson S, Maher CG, Lin CC, McLachlan AJ, Buchbinder R, i sur. The Prevalence of Opioid Analgesic Use in People with Chronic Noncancer Pain: Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Pain Med.* 2021;22(2):506-517.
31. Ballantyne JC, Shin NS. Efficacy of opioids for chronic pain: a review of the evidence. *Clin J Pain.* 2008;24(6):469-78.
32. da Costa BR, Pereira TV, Saadat P, Rudnicki M, Iskander SM, Bodmer NS, i sur. Effectiveness and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioid treatment for knee and hip osteoarthritis: network meta-analysis. *BMJ.* 2021;375:n2321.
33. Paice JA, Noskin GA, Vanagunas A, Shott S. Efficacy and safety of scheduled dosing of opioid analgesics: a quality improvement study. *J Pain.* 2005;6(10):639-43.
34. Berntzen D, Götestam KG. Effects of on-demand versus fixed-interval schedules in the treatment of chronic pain with analgesic compounds. *J Consult Clin Psychol.* 1987;55(2):213-7.
35. Pasero C. Around-the-clock (ATC) dosing of analgesics. *J Perianesth Nurs.* 2010;25(1):36-9.
36. Krebs EE, Gravely A, Nugent S, Jensen AC, DeRonne B, Goldsmith ES, i sur. Effect of Opioid vs Nonopioid Medications on Pain-Related Function in Patients With

- Chronic Back Pain or Hip or Knee Osteoarthritis Pain: The SPACE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;319(9):872-882.
37. Williams VS, Smith MY, Fehnel SE. The validity and utility of the BPI interference measures for evaluating the impact of osteoarthritic pain. *J Pain Symptom Manage*. 2006;31(1):48-57.
38. Nicholas MK, Asghari A. Investigating acceptance in adjustment to chronic pain: is acceptance broader than we thought? *Pain*. 2006;124(3):269-279.
39. Fish RA, McGuire B, Hogan M, Morrison TG, Stewart I. Validation of the chronic pain acceptance questionnaire (CPAQ) in an Internet sample and development and preliminary validation of the CPAQ-8. *Pain*. 2010;149(3):435-443.
40. Jamison RN, Raymond SA, Slawsby EA, Nedeljkovic SS, Katz NP. Opioid therapy for chronic noncancer back pain. A randomized prospective study. *Spine (Phila Pa 1976)*;23(23):2591-600.

9. ŽIVOTOPIS

Branko Šego

Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

Medicinski fakultet Osijek

Sveučilišni integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine

Adresa: Ulica Josipa Huttlera 4, 31000 Osijek

Osobni podatci

Datum i mjesto rođenja: 20. srpnja 1999., Vinkovci

Adresa: Kanovačka 6, 32100 Vinkovci

Mobitel: 099/2449937

E-mail: branko.sego1@gmail.com

Obrazovanje

- 2018. – 2024. Medicinski fakultet Osijek, Sveučilišni integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine
- 2014. – 2018. Gimnazija Vinkovci – Opća gimnazija, Vinkovci
- 2006. – 2014. Osnovna škola Ivana Mažuranića, Vinkovci

Publikacije

- Rapčan B, Song M, Frkatović-Hodžić A, Pribić T, Vuk J, Beletić A, Hanić M, Jurić J, Tominac P, Milas J, Ivić V, Viland S, Bonet S, **Šego B**, Heffer M, Wang W, Snyder MP, Lauc G. Glycan clock of ageing-analytical precision and time-dependent inter- and i-individual variability. *Geroscience*, 2024.
- Marko Mešin; Stipe Vidović; **Branko Šego**; Ivana Tolj - Acute renal transplant rejection in a patient with polycystic kidney disease; *OSCON Book of Abstracts - Osijek*, 2022.
- Sara Bonet; Fran Popović; **Branko Šego**; Stipe Vidović; Tatjana Bačun; Petar Šušnjara; Sven Viland - Serum levels of 25-hydroxyvitamin D3 among students of Faculty of Medicine Osijek and its correlation with body mass indeks; *OSCON Book of Abstracts - Osijek*, 2022.
- Stipe Vidović; Marko Mešin; **Branko Šego**; Marin Dujmović; Hrvoje Roguljić - Patient with anteroseptal STEMI and drug-resistant hyperlipidemia; *OSCON Book of Abstracts - Osijek*, 2022.

- **Branko Šego**; Fran Popović; Mario Špoljarić; Neven Tripić; Stipe Vidović; Matej Lovrić; Ivana Tolj - Malignant arterial hypertension accompanied by severe proteinuria - causes and treatment; OSCON Book of Abstracts - Osijek, 2022.
- Matej Lovrić; Franciska Lovrić; **Branko Šego**; Kristina Šimović - Dijagnostičko-terapijski pristup anafilaksiji i nutritivne alergije; Zbornik sažetaka: SanMo – Mostar 2022.
- Matej Lovrić; Franciska Lovrić; Petra Kovačević; **Branko Šego**; Kamelija Horvatović; Ante Mandić - Lactating woman with primary adrenal insufficiency – case report; 6th Congress of Emergency Medicine : Abstract book – Rijeka 2022.

Nagrade i priznanja

- Oskar znanja za izvrsne rezultate i osvojeno 1. mjesto na državnom natjecanju u školskoj godini 2013./2014.
- Oskar znanja za osvojeno 1. mjesto na državnom natjecanju u školskoj godini 2016./2017.
- Rektorova nagrada za akademsku godinu 2021./2022. izniman uspjeh na studiju s prosjekom ocjena 5.00
- Dekanova nagrada za uspjeh u studiranju u akademskoj 2022./2023.
- Nagrada Lions cluba Osijek za najboljeg studenta

Ostale aktivnosti

- siječanj 2023. – Erasmus+ mobilnost na Lithuanian University of Health Sciences – Leadership and management in health care: from national to global perspectives
- lipanj 2024. – sudjelovanje na međunarodnom znanstvenoj konferenciji - 13th ISABS Conference on Applied Genetics and Mayo Clinic Lectures in Translational Medicine