

# Primjena opioidnih analgetika u izvanbolničkoj hitnoj medicini

---

**Mačković, Mateja**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University North / Sveučilište Sjever**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:122:195158>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-29**



*Repository / Repozitorij:*

[University North Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE SJEVER**  
**SVEUČILIŠNI CENTAR VARAŽDIN**



DIPLOMSKI RAD br.056/SSD/2020

**PRIMJENA OPIOIDNIH ANALGETIKA U  
IZVANBOLNIČKOJ HITNOJ MEDICINI**

Mateja Mačković

Varaždin, rujan 2020.



**SVEUČILIŠTE SJEVER**  
**SVEUČILIŠNI CENTAR VARAŽDIN**

**Studij Menadžment u sestrinstvu**



DIPLOMSKI RAD br.

**PRIMJENA OPIOIDNIH ANALGETIKA U  
IZVANBOLNIČKOJ HITNOJ MEDICINI**

Student:

Mateja Mačković

Mentor:

Doc. dr. sc. Karmen Brajša

Varaždin, rujan 2020.

## Prijava diplomskog rada

### Definiranje teme diplomskog rada i povjerenstva

ODJEL	Odjel za sestrinstvo		
STUDIJSKI	diplomski sveučilišni studij Sestrinstvo – menadžment u sestrinstvu		
PRESTUPNIK	Mateja Mečković	MATRIČNI BROJ	1021/336D
DATUM	25.9.2020.	KOLEGIJ	Farmakoepidemiologija i farmakoeconomika
NASLOV RADA	Primjena opioidnih analgetika u izvanbolničkoj hitnoj medicini		
NASLOV RADA NA ENGL. JEZIKU	Use of opioid analgesics in outpatient emergency medicine		
MENTOR	Doc.dr.sc. Karmen Brajša	ZVANJE	Docent; znanstveni savjetnik
ČLANOVI POVJERENSTVA	1. doc.dr.sc. Rosana Ribik, predsjednik		
	2. doc.dr.sc. Karmen Brajša, mentor		
	3. izv.prof.dr.sc. Gordana Blagojević Zagorac, član		
	4. doc. dr.sc. Marin Šubarić, zamjenski član		
	5.		

### Zadatak diplomskog rada

BROJ	056/SSD/2020
OPIS	<p>Mehanizam boli je vrlo složen kompleks. Put širenja bolnog podražaja od mjesta ozljede do mozga poznat je kao bolni put, a svjesno doživljavanje boli nazivamo nocicepcija. Kod liječenja boli možemo koristiti razne farmakološke i nefarmakološke metode. U pristupu liječenja boli najčešće se koristi trostupanjska ljestvica koju je izradila Svjetska zdravstvena organizacija. Ona preporuča da se kod treće stepenice kod teške boli primjeni kao jak opioidni analgetik. Opioidni analgetici se primjenjuju kod liječenja vrlo jake akutne ili kronične boli, a svoje djelovanje ostvaruju preko <math>\mu</math>, <math>\kappa</math>, te <math>\delta</math> receptora. Učinci opioida su euforija, sedacija i stimulacija imunskog sustava, ali najbitnija je analgezija koja je zajednička svim trima receptorima.</p> <p>U ovom radu analizirat će se primjena opioidnih analgetika koji su korišteni 2019. godine u Zavodu za hitnu medicinu Zagrebačke županije. ZZHMZZ od opioidnih analgetika koristi morfin i tramal za auzbijanje jake i vrlo jake boli. Analizirat će se primjena navedenih prema spolu, dobi, vrsti bola (akutna ili kronična), načinu primjene lijeka te učestalost paralelne primjene antiemetika u slučaju intravenske primjene opioida. Retrospektivno će se analizirati podaci za 2019. godine u 8 Ispostava Zavoda za hitnu medicinu Zagrebačke županije uvidom u elektroničku bazu podataka e-Hitna.</p>

ZADATAK DOKUČEN 19.10.2020.



POTPIS MENTORA

*Karmen Brajša*

## **Predgovor**

Najprije, zahvaljujem se svima koji su mi pomogli u izradi ovog diplomskog rada, svojoj mentorici Doc.dr.sc. Karmen Brajša na velikoj, stručnoj pomoći i savjetima tijekom pisanja diplomskog rada, kolegama i svojoj obitelji.

Zahvaljujem se također Zavodu za hitnu medicinu Zagrebačke županije koji mi je izašao u susret omogućivši mi uvid u podatke i nalaze koji su mi bili potrebni za statistički dio ovog rada.<sup>Beno</sup>

## Sažetak

Bol prvenstveno ima ulogu zaštite organizma jer ona predstavlja jednu vrstu alarma i vrlo često je upravo bol prvi simptom i razlog zbog kojeg bolesnik traži liječničku pomoć. Mehanizam boli je vrlo složen kompleks, a sama percepcija boli ovisi o različitim čimbenicima koji se razlikuju kod svake osobe. Put širenja bolnog podražaja od mjesta ozljede do mozga poznat je kao bolni put, a svjesno doživljavanje boli nazivamo nocicepcija. Bolni put se po anatomiji i neurofiziologiji dijeli u četiri faze - transdukciju, transmisiju, modulaciju i percepciju. Bol možemo procijeniti uz pomoć raznih jednodimenzionalnih i multidimenzionalnih skala za procjenu intenziteta boli. Kod liječenja boli možemo koristiti razne farmakološke i nefarmakološke metode. Kod farmakoloških načina postoji niz lijekova koji se primjenjuju ovisno o intenzitetu boli. U pristupu liječenja boli najčešće se koristi trostupanjska ljestvica koju je izradila Svjetska zdravstvena organizacija (SZO). Ona preporuča da se kod blage boli primijeni neopioidni analgetik, kod umjerene boli slabiji opioidni analgetik (moгуće uz neopioidni analgetik), a kod teške boli jak opioidni analgetik. Najjači analgetici su opioidi. Opioidni analgetici se primjenjuju kod liječenja vrlo jake ili kronične boli a svoje djelovanje ostvaruju preko  $\mu$ ,  $\kappa$ , te  $\delta$  receptora. Učinci opioida su euforija, sedacija i stimulacija imunskog sustava, ali najbitnija je analgezija koja je zajednička svim trima receptorima.

U ovom radu analizirat će se primjena opioidnih analgetika koji su korišteni 2019. godine u Zavodu za hitnu medicinu Zagrebačke županije. ZZHMZŽ od opioidnih analgetika koristi morfin i tramadol za suzbijanje jake i vrlo jake boli. Analizirat će se primjena navedenih prema spolu, dobi, vrsti bola (akutna ili kronična), načinu primjene lijeka te učestalost paralelne primjene antiemetika u slučaju intravenske primjene opioida. Retrogradno će se analizirati podaci za 2019. godine u 8 ispostava Zavoda za hitnu medicinu Zagrebačke Županije uvidom u elektroničku bazu podataka e-Hitna.

**Ključne riječi:** Opioidni analgetici, Zavod za hitnu medicinu, bol, morfin, tramadol.

## Summary

Pain primarily has the role of protecting the body because it is a kind of alarm and very often pain is the first symptom and reason why the patient seeks medical help. The mechanism of pain is a very complex, and the very perception of pain depends on different factors that differ in each person. The path of spreading a painful stimulus from the site of injury to the brain is known as the pathway, and consciously experiencing pain is called nociception. According to anatomy and neurophysiology, the pathway is divided into four phases - transduction, transmission, modulation and perception. Pain can be assessed using a variety of one-dimensional and multidimensional scales to assess pain intensity. We can use various pharmacological and non-pharmacological methods to treat pain. In pharmacological ways, there are a number of drugs that are administered depending on the intensity of the pain. The approach of treating pain most often uses a three-step scale developed by the World Health Organization (WHO). It recommends that in mild pain a non-opioid analgesic is used, in moderate pain a weaker opioid analgesic (possibly with a non-opioid analgesic), and in severe pain a strong opioid analgesic. The strongest analgesics are opioids. Opioid analgesics are used in the treatment of very severe or chronic pain and they act through  $\mu$ ,  $\kappa$ , and  $\delta$  receptors. The effects of opioids are euphoria, sedation, and immune system stimulation, but the most important is analgesia that is common to all three receptors.

This thesis will analyse the use of opioid analgesics used in 2019 in the Department of emergency medicine of Zagreb county. The Department of emergency medicine of Zagreb county uses morphine and tramadol as opioid analgesics to suppress severe and very severe pain. The use will be analysed according to gender, age, type of pain (acute or chronic), different ways of drug application and frequency of concomitant use of antiemetics in the case of intravenous opioid use. Data from 2019 will be analysed retrograd thru all 8 EMS units of the Zagreb County Institute of Emergency Medicine by inspecting the electronic database e-Hitna.

**Key words:** Opioid analgetics, Department of emergency medicine of Zagreb county, pain, morphine, tramadol.



## **Popis korištenih kratica:**

**ACTH** - Adrenokortikotropnog hormona

**ADH** - antidiuretskog hormona

**ASK** - Acetilsalicilna kiselina

**ATK** – Anatomsko-terapijska klasifikacija lijekova

**COX** - Ciklooksigenaza

**EFIC** - Europska udruga za liječenje boli

**EKG** - Elektrokardiogram

**FAS** - The Functional Activity Scale score

**FDA** – Američka gencija za hranu i lijekove

**GKS** - Glaskowska skala kome

**HDLB** - Hrvatsko društvo za liječenje boli

**HZHM** - Hrvatski zavod za hitnu medicinu

**HZZJZ** - Hrvatski zavod za javno zdravstvo

**IASP** - The International Association for the Study of Pain

**ICD** – International classification of diseases

**KM** – kilometri

**MBO** - Matični broj osiguranika

**MKB** - Međunarodna klasifikacija boli

**MPDJ** - Medicinsko prijavno-dojavna jedinica

**NSPUL** - Nesteroidni protuupalni lijekovi

**NRS** - numerical rating scale

**OIB** - Osobni identifikacijski broj

**PCEA** – Patient controlled epidural analgesia

**RH** – Republika Hrvatska

**RTS** – Revised trauma score

**SZO** - Svjetska zdravstvena organizacija

**SŽS** – Središnji živčani sustav

**VAS** - Vizualno analogna skala

**VRS** - Verbalna skala (Verbal rating scale)

**WHO** - World Health Organization

**ZZHMZŽ** – Zavod za hitnu medicinu Zagrebačke županije

## Sadržaj:

1	Uvod .....	1
2	Cilj rada .....	5
3.	Materijali i metode .....	6
3.1.	Ispitanici .....	6
3.2.	Sustav istraživanja (e-Hitna) .....	8
4.	MKB klasifikacija bolesti .....	12
5.	ATK klasifikacija lijekova .....	15
6.	Bol .....	17
6.1.	Mehanizam (prijenos boli) .....	17
6.2.	Akutna bol .....	21
6.3.	Kronična bol .....	21
6.4.	Procjena boli .....	22
7.	Liječenje boli .....	26
7.1.	Opioidni analgetici .....	28
7.1.1.	Morfin .....	36
7.1.2.	Tramadol .....	40
7.1.3.	Antiemetici .....	43
8.	Uloga medicinske sestre kod primjene opioidnih analgetika .....	44
9.	Istraživanje .....	46
9.1.	Cilj i hipoteze istraživanja .....	46
9.2.	Rezultati .....	48
9.2.1.	Rezultati morfin .....	48
9.2.2.	Rezultati tramal .....	52
9.3.	Primjena opioidnih analgetika .....	55
10.	Rasprava .....	59
11.	Zaključak .....	64
12.	Literatura .....	66
13.	Popis slika .....	71
14.	Popis tablica .....	74
15.	Popis priloga .....	75

# 1 Uvod

Definicija Svjetskog udruženja za bol (IASP) definicija boli glasi: "Bol je neugodan emocionalni i osjetni doživljaj povezan sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva." [1]. Bol je subjektivni osjećaj čiji intenzitet je vrlo individualan. Doživljeni intenzitet boli je rezultat složenih interakcija neurofizioloških, psiholoških i sociokulturnih čimbenika [2].

Osjet boli nastaje kada bolni podražaj od mjesta ozljede preko perifernih živaca i leđne moždine stigne do centra za bol u velikom mozgu (talamus). Kako bi svjesno doživjeli bolni podražaj iz talamusa, impuls mora doći do kore velikoga mozga, dijela svjesnog doživljavanja. Bolnim putem smatramo put širenja bolnog podražaja od mjesta ozljede do mozga, a nocicepcijom podrazumijevamo kada taj podražaj postane svjesno doživljavanje boli. Nociceptori su slobodni živčani završeci koji A-delta tankim mijeliniziranih vlakanima i C nemijeliniziranih vlakanima provode osjet boli [3, 4, 5].

Nocicepcija je dakle svjesno doživljavanje boli, koja je posljedica širenja podražaja preko bolnog puta od mjesta gdje je nastao podražaj pa sve do struktura u središnjem živčanom sustavu (SŽS). Bolni put čine: nociceptor, periferni živac, leđna moždina, sekundarni živac, talamus, tercijarni živac, kora mozga [4, 5, 6].

Nocicepciju možemo podijeliti na četiri faze: transdukcija (pretvorba), transmisija (prijenos), modulacija (obrada) i percepcija (doživljavanje boli) [4, 7].

Akutna je bol kratkotrajna i predvidljivi je fiziološki odgovor organizma na mehanički, temperaturni ili kemijski podražaj. Može biti posljedica ozljeda, kirurških trauma ili akutne bolesti. Praćena je različitim promjenama u vegetativnom sustavu (ubrzani puls, povišeni krvni tlak, povećani tonus mišića i dr.). Akutna bol je vrsta alarma koji javlja osobi da se zaštititi od prijetećeg oštećenja. Ukoliko akutnu bol ne liječimo ili neučinkovito liječimo, mogu nastati brojni poremećaji koji mogu uzrokovati oštećenje organa i organskih sustava i prerastu u kroničnu bol. Kronična bol je ona bol koja traje 6 mjeseci i više. Najčešće je znak neke kronične bolesti, a

može biti konstantna ili opetovana. Zbog svoje dugotrajnosti i intenziteta svakodnevno remeti kvalitetu života bolesnika. Dijeli se na onu koja je karcinomskog karaktera i na nemalignu kroničnu bol [4, 5].

Prema preporukama Svjetske zdravstvene organizacije (SZO; eng. WHO, world health organisation) 1986., farmakoterapija boli provodi se „prema „trostupanjskoj ljestvici“. Oni preporučuju da u prvom stupnju kod liječenja boli indicira primjena neopioidnih analgetika (paracetamol, NSAID, acetilsalicilna kiselina). Ukoliko bol ne popušta, prelazi se na sljedeći stupanj koji uključuje slabe opioide (kodein, tramadol, pentazocin) u kombinaciji sa ili bez neopioidnih analgetika. Treći stupanj, uključuje primjenu jakih opioida (morfin, fentanil, buprenorfin) oni se također mogu kombinirati s neopioidnim analgeticima. Kroz cijelu terapiju mogu se uključivati adjuvantni lijekovi iz skupina antikonvulziva, antidepresiva, lokalnih anestetika i kortikosteroida [9, 10].

Procjena intenziteta boli prva je stepenica u liječenju, a kako bi ono bilo učinkovito potreban je individualizirani pristup svakom bolesniku. U kliničkoj praksi instrumenti za procjenu boli moraju biti jednostavni, brzo primjenljivi i lako razumljivi za bolesnika. Jednodimenzionalne ili multidimenzionalne ljestvice su standard u medicini kod procjene intenziteta boli. Zbog jednostavnosti u kliničkoj praksi najčešće se koriste jednodimenzionalne ljestvice [11].

Razne epidemiološke studije pokazale su da oko trećine svjetskog stanovništva u industrijski razvijenim područjima trpi kroničnu bol, a glavni razlog tome je neadekvatno liječenje. Rezultat nedovoljno učinkovitog terapijskog pristupa liječenju boli učestalo je traženje intervencije hitnih medicinskih timova. Vrlo je malo istraživana statistika koja opisuje učestalost i karakteristike boli u radu izvanbolničke odnosno predhospitalne hitne medicine [12].

Zavod za hitnu medicinu Zagrebačke županije (ZZHMZŽ) operativna je zdravstvena ustanova koja vrši uslugu izvanbolničke hitne medicine i time osigurava pružanje izvanbolničke hitne medicinske skrbi na području Zagrebačke županije. ZZHMZŽ ima sjedište te 7 ispostava raspoređenih po Zagrebačkoj županiji. Sjedište Zavoda nalazi se u Velikoj Gorici, gdje se nalazi uprava i Medicinska prijavno-dojavna jedinica (MPDJ). Ostale ispostave nalaze se u Zaprešiću, Samoboru, Jastrebarskom,

Svetom Ivanu Zelini, Vrbovcu, Dugom Selu te Ivanić Gradu. Hitni timovi sastoje se od doktora, medicinske sestre/tehničara i vozača [13].

Analgetici su lijekovi koji se koriste za suzbijanje boli. Oni su najčešće korišteni ali isto tako najzloupotreblijavaniji lijekovi. Analgetike dijelimo na slabe analgetike, jake analgetike i ostale lijekove s analgetskim učinkom. Kao jake analgetike podrazumijevamo opioidne analgetike. Oni su najsnažniji analgetici koje ljudi koriste i uočen je znatan porast u njihovoj potrošnji unazad 25 godina [14].

Opioidni analgetici su tvari dobivene iz opijuma (Papaver somniferum) a vežu se na opioidne receptore. Opioidom smatramo sve lijekove koji imaju analgetski učinak sličan morfinu, služe za suzbijanje jake i vrlo jake boli, a antagoniziraju se naloksonom [6, 15]. Česti su neželjeni učinci koji mogu nastati kod primjene jakih opijatnih analgetika kao što su tolerancija, ovisnost, zatvor, mučnina i depresija disanja [4].

Morfin je opioidni analgetik kojemu je glavni terapijski učinak analgezija i sedacija ali može dovesti i do promjene raspoloženja kao što su euforija, disforija, pospanost. Veže se ponajviše na  $\mu$  receptore i snažno ih aktivira. Djeluje agonistički sa posljedničnim analgetičkim, sedativnim i antitusičkim učinkom. Koristi se za boli jakog i vrlo jakog intenziteta. Tramadol je umjereno jak opioidni analgetik koji ima 10-20 % aktivnosti morfina. Slab je agonist  $\mu$  opioidnih receptora, inhibira ponovnu pohranu norepinefrina i serotonina, a mogućnost navikavanja na lijek je minimalna. Koristi se za liječenje srednje jake do jake boli [6]. ZZHMZZ vodi evidenciju za svaku iskorištenu ampulu morfina u knjizi "Evidencija o nabavljenim i izdanim lijekovima što sadrže opojne droge i psihotropne tvari".

U ovom radu detaljno su analizirani opioidni analgetici morfin i tramal kao najjači lijekovi protiv boli koji se koriste u ZZHMZZ. Oba lijeka dolaze u obliku ampula za intravensku, intramuskularnu ili subkutanu primjenu. Uvidom u elektroničku bazu podataka e-Hitna koje je odobreno od strane ravnateljstva i etičkog povjerenstva ZZHMZZ (prilog 1) i analizom nalaza pacijenata koji su u od 1. siječnja do 31. prosinca 2019. godine bili liječeni opioidnim analgeticima, učinjena je statistička analiza podataka. Analizirala se primjena morfina i tramala po ispostavama ZZHMZZ (8 ispostava). Postavljene su 4 hipoteze po kojima se vršila statistička obrada.

Hipotezama se analizirala primjena opioidnih analgetika kod akutne i kronične boli. U statističkoj obradi akutna bol podijeljena je u 2 podkategorije, traume i ostale dijagnoze MKB-a koje uzrokuju akutnu bol. Kronična bol je podijeljena kao onkološka bol kojom su smatrane dijagnoze MKB-a neoplazme i palijativna skrb. Prvom hipotezom se pretpostavlja da se opioidni analgetici češće primjenjuju kod onkoloških dijagnoza nego li kod traumatskih. Kod druge i treće hipoteze istražuje se pretpostavka da se kod kronične boli opioidni analgetici najčešće primjenjuju intramuskularno i subkutano , odnosno da je intravenska primjena najučestaliji način primjene opioidnih analgetika kod traumatskih dijagnoza. Četvrta hipoteza je da se kod intravenske primjene opioidnih analgetika konkomitantno primjenjuju antiemetici koji se preporučuju zbog najčešće nuspojave opioidnih analgetika, mučnine i povraćanja. Također se analizirala potrošnja oba opioidna lijeka po spolu, dobi (dobnim skupinama) i ispostavama ZZHMZZ. Analiza podataka napravljena je u IBM SPSS statističkom programu u kojemu su i testirane hipoteze. Napravljena je deskriptivna analiza koja je prikazana grafički te se hipoteze testirane hi kvadrat testovima i Fisherovim egzaktnim testom.

## 2 Cilj rada

Cilj ovog istraživanja jest determinirati predominantnu primjenu opioidnih analgetika morfina i tramala u 2019. godini kod pacijenata s onkološkim dijagnozama privrženih palijativnog njezi, naspram traumatskih dijagnoza kako bi vidjeli dali se oni više primjenjuju u suzbijanju kronične ili akutne boli. Također provjeriti i usporediti aplikabilnost, odnosno način primjene opioidnih analgetika između onkoloških (palijativnih) i traumatskih dijagnoza (subkutana i intramuskularna napram intravenske primjene). Intravenska primjena je najbrža, najpreciznija i moguće ju je titrirati ali isto tako nosi određene neželjene učinke, dok se intramuskularna i supkutana primjena ne apsorbiraju u potpunosti i duže je potrebno opioidu da postigne analgetski učinak. Namjera je istražiti dali se kod jake akutne boli primjenjuje intravenski lijek kako bi se bol čim prije smanjila, odnosno da se kod jake kronične boli daje lijek intramuskularno odnosno supkutano kako bi se kod onkoloških i palijativnih pacijenata smanjili mogući neželjeni učinci lijeka te kako bi se on postepeno apsorbirao u tijelu. Posljednja hipoteza istražuje učestalost primjene antiemetika u slučaju intravenske primjene opioidnih analgetika kod akutne i kronične boli. Intravenskom primjenom opioida dolazi do pojave mučnine i povraćanja. Kako bi se to izbjeglo preporuča se primjena antiemetika uz intravensku primjenu opioidnih analgetika. Želja je istražiti koliko se to primjenjuje u praksi.



### 3. Materijali i metode

U ovom radu provedena je retrospektivna analiza baze podataka (e-Hitna) Zavoda za hitnu medicinu Zagrebačke županije (ZZHMZZ), točnije nalaza bolesnika koji su zatražili intervenciju Hitne medicinske pomoći ili su došli u jednu od ispostava Zavoda za hitnu medicinu na području Zagrebačke županije u razdoblju od 1. siječnja 2019. do 31. prosinca 2019. godine te pritom primili terapiju opioidnim analgeticima. Opioidni analgetici su ključni lijekovi bez kojih nije moguća uspješna terapija umjereno jake i jake boli. Prema trostupanjskoj ljestvici (SZO) svaki bolesnik sa jačinom boli  $\geq 5/10$  na numeričkoj skali za procjenu boli trebalo bi biti liječen opioidnim analgeticima. Osim elektroničke baze podataka korištena je dostupna stručna i znanstvena literatura. Također se, za svaku potrošenu dozu morfina vodi 'Evidencija o nabavljenim i izdanim lijekovima što sadrže opojne droge i psihotropne tvari' (prilog 2, 3 i 4).

Analiza prikupljenih podataka napravljena je u IBM SPSS statističkom programu u kojemu su i testirane hipoteze. Napravljena je deskriptivna analiza koja je prikazana grafički te se hipoteze testirane hi kvadrat testovima i Fisherovim egzaktnim testom.

#### 3.1. Ispitanici

Ukupan broj bolesnika iznosi 1269. Tijekom 2019. šifru morfina sadržavao je 51 nalaz te je primijenjeno 49 ampula morfina od 20 mg/ml i 6 ampula od 4 mg/ml. U istom periodu je bilo 1218 nalaza gdje se primjenjivao tramal. Ampula tramala od 100mg potrošena je 555 puta dok je ampula tramala od 50mg korištena 673 puta.

Morfin je bio primijenjen kod 51 pacijenta od čega su 31.% ženskog spola, a 69% muškog spola. Tramal je primijenjen kod 1218 pacijenata od čega su 50,5% ženskog spola a 49.5% muškog spola

Prosječna dob pacijenata kod kojih je primijenjen morfin je za žene 57 godina, a za muškarce 55 godina. Prema dobnim skupinama, morfin se najviše primjenio kod osoba u dobnj skupini od 61-70 godina (31,4%). Kod tramala prosječna dob

pacijentica bila je 66 godina, a pacijenata 58 godina. Tramal je u najvećem broju slučajeva primijenjen kod dobne skupine između 71-80 godina (19,9%)

Kod prikupljanja podataka najbitniji podaci prema kojima se vršilo istraživanje su: datum nalaza, dob, spol, dijagnoza, lijekovi, postupci/usluge (način primjene lijeka) i bol koja se dijeli na: jaka bol, umjerena bol i bez boli. Bol se procjenjuje 2 puta ( prvi i drugi pregled pacijenta). Kod procjene boli tim hitne može koristiti (ukoliko im to omogući vrijeme) jednodimenzionalne skale boli, odnosno postavljanjem pitanja pacijentu kolika je njegova percepcija boli od 1-10 gdje 1 predstavlja da nema boli, a 10 predstavlja najgoru moguću bol. U programu e-Hitna kod nalaza postoji samo 3 razine boli (nema boli, umjerena bol i jaka bol) tako da liječnik objektivno može odrediti prema pacijentovoj izjavi o boli dali je nema odnosno da je umjerenog intenziteta ili je bol jaka.

Glavna podjela dijagnoza po kojoj se radila statistika je podjela na akutnu i kroničnu bol kod dijagnoza kod kojih se primjenjivao opioidni analgetik. Kao akutna bol, koja je podijeljena u 2 podkategorije smatrane su sve dijagnoze MKB-a koje su u nalazima pacijenata navedene kao glavne, a spadaju pod S00-T98 (ozljede, trovanja i određene druge posljedice s vanjskim uzrokom). Druga podkategorija podrazumijeva sve ostale dijagnoze MKB-a koje uzrokuju akutnu bol kao što su primjerice akutni infarkt miokarda (I21), kamenac bubrega i uretera (N20) i druge sporadične dijagnoze u ostalim kategorijama. Kroničnom boli smatrane su sve dijagnoze MKB-a pod C00-D48 (neoplazme) i palijativna skrb (Z51.5).

Lijekovi koji se analiziraju su morfin i tramadol. Terapijske indikacije morfina su simptomatsko uklanjanje jake boli, uključujući bol kod akutnog infarkta miokarda, uklanjanje dispneje prilikom zatajenja lijevog srca i edema pluća i preanestetička medikacija. Terapijska indikacija tramadola je liječenje srednje jake do jake boli (frakture, opekline, traume, postoperativna bol i dr.).

Za statistički dio diplomskog rada korištene su dijagnoze kod kojih se primjenjivala terapija opioidnim analgeticima odnosno sve dijagnoze liječene morfijem i tramalom. Dijagnoze su podijeljene na akutnu i kroničnu bol. Kod akutne boli stavljen su podkategorije: trauma i ostali (uzroci akutne boli). Traumom su se smatrale sve dijagnoze u MKB-u od S00 do T98. Ostali uzroci akutne boli su dijagnoze

M00-M99 (bolesti mišićno koštanog sustava i vezivnog tkiva), R00-R99 (simptomi, znakovi i abnormalni klinički i laboratorijski nalazi, neklasificirani drugdje), I00-I99 (bolesti cirkulacijskog (krvožilnog sustava), K00-K93 (bolesti probavnog sustava), N00-N99 (bolesti genitalno-urinarnog sustava) te sporadične dijagnoze u ostalim kategorijama. Kod kronične boli podkategorije su onkološke dijagnoze C00-D48 (neoplazme) i palijativna skrb (Z51.5).

### **3.2. Sustav istraživanja (e-Hitna)**

E-Hitna je integralni informacijsko-telekomunikacijski sustav Zavoda za hitnu medicinu proizvođača tvrtke "Storm informatika". E-Hitna prije svega omogućuje medicinskim djelatnicima koji se njome koriste kontrolu i pregled nad obavljenim radom i isto tako omogućuje planiranje budućeg rada. Bolesnicima omogućava "zlatni sat" odnosno svjetski standard gdje vrijeme od dojava do dolaska bolesnika u hitni bolnički prijam, ne smije trajati duže od jednoga sata. Upravi pruža bolje mogućnosti nadziranja i praćenja svih poslovnih procesa koji se odvijaju u hitnoj medicinskoj službi [16, 17, 18].

Nalaz hitnog slučaja u sustavu e-hitne ekvivalentan je obrascu medicinske dokumentacije bolesnika. Sadrži sve provedene postupke medicinske sestre/ tehničara. Nalaz sadrži osnovne podatke o pacijentu (ime, prezime, datum rođenja, adresa, MBO i OIB), stupanj hitnosti po dolasku (crvena, žuta i zelena kategorizacija), način plaćanja (zdravstveno osiguranje) te izabranog liječnika. Dalje se u nalazu nalazi prostor za ispunjavanje vitalnih parametara, podaci o traumama ukoliko one postoje, postupcima zbrinjavanja trauma i imobilizacijama ukoliko su iste primijenjene. Kod polja 'KM' unosi se broj prijeđenih kilometara, odnosno prijeđeni kilometri zapisani na putnome nalogu. Dalje se u nalazu označuje neurološko stanje svijesti, izgled zjenica te njihova reakcija na svjetlost, opis kože, prisutnost boli u 3 intenziteta i prisutnosti u dva vremena, pri prvom i drugom pregledu. EKG (elektrokardiogram) se upisuje u za to predviđeno polje u kojem postoje prethodno predložene najčešće patologije radi bržeg upisa statusa EKG-a te polje za prvo i drugo mjerenje tijekom prijevoza ukoliko postoji potreba ili mogućnost progresije stanja. Polje 'Ostala

stanja/nalazi/primjedbe' tekstualno se ispunjavaju. *Glasgow coma score* (GKS) polja prvog i drugog pregleda se uvijek ispunjavaju te *revised trauma score* (RTS) polja koja se ispunjavaju kada se radi o politraumi i traumi, odnosno po međunarodnoj klasifikaciji bolesti (MKB) šifriranim dijagnozama S00-S99 te T00-T14. Oboje se također ispunjavaju pri prvom i drugom pregledu. Kod polja 'lijekovi' unosi se aplicirana terapija, odabire se ime lijeka, količina primijenjenog lijeka te vrijeme i način primjene. Polje 'Dijagnoza' se odnosi na jednu ili više dijagnoza iz MKB skupine. Ukoliko se odabere više dijagnoza jedna se odabire kao glavna. Ukoliko se radi o pacijentu s traumom potrebno odabrati jednu dijagnozu od S00-S99 kao glavnu te uz nju naznačiti način na koji je nastala trauma W00-W99, V00-V99, Y00-Y36.9 ili neke od X00-X99. Ukoliko je riječ o politraumi odnosno ukoliko su zahvaćena 2 ili više dijelova tijela odabiru se sve potrebne dijagnoze od S00-S99, uzrok politraume W00-W99, V00-V99, Y00-Y99 ili X00-X99 te se odabire kao glavna jedna od T00-T14 kao glavna dijagnoza kako bi se ona prikazala različita od obične traume. Sve postupke koji su bili pruženi tokom intervencije upisuju se u polje 'Postupak/usluga'. Za odabir recepata u polje 'Recepti' odabire se željeni lijek. Još se ispunjavaju polja NACA ukoliko se poznaju kriteriji za ispunjavanje, transportni položaj koji se koristio u transportu pacijenta te polje ukoliko pacijent odbije opskrbu, prijevoz ili pregled. Na kraju se odabire cilj intervencije. Nalaz pacijenta pregledanog u ambulanti razlikuje se od intervencijskog nalaza jer se kod njega odabire stupanj hitnosti te kod njega ne postoji polje KM (slika 3.1, 3.2, 3.3) [17].

Slika 3.1. e-Hitna, nalaz hitnog slučaja  
[Izvor: <http://rinels.hr/ehitna.php>]

Slika 3.2. e-Hitna, nalaz hitnog slučaja  
[Izvor: <http://rinels.hr/ehitna.php>]

eHitna - ZAVOD ZA HITNU MEDICINU

Nalaz: hitnog slučaja

KONTROLNA PLOČA Fakt

Intervencije (0) Ambulanta (7) Greš

Prihvata podataka Novi

Parametri za pretraživanje

Vrijeme od 22.09.2020 07:27 Vrijeme do 22.09.2020 07:27

Popis intervencija (0)

Rbr.

Nalazi u odabranoj intervenciji

Protokol	MAČKO
19120	

5  ORIJENTIRAN  5 4  >89  4

4  KONFUZAN  4 3  76-89  3

3  NESU. RIJEČI  3 2  50-75  2

2  NERAZVUCI  2 1  1-49  1

1  BEZ ODGOV.  1 0  0  0

**MOTORNI ODGOVOR**

6  SLUŠA ZAPOV.  6

5  LOKALIZIRA BOL  5

4  POVLAČENJE  4

3  FLEKSIJA  3

2  EKSTENZIJA  2

1  BEZ ODGOV.  1

**GKS**

4  13-15  4

3  9-12  3

2  6-8  2

1  4-5  1

0  3  0

GKS  Ukup.

Koristilo se plovilo

**NACA (1-7)**

0

**TRANSPORTNI POLOŽAJ**

**ODBIJANJE**

Odbio opskrbu  Odbio prijevoz  Odbio pregled

**CILJ INTERVENCIJE**

Zdr. ustanova  Kući  Predaja timu  Bez prijevoza

San. prijevoz  Ostalo  San. prijevoz nije realiziran

**EKIPA**

LJEČNIK  MED. TEHNIČAR

VOZAČ  VOZILO

**LJEKOVIT**

Naziv	Pakovanje	Primjena	Količina	Doza	Rashod	Izbrisi

**DG**

MKB	Dijagnoza	Dodavno	Glavna

**Postupci / usluge**

Šifra	Naziv	Količina	HZZO

**Recepti**

Recept	Vrsta recepta	Ispis recepta	Izbrisi

**Uputnice**

Upućuje se	Traži se	Ispis uputnice	Izbrisi

Napomena

Upute	Kilometri
	0,00

Ispostava: 18 - Sveti Ivan Zelina

v5.0.0.525 - Rinels © 2010-2020

Slika 3.3. e-Hitna, nalaz hitnog slučaja

[Izvor: <http://rinels.hr/ehitna.php>]

## 4. MKB klasifikacija bolesti

Počeci Međunarodne klasifikacije bolesti (MKB) sežu sve do Engleske u 16. stoljeću. U Londonu su se tada zapisivali uzroci smrti, što su najčešće u to doba bili skorbut, guba te kuga. Florence Nightingale se, nakon povratka iz Krimskog rata, zalagala za potrebu sustavnog prikupljanja podataka, statistici o uzrocima bolesti i smrti. Francuski statističar Jacques Bertillon je u to doba uveo Bertillonovu klasifikaciju uzroka smrti koju je usvojilo nekoliko zemalja. Tek u 40-tim godinama prošlog stoljeća SZO je preuzela Bertillonov sustav te ga proširila na statistiku o uzrocima ozljeda i bolesti, što je bila ujedno prva verzija danas poznate MKB, odnosno klasifikacija ozljeda i uzroka smrti [19].

U Hrvatskoj su danas svi zdravstveni djelatnici upoznati te se koriste MKB. Ona na jednostavan i logičan način omogućuje jednostavnije traženje liječničke pomoći i dijagnoza.

Međunarodna klasifikacija bolesti i srodnih zdravstvenih problema (engl. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*, skraćeno ICD) možemo definirati kao zaokružen sustav kategorija i podkategorija koje se pridodaju određenim bolestima po točno utvrđenim kriterijima. Postoji više načina klasifikacije bolesti, no važno je da ono što odabiremo služi svrsi za koju će se prikupljeni podatci koristiti. MKB obuhvaća cjelokupni spektar različitih bolesti i stanja, a da ujedno taj broj kategorija ne postane preširok [20].

Deseta revizija MKB-a dobila je svoj službeni oblik 1893.godine pod nazivom "Bertillonova klasifikacija ili međunarodni popis uzroka smrti". Objavila ju je Svjetska zdravstvene organizacije (SZO) 1992. godine. Pojmovi koji su njome bili definirani polako su se širili i izvan okvira bolesti i ozljeda. Iako izmijenjena svejedno je zadržana poznata i dan danas kratica MKB. Bolesti i srodna stanja podijeljeni su i organizirani na najprikladniji i najjednostavniji način za korištenje kako kod općih epidemioloških potrebe tako i kod procjene zdravstvene zaštite. Hrvatski zavod za javno zdravstvo (HZZJZ) preveo je i u suradnji s Medicinskom nakladom objavio 10. reviziju 1994. godine. 10-ta revizija se službeno se primjenjuje od 1995. godine. Kroz

vrijeme, s novim spoznajama, i napretkom dijagnostičkih postupaka došlo je do mijenjanja MKB-a stoga su se dijagnoze kroz vrijeme drugačije razvrstavale [20].

Trenutno se sastavlja *International classification of diseases* (ICD-11), odnosno jedanaesta revizija Međunarodne klasifikacije bolesti. Na kraju će zamijeniti ICD-10 kao globalni standard za kodiranje zdravstvenih podataka i uzroka smrti. ICD-11 razvija i redovno ažurira Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) [19].

Šifre MKB-10 su alfanumeričke četveroznamenkaste oznake gdje je prvo polje slovo a ostala 3 polja su brojana dok je ono zadnje odvojeno točkom.

Sva medicinska stanja, bolesti i postupci su prvo podijeljeni na 21 kategoriju uglavnom prema etiologiji (zarazne bolesti, zloćudne novotvorine, ozljede i sl.) te anatomiji (bolesti dišnog sustava, probavnog,...). One se dalje dijele prema specifičnim stanjima i dijagnozama (slika 4.1). [21].



<b>Code</b>	<b>ICD-10Code</b>	<b>Disease classification</b>
I	A00-B99	Certain infectious and parasitic diseases
II	C00-D48	Neoplasms
III	D50-D89	Diseases of the blood and blood-forming organs and certain disorders involving the immune mechanism
IV	E00-E90	Endocrine, nutritional and metabolic diseases
V	F00-F99	Mental and behavioral disorders
VI	G00-G99	Diseases of the nervous system
VII	H00-H59	Diseases of the eye and adnexa
VIII	H60-H95	Diseases of the ear and mastoid process
IX	I00-I99	Diseases of the circulatory system
X	J00-J99	Diseases of the respiratory system
XI	K00-K93	Diseases of the digestive system
XII	L00-L99	Diseases of the skin and subcutaneous tissue
XIII	M00-M99	Diseases of the musculoskeletal system and connective tissue
XIV	N00-N99	Diseases of the genitourinary system
XV	O00-O99	Pregnancy, childbirth and the puerperium
XVI	P00-P96	Certain conditions originating in the perinatal period
XVII	Q00-Q99	Congenital malformations, deformations, and chromosomal abnormalities
XVIII	R00-R99	Symptoms, signs and abnormal clinical and laboratory findings, not elsewhere classified

*Slika 4.1. MKB-10 šifra i klasifikacija bolesti*

[Izvor: [https://www.researchgate.net/figure/ICD-10-disease-classification-and-corresponding-code\\_tbl1\\_336060073](https://www.researchgate.net/figure/ICD-10-disease-classification-and-corresponding-code_tbl1_336060073)]

## 5. ATK klasifikacija lijekova

ATK sustav je informacija za liječnike o klasifikaciji lijekova. ATK sustav klasifikacije lijekova je izrađen od Svjetske zdravstvene organizacije (SZO). Obnavlja se svake godine. Klasifikacija razvrstava lijekove u 14 skupina prema anatomskim skupinama na koje djeluje grupa lijekova [23, 24].

Razine ATK sustava:

1. razina - glavna anatomska skupina (14 skupina) [24, 25]:

- A - pripravci koji djeluju na probavni sustav i metabolizam
- B - pripravci s učinkom na krv i krvotvorne organe
- C - pripravci s učinkom na kardiovaskularni sustav
- D - pripravci s učinkom na kožu - dermatici
- G - pripravci s učinkom na urogenitalni sustav i spolni hormoni
- H - sustavni hormonski pripravci, izuzev spolnih hormona
- J - pripravci za liječenje sustavnih infekcija
- L - pripravci za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori
- M - pripravci s učinkom na koštano-mišićni sustav
- N - pripravci s učinkom na živčani sustav
- P - pripravci za liječenje infekcija uzrokovanih parazitima
- R - pripravci s učinkom na respiratorni sustav
- S - pripravci s učinkom na osjetila
- V – različito

2. razina - glavna terapijska skupina (2 broja)

3. razina - terapijska podskupina (određuje pobliže farmakološko-terapijsku podgrupu)

4. razina - kemijsko-terapijska podskupina (farmakološko-kemijska podgrupa)

5. razina - INN (internacionalni nezaštićeni naziv) (2 broja koja označavaju kemijsku substancu)

- Morfinklorid Alkaloid 20 mg/ml ,4mg/mlotopina za injekciju/infuziju  
- N02AA01

Morfin je lijek koji djeluje na živčani sustav (N), analgetik (02), narkotik (A), prirodni alkaloid opija (A), Morfin-klorid (01)

- Tramadol 100 mg/2 ml (50 mg/ml) otopina za injekciju/infuziju -  
N02AX02

Tramadol je lijek koji djeluje na živčani sustav (N), analgetik (02), narkotik (A), spada pod ostale opioide (X), Tramadol (02) [26].

## 6. Bol

Svjetsko udruženje (IASP) osnovano 1973. g. U SAD-u je izdalo službenu definiciju za bol s osnovnim ciljem promicanja boli kao entiteta, odnosno bolesti. Naglašavajući nužnost pravilnog odnosno pravovremenog pristupa njenom liječenju. Preporuke koje je izdalo IASP prihvatila je većina europskih zemalja. 1995. godine osnovano je Europsko udruženje (EFIC), koje intenzivno promovira razvijanje i unaprjeđenje medicine boli kao nove grane u medicini [5].

Bitno je napomenuti da postoje razlike kod patofiziologije bola i drugih osjeta. Kod drugih osjeta postoji određena prilagodba receptora koje kod boli nema. Vrijeme od kada se pojavi podražaj do trenutka pojave svjesnog osjeta boli puno je duže nego li kod drugih osjeta. Samim time bol izaziva različite fiziološke reakcije nekarakteristične drugim osjetima kao odgovor na nastanak boli. Vrlo jaka bol može uzrokovat hipertenziju, proširenje zjenica, pojačano znojenje, povećanje frekvencije disanja i razne druge fiziološke promjene kod čovjeka. Zanimljivo je da za vid, sluh i ostale osjete postoje točno lokalizirani centri u kori mozga, dok za bol ono ne postoji [27].

### 6.1. Mehanizam (prijenos boli)

Nocicepcijom nazivamo redosljed događaja od nadraživanja perifernih živčanih niti koje provode bol i provođenja boli u središnjem živčanom sustavu do moždane kore koja dovodi do svjesnog osjećaja i lokalizacije boli (slika 6.1.1.).

Nocicepciju dijelimo u četiri faze:

- TRANSDUKCIJA (pretvorba) – sposobnost nociceptora da bolne podražaje (mehaničke, termičke ili kemijske) pretvori u živčanu aktivnost. Algogene tvari su spojevi koje nastaju ili se oslobađaju tijekom oštećenja tkiva u blizini nociceptora. Uzrokuju njihovo izravno aktiviranje ili im snižavaju prag podražljivosti.

- TRANSMISIJA (prijenos) – provođenje živčanog impulsa A-delta mijeliziranim vlaknima i C nemijeliziranim vlaknima do drugoga transdukcijskog

neurona u kralježničkoj moždini i prijenos podražaja ascendentno prema subkortikalnim centrima do trećeg reda kortikalnih centra

□ MODULACIJA (obrada) – obrada i pretvorba informacija o boli na periferiji. Modulacijom podražaj boli može postat na periferiji jači, centralno slabiji ili descendentnom inhibicijom oslabljen. Najznačajnija se modulacije bolnog podražaja odvija u stražnjem rogu kralježničke moždine. Tamo se odvijaju kompleksni procesi centralne senzitivacije, te descendentne inhibicije. Descendentna inhibicija se odvija putem beta-endorfina, dinorfina, leukotriena, noradrenalina i serotonina. Prilikom modulacije bolnog podražaja može doći do patoloških promjena koje mogu uzrokovati dezinhibiciju, strukturnu reorganizaciju, hiperalgeziju i alodinije.

□ PERCEPCIJA (doživljavanje boli) – faza gdje dolazi do projekcije živčanih putova za prijenos boli u moždanu koru odgovorne su za svijest o kvaliteti, lokalizaciji i intenzitetu boli. Bolni se podražaji dalje analiziraju u somatosenzornom dijelu moždane kore. dolazi do svjesnog doživljavanja boli [4, 7, 8].

Nociceptori su tvorbe koje svojom plazmatskom opnom imaju mogućnost prepoznavanja i reagiranja na razne štetne podražaje iz okoline te omogućuju da stanica osjeti i prilagodi se okolini. Oni reagiraju na jake podražaje na samoj površini tkiva ili u dubljim dijelovima koji potencijalno mogu uzrokovat oštećenje tkiva. Imaju nizak prag podražljivosti kod oštećenja tkiva uz minimalnu prilagodljivost dok je kod ostalih podražaja prag podražljivosti visok. Nociceptori nisu prisutni u svim dijelovima tijela, primjerice parenhimnim organima, stoga se bol u tim dijelovima tijela odražava u udaljenom mjestu te tada govorimo o prenesenoj boli [29, 31].

Visceralna bol je posljedica ozljede unutarnjih organa koje su inervirane od simpatičkog živčanog sustava. Manifestacija tih podražaja očituje kao ishemija, kemijska stimulacija, distenzija, kontrakcija, torzija i drugi. Kontinuirana visceralna bol naziva se još i boli organa. Ona se može biti opisana kao površna ili duboka te se teško lokalizira. U većini slučajeva je iradirajuća te je specifično za nju da je znatno udaljena od samog izvora bolnog podražaja, a zovemo ju prenesena bol. Prenesena bol se pojavljuje na udaljenom dijelu tijela koja nije zahvaćena oštećenjem. Javlja se zbog bolesti simpatički inerviranih viscelarnih struktura [28].

Somatska bol, odnosno bolni podražaj izazivaju nociceptivni podražaji. Slobodni živčani završeci koje ti podražaji inerviraju nazivaju se nociceptorima. Kod nastanka bolnog osjeta sudjeluju različiti nespecifični receptori za hladnoću, vibracije, tlak i ostali čiji podražaju mogu uzrokovati stvaranje osjeta boli. Postoje tri skupine nociceptora: mehanosenzitivni nociceptori, oni reagiraju na vrlo jaku mehaničku stimulaciju, kemosenzitivni nociceptori koji su osjetljivi na razne kemijske tvari, te receptori koji reagiraju na vrlo jake podražaje hladno-toplo, odnosno termosenzitivni nociceptori [31].

Somatska, nonciceptivna bol je kontinuirana, dobro se lokalizira, rjeđe je iradirajuća. Javlja se povremeno u mahovima, a to je uzrokovano jakom aktivnošću lokomotornog sustava odnosno mišićnim spazmima.

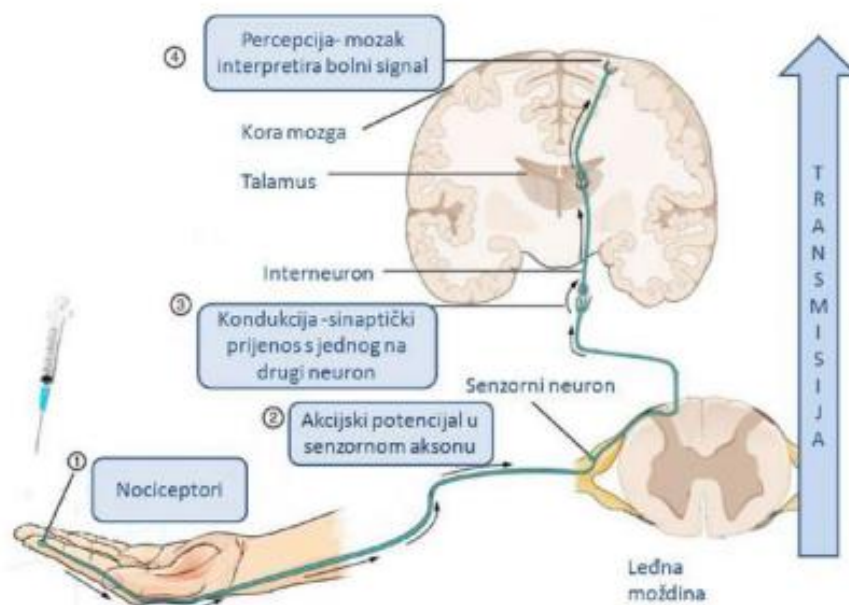
Periferni živci sadrže primarna osjetna vlakna. Oni prenose osjetne informacije iz periferije u kralježničku moždinu. Upravo su ta vlakna ona koja inerviraju kožu, kosti te sve unutarnje organe. Ne postoje vlakna koja prenose samo bol, ali specijalizirani periferni osjetilni neuroni, odnosno nociceptori su upravo oni koji odgovaraju na jake podražaje koji se prenose različitim vlaknima, različitom brzinom u kralježničku moždinu u obliku niza električnih signala duž vlakana smještenih u točno određenim kranijalnim živcima. Prilikom kompresije živca blokiraju se debela vlakna i bezbolni podražaji. Na taj način lokalni anestetici prvo blokiraju tanka vlakna i osjet boli [29, 31].

Intermitentna visceralna bol definira se kao povremena bol s prekidima. Vrlo je jakog intenziteta i najčešće joj je uzrok intestinalna opstipacija te urogenitalni spazmi.

Neuropatska bol kao uzrok ima oštećenje perifernih živčanih struktura. Dublja oštećenja dovode do promjena na neurofiziološkim i biokemijskim karakteristikama živčanog tkiva. Tako dolazi do raznih neuroplastičnih promjena koje znatno utječu na sam mehanizam stvaranja, prijenosa i karaktera boli. Nemoguće je predvidjeti percepciju i detekciju bolnog podražaja. Nerijetko dolazi do hiperalgezije i alodinije. Osnovne karakteristike neuropatske boli su kontinuitet boli uz paroksizme te jačina intenziteta.

Psihogena bol je vrsta boli kod koje nema fizičke osnove, nego psihoaktivni status pacijenta somatski uzrokuje simptome fizičke boli. Također, psihološki čimbenici, točnije nečiji psihički status, može u velikoj mjeri utjecati na postojeću fizičku bol [28].

Kemijski posrednici imaju pobuđujuće i kočeće učinke. Ukoliko oni imaju izravan učinak tada se radi o aktualnim neurotransmitorima odnosno noradrenalin i acetilkolin i dopamin. Veću skupinu čine prilagođivači transmitterske djelatnosti u koje se ubrajaju glutamat, histamin, aspartat, serotonin i drugi. Glutamat i aspartat su najvažniji ekscitirajući transmiteri. Možemo ih pronaći u tijelima i vlaknima živčanih stanica, kralježnične moždine i mozga. P-tvar je polipeptid s 11 aminokiselina u lancu i sintetizira se po cijelom tijelu a najviše zastupljena je u mozgu i kralježničnoj moždini. Uzrokuje vazodilataciju i kontrakcije glatkih mišića [29, 31].



Slika 6.1.1. Bolni prijenos

[Izvor: <http://ketamineinstitute.com/wp-content/uploads/2015/09/Sensory-Pathway-One.png>]

## **6.2. Akutna bol**

Akutna bol ima prvenstveno zaštitnu ulogu. Ona se pojavljuje naglo i traje u prosjeku nekoliko sati pa čak do nekoliko dana. Specifično je za nju da je pacijent teško podnosi, jednostavno se lokalizira, te je opisuju kao osjećaj pečenja ili rezanja. Akutnu bol prate pojačana aktivnost autonomnoga živčanog sustava (simpatikusa) te znaci distresa. Simptom je bolesti koju je jednostavno otkriti tijekom dijagnostike, kao što je zubobolja, infarkt itd., čime postaje jednostavna za tretiranje. Neliječena ili neuspješno liječena akutna bol pretvara se u kroničnu bol, koja tada postaje zasebna bolest [28].

## **6.3. Kronična bol**

Kronična bol razvija se postupno i traje mjesecima i godinama (>3 mjeseca u epizodama), obično nakon prolaska akutne ozljede tkiva ili je vezana uz oštećenje koje ne može zacijeliti. Karakterizirana je tupim osjećajem ili kao pritisak. Teško se može lokalizirati, širi se difuzno na okolinu i teško ju je liječiti. Kod kronične boli ne postoji simpatička aktivnosti. Kronični bolni podražaj senzibilizira i preoblikuje živčani sustav sve od perifernih receptora pa sve do kore mozga. Tokom te senzibilizacije razna bolna stanja koja bi inače bila blaga, slučaju kronične boli se percipiraju kao vrlo jaka. U kroničnu bol spadaju kronične bolesti kao što su karcinomi, artritis, dijabetes i razne ozljede koje uzrokuju trajno oštećena mišića, kostiju i vezivnog tkiva, a tu ubrajamo hernijaciju diska, reumatoidni artritis, oštećenje ligamenata i druge. Također, razni psihološki faktori mogu utjecati na doživljavanje intenziteta boli. Kod određenih kroničnih boli precipitirajući faktor je moguće prepoznati dok je kod pojedinih stanja precipitirajući faktor nepoznat. Liječenje se sastoji od farmakoterapije i psiholoških metoda [28, 32].

Maligna bol smatra se jednim oblikom kronične boli koja se manifestira u terminalnoj fazi teške bolesti (maligni tumori, imunodeficijencija, bolesti motornog neurona i drugi). Ona je uglavnom prvi simptom, a ujedno i razlog zbog kojeg se pacijenta upućuje ili on sam zatraži liječničku pomoć [28].



Kod velikog broja pacijenata, psihički procesi su usko povezani s kroničnom boli, a u nekim slučajevima su i glavni faktor što je primjerice slučaj kod karcinomske boli. Psihološki faktori kod tih pacijenata predstavljaju određenu ulogu. Bolesnici često moraju opravdavati i dokazivati da svoju bolest kako bi stekli pravo na zdravstvenu njegu, sufinanciranje troškova osiguranja ili opravdati odsustvo s posla. Time mogu nesvjesno utjecati na vlastiti doživljaj boli i tako je povećati. Razlikuje od simuliranja kod kojeg se svjesno preuveličavaju simptomi zbog nekog drugog probitka (bolovanje, invalidnina). Određeni vanjski faktori (npr. članovi obitelji, prijatelji) mogu utjecati na ponašanje osobe koje dalje pojačava kroničnu bol [32].

S vremenom se osoba prilagodi na život s boli. Problem nastaje ukoliko se uzrok ne može dovoljno držati pod kontrolom odnosno liječiti. Zbog neliječene boli, bol prelazi u kroničnu bol, odnosno bolest. Liječenje kronične boli je dugotrajni proces te stvara veliki socioekonomski problem. Jasn u granicu akutne i kronične boli ne možemo točno odrediti [28].

#### **6.4. Procjena boli**

Uz poznavanje farmakologije i analgetskih metoda kvalitetna procjena i liječenje boli ovisit će najviše o detaljnoj evaluaciji bolesnika koja uključuje anamnezu boli, fizikalni pregled te plan kontrole boli. Edukacija bolesnika i mjerenje odnosno procjena intenziteta boli glavni su dio u procesu uspješnog liječenja [34].

Prvi korak prema uspješnom liječenju boli je procjena intenziteta boli kod osobe. Kako bi liječenje bilo kvalitetno i učinkovito potrebno je da se svakom bolesniku individualno pristupa u procjeni i liječenju boli te da se provede objektivna procjena svih čimbenika vezanih uz sam bolni podražaj i događaj.

Najviše podataka o boli saznajemo kroz razgovor s osobom. Tu možemo prikupiti informacije o tome kako je bol započela, na kojem se mjestu osjeća odnosno locira, kuda se širi, koliko traje i slično. Također možemo koristiti razne standardizirane alate za procjenu boli, koji su primjereni dobi i kognitivnim sposobnostima pacijenta. U medicini, liječnici se služe alatima u obliku raznih

multidimenzionalnih upitnika te jednodimenzionalnih skala kako bi najtočnije moguće procijenili bol pacijenata [35].

Najpoznatije jednodimenzionalne skale za procjenu boli su:

- a) Skala izraza lica- skala se sastoji od slike lica s osmijehom pa sve do slike lica sa suzama (slika 6.4.1). Najpogodnija je kod djece, starije populacije i osoba s ograničenom komunikacijom.
- b) Verbalna skala (VRS –*verbal rating scale*) sastoji od 5 točaka: bez boli - blaga bol - umjerena bol - jaka bol - veoma jaka bol. Bolesnika ispitujemo kakva je njegova subjektivna procjena boli, nakon čega ju on određuje na skali.
- c) Numerička skala (NRS –*numerical rating scale*) (slika 6.4.2.) je skala od 0-5 ili od 0-10. Nula predstavlja da pacijent ne osjeća bol, a 5 ili 10 kao izrazito jaka bol koju pacijent osjeća.
- d) Vizualna analogna skala (VAS –*visual analogue scale*). ( slika 6.4.3.) Kod nje se prilikom procjene intenziteta boli mora biti prvo u mirovanju, zatim pokretu bolesnika te pri kašljanju i dubokom disanju [34].

Najčešće i najšire primjenjivane skale za procjenu jačine boli kod odraslih su upravo numerička skala (NRS) i vizualna analogna skala (VAS). VAS se često bilježi kao 5. vitalni znak kod praćenja kliničkog stanja bolesnika. VAS je glavni indikator kvalitete liječenja akutne boli. VAS koji je veći od 3 upućuje na potrebu primjene analgetika, tj. lijekova protiv bolova kako bi se bol ublažila. Ta procjena nam služi kako bi mogli odrediti intenzitet novonastale boli i sukladno time ordinirati odgovarajuće analgetike [34, 35].

*The Functional Activity Scale score* (FAS score). FAS score opisuje tri nivoa fizičke aktivnosti kod pacijenta i jednostavna je za primjenu uz sam krevet. Parametri koji se moraju nadzirati kod primjene raznih analgetika i adjuvantnih lijekova kod liječenja akutne boli su: frekvencija disanja, nadzor sistoličkog tlaka, praćenje oksigenacije odnosno pulsna oksimetrija i moguća pojave iznenadnog nemira, mučnine i povraćanja, grčeva. Kada primjenjujemo opioide potrebno je redovito provođenje bodovne ocjenu sedacije, a kada je riječ o primjeni epiduralne analgezije tada radimo procjenu motorike, senzibiliteta, pojave urinarne retencije i inkontinencije stolice u određenim razmacima. Procjena intenziteta boli u određenim vremenskim

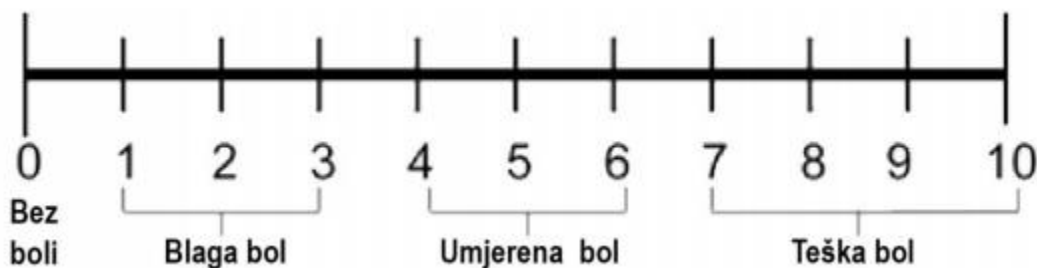
razmacima služi kako bi učinkovitije liječili akutnu bol. Dokazana je dobro podudaranje rezultata VAS i NRS skale kod procjene jačine boli [34].

Korištenjem raznih jednodimenzionalnih skala za bol, svaki bolesnik može slikom, određenim brojem, bojom ili opisom od točke koja predstavlja stanje bez boli pa sve do točke najgore moguće boli, točno locirati mjesto koje se podudara jačinom njegove boli. Procjena boli se mora ponavljati u određenim vremenskim intervalima kako bi mogli dobiti evaluaciju odnosno povratnu informaciju o učinkovitosti terapije te ukoliko je to potrebno, terapiju korigirati [35].



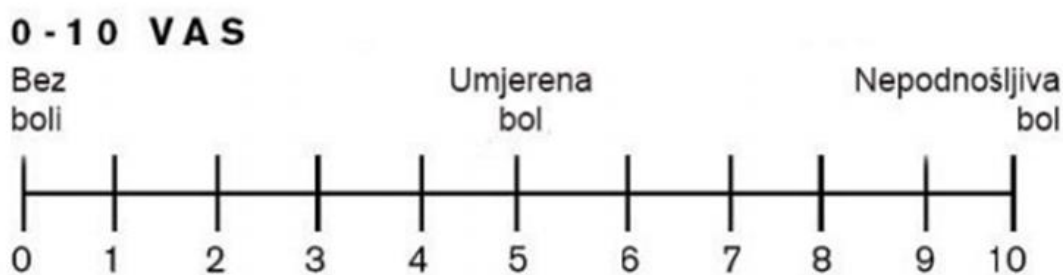
Slika 6.4.1. Wong-Baker Faces skala boli

[Izvor: Wong DL, Baker CM (2001) Smiling faces as anchor for pain intensity scales]



Slika 6.4.2. Numerička skala za procjenu boli

[izvor: Childs JD, Piva SR, Fritz JM (2005) Responsiveness of the numeric]



Slika 6.4.3. VAS Vizualno-analogni skala boli

[Izvor: Huskisson (1974) Huskisson EC (1974) Measurement of pain]

Najčešće korištena multidimenzionalna ljestvica za procjenu boli je *Mc Gill Pain Questionnaire* i kratki upitnik o boli (*Brief Pain Inventory*). Oba upitnika su sastavljena od nekoliko pitanja koja, osim same anamneze o boli, procjenjuju i sveukupnu kvalitetu pacijentova života [28].

## 7. Liječenje boli

Načini liječenja boli su raznovrsni. Glavna podjela je na farmakološko liječenje (odnosno primjena lijekova protiv bolova) i na nefarmakološko liječenje (kirurški načini, specifična onkološka liječenja, psihosocijalna potpora i metode). Prema invazivnosti liječenje boli može biti neinvazivno, minimalno invazivno ili invazivno. Prve preporuke kod liječenja maligne boli izdala je SZO 1986., a osnovu tih preporuka predstavljala je tzv. "trostupanjska ljestvica". Ona se i dan danas koristi kod liječenja kako maligne tako i nemaligne boli s razlikom da je proširena u obliku "četverostupanjske ljestvice" [35].

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSPUL) i opioidni agonisti su dvije osnovne vrste lijekova koje se koriste u liječenju boli [36].

Lijekovi protiv bolova bi se trebali uzimati u optimalnoj dozi koju liječnik propiše, u određenom vremenskom intervalu te ukoliko je to moguće oralnim putem, a ukoliko to nije moguće tada bi se lijekovi za bol trebali primjenjivati transdermalnim flasterima, kao čepići rektalno, a uz prisustvo medicinskog osoblja i u bolničkim uvjetima subkutano, intramuskularno i intravenozno [35].

Opioidni i neopioidni analgetici predstavljaju prvu liniju izbora za liječenje boli. Antidepresivi, antikonvulzivi i drugi lijekovi koji djeluju na SŽS koriste se uglavnom za liječenje kronične i neuropatske boli. Određen broj ljudi pozitivno reagira na stimulaciju živaca, parenteralnu terapiju i parcijalnu blokadu živaca. Različiti načini kognitivnih načina liječenja boli kao što su razne tehnike relaksacije, hipnoza, biofeedback ili bihevioralne terapije uvelike mogu utjecati na stanje bolesnika te mu pomoći promijeniti emocionalno stanje i prihvaćati bolno stanje [39].

Kod četverostupanjske ljestvice, prva stepenica opisuje slabu do umjerenu bol koja se uspješno liječi pomoću neopioidnih analgetika. Tu ubrajamo acetilsalicilnu kiselinu (ASK) koja je ujedno i najjeftiniji lijek sa svojstvom produženog antiagregacijskog učinka. Dalje slijede paracetamol, nesteroidni antireumatici, COX-2-inhibitori i metamizol. Ukoliko je to potrebno kombiniraju se s nekim od adjuvantnih analgetika (triciklički antidepresivi, antikonvulzivi, neuroleptici, kortikosteroidi,

miorelaksans). Od navedenih se lijekova jedino ketorolak može biti parenteralno primjenjivan, ostali se svi primjenjuju oralnim putem. Navedeni ne uzrokuju stvaranje fizičke ovisnosti i tolerancije. Kako bi učinkovitost analgetika bila maksimalna nužno je individualno procijeniti dozu i uzeti lijek u točno određenim vremenskim intervalima. Bol je potrebno stalno ponovno procjenjivati kako bi procijenili učinkovitosti analgetske terapije i korigirali istu ukoliko je to potrebno.

Kod druge stepenice koja predstavlja bol srednje jakog intenziteta, preporučuju se blagi opioidni analgetici kao što su primjerice tramadol, kodein, kombinirani tramadol s paracetamolom. Po potrebi kombiniraju se s neopiodnim analgeticima i adjuvantnim lijekovima.

Treća stepenica predstavlja bol jakog intenziteta. Terapija kod jake boli su jaki opioidni analgetici, primjerice morfin, buprenorfin, fentanil, oksikodon, hidromorfon, L-metadon, a po potrebi kombiniraju se s neopiodnim analgeticima i adjuvantnim analgeticima.

Četvrta stepenica predstavlja kroničnu bol jakog intenziteta gdje liječenje uključuje kombiniranje svih navedenih grupa lijekova s razlikom na način primjene. Koriste se minimalno invazivne ili invazivne intervencije kao što su epiduralna primjena steroida, blokade perifernih živaca, blokada simpatičkih ganglija, stimulacija kralješničke moždine i kirurška operacija.

Kod liječenja boli bitno je započet s lijekovima slabijeg djelovanja te zatim prema procjeni postepeno sukladno procjeni uvoditi jače lijekove [35].

U slučaju naglo nastalih jakih bolova 2005. godine uveden je pojam "analgetski lift". Kod analgetskog lifta se kod pojave izrazito jakih bolova preskače druga stepenica i odmah se primjenjuje jak analgetik [35, 39].

Multimodalna analgezija (uravnotežena analgezija) je kombinacija dva ili više analgetika pri čemu svaki od njih svoj analgetski učinak postiže drugačijim mehanizmom djelovanja. Na taj način se postiže sinergizam odnosno pojačava se analgetski učinak a da se pritom ne povećava učestalost nuspojava koje bi se pojavile povećanjem doze jednog lijeka. Od svakog lijeka primjenjuje manja doza kako bi se bol što bolje "pokrila" [35, 40].

Najčešće se primjenjuju: lokalni anestetici, opioidni analgetici, nesteroidni anti-inflamatorni lijekovi (NSAIL), antipiretici, lijekovi s centralnim djelovanjem i mnogi drugi. Svi zajedno omogućuju modifikaciju u brzini, jačini i trajanju analgetskog učinka. Hrvatsko društvo za liječenje boli (HDLB) 2010. godine sastavilo je radnu skupinu koja je izradila hrvatske smjernice kod liječenja akutne boli. Smjernice se temelje na Oxfordskom priručniku liječenja boli i ANZCA 2010 smjernicama (Australско – zelandске smjernice) i najnovijoj literaturi i studijama. Glavni zadatak smjernica je poboljšanje kvalitete liječenja, indicirati na nužnost racionalne uporabe lijekova, opreme, ljudskih i financijskih resursa i istovremeno smanjenje neodgovarajućih, nedokazanih i neracionalnih postupaka u praksi. (40)

Glavni i ključni cilj terapije boli jest potpuno ukloniti ili ublažavanje bol do prihvatljive razine, poboljšati psihofizičko stanje pacijenta, umanjiti mogućnost nastanka nuspojava i negativnih ishoda liječenja na minimum i time poboljšati osobi kvalitetu života [30].

## **7.1. Opioidni analgetici**

Opioidi su najjači poznati analgetici te se njihovo korištenje i zloupotrebljavanje veže još od antičkog doba. Najviše propisivaniji su lijekovi u svijetu. Unazad 25 godina možemo uočiti znatan porast u potrošnji opioidnih analgetika, a tome je razlog to što su se oni počeli primjenjivati ne samo za liječenje kronične karcinomske boli već i za liječenje akutne boli prouzročene različitim bolnim stanjima [15, 43].

Opioidi svoj učinak ostvaraju vežući se za opioidne receptore u mozgu, kralježničkoj moždini i perifernim tkivima. Centralna i periferna raspodjela opioidnih receptora je vrlo složena jer se podtipovi opioidnih receptora često podudaraju što dodatno komplicira interpretaciju farmakološkog učinka opioida. Opioid se može vezati za više različitih podtipova opioidnih receptora. Postoje tri vrste opioidnih receptora:  $\mu$ ,  $\kappa$  i  $\delta$ . Sva tri receptora imaju ulogu u medijaciji bola (slika 7.1.1.). Opioidni receptori spadaju u grupi receptora vezanih za G protein. Vezanjem za receptore opiodi inhibiraju aktivnost adenilat ciklaze i tako umanjuju koncentraciju cAMP. Na taj način reguliraju različite stanične procese. U suvremenoj kliničkoj

praksi se kao opioidni analgetici koriste samo agonisti  $\mu$  i  $\kappa$  receptota.  $\mu$  opioidni receptori predstavljaju mjesto djelovanja endogenih peptida: endomorfina-1 (Tyr-Pro-Trp-Phe-NH<sub>2</sub>), endomorfina-2 (Tyr-Pro-Phe-Phe-NH<sub>2</sub>) i  $\beta$ -endorfina. Od egzogenih spojeva za ovaj receptor se veže većina klinički značajnih opioida: morfin, derivati morfinana, benzomorfana, anilidopiperidini i derivati difenilheptana. Agonisti  $\mu$  receptora stvaraju analgeziju, respiratornu depresiju, euforiju, smanjuju motilitet crijeva i dovode do oslobađanja raznih hormona.

$\kappa$  opioidni receptori su, za razliku od  $\mu$  i  $\delta$  receptora koji vežu enkefaline (Tyr-Gly-GlyPhe; Leu/Met), specifični za peptide koji na položaju 6 sadrže aminokiselinu arginin odnosno specifično se vežu za dinorfine. Od egzogenih spojeva zanimljiva je činjenica da se za  $\kappa$  166 receptore veže salvinorin, aktivni spoj jedne vrste žalfije (*Salvia divinorum*). To je, za sada, prvi i jedini prirodni spoj koji ne sadrži N u strukturi a veže se za opioidne receptore. U odnosu na  $\mu$  agoniste,  $\kappa$  agonisti ne izazivaju respiratornu depresiju, konstipaciju i fizičku ovisnost. Smatralo se da će  $\kappa$  agonisti postati jaki analgetici koji nemaju neželjene efekte morfina. Međutim, klinička ispitivanja sa nekoliko selektivnih i potentnih  $\kappa$  agonista dokazala su neželjene efekte u SZS. Pretpostavlja se da postoje  $\kappa$ 1,  $\kappa$ 2 i  $\kappa$ 3 podgrupe  $\kappa$  receptora; ipak, fiziološki učinci izazvani podgrupama  $\kappa$  receptora, nisu dobro definirana.

$\delta$  opioidni receptori predstavljaju mjesto vezanja enkefalina ali ovi endogeni spojevi pokazuju slabu selektivnost za  $\delta$  receptore u odnosu na  $\mu$ . Promjenama u strukturi aminokiseline enkefalina (Tyr-Gly-Gly-Phe; Leu/Met) dobiveni su spojevi koji pokazuju veću selektivnost za  $\delta$  receptor. Peptidi, koji se najčešće koriste kao selektivni  $\delta$  receptor ligandi su: D-Ala<sup>2</sup>, D-Leu<sup>5</sup> enkefalin (DADLE), D-Ser<sup>2</sup>, Leu<sup>5</sup> enkefalin-Thr (DSLET). Navedeni selektivni peptidi korišteni su u in vitro studijama, ali njihova metabolička nestabilnost i slaba propusnost kroz krvno-moždanu barijeru smanjila je njihovu in vivo upotrebu. Najnovija istraživanja pokazuju da agonisti  $\delta$  receptora imaju antidepresivno djelovanje i da su potencijalno vodeći spojevi koji se mogu koristiti u terapiji kod šizofrenije, bipolarnog poremećaja i depresije. Otkriven je i četvrti opioidni receptor koji je nazvan orfan. Prva istraživanja su pokazivala da se za ovaj receptor ne vežu poznati endogeni peptidi. Grupa istraživača otkrila je heptadekapeptid(Phe-Gly-Gly-Thr-Gly-Ala-ArgLys-Ser-Ala-Lys-Ala-Asn-Gin),



endogeni peptid, prirodni ligand za orfan opioidne receptore. Jedna grupa istraživača nazvala ga je heptadekapeptid nociceptin, jer stvara hiperalgeziju (nocicepciju). Druga grupa ga je nazvala orfanin FQ, po njegovom afinitetu za orfan opioidni receptor i po prvoj i posljednjoj aminokiselini u sekvenci peptida (tj., F = Phe i Q = Gln). Nociceptin/orfanin FQ je strukturom vrlo sličan dinorfinu-A. Razlika je na N kraju lanca gdje je aminokiselina Tyr kod dinorfina zamijenjena sa Phe [15, 33].

<b>Receptor</b>	<b>SŽS lokalizacija</b>	<b>Odgovor na aktivaciju</b>
$\mu$	mozak (lamina III i IV moždne kore, talamus), PAG, <i>substantia gelatinosa</i>	$\mu_1$ - supraspinalna analgezija, fizička ovisnost, $\mu_2$ -respiratorna depresija, mioza, euforija, smanjen motilitet crijeva
$\kappa$	mozak (hipotalamus, PAG, klastrum), <i>substantia gelatinosa</i>	spinalna analgezija, sedacija, mioza, inhibicija izlučivanja ADH
$\delta$	mozak (amigdala, olfaktorni bulbus, duboka kora)	analgezija, euforija, fizička ovisnost

Slika. 7.1.1 Opioidni receptori lokalizacija i odgovor na aktivaciju

[Izvor: <https://repositorij.mef.unizg.hr/islandora/object/mef%3A172/datastream/PDF/view>]

Opioidne analgetike možemo podijeliti prema farmakodinamskim svojstvima na snažne agoniste, blage do umjerene agoniste, opioide s miješanim učinkom na receptore te na ostale opioide (tramadol) [15,44].

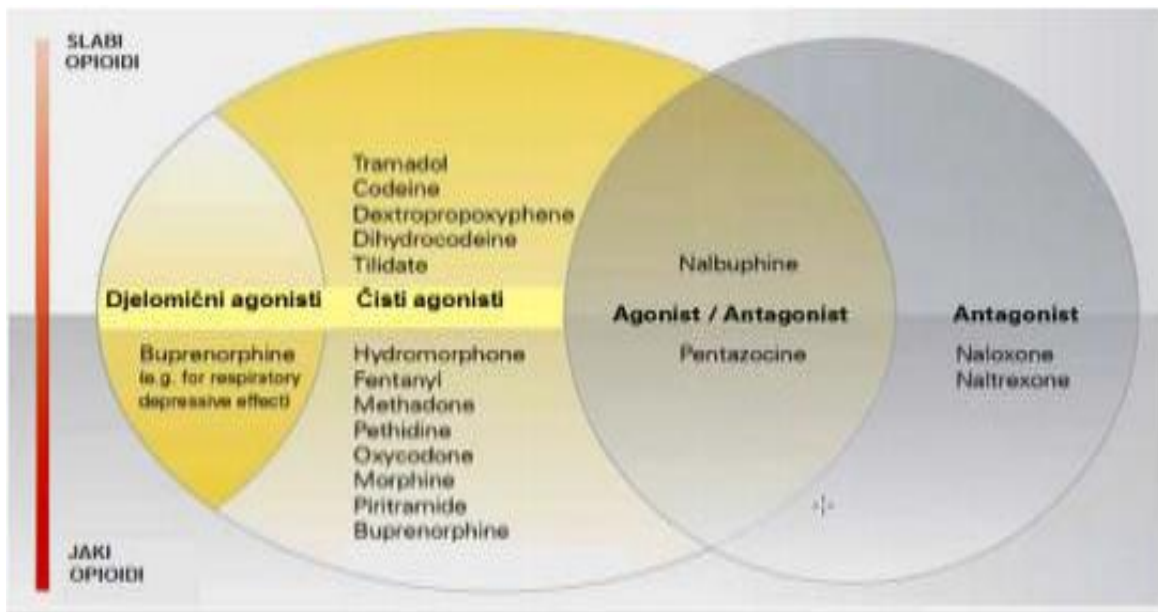
Prema kemijskim svojstvima dijele se na:

- a) analoge morfina koji su strukturom vrlo slični morfinu: agoniste (morfin, heroin, kodein), parcijalne agoniste (nalorfin), antagonist (nalokson)

b) sintetske derivate struktura različitih od morfina: fenilpiperidini (meperidin, fentanil, sufentanil), skupina metadona (metadon, dekstropoksifen), skupina benzomorfa (pentazocin)

c) semisintetski derivati tebiana (buprenorfin) [15, 39].

Gledajući prema intenzitetu analgetskog djelovanja opioide možemo podijeliti na slabe i jake. Pod slabije opioide ubrajamo: tramadol, kodein, dekstropoksifen, dihidrokodein i tilidat. Opioidi jakog intenziteta su: hidromorfon, fentanil, metadone, petidin, oksikodon, morfin, piritramid i buprenorfin. Antagonisti opioidnih lijekova su nalokson i naltrekson (slika 7.1.2.) [44].



Slika 7.1.2. Klasifikacija opioida prema analgetskom intenzitetu i prikaz njihovih antagonista  
[Izvor: <https://repositorij.pharma.unizg.hr/islandora/object/pharma%3A1144/datastream/PDF/view>]

Opioid je generičko ime za prirodne ili sintetske tvari koje se vežu za specifične opioidne receptore u SŽS–u i tako stvaraju agonistički učinak na receptorima. Opioidi se još nazivaju i narkotici. Određeni opioidi koji su korišteni za analgeziju imaju agonistički i antagonistički učinak. Njima je potencijal za zlouporabu manji nego što je potencijal čistih agonista, međutim njihovo antagonističko djelovanje može uzrokovati nastanak apstinencijskog sindroma kod bolesnika koji već imaju razvijenu

fizičku ovisnost o opijatima. Preporuke su da se akutna bol najbolje liječi kratkodjelujućim lijekovima, a kod kronične boli se češće koriste lijekovi koji imaju svojstvo produženog djelovanja [39].

Glavna uloga opioida je stvaranje analgezije ali stvaraju i razne druge učinke na ljudsko tijelo kao što je respiratorna depresija, bradikardija, mioza, hipotenzija, vazodilataciju, mučninu, povraćanje, usporava pražnjenje želuca, opstipaciju, retenciju urina, pruritus, euforiju, distrofiju, pojačano oslobađanje histamina, pojačano lučenje adrenokortikotropnog hormona (ACTH) i antidiuretskog hormona (ADH) [40].

Opioidni analgetici se najčešće primjenjuju za liječenje jake ili kronične boli. Zbog straha od nuspojava bolesnici su uglavnom strahuju od primjene većih doza te tako trpe nepotrebnu bol. Ovisnost se javlja kod svih bolesnika, ona je fizička te se javlja kroz nekoliko dana. Iako se psihička ovisnost razvija rijetko, opioidna terapija se mora propisivati bolesniku kojeg liječnik dobro pozna te isto tako mora biti strogo individualizirana. Ukoliko se pojave apstinencijski simptomi nakon ukidanja lijeka treba posumnjati na fizičku ovisnost kod svih bolesnika koji su liječeni opijatima duže od par dana. Ovisnost u smislu nagonskog uzimanja tvari sa žudnjom i psihičkom ovisnošću je vrlo rijetka. Dešava se uglavnom kod u bolesnika koji imaju pozitivnu anamnezu na zlorabu tvari. Pomno procjenjivanje stanja pacijenta prije samog uvođenja opijata u terapiju trebala bi liječniku omogućiti procjenu od opasnosti zlorabe. Ukoliko postoji ikakva sumnja zlouporabe, onda je potrebna pojačana kontrola u smislu propisivanja manjih doza, češće posjete, i slično [39].

Prijenos opioida u organe i tkiva ovisi o raznim fiziološkim i kemijskim faktorima. Opioidni analgetici imaju svojstvo vezanja za proteine plazme. Uglavnom primjenjuju u svim mogućim oblicima. Dobro se apsorbiraju peroralno, supkutano i intramuskularnom primjenom. Opioidi brzo izlaze iz krvotoka te najveće koncentracije dosežu u dobro tkivima koja su jako dobro prokrvljena kao što su mozak, jetra, pluća, bubrezi [15, 39, 43].

Opioidi se u većini slučajeva metaboliziraju u polarne metabolite, uglavnom glukuronide, koji se zatim se izlučuju preko bubrega. Morfin u sebi sadržava hidroksilne skupine, a uglavnom se konjugira u morfin-3-glukuronid, koji ima

neuroekscitacijska svojstva. Manji postotak opioida, oko 10%, konjugira se u morfin-6-glukuronid. To je aktivni metabolit opijata koji ima analgetski učinak 4 do 6 puta intenzivniji od morfina [15].

Kod masnog tkiva koje nije toliko prokrvljeno, visoko lipofilni opioidi se mogu akumulirati usred primjene visokih doza, zato kod pacijenata s viškom masnog tkiva, njegovim naglim gubitkom uzrokuju naglo otpuštanje akumuliranog opioida koje nije poželjno. Peroralna doza kod nekih opioida mora biti znatno veća nego pri parenteralnoj primjeni kako bi se postigao podjednak učinak a razlog tome je izražen učinak prvog prolaza kroz jetru, odnosno dio lijeka se metabolizira te tako manji dio ulazi u sustavnu cirkulaciju. Ako se opioid primjenjuje duže vremena preporuča se oralni ili transdermalni pripravak, a učinak je za oba podjednak. Razlog tome jest što oralni oblici imaju svojstvo kontroliranog oslobađanja, dok transdermalni oblici se rjeđe moraju primjenjivati i na taj način omogućuju miran san. Fentanil pastile koriste se za sediranje djece i kod probojne boli, a oslobađaju lijek preko oralne sluznice. Intraspinalni opijati primjenjuju se uglavnom kod postoperativne boli. Inramuskularna primjena se ne preporuča zbog bolnosti. Kod parenteralne primjene osigurana je brza analgezija, ali je samo djelovanje lijeka puno kraće (slika 7.1.3.) [15, 39, 43].

Ukoliko se prilikom ponavljanja parenteralnih doza pojavi udarni učinak odnosno simptom toksičnosti koji se javlja kada se postigne maksimalna koncentracija lijeka odmah iza uzimanja lijeka ili dođe do pojave kasnijeg napadaja boli pri padu koncentracije, tada je važno uvest trajnu intravensku pumpu. Ti infuzijski sistemi mogu biti kombinirati sa sistemima kontrolirane analgezije. Bolesnik tako može sam oslobađati količinu lijeka koju on smatra potrebnom [39, 44].

Lijek	Primjena lijeka	Početak djelovanja	Maksimum	Trajanje djelovanja
<b>Buprenorfin</b>	Transdermalni flaster	24-36 h	3 dana	7 dana
<b>Kodein</b>	Pripravak za oralnu primjenu kratkog djelovanja	30-60 min	1-1.5 h	4-6 h
	Pripravak za oralnu primjenu dugog djelovanja	30-60 min	3-4 h	12 h
	Subkutano (SC)	15-30 min	30-60 min	4-6 h
	Intramuskularno (IM)	10-30 min	30-60 min	4-6 h
<b>Fentanil</b>	Transdermalni flaster	6-8 h	24h	72 h
	IM	7-15 min	-	1-2 h
	Intravenski (IV)	Odmah	-	30-60 min
	Sublingvalne tablete (SL)	5-15 min	15-30 min	2 h
<b>Hidromorfon</b>	Pripravak za oralnu primjenu kratkog djelovanja	15-30 min	30-60 min	4-5 h
	Pripravak za oralnu primjenu dugog djelovanja (12 h)	15-30 min	4-5 h	12 h
	Pripravak za oralnu primjenu dugog djelovanja (24 h)	15-30 min	8h	24 h
	SC i IM	15 min	30-60 min	>5 h
	IV	5-10 min	15 min	4-5 h
<b>Metadon</b>	Pripravak za oralnu primjenu kratkog djelovanja	30-60 min	1.5-2 h	24-36 h
<b>Morfin</b>	Pripravak za oralnu primjenu kratkog djelovanja	30 min	60 min	4-5 h
	Tekući pripravak za oralnu primjenu kratkog djelovanja	20 min	60 min	4-5 h
	Pripravak za oralnu primjenu dugog djelovanja (12 h)	60 min	4-5 h	12 h
	Pripravak za oralnu primjenu dugog djelovanja (24 h)	60 min	10 h	24 h
	SC	50-90 min	1-1.5 h	4-5 h
	IM	30-60 min	0.5-1 h	4-5 h
	IV	5-10 min	15 min	4-5 h
	<b>Tapentadol</b>	Pripravak dugog djelovanja	-	-
<b>Tramadol</b>	Pripravak za oralnu primjenu kratkog djelovanja	60 min	2-4 h	3-6 h
	Pripravak za oralnu primjenu kratkog djelovanja sa acetaminofenom	< 60 min	2-3 h	Do 9 h
	Pripravak za oralnu primjenu dugog djelovanja (24 h)	?	4-8 h, 12-15 h	24 h

Slika 7.1.3. Usporedba različitih formulacija opioidnih analgetika

[Izvor: [http://www.change-pain.com/cmsdata/change-painportal/en\\_EN/html/module\\_7.html](http://www.change-pain.com/cmsdata/change-painportal/en_EN/html/module_7.html)]

Početa se doza prilagođava ovisno s bolesnikovim odgovorom na lijek. Doza se povećava dok se ne postigne adekvatna analgezija ili se pojavi neka nuspojava. Bitno je tijekom primjene nadzirati stanje svijesti, krvni tlak, disanje, osobito ako se oni primjenjuju parenteralno. Osobe starije životne dobi puno su osjetljiviji na djelovanje opijata. Skloniji su pojavi nuspojava. Novorođenčad, naročito prematurusi, također su vrlo osjetljivi na opijate. Razlog tome je to što su nedovoljno razvijeni metabolički mehanizmi za razgrađivanje i eliminiranje opijata u toj dobi. Kod umjereno jake i prolazne boli opijat se može primijeniti po potrebi, međutim kod jake boli opijat se primjenjuje u punoj dozi prije nego li bol dosegne jaču razinu.

Udarna doza se daje kod analgezije gdje doziranje regulira pacijent ovisno o jačini bolova. Uglavnom se primjenjuje morfin 1 mg svakih 6 min. Druga opcija je Infuzija morfina koja iznosi 0,5 do 1 mg/h koja se može primijeniti po potrebi. Liječnik određuje točnu količinu i intervale kada se daje udarna doza. Osoba koja je ranije primala opijate ili ima kroničnu bol, treba dobiti veću dozu u infuziji i isto tako veću udarnu dozu lijeka.

Tolerancija na analgetski učinak odnosi se na potrebu povećanja doze kako bi se zadržao dovoljan analgetski učinak te je moguća kod primjene opijata. Isto tako moguća je i tolerancija na nuspojave, dok je tolerancija na opstipaciju najmanje moguća. Uglavnom svi bolesnici pronađu dozu dovoljnu za optimalnu analgeziju te je uzimaju duže vrijeme. Ukoliko i dođe do potrebe za povećanjem doze, ona je rezultat jačanja boli uslijed pogoršanja osnovne bolesti. Česti je strah od razvoja tolerancije, ovisnosti i nuspojava.

Neopiodni analgetici kao što su paracetamol i NSAR, često se daju paralelno s opijatima jer tako pojačavaju učinak analgezije. Postoje pripravci koji sadrže oba lijeka, međutim u tom slučaju neopijati ograničavaju povećavanje doze opijata [16].

Nuspojave koje se mogu očekivati kod primjene opioidnih analgetika su kod respiratornog sustava: depresija disanja i hipoksija. Kod gastrointestinalnog sustava to su: opstipacija, mučnina, ileus i povraćanje. Na koži se može pojaviti svrbež i osip. Neurološke nuspojave su somnolencija i delirij. Kod genito-urinarnog sustava se može pojaviti retencija urina. Od ostalih nuspojava, najčešće se spominju bradikardija, hipotenzija, euforija, ovisnost, rigiditet mišića te ekscitatorni simptomi (tahikardija, tahipneja, midrijaza, hipertenzija i druge.) Stabilna koncentracija opioida u plazmi postiže se nakon odprilike 4 do 5 poluvijeka dotičnog opioida. Lijekovi koji imaju duži poluvijek mogu kasnije kako raste koncentracija u plazmi prouzročiti razvoj kasne toksičnosti. Opioidi s kontroliranim otpuštanjem se daju kroz nekoliko dana kako bi se stvorila adekvatna doza u plazmi [39, 44],

Opioidi stvaraju kod starijih bolesnika nešto više nuspojava. Tu posebno možemo naglasiti opstipaciju i smetenost. Kod osoba srednje životne dobi koji imaju benignu hipertrofiju prostate, opioidi mogu izazvati urinarnu retenciju.

Posebnu pažnju i kontrolu nad uzimanjem opioidnih analgetika moraju imati pacijenti koji boluju od kroničnih bubrežnih patologija, KOPB bolesnici radi mogućnosti razvoja depresije disanja, osobe koje pate od bolesti jetre te pacijenti s encefalopatijama i/ili demencijama. Opstipacija je najčešća nuspojava kod uzimanja opioida više od nekoliko dana. Rješenje je konzumacija prehrane koja je bogata biljnim vlaknima i laksativima. Kod jake opstipacije daje se osmotski laksativ Mg citrat, laktuloza ili prašak propiletlen glikol. Sedacija se rješava davanjem metilfenidata, dekstroamfetamina ili modafinila. Lijekovi se moraju primjenjivati ujutro, a po potrebi se mogu dati i kasnije [39].

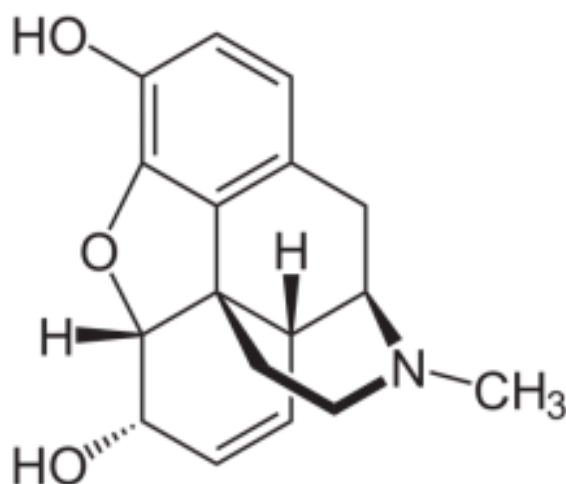
Polarni glukuronski konjugati većinom se kao takvi izlučuju urinom, dok se male količine aktivnih spojeva izlučuju nekonjugirani, odnosno nepromjenjeni u urinu. Konjugati glukuronske kiseline također se mogu naći i u žuči gdje se eliminiraju preko stolice, iako mali dio navedenih konjugata ponovo ulazi iz crijevnog lumena preko sluznice u enterohepatičku cirkulaciju gdje ponovo prolazi kroz isti metabolizam [15].

### **7.1.1. Morfin**

Morfin ili morfij (njem. Morphin, Morphium) je najjača djelatna supstanca opija, opijatski analgetik koji se dobiva iz maka (*Papaver somniferum* i *Papaver album*). Kristal morfina izolirao je 1805. godine njemački kemičar Sertüner i nazvao ga po grčkom bogu snova Morfeusu. Kemijska formula morfina izvedena je tek 1847. godine. Morfin se dobiva iz čahura sjemenke koje izlučuju bjelkastu tvar koja se kasnije pretvara u sirovi opij. On sadrži oko 25 alkaloida, a glavni među njima je morfin (10%). Zbog čestih nuspojava (narkotičkog djelovanja, stvaranja ovisnosti i tolerancije) pokušalo se sintetizirati nekoliko spojeva slične strukture koje bi imalo slično analgetsko djelovanje kao morfin, a da pritom ne stvara ovisnost. Ti spojevi su nazvani opijati, a jedna od supstanci dobivena tim istraživanjima je heroin koji ima veću liposolubilnost i lakše prolazi kroz krvno-moždanu barijeru i tako uzrokuje jače stvaranje ovisnosti te se njegova primjena često zlouporabila. Proizvodi se i sintetski od 1952. Morfin predstavlja zlatni standard po kojem se uspoređuje analgetska učinkovitost drugih lijekova. Koristi se za jake bolove popraćene strahom i nemirom,

a koje nije moguće smanjiti slabijim analgeticima. U SŽS-u djeluje na središta i putove boli na način da podiže prag boli i istodobno smanjuje reakciju na bol. Nakon što bol popusti izaziva hipnotički učinak. Morfin se u tijelu veže za specifične receptore, stoga se pretpostavljalo da postoje endogeni opiodi za te receptore. Početno su ti spojevi nazvani endorfinima (skraćeno od endogeni morfin), a enkefalini su prvi izolirani spojevi te skupine [44, 45, 46].

Morfin je jaki agonist  $\mu$ -opioidnih receptora, a građen je od 5 prstenova koji tvore strukturu slova "T" (slika 7.1.1.1.). Morfin je amfoteran spoj, što znači da se ponaša kao baza ili kao kiselina, ovisno o pH vrijednosti okolnog medija u kojem se nalazi. Molekula morfina sadržava tercijarnu amino, alkoholnu i fenolnu skupinu, eterski most, dvostruku vezu te benzenski prsten [43, 47].



Slika 7.1.1.1. Morfin

[<https://repositorij.pharma.unizg.hr/islandora/object/pharma%3A1144/datastream/PDF/view>]

Morfin se može apsorbirati preko svih sluznica. Način primjene morfina je raznolik. Njegova sposobnost za vezanje proteina plazme iznosi oko 45%, a poluvrijeme života traje od 1,4-3,4 sata. Kod intravenske distribucija lijeka u tkiva i organe je najbrža (oko 10 minuta), 96% lijeka nestaje iz plazme. Kod intramuskularne



primjene apsorbicija je također dosta brza (maksimalna koncentracija nakon 10-20 minuta). Supkutanom primjenom lijeka najveća koncentracija se postiže nakon 15 minuta dok je ona kod peroralne oko 30-90 minuta. Bioraspoloživost kod peroralne primjene je zbog prvog prolaska kroz jetru je najmanja. Bukalna i sublingvalna primjena slična je peroralnoj. Najveći postotak apsorbicije se odvija u gornjem dijelu tankog crijeva, dok se najmanje apsorbira u želucu. Primjena morfina rektalno bolja je od oralne primjene. Epiduralnom primjenom brzo se postižu visoke razine morfina u plazmi, dok je kod intratekalne primjene suprotno. Zbog slabog svojstva topivosti u lipidima nije preporučljiva transdermalna ni nazalna primjena.

S obzirom na brzu apsorbiciju, brzo se distribuira do veoma prokrvljenih tkiva, poput pluća, bubrega i jetre. 90% morfina prelazi u metabolite te tako nastaju glukuronidi (morfin-3-glukuronid, morfin-6-glukuronid i drugi manji metaboliti. Male količine morfina prolaze kroz krvno-moždanu barijeru, nakon sistemske primjene u cerebrospinalnom likvoru koncentracija iznosi 4-6%. Dobro se veže za albumine i gama globuline. U jetri se biotransformira glukurondacijom. Najveća količina morfina se izlučuje preko bubrega putem glomerulane filtracije. Nerijetko se nepromijenjen morfin može naći u mokraći, a metaboliti u žući [47].

Učinci koji se odnose se na morfin (javljaju i kod primjene ostalih opioidnih, parcijalnih agonista i opioida s mješovitim djelovanjem na receptore):

a) Učinak na SZS (učinci  $\mu$ -receptora):

Analgezija (utječe na osjetilnu i na emocionalnu komponentu boli), euforija (javlja se osjećaj ugone i smanjenje tjeskobe, no moguća je pojava disforije), sedacija (posebice kod starijih), depresija disanja (inhibicija centra za disanje u produženoj moždini (madulla oblongata), ovisi o dobi pacijenta i plućnim bolestima), supresija refleksa kašlja (kodein je antitusik), mioza (važna kod dijagnoze predoziranja), rigiditet trupa (supraspinalnog učinka, može uzrokovati smetnje disanja, a dešava se kod brze intravenske primjene vrlo visokih doza lipofilnih opioida), mučnina, povraćanje i regulacija tjelesne temperature

b) Periferni učinci:

Kod kardiovaskularnog sustava to je utjecaj na srčani ritam (bradikardija), a zbog antimuskarinskog djelovanja može doći do pojave tahikardije, dalje može doći do pada krvnog tlaka (hipotenzije) kod pacijenata s hipovolemijom. U koliko dođe do depresije disanja, povećanje parcijalnog tlaka ugljičnog dioksida (pCO<sub>2</sub>) može stvoriti cerebralnu vazodilataciju i tako uzrokovati povišen intrakranijalni tlak

Kod gastrointestinalnog sustava glavni učinak je konstipacija. Na navedeni učinak ne javlja tolerancija tako da se one neće smanjiti sa dužom primjenom opioida. Opioidnih receptora ima mnogo posebice u probavnom sustavu, a konstipacija je uzrokovana učinkom putem SŽS-a i enteralnoga živčanog sustava. Kod debelog crijeva smanjuju se propulzivni peristaltički valovi, tonus je povišen što za posljedicu ima smanjene brzine prolaska fekalne mase i povećanu apsorpciju vode i na kraju konstipacija. Ukoliko se paralelno s agonistima primjenjuju antagonisti opioidnih receptora koji imaju samo periferno djelovanje i tako ne smanjuju analgetski učinak, to dovodi do mogućnosti prevencije i na kraju liječenja konstipacije koja je nuspojava liječenja opioidima

Bilijarni sustav može imati za posljedicu kontrakcije glatkih mišića bilijarnog stabla i tako izazvati bilijarne kolike (moguća kontrakcija Oddijeva sfinktera)

Renalni sustav ima posljedice kao što su smanjenje bubrežne funkcije, a uzrok tomu je smanjenje protoka kroz bubrege. Zbog pojačanog tonusa uretera može doći do pogoršanja kolika kod ureterolitijaze. Pojačan tonus mokraćnog mjehura može uzrokovati urinarnu retenciju (kod postoperativnog razdoblja).

Kod spolnog i reproduktivnog sustava može izazvati produljenje porođaja zbog relaksacije glatkih mišića

Pruritus odnosno svrbež sa crvenilom i toplom kožom (znojenje) može također biti uzrokovano terapijski dozama morfina, a to je rezultat izravnog otpuštanja histamina i učinka putem SŽS-a. Svrbež i urtikarije kod primjene opijata najčešće se pojavljuju kod parenteralne primjene [21]

Niskom dozom morfina se smatra ona do 40mg dnevno. 41-90 mg se smatra umjerenom dozom, a one veće od 91mg su visoke doze morfina. Maksimalna dnevna doza morfina iznosi 100mg. Dnevne doze se titriraju kratko djelujućim morfinom.

Kada se uspostavi dnevna doza uvodi se ekvivalentna doza dugodjelujućeg morfina. Doze se primjenjuju u određenim vremenskim intervalima i u isto vrijeme prilagođavaju trenutnom intenzitetu boli. Doza morfina se može povećati za 25-100% ali uvijek treba misliti na posljedice odnosno neželjene učinke koje te doze mogu uzrokovati [43,47].

Tolerancija se također može pojaviti kod primjene morfina, to znači da se uz ponovljenu primjenu lijeka ne postiže dovoljni analgetski učinak, odnosno smanjen je učinak lijeka na osobu. Kod pojave ovisnosti ili zlouporabe terapiju je potrebno prekinuti, a ako se pojave druge neželjene reakcije provodi se rotacija opioida ili terapiju u potpunosti ukinuti. Optimalna doza kod primjene morfina ne postoji. Optimalnom dozom možemo smatrat ona količina lijeka odnosno opioida koja poboljšava aktivni život osobi i smanjuje bol za 30% [47].

U zavodu za hitnu medicinu Zagrebačke županije primjenjuje se morfin (morfinoklorid) 4mg/ml i 20mg/ml otopina za injekciju/infuziju. Način primjene može biti u mišić, venozno i subkutano.

### **7.1.2. Tramadol**

Tramadol hidroklorid (tramadoloklorid, tramadol, tramal) sintetiziran je 1962. godine, a u kliničkoj praksi se upotrebljava od 1977. godine. 1995. godine odobren je od strane američke Agencije za hranu i lijekove (FDA) i tada postaje dostupan i prihvaćen u preko 100 zemalja. Danas se tramal vodi kao glavni agens za liječenje srednje jake do jake boli [49]-

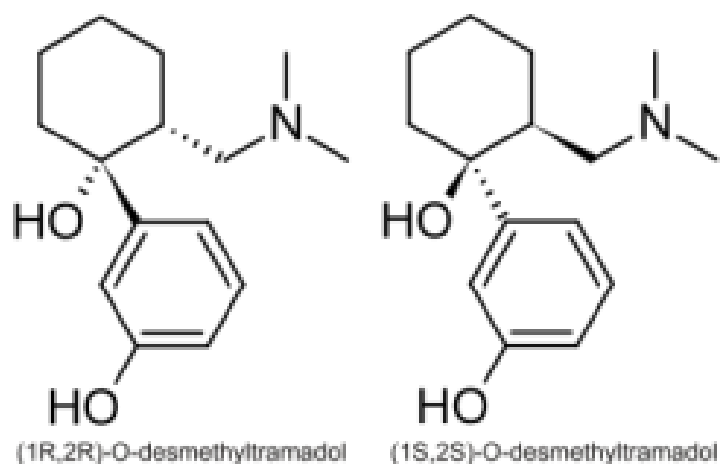
Tramadol je opioidni analgetik sa centralnim djelovanjem. Slab je agonist  $\mu$ -opioidnih receptora (samo se djelomično može antagonizirati naloksonom). Sadrži oko 10-20% aktivnosti morfina. Tramadol se koristi za liječenje neuropatske ili miješane nociceptivnoneuropatske boli [15, 43].

Sintetički je opioidni lijek, još nazvan i atipični opioid zbog svog farmakološkog djelovanja. Mehanizam djelovanja se razlikuje od ostalih opioida po tome što se temelji na inhibiciji povratnog unosa serotonina i noradrenalina te

agonizmu  $\mu$  opioidnih receptora. Ima supresivni učinak na M1 i M3 muskarinske receptore kolinergičkog sustava i antinociceptivno djelovanje na način da otvara kalijeve kanale. Najčešće se primjenjuje kod postoperativne boli, upalne boli i kod boli uzrokovane antitumorskom terapijom. Kliničke studije pokazale su da učinkovito liječi kroničnu bol, depresiju, opsesivno-kompulzivni poremećaj i neuropatske boli. Tramal je jedinstven lijek dvostrukog djelovanja, a zbog karakteristike same supstance zajedno s brzim početkom djelovanja odnosno brzim tjelesnim metabolizmom i ukupnom bioraspoloživošću, tramadol je jedan od najpropisivanijih lijekova današnjice [49, 50].

Tramadol (slika 7.1.2.1.) je strukturom sličan morfinu i kodeinu. Možemo ga pronaći kao racemičnu smjesu + i – tramala u obliku kapi, kapsula i tableta s produljenim oslobađanjem za oralnu primjenu, dalje rektalno u obliku supozitorija i intravensku, intramuskularnu i supkutanu primjenu. Često se propisuje u kombinaciji s paracetamolom koji povećava analgetsko djelovanje.

Najveća koncentracija nakon oralne primjene u serumu se postiže 2 sata nakon primjene lijeka. Nakon jedne doze lijeka bioraspoloživost iznosi 70%, dok je ona nakon višekratnih doza 90-100%. Razlog tome je saturacija 1. faze hepatičkog metabolizma. Vrlo se brzo širi u organizmu. Oko 20% tramala je vezano na proteine plazme. Specifično za tramal je da prelazi placentarnu barijeru i izlučuje se u majčino mlijeko. Tramal ima intenzivnu biotransformaciju putem jetre, oko 80% tramadola se transformira u reakciji koju katalizira CYP2D6, a glavni je metabolit O-demetiltramadol. Biljarna ekskrecija tramala i njegovih rezidua je 1%. Poluvrijeme eliminacije iznosi 5-6 sati [43, 49].



*Slika 7.1.2.1. Tramadol*

*[Izvor: <https://repositorij.pharma.unizg.hr/islandora/object/pharma%3A1144/datastream/PDF/view>]*

Preporučena dnevna doza za umjereno do jaku bol je 50 – 100 mg, četiri puta dnevno, odnosno maksimalna dnevna doza je 400mg [15, 49].

Kod prekomjerne primjene dolazi do nuspojava: konvulzije (relativna kontraindikacija za pacijente s epilepsijom), mučnina i vrtoglavica (obično se povuku nakon nekoliko dana od početka primjene lijeka). Tramadol može potencionalno uzrokovati serotoniniski sindrom, posebice ukoliko se primjenjuje u kombinaciji s lijekovima koji povećavaju razinu serotonina (selektivni inhibitori ponovnog unosa serotonina ili dualni inhibitori ponovnog unosa noradrenalina i serotonina) [15,43].

Slab je antagonist  $\mu$ -opioidnih receptora, stoga je njegova analgetska aktivnost neovisna o djelovanju na  $\mu$ -receptore pa se može koristiti kao dodatak nekom drugom opioidnom agonistu kod liječenja kronične neuropatske boli.

Tramal uzrokuje u malenom postotku ljudi ovisnost i isto tako rijetko zbog njegove primjene dolazi do respiratorne depresije [43].

ZZHMZZ primjenjuje tramadol (tramadolklorid) u ampulama od 50mg/ml i 100mg u 2ml otopine za injekciju/infuziju. Način primjene može biti u mišić, venozno i subkutano.

### 7.1.3. Antiemetici

Čest simptom bolesti probavnog sustava i niza drugih bolesti ali i kao nuspojava lijekova upravo je povraćanje. Povraćanje je čin naglog izbacivanja želučanog sadržaja na usta. U većini slučajeva prethodno se javlja mučnina. Ono je obrambeni mehanizam za izbacivanje štetnih tvari iz gornjeg djela probavnog sustava. Centar za povraćanje se nalazi u stražnjem dijelu retikularne tvari produžene moždine [52].

Opioidni analgetici uzrokuju razne nuspojave a jedna od najčešćih je povraćanje i mučnina koja stvara dodatne poteškoće uz već postojeći problem boli [39].

Antiemetici su lijekovi koji sprječavaju mučninu i povraćanje, a preporučuju kao terapija i profilaksa za mučninu i povraćanje uzrokovane primjenom terapije opioidnim analgeticima [52].

Antiemetski lijekovi koji se danas koriste u medicini su: kortikosteroidi, antagonisti 5-HT<sub>3</sub>-receptora i NK-1-antagonisti. Moguće ih je primijeniti same ili u kombinaciji s drugim lijekovima [53].

ZZHMZZ primjenjuje metoclopramide S.A.L.F. 10 mg/2 ml otopina za intravensku i intramuskularnu primjenu (A03FA01) kao antiemetik

## **8. Uloga medicinske sestre kod primjene opioidnih analgetika**

Prema Zakonu RH, uloga medicinske sestre/tehničara je primjena, provođenje i evidentiranje terapije koju liječnik ordinira (lokalne, peroralne i parenteralne). Sestra/tehničar mora pravovremeno izvještavati liječnika u slučaju komplikacija kod primijenjene terapije i provedba postupaka iz područja zaštite zdravlja i prevencije bolesti, dalje pravovremeno izvještavati liječnika o bolesnikovom stanju, posebno kod promjene zdravstvenog stanja. U slučaju odsutnosti liječnika pristupanje postupku oživljavanja. Od velike važnosti je da sestra čuva profesionalnu tajnu, poštuje prava bolesnika i etički kodeks medicinskih sestara, poštuje vjerska načela pacijenta, surađuje sa svim članovima tima, čuva ugleda ustanove, ekonomično i učinkovito koristi pribora i opremu, a sve u interesu bolesnika [54].

Pri svakoj primjeni lijekova medicinska sestra će se pridržavati pet važnih pravila pri podjeli lijekova kao i tri provjere prilikom primjene lijekova. Također je bitno pridržavanje mjera antiseptike (skup postupaka za uništavanje mikroorganizama na površini tijela, tkivima i na predmetima radi sprječavanja infekcija)

5 pravila o primjeni lijeka su koje se medicinska sestra/tehničar mora pridržavati su: 1. pravi bolesnik, 2. pravi lijek, 3. prava doza, 4. pravo vrijeme, 5. pravi put (način) primjene. Tri provjere podrazumijevaju provjera naziva i doze lijeka pri uzimanju lijeka iz ormarića (ampularija), provjera naziva i doze pri pripremi lijeka i usporedba naziva i doze lijeka s propisanim pri vraćanju lijeka u ormarić. Pogreške se događaju ukoliko se jedno ili više od navedenih pravila ne provede pravilno. Medicinska sestra mora poznavati osnovne podatke o lijeku, njegovu namjenu, djelovanje, kontraindikacije i nuspojave. Lijek ordinira liječnik. On određuje koji lijek, u kojoj dozi, kada i na koji način se primjenjuje. Iznimka tog pravila je postojanje hitnog stanja, u tom slučaju medicinska sestra može dati lijek na usmeni nalog liječnika. Liječnik mora naknadno napisati primijenjeni lijek čim hitno stanje prođe. Medicinska sestra ne smije davati lijek koji je netko drugi pripremao, mora dokumentirati svaki dani lijek, način primjene i vrijeme kada je primijenjen lijek.

Kod pripreme bolesnika bitna je psihička priprema gdje sestra ima zadaću obrazložiti, podučavati, uvjeravati pacijenta te fizička priprema kao što je postavljanje bolesnika u položaj koji će omogućiti ispravno i najmanje bolno uzimanje odnosno davanje lijeka. Važno je da se, prije nego li se lijek primjeni, upitati bolesnika je li sklon alergijskim reakcijama, da li je alergičan određen lijek koji se namjerava primijeniti, ukoliko ga je već primao. Bolesniku odgovarati na pitanja o lijeku, kod nepovjerenja bolesnika podučiti i uvjeriti ga u potrebu uzimanja lijeka [55, 56, 57].

Također vrlo važan pravilni način primjene lijeka u ovom slučaju intramuskularna, subkutana i intravenska primjena. Davanje lijeka intramuskularno podrazumijeva pravilnu pripremu lijeka, ispravno izvođenje tehniku apliciranja i poštivanje predviđenog vremena za primjenu terapije u mišić. Subkutana injekcija je primjena lijeka iglom i špricom u potkožno tkivo. Subkutanom injekcijom se primjenjuju manje količine lijeka (do 2 ml) s kojom se postiže sporija i ravnomjernija resorpcija lijeka u tijelu. Intravenskom primjenom lijeka (infuzijom) omogućava se unos veće količine tekućine u organizam pomoću intravenske kanile i infuzijskog sistema za jednokratnu upotrebu. Primjenom ove procedure postiže se točna, precizna i sigurna primjena ordiniranog lijeka u otopini ili same otopine te nadoknada cirkulirajućeg volumena ukoliko je ona potrebna [58].



## 9. Istraživanje

### 9.1. Cilj i hipoteze istraživanja

#### *Cilj*

Cilj istraživanja je bio prikazati analizu primjene tramala i morfina u izvanbolničkoj hitnoj medicini u 2019. godini. U radu su prikazane usporedbe primjene oba lijeka prema spolu, dobi, načinu primjene i ispostavama.

#### *Hipoteze*

- Opioidni analgetici se češće primjenjuju kod onkoloških dijagnoza nego kod traumatskih i ostalih dijagnoza.
- Kod pacijenata s onkološkom dijagnozom, najčešći način primjene opioidnog lijeka je subkutano i intramuskularno.
- Kod pacijenata s traumatskim ozljedama najčešća je intravenska primjena opioidnog lijeka.
- Kod pacijenata koji primaju opioidne analgetike konkomitantno se primjenjuju antiemetici.

### Metodologija

#### *Podatci*

Podatci za istraživanje su dobiveni iz arhivirane baze podataka ZZHMZŽ sustav e-Hitna. Analiza je rađena na podacima za 2019. godinu. Uz odobrenje ravnatelja i etičkog povjerenstva ZZHMZŽ dobiveni su na uvid podatci iz arhivirane baze podataka sustava e-Hitna. U obliku PDF-a ispisani su svi nalazi pacijenata koji su u periodu od 1.1.2019. do 31.12.2019. u 8 ispostava ZZHMZŽ zatražili intervenciju ili su došli u ambulantu zatražiti hitnu pomoć prilikom koje se kod pacijenta za

suzbijanje akutne ili kronične boli primijenio opioid morfin ili tramal. Podaci iz nalaza koji su se naknadno upisivali u tablicu excel su: Ime i prezime, spol (1- muško, 0- žensko), dob, dobna skupina (0-6,7-19, 20-64,>65). Dalje se svaki pacijent, prema dijagnozi koja je bila navedena kao glavna u nalazu, označavao kao pacijent s akutnom ili kroničnom boli. Iz nalaza se iščitavalo dali je paralelno uz opioid primijenjen i antiemetik (metoclopramide) te se to označavalo sa 1 (primijenjen) ili 0 (nije primijenjen). Uz navedeno još se očitavao način primjene opioida, ono je moglo biti subkutano, intramuskularno ili intravenozno. Navedeno je rađeno posebno za nalaze tramala, a posebno za nalaze morfina.

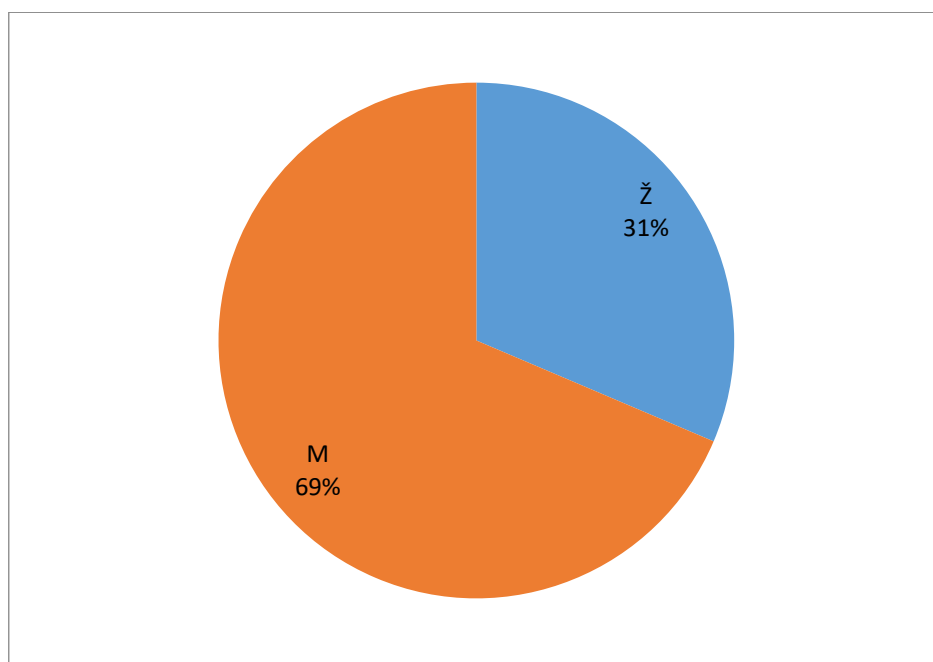
### *Statistička analiza*

Analiza podataka napravljena je u IBM SPSS statističkom programu u kojemu su i testirane hipoteze. Napravljena je deskriptivna analiza koja je prikazana grafički te se hipoteze testirane hi kvadrat testovima i Fisherovim egzaktnim testom.

## 9.2. Rezultati

### 9.2.1. Rezultati morfin

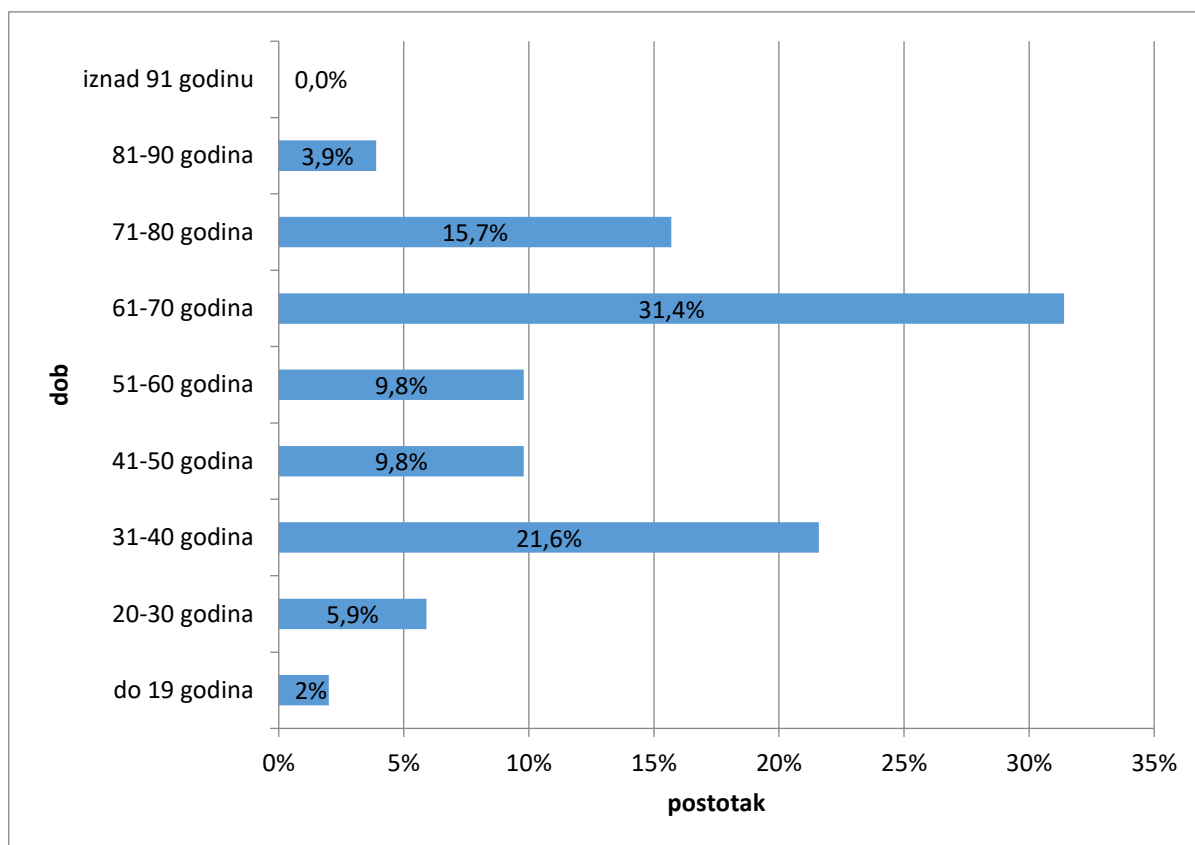
2019. je morfin bio primijenjen kod 51 pacijenta, 31,4% pacijentica i 68,6% pacijenata. Prosječna dob pacijentica bila je 56,69 +/- 16,82 godine, a pacijenata 55,29 +/- 17,53 godine.



*Slika 9.2.1.1. Prikaz primjene morfina prema spolu (postotak)*

*[Izvor : autor M.M.]*

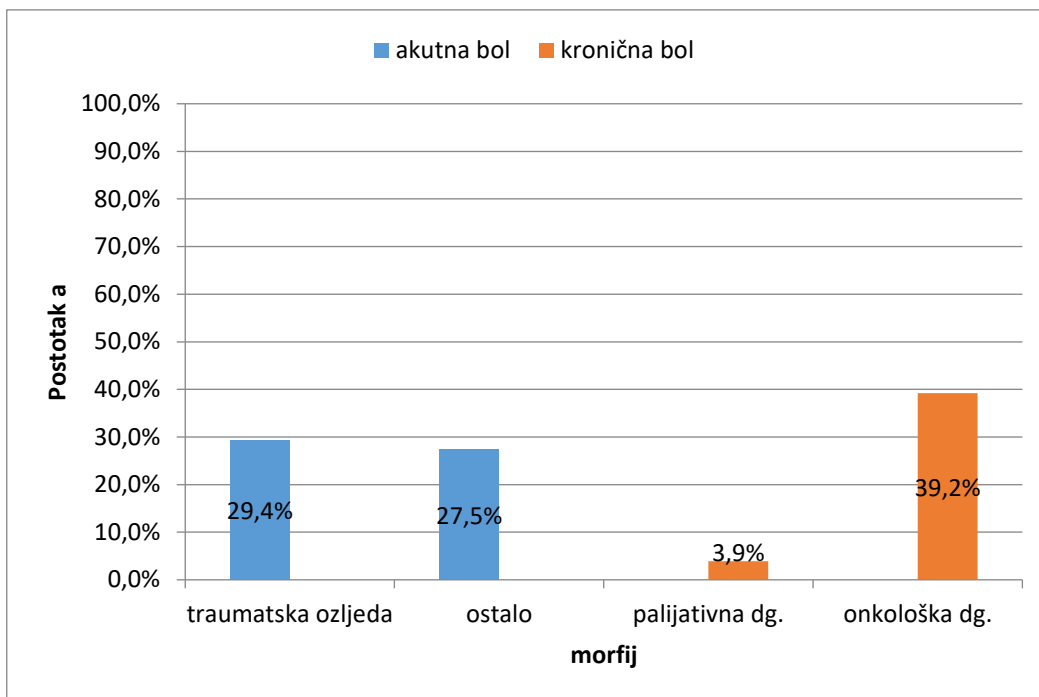
Najveći postotak ispitanika koji je 2019. koristio morfin je u dobnoj skupini od 61 do 70 godina (31,4%).



*Slika 9.2.1.2. Prikaz primjene morfina prema dobi (postotak)*

*[Izvor : autor M.M.]*

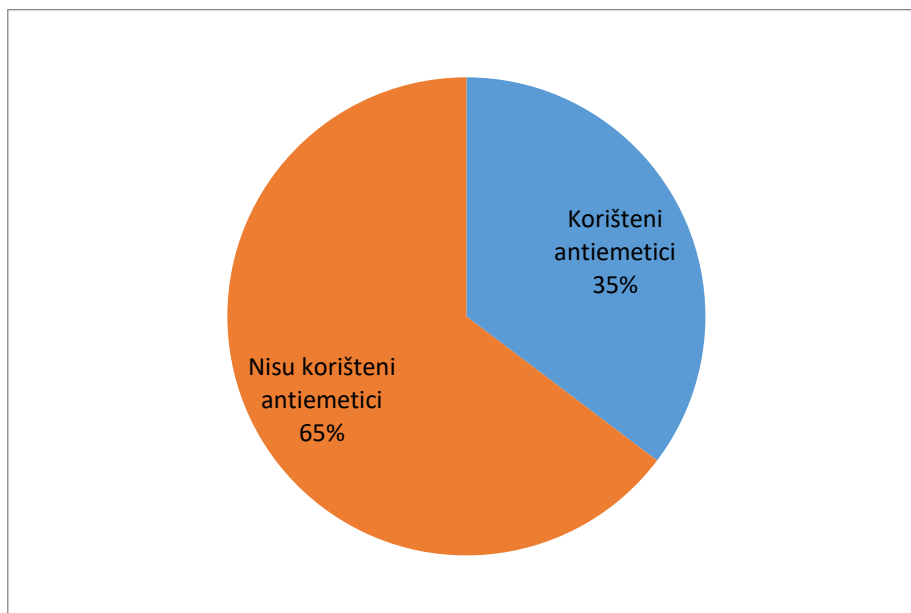
Morfin je najčešće primjenjivan kod onkoloških pacijenata (kronična bol), u 39,2% slučajeva.



Slika 9.2.1.3. Prikaz primjene morfina prema dijagnozi (akutni i kronični bolovi)

[Izvor : autor M.M.]

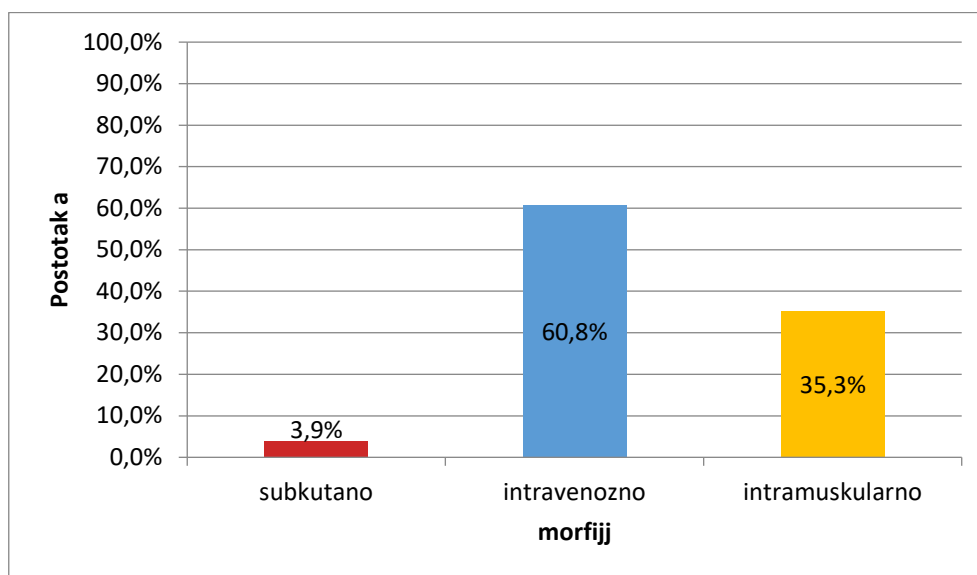
Kod 35,3% slučajeva u kojima je primijenjen morfin, uz njega su korišteni antiemetici.



Slika 9.2.1.4. Prikaz primjene morfina i antiemetika (postotak)

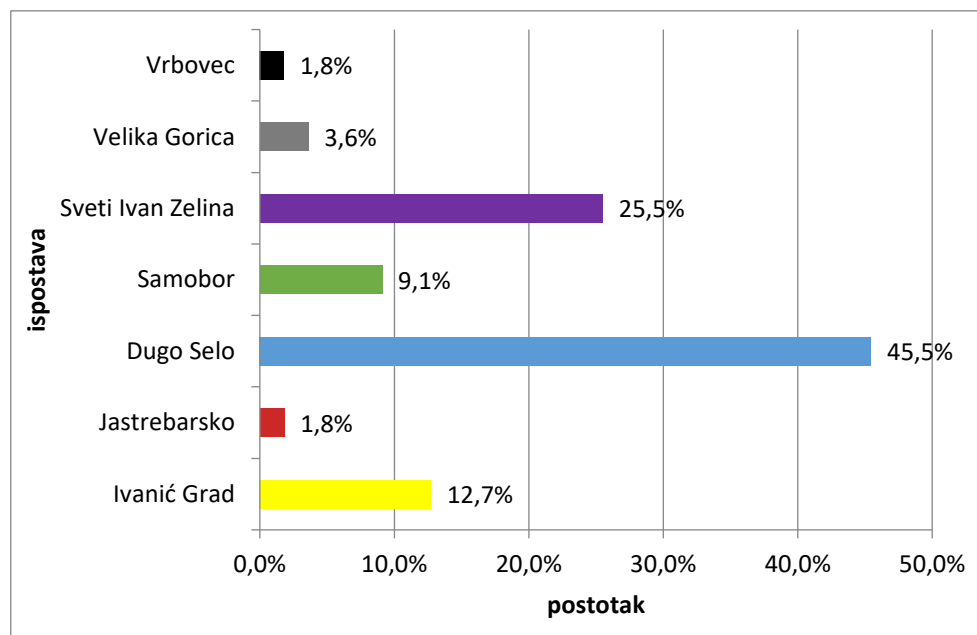
[Izvor : autor M.M.]

Pacijentima je morfin u najvećem broju slučajeva primijenjen intravenozno (60,8%).



Slika 9.2.1.5. Prikaz primjene morfina prema načinu primjene (postotak)  
[Izvor : autor M.M.]

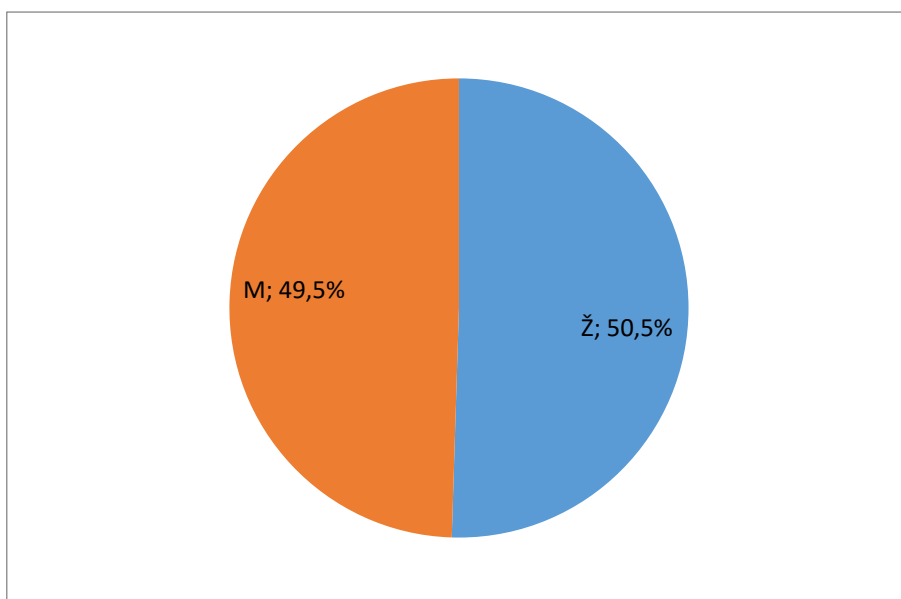
Morfin je upotrebljen najčešće u ispostavi Dugo selo. Prikaz primjene prema ispostavi prikazan je na slici 9.2.1.6.



Slika 9.2.1.6. Prikaz primjene morfina prema ispostavi (postotak)  
[Izvor : autor M.M.]

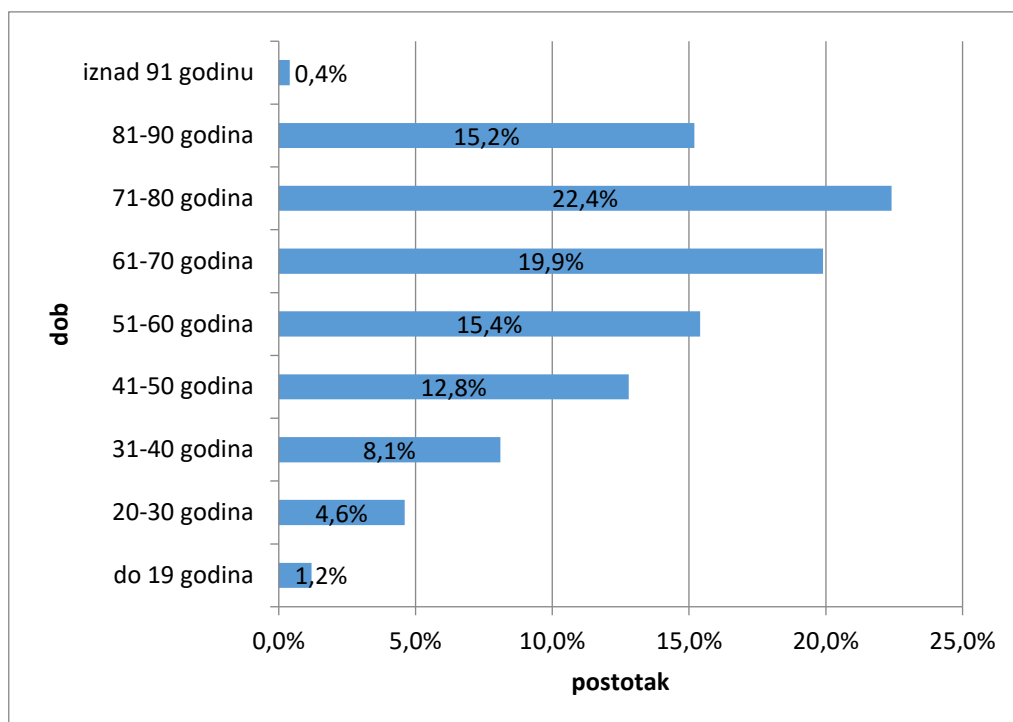
### 9.2.2. Rezultati tramal

Tramal je 2019. bio korišten kod 1218 pacijenata, 50,5% pacijentica i 49,5% pacijenata. Prosječna dob pacijentica bila je 66,29 +/- 17,56 godina, a pacijenata 58,04 +/- 17,94 godine.



*Slika 9.2.2.1. Prikaz primjene tramala prema spolu (postotak)  
[Izvor : autor M.M.]*

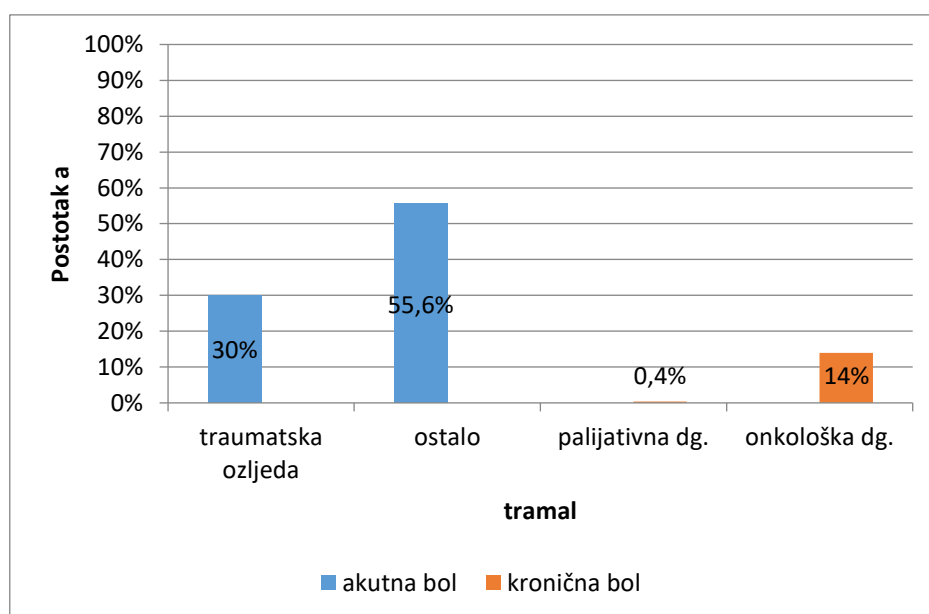
Tramal je u najvećem broju slučajeva (22,4%) primijenjen kod pacijenata dobi između 71 i 80 godina te 61 i 70 godina (19,9%).



Slika 9.2.2.2. Prikaz primjene tramala prema dobi (postotak)

[Izvor : autor M.M.]

Tramal je u najvećem postotku korišten kod akutne boli, 30% u slučajevima traumatske ozlijede i 55,6% slučajevima ostale akutne boli.

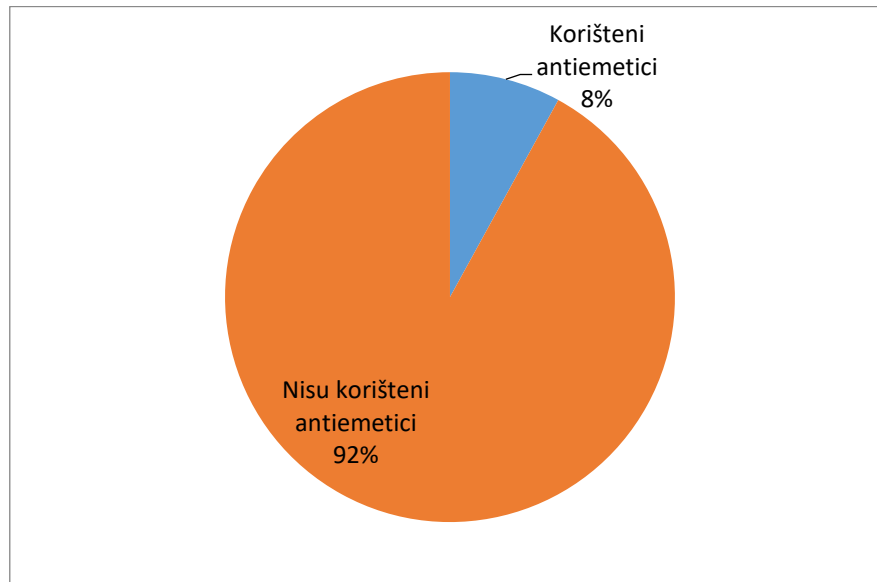


Slika 9.2.2.3. Prikaz primjene tramala prema dijagnozi (akutna i kronična bol)

[Izvor : autor M.M.]



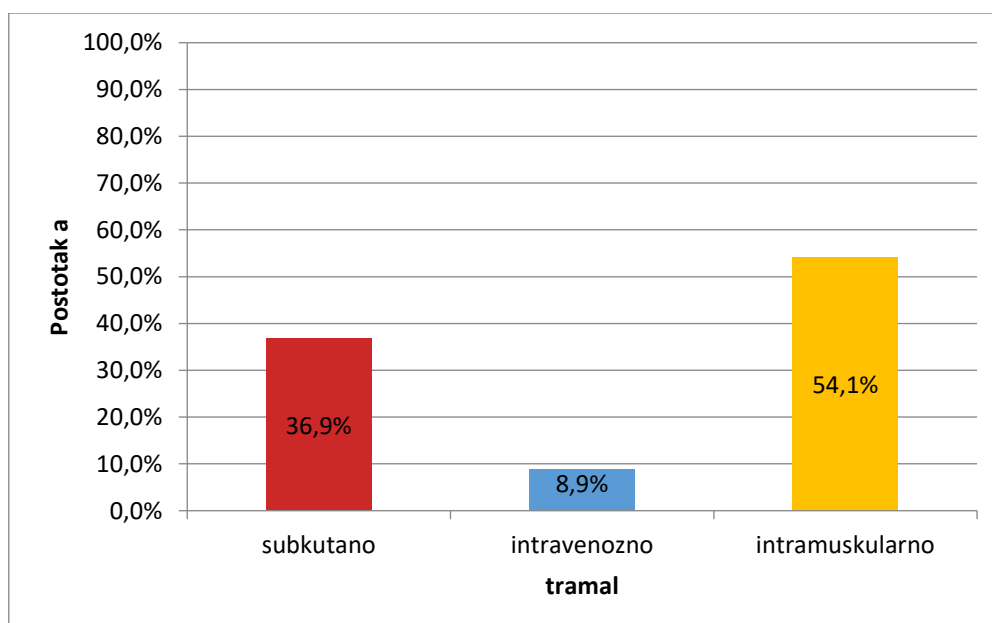
U 8% slučajeva u kojima je primijenjen tramal, uz njega su korišteni antiemetici.



Slika 9.2.2.4. Prikaz primjene tramala i antiemetika (postotak)

[Izvor : autor M.M.]

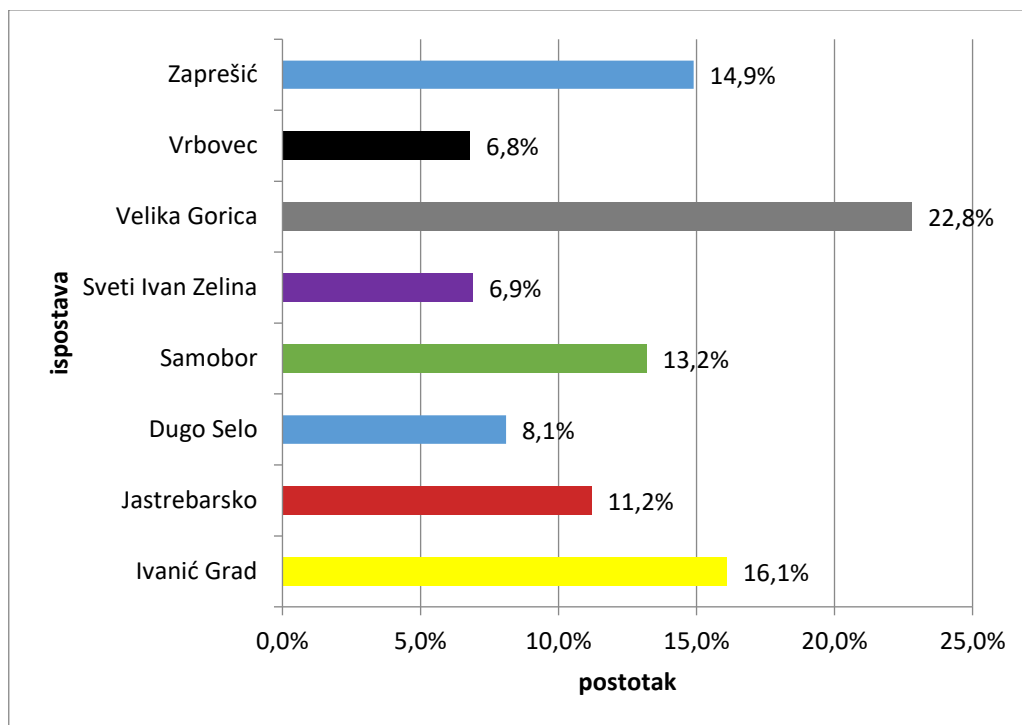
Pacijentima je tramal u najvećem broju slučajeva primijenjen intramuskularno (54,1%).



Slika 9.2.2.5. Prikaz primjene tramala prema načinu primjene (postotak)

[Izvor : autor M.M.]

Tramal je primjenjen najčešće u ispostavi Velika Gorica. Prikaz primjene prema ispostavi prikazan je na slici 9.2.2.6.



Slika 9.2.2.6. Prikaz primjene tramala prema ispostavi (postotak)  
[Izvor : autor M.M.]

### 9.3. Primjena opioidnih analgetika

Prva hipoteza je postavljena da opioidni analgetici (morfin i tramal) se češće primjenjuju kod onkoloških dijagnoza nego kod traumatskih i ostalih dijagnoza. Ukupno gledano opioidni analgetici su primijenjeni kod 190 onkoloških pacijenata i 380 traumatskih ozljeda te 691 akutnih bolova ostalog uzroka. Da bi se provjerilo je li to statistički značajno napravljen je hi kvadrat test.

		<b>N</b>	<b>p</b>
<b>dijagnoza</b>	<i>traumatska ozljeda</i>	380	<b>0,00**</b>
	<i>ostalo</i>	691	
	<i>palijativa</i>	7	
	<i>onkološka dg.</i>	190	

\*\*  $\chi^2=807,80,72$ ,  $df=3$ ,  $p<0,01$

*Tablica 1. Primjena opioidnih analgetika kod pacijenata različitih dijagnoza  
[Izvor : autor M.M.]*

Hipoteza nije potvrđena, opioidni analgetici statistički značajno češće od očekivanog primijenjeni kod akutne boli izazvane različitim uzrocima koji nisu traumatska ozljeda.

Također je provjereno da li je najčešći način primjene lijeka kod pacijenata s onkološkom dijagnozom, subkutano i intramuskularno, a kod pacijenata s traumatskom ozljedom intravenska primjena lijeka. To je provjereno s dva hi kvadrat testa. Korištene su varijable primjena kod onkoloških pacijenata, primjena kod traumatskih ozljeda i način primjene.

		<b>onkološka dg.</b>	<b>p</b>
<b>Način primjene lijeikova</b>	<i>subkutano</i>	50	<b>0,00**</b>
	<i>intravenozno</i>	10	
	<i>intramuskularno</i>	130	

$\chi^2=117,90$ ,  $df=2$ ,  $p<0,01$

*Tablica 2. Način primjene opioidnih analgetika kod pacijenata s onkološkom dijagnozom  
[Izvor : autor M.M.]*

Dobivena je statistički značajno češća primjena opioidnih analgetika intramuskularno nego očekivano kod onkoloških pacijenata nego druge vrste primjena lijeka.

		<b>traumatska ozljeda</b>	<b>p</b>
<b>Način primjene lijevkova</b>	<i>subkutano</i>	173	<b>0,00**</b>
	<i>intravenozno</i>	72	
	<i>intramuskularno</i>	135	

$$\chi^2=41,09, df=2, p<0,01$$

*Tablica 3. Način primjene opioidnih analgetika kod pacijenata s traumatskom ozljedom  
[Izvor : autor M.M.]*

Dobivena je statistički značajna razlika u primjeni opioidnih analgetika kod traumatskih ozljeda. Pacijenti s traumatskim ozljedama su statistički značajno češće primili lijek subkutano nego očekivano i statistički značajno rjeđe nego očekivano su analgetike primili intravenozno. Time nije potvrđena hipoteza.

Posljednja hipoteza je ispitala da li se kod pacijenata, koji intravenski primaju opioidne analgetike, primjenjuju i antiemetici. Hipoteza je testirana Fisherovim egzaktnim testom.

		<b>korišteni antiemetici</b>	<b>nisu korišteni antiemetici</b>	<b>p</b>
<b>intravenozna primjena</b>	<i>da</i>	37	103	<b>0,00**</b>
	<i>ne</i>	79	1050	

$$\text{Fisherov egzaktni test} - \chi^2=56,62, df=1, p<0,01$$

*Tablica 4. Intravenozna primjena opioidnih analgetika i korištenje antiemetika  
[Izvor : autor M.M.]*

Dobiveno je da su kod intravenozne primjene opioidnih analgetika statistički značajno više od očekivanog korišteni i antiemetici, a statistički značajno manje od očekivanog nisu korišteni čime je hipoteza potvrđena. Kod pacijenata koji intravenski primaju opiodine analgetike se primjenjuju i više od očekivanog antiemetici.

## 10. Rasprava

Uvidom u bazu podataka ZZHMZZ provedena je retrospektivna analiza podataka točnije nalaza pacijenata koji su u periodu od 1. siječnja 2019. do 31. prosinca 2019. godine došli u ambulantu ili zatražili intervenciju hitnog tima ZZHMZZ u jednoj od osam ispostava (Zaprešić, Samobor, Jastrebarsko, Sveti Ivan Zelina, Vrbovec, Dugo Selo, Ivanić Grad i Velika Gorica). Izdvojeni su u tom periodu nalazi kod kojih je kao terapija primijenjen opioidni analgetik jer su bolesnici označavali postojanje boli barem minimalnog intenziteta. ZZHMZZ od opioidnih analgetika primjenjuje morfin i tramal. Kod morfina je bilo 51 nalaz gdje se on primjenjivao u 2019. godini, pri čemu se primijenio 49 ampula morfina od 20 mg/ml i 6 ampula od 4 mg/ml. Kod tramala je bilo 1218 nalaza gdje se on primjenjivao u 2019. godini. Ampula tramala od 100mg potrošena je 555 puta dok je ampula tramala od 50mg korištena 673 puta.

Cilj istraživanja je bio determinirati predominantnu primjenu opioidnih analgetika kod pacijenata s kroničnom boli koje su podijeljene na onkološke dijagnoze odnosno na pacijente koji su dijagnozom privrženi palijativnoj njezi, naspram akutne boli koja je u radu podijeljena na traumatske dijagnoze i ostale dijagnoze koje uzrokuju akutnu bol. Ujedno je cilj bio provjeriti i usporediti aplikabilnost, odnosno način primjene opioidnih analgetika između onkoloških (palijativnih) i traumatskih dijagnoza (subkutana i intramuskularna naprema intravenske primjene). Kao još jedna stavka istraživala se učestalost konkomitetne primjene antiemetika kod intravenske primjene opioidnih analgetika kod akutne i kronične boli. Iz navedenoga postavljene su četiri hipoteze.

Prva hipoteza pretpostavlja da su opioidni analgetici češće primjenjivani kod onkoloških (palijativnih) dijagnoza nego li kod trauma. Pretpostavka je bila da je maligna odnosno bol kod pacijenata koja je palijativnog karaktera puno intenzivnija te zahtjeva primjenu jakih analgetika - opioida. Za terapiju jake i konstantne boli kao što je maligna koriste se opioidni analgetici koji imaju visoku intrizičnu aktivnost, dok se oštra i intermitentna bol ne kontrolira podjednako uspješno. Kod liječenja boli koja je kancerogenog karaktera treba pristupiti odmah sa dozama koje omogućuju

odgovarajući učinak analgezije. Kompleksnost u liječenju takve vrste boli često zahtijeva multidisciplinarni pristup [25].

Prva hipoteza nije potvrđena. Opioidni analgetici su statistički značajno češće od očekivanog primjenjivani kod akutne boli izazvane različitim uzrocima koji nisu traumatska ozljeda.

Druga hipoteza bila je da se kod pacijenata s onkološkom dijagnozom, najčešće primjenjuju opioidni lijekovi na subkutani i intramuskularni način i temeljena je na pretpostavci da je kronična bol jaka i dugotrajna te da se opioid koji se primjenjuje za jaku bol daje na subkutani ili intramuskularni način jer se tako lijek polako apsorbira u tijelu što daje slabiju, relativno ujednačenu ali dugotrajniju analgeziju odnosno sporu apsorpciju. Lijek koji nije primijenjen direktno u krvotok intravenskim putem nego intramuskularno ili subkutano kada govorimo o parenteralnoj primjeni, mora proći više polupropusnih membrana nego li dospije u sam sistemni krvotok. Intramuskularna primjena lijeka je brža od subkutane, ali se može primijeniti veća količina lijeka. Druga hipoteza nije potvrđena. Dobivena je statistički značajno češća primjena opioidnih analgetika intramuskularno nego očekivano kod onkoloških pacijenata od bilo koje druge vrste primjena lijeka.

Stručni istraživački rad I. Mašala M. Lončarić-Katušić, J. Žunić, pod nazivom *Maligna bol u hitnoj medicini* (2019.) analizira intervencije hitne medicinske pomoći grada Zagreba u 2014. godini. U tom radu analizirani su načini suzbijanja maligne boli. Njihovi rezultati pokazuju da je zbog maligne boli bilo 516 (0,74 %) intervencija: 265 (51 %) bolesnika je bilo ženskog, a 251 (49 %) muškog spola. Najveći broj bolesnika bio između 60. i 80. godine života: ukupno 335 (64,91 %). Za liječenje maligne boli primjenjivani su neopiodni analgetici kao prva stepenica u liječenju boli 303 puta (58,72%) dok su slabi opioidi primijenjeni 205 puta (39,74), a jaki opioidi 8 puta (1,55 %) (213 puta je za malignu bol primjenjivan opioidni analgetik).

Analiza primjene opioidnih analgetika u ZZHMZZ u 2019. godini pokazalo je da je tim hitne medicinske pomoći intervenirao na 190 intervencija koje su pozvane zbog maligne boli prilikom koje je primijenjen opioidni analgetik tramal ili morfin. Najveći broj bolesnika također je bio u dobnoj skupini od 61-80 godina. 175 puta

primijenio se slabi opioid tramal dok se morfin primijenio 22 puta (197 puta se primijenio opioidni analgetik kod maligne boli).

Način aplikacije primijenjenih analgetika pokazalo je da je najčešća intramuskularna primjena analgetika (483, 93,24 %). U 21 (4,05 %) bolesnika analgetik je primijenjen intravenskim putem, a u 10 (1,93 %) supkutanom primjenom. Peroralnim putem analgetik je primijenjen samo u 4 (0,08 %) bolesnika. Razmatrajući da su se jaki opioidi primijenjeni kod samo 8 bolesnika (1,55 %) došli su do zaključka da je njihova primjena sporadična iako je malo vjerojatno da je vrlo jaka maligna bol bila prisutna kod samo 8 od 516 bolesnika dok se u ZZHMZŽ opioidni analgetik morfin primijenio 22 puta što je skoro trostruko više. Slabi opioid (Tramadol) primijenjen je kod 39,74 % bolesnika dok je u ZZHMZŽ on primijenjen kod na 14% pacijenata sa malignom boli.

Analizom načina aplikacije primijenjenih analgetika pokazala je da se 483 puta (93,24 %) analgetik primijenio intramuskularno, dok je intravenska, supkutana te peroralna primjena bila sporadična. Istraživanje na području Zagreba uključilo je u način aplikacije i druge lijekove ne samo opioidne te je analizi dodana peroralna primjena. Rezultati u istraživanju na području ZZHMZŽ pokazali su da je intramuskularna primjena najčešća kod primjene tramala (54.1%) dok je kod morfina najčešća bila intravenska primjena (60.8%).

Treća hipoteza nadovezuje se na drugu i pretpostavlja da se kod akutne boli, odnosno trauma i ostalih uzroka akutne boli opioidni analgetici češće primjenjivani intravenskim putem. Kod akutne boli bitna je brza primjena analgetika, a to je omogućeno upravo direktnom intravenskom primjenom gdje lijek odmah ulazi u krvni sustav. Također prednosti intravenske primjene osim brze i direktne primjene su ta da točno možemo titrirati koliko lijeka želimo primijeniti te je apsorpcija lijeka potpuna. Rezultati su pokazali da je statistički značajna razlika u primjeni opioidnih analgetika kod traumatskih ozljeda. Pacijenti s traumatskim ozljedama su statistički značajno češće primili lijek subkutano nego očekivano i statistički značajno rjeđe nego očekivano su analgetike primili intravenozno. Time druga hipoteza nije potvrđena.

Četvrta hipoteza istražuje koliko se kod primjene opioidnih analgetika intravenoznim načinom primjene paralelno primjenjuje i antiemetik. Opioidni



analgetici imaju mnoge nuspojave od kojih je najčešća mučnina i povraćanje. Istovremenom primjenom antiemetika uz opioid smanjuje se mogućnost pojave ili se već postojeća mučnina i nagon za povraćanjem smanjuje. Antiemetici se koriste za liječenje i za profilaksu mučnine i povraćanja izazvane primjenom opioida u kliničkoj praksi, usprkos nedostatku dokaza za profilaktičku korist. Podaci o stvarnom statusu profilaktičke antiemetičke primjene. Dobiveno je da kod intravenske primjene opioidnih analgetika statistički značajno više od očekivanog su korišteni i antiemetici, a statistički značajno manje od očekivanog nisu korišteni čime je hipoteza potvrđena

Istraživanje provedeno 2014. godine u Japanu (Giusti R i sur., Prophylactic use of antiemetics for prevention of opioid-induced nausea and vomiting) analiziralo je praksu među japanskim liječnicima u 2 bolničke ustanove kod profilaktičke upotrebe antiemetika prilikom terapije opioidima za prevenciju mučnine i povraćanja izazvanih opioidima. Ova Japanska anketa bila je usmjerena na liječnike s iskustvom u liječenju boli od raka u dvije japanske institucije (Sveučilišna bolnica Nagoya i Gradska općinska bolnica Ichinomiya). Upitnik je procijenio praksu i uvjerenja liječnika u vezi primjene profilaktičkih antiemetika paralelno primjenom terapije opioidnim analgeticima u bolesnika s bolovima od karcinoma. Osamdeset i dva posto liječnika propisalo je profilaktičke antiemetike na početku primjene terapije opioidima, a najčešće propisani lijek u tu svrhu propisivan ako antiemetik bio je proklorperazin (88%) [52].

Morfin i Tramal se najviše primjenjivao u dobnim skupinama od 61-70 i 71-80 godina života. To možemo opravdati s obzirom na porast starog stanovništva i incidenciju malignih oboljenja i sklonost zadobivanja ozljeda koje su vrlo česte kod starijih ljudi.

S obzirom na ispostave, područje odnosno broj stanovnika koje one pokrivaju kod primjene tramala one su sukladne broju intervencija. Kod morfina daleko se iskaču ispostava Dugo Selo (45.5%) i Sveti Ivan Zelina (25.5%). Mogući razlozi su veća incidencija trauma i onkoloških pacijenata, strah od primjene jakih opioida zbog mogućih komplikacija i nuspojava (takozvana "opiofobija"), terapija koju bolesnik primjenjuje od prije, ali točan razlog ostavlja se na neka druga istraživanja.

Ne postoje točno određene smjernice koje bi definirale koji se lijekovi kako i kada primjenjuju u izvanbolničkoj hitnoj medicini. Liječnici primjenjuju lijekove sukladno uputama o lijeku, stečenom medicinskom znanju i individualnoj procjeni boli. Liječnik može koristiti jednodimenzionalne skale za bol kako bi si olakšao procjenu boli kod bolesnika. Na kraju možemo zaključiti da se opioidni analgetici, posebice jaki opioidi kao što je morfin, primjenjuju jako malo naspram broja ljudi sa vrlo jakim boli. Kada bi se provele dodatne edukacije liječnika o njihovoj primjeni, indikacijama, kontraindikacijama i nuspojavama, potrošnja opioidnih analgetika bi se znatno povećala. Svakako postoji potreba za objedinjenim smjernicama koje bi točno definirale u kojim slučajevima bi se i kako primjenjivali navedeni lijekovi.

## 11. Zaključak

U radu su opisani bol, vrste boli, mehanizam boli, procjena boli, liječenje boli, opioidni analgetici s naglaskom na morfin i tramal. Ukoliko smo upoznati s mehanizmom boli i njegovim utjecajem na hemodinamsko stanje bolesnika, znamo koliko je bitno u situacijama gdje bolesnik trpi bol, čim prije reagirati i primijeniti adekvatnu analgeziju. Primjena analgetika mora započeti čim prije od strane hitne pomoći uz stalan nadzor i procjenu. Istraživanja pokazuju da je bol, kako akutna tako i kronična, često neadekvatno liječena. Razlog tome može biti manjak znanja, loša procjena boli, razna ograničenja (dob, spol), strah od primjene opioida i ostalo.

Nakon postavljanja hipoteza napravljena je statistička obrada podataka. 3 hipoteze nisu potvrđene, a jedna je. Prva postavljena hipoteza bila je da se opioidni analgetici (morfin i tramal) češće primjenjuju kod onkoloških dijagnoza nego kod traumatskih i ostalih dijagnoza. Prva hipoteza nije potvrđena jer smo pokazali da se opioidni analgetici statistički značajno češće od očekivanog primjenjuju kod akutne boli izazvane različitim uzrocima koji nisu traumatska ozljeda.

Kod druge hipoteze pretpostavljalo se da je kod pacijenata s onkološkom dijagnozom, najčešći način primjene opioidnog lijeka je subkutano i intramuskularno, dok se kod pacijenata s traumatskim ozljedama najčešće primjenjivala intravenski način primjene opioidnog lijeka što je bila treća hipoteza. Dobivena je statistički značajno češća primjena opioidnih analgetika intramuskularno nego očekivano kod onkoloških pacijenata nego druge vrste primjena lijeka. Dobivena je statistički značajna razlika u primjeni opioidnih analgetika kod traumatskih ozljeda. Pacijenti s traumatskim ozljedama su statistički značajno češće primili lijek subkutano nego očekivano i statistički značajno rjeđe nego očekivano su primili analgetike intravenozno. Time navedena hipoteza nije potvrđena hipoteza.

Posljednja hipoteza je bila primjena antiemetika uz intravensku primjenu opioidnih analgetika zbog mogućih nuspojava - povraćanja. Dobiveno je da su kod intravenozne primjene opioidnih analgetika statistički značajno više od očekivanog korišteni i antiemetici, a statistički značajno manje od očekivanog nisu korišteni čime je hipoteza

potvrđena. Kod pacijenata koji intravenski primaju opioidne analgetike primjenjuju se i više od očekivanog antiemetici.

Uz ispitane hipoteze analizirala se i primjena opioida po dobi, spolu i ispostavama. Najčešće su opioidi korišteni kod osoba u dobnoj skupini od 61-70i od 71-80 godine života iako se kod morfina on često primjenjivao i u skupini od 31-40 godina života. Te rezultate možemo obrazložiti činjenicom da raste populacija starijih ljudi koji isto tako češće obolijevaju od malignih bolesti te su skloniji padovima i ozljedama što dovodi do raznih traumatskih stanja.

Između pojedinih ispostava također se dalo uočiti razlika u primjeni opioida, posebice morfina. Manje ispostave kao Dugo selo i Seti Ivan Zelina imale su znatno veću potrošnju morfina nego li druge ispostave. Razlog tomu bi se mogao utvrditi daljnjom detaljnijom analizom primjene morfina.

Dalo bi se zaključiti da svakako postoji potreba za standardizacijom smjernica u primjeni lijekova u izvanbolničkoj hitnoj medicini.

## 12. Literatura

- [1] Giroto, D., Bajek, G., Ledić, D., Stanković, B., Vukas, D., Kolbah, B., ... Kolić, Z., Patofiziologija bolnog puta. *Medicina Fluminensis*, 48 (3), 271-277., 2012.
- [2] Ružić, V. Uloga očekivanja u doživljaju boli. *Klinička psihologija*, 3 (1-2), 65-82. , 2012.
- [3] Puljak, L. i Sapunar, D. Fenomen boli – anatomija, fiziologija, podjela boli. *Medicus*, 23 (1 Fenomen boli), 7-13., 2014.
- [4] [http://www.medri.uniri.hr/files//NASTAVA/ANESTEZIOLOGIJA/LIJEENJE\\_AKUTNE\\_I\\_KRONINE\\_BOLI\\_Pdf.pdf](http://www.medri.uniri.hr/files//NASTAVA/ANESTEZIOLOGIJA/LIJEENJE_AKUTNE_I_KRONINE_BOLI_Pdf.pdf) , dostupno 5.9.2020.
- [5] Irena Benko, Nastanak bolnih osjeta, Zdravstveno veleučilište Zagreb
- [6] Višnja Majić Osnovni principi liječenja kronične boli lijekovima, diplomski rad, Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet , Zagreb 2014.,
- [7] Weiner RS. Pain management. Boca Raton: St Lucas Press, 1998: 3 – 15.
- [8] Ferrante MF, Vadeboncouer TR. Postoperative pain management. New York: Churchill – Livingstone, 1993: 17 – 68.
- [9] <https://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/25838/Lijecenje-boli.html> , dostupno 1.9.2020.
- [10] <https://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/31300/Kako-lijeciti-koju-vrstu-boli.html> , dostupno 1.9.2020.
- [11] Schnurrer-Luke-Vrbanić, T. Evaluacija boli i lokalno farmakološko liječenje boli u bolesnika s reumatskim bolestima. *Reumatizam*, 63 (suppl.1), 0-0. , 2016.
- [12] Mašala, I., Lončarić-Katušin, M. I Žunić, J., Maligna bol u hitnoj medicini. *Acta medica Croatica*, 73 (Suplement 1), 77-81., 2019.

- [13] <http://www.hitna-zgz.hr/> , dostupno 1.9.2020
- [14] <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-za-pacijente/lijekovi/lijekovi-u-slobodnoj-prodaji/analgetici-i-protuupalni-lijekovi> , dostupno 5.9.2020.
- [15] Mimica Matanović, S., Farmakokinetika i farmakodinamika analgetika. Medicus, 23 (1 Fenomen boli), 31-46., 2014.
- [16] Grbčić-Mikuličić, B. & Vukobrat, D., Reorganizacija izvanbolničke hitne medicinske službe u Primorsko-goranskoj županiji. Medicina Fluminensis, 49 (4), 432-436., 2013.
- [17] <http://rinels.hr/> , dostupno 1.9.2020.
- [18] <https://www.storm-informatika.hr/rjesenja/objedinjene-komunikacije/e-hitna> , dostupno 2.9.2020.
- [19] <https://www.who.int/news-room/spotlight/international-classification-of-diseases> , dostupno, 3.9.2020.
- [20] <https://www.medicinskanaklada.hr/mkb-10-me%C4%91unarodna-klasifikacija-bolesti-i-srodnih-zdravstvenih-problema-2> , dostupno 3.9.2020.
- [21] <https://icd.who.int/icd11refguide/en/index.html#2.01.00Part2ICDmaintenanceandapplication|part-2-using-icd11|c2> , dostupno 5.9.2020.
- [22] [https://www.ebi.ac.uk/ols/ontologies/efo/terms?short\\_form=EFO\\_0005634](https://www.ebi.ac.uk/ols/ontologies/efo/terms?short_form=EFO_0005634), dostupno 5.9.2020.
- [23] <https://www.who.int/classifications/atcddd/en/> , dostupno 5.9.2020.
- [24] <http://lijeikovi-lijecenje.blogspot.com/p/atk.html> , dostupno 5.9.2020.

- [25] [https://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/toolkit\\_atc/en/](https://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/toolkit_atc/en/) , dostupno 5.9.2020.
- [26] <https://mediately.co/hr/drugs/HvcBMEY07NGgGLewLtlfF36KwX/morfinklorid-alkaloid-20-mg-ml-otopina-za-injekciju-infuziju> , dostupno 6.9.2020.
- [27] <https://www.hdgo.hr/Default.aspx?sifraStranica=744> , dostupno 5.9.2020.,
- [28] <https://www.vasezdravlje.com/bolesti-i-stanja/klasifikacija-i-kvantifikacijaboli> , dostupno 6.9.2020.
- [29] Irena Benko, Nastanak bolnih osjeta, diplomski rad, Zdravstveno veleučilište Zagreb, Zagreb
- [30] Puljak, L. i Sapunar, D., Fenomen boli – anatomija, fiziologija, podjela boli. Medicus, 23 (1 Fenomen boli), 7-13., 2014.
- [31] <https://www.hdgo.hr/Default.aspx?sifraStranica=744> , dostupno 5.9.2020.
- [32] <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/neurologija/bol/kronicna-bol> , dostupno 6.9.2020..
- [33] [https://www.ucg.ac.me/skladiste/blog\\_12570/objava\\_67450/fajlovi/1%20opioidni%20analgetici.pdf](https://www.ucg.ac.me/skladiste/blog_12570/objava_67450/fajlovi/1%20opioidni%20analgetici.pdf) , dostupno 6.9.2020.
- [34] Majerić Kogler V., Akutna bol, Medicus - PLIVAMED.net, , MEDICUS, Vol.23, Br. 2, strana 85., Zagreb 2014.
- [35] <https://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/25838/Lijecenje-boli.html> , dostupno 6.9.2020
- [36] I. Barišić, Uloga astrocita u eksperimentalnom modelu kronične mišićne boli uzrokovane karagenanom, diplomski rad, Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Zagreb 2016.
- [37] <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/neurologija/bol/lijecenje-boli> , dostupno 6.9.2020.
- [38] Ž. Verzak i sur., Primjena lokalnih anestetika u pedodonciji, MEDIX, God. 22 Br. 119/120.

- [39] <http://www.hdlb.org/publikacije/publikacije-za-zdravstvene-djelatnike/smjernice-za-liječenje-karcinomske-boli-odraslih-3/> , dostupno 10.9.2020.
- [40] I. Vuđan, Invazivno liječenje boli, diplomski rad, Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb 2014.
- [41] I. Barišić, Uloga astrocita u eksperimentalnom modelu kronične mišićne boli uzrokovane karagenanom, diplomski rad, Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Zagreb 2016.
- [42] <https://www.jgl.hr/kutak-za-strucnjake/terapija-boli-osvrt-na-deksketoprofen> , dostupno 10.9.2020
- [43] Z. Palac, Propisivanje opioidnih analgetika kod osoba starije životne dobi: uloga ljekarnika, diplomski rad, Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Zagreb 2018.
- [44] M. Kovačec, Sestrinski pristup analgeziji nakon ortopedskih operacija, diplomski rad, Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb 2014.
- [45] <https://www.enciklopedija.hr/natuknica.aspx?ID=41926> , dostupno 10.9.2020.
- [46] Maja Nižetić, Utjecaj Met-enkefalina, tiorfana i naloksona na metaboličku aktivnost NALM- 1 leukemijske linije, diplomski rad, Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Zagreb 2006.
- [47] S. Akšan, Uloga morfija u liječenju kronične boli, diplomski rad, Sveučilište u Rijeci, Sveučilišni studij medicine, Rijeka 2019.
- [48] Trevor A.,Katzung B., Knuidering-Hall M. Katzung & Trevor's Pharmacology Examination and Bord Review. McGraw-Hill; str.253, 2015.
- [49] K. Miljak,Farmakogenetika tramadola i individualizacija terapije, diplomski rad, Sveučilište u Zagrebu,Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Zagreb 2019.
- [50] K. Miotto i sur., Trends in Tramadol: Pharmacology, Metabolism,and Misuse, Anesthesia & Analgesia, Volume 124, Number 1, 2017.



- [51] Krznarić Ž. Lijekovi u gastroenterologiji. Medicus, ;11 (1\_Farmakologija) :67-78, 2002.
- [52] Giusti R, Mazzotta M, Filetti M i sur., Prophylactic use of antiemetics for prevention of opioid-induced nausea and vomiting: a survey about Italian physicians' practice. Support Care Cancer. 2019.
- [53] R. Tomek i sur., Hrvatske smjernice za prevenciju mučnine i povraćanja uzrokovanih kemoterapijom, Liječnički Vjesnik; 131:49–53, 2009.
- [54] <https://www.zakon.hr/z/407/Zakon-o-sestrinstvu>, dostupno 10.9.2020.
- [55] <https://www.bib.irb.hr/771100> , dostupno 10.9.2020.
- [56] <https://www.enciklopedija.hr/natuknica.aspx?ID=3111> , dostupno 11.9.2020.
- [57] [http://neuron.mefst.hr/docs/katedre/anesteziologija/MODUL%20F\\_Carev\\_final%20final%206.02.2011.pdf](http://neuron.mefst.hr/docs/katedre/anesteziologija/MODUL%20F_Carev_final%20final%206.02.2011.pdf) , dostupno 10.9.2020.
- [58] [http://www.fondacijafami.org/Sestrinstvo\\_pdf/Standardne%20operativne%20procedure%20-%20preuzeti%20PDF.pdf](http://www.fondacijafami.org/Sestrinstvo_pdf/Standardne%20operativne%20procedure%20-%20preuzeti%20PDF.pdf) , dostupno 10.9.2020.

## 13. Popis slika

Slika 3.1. <a href="http://rinels.hr/ehitna.php">http://rinels.hr/ehitna.php</a> , Rinels (e-Hitna), nalaz hitnog slučaja.....	10
Slika 3.2. <a href="http://rinels.hr/ehitna.php">http://rinels.hr/ehitna.php</a> , Rinels (e-Hitna), nalaz hitnog slučaja.....	10
Slika 3.3. <a href="http://rinels.hr/ehitna.php">http://rinels.hr/ehitna.php</a> , Rinels (e-Hitna), nalaz hitnog slučaja.....	11
Slika 4.1. <a href="https://www.researchgate.net/figure/ICD-10-disease-classification-and-corresponding-code_tbl1_336060073">https://www.researchgate.net/figure/ICD-10-disease-classification-and-corresponding-code_tbl1_336060073</a> , MKB-10 šifra i klasifikacija bolesti.....	14
Slika 6.1.1. <a href="http://ketamineinstitute.com/wp-content/uploads/2015/09/Sensory-Pathway-One.png">http://ketamineinstitute.com/wp-content/uploads/2015/09/Sensory-Pathway-One.png</a> , Bolni prijenos .....	20
Slika 6.4.1. Wong DL, Baker CM (2001) Smiling faces as anchor for pain intensity scales. Pain 89(2-3):295-300. , Wong-Baker FACES skala boli.....	24
Slika 6.4.2. Childs JD, Piva SR, Fritz JM (2005) Responsiveness of the numeric , Numerička skala za procjenu boli pain rating scale in patients with low back pain. Spine 30:1331–4 , Numerička skala za procjenu boli.....	24
Slika 6.4.3. Huskinsson (1974) Huskinsson EC (1974) Measurement of pain. Lancet 2:1127–31, Vizualno-analogna skala boli.....	25
Slika 7.1.1. <a href="https://repositorij.mef.unizg.hr/islandora/object/mef%3A172/datastream/PDF/view">https://repositorij.mef.unizg.hr/islandora/object/mef%3A172/datastream/PDF/view</a> Opioidni receptori lokalizacija i odgovor na aktivaciju (Koneru et al., 2009).....	30
Slika 7.1.2. <a href="https://repositorij.pharma.unizg.hr/islandora/object/pharma%3A1144/datastream/PD">https://repositorij.pharma.unizg.hr/islandora/object/pharma%3A1144/datastream/PD</a>	

<u>F/view</u> , Klasifikacija opioida prema analgetskom intenzitetu i prikaz njegovih antagonista .....	31
Slika 7.1.3. <a href="http://www.change-pain.com/cmsdata/change-painportal/en_EN/html/module_7.html">http://www.change-pain.com/cmsdata/change-painportal/en_EN/html/module_7.html</a> , Usporedba različitih formulacija opioidnih analgetika .....	34
Slika 7.1.1.1 <a href="https://repozitorij.pharma.unizg.hr/islandora/object/pharma%3A1144/datastream/PDF/view">.https://repozitorij.pharma.unizg.hr/islandora/object/pharma%3A1144/datastream/PDF/view</a> , Morfin .....	37
Slika 7.1.2.1. <a href="https://repozitorij.pharma.unizg.hr/islandora/object/pharma%3A1144/datastream/PDF/view">https://repozitorij.pharma.unizg.hr/islandora/object/pharma%3A1144/datastream/PDF/view</a> , Tramadol .....	42
Slika 9.2.1.1. Prikaz primjene morfina prema spolu (postotak), autor Mateja Mačković.....	48
Slika 9.2.1.2. Prikaz primjene morfina prema dobi (postotak), autor Mateja Mačković.....	49
Slika 9.2.1.3. Prikaz primjene morfina prema dijagnozi (akutni i kronični bolovi), autor Mateja Mačković .....	50
Slika 9.2.1.4. Prikaz primjene morfina i antiemetika (postotak), autor Mateja Mačković.....	50
Slika 9.2.1.5. Prikaz primjene morfina prema načinu primjene (postotak), autor Mateja Mačković .....	51
Slika 9.2.1.6. Prikaz primjene morfina prema ispostavi (postotak), autor Mateja Mačković.....	51
Slika 9.2.2.1. Prikaz primjene tramala prema spolu (postotak), autor Mateja Mačković .....	52
Slika 9.2.2.2. Prikaz primjene tramala prema dobi (postotak), autor Mateja Mačković.....	53

Slika 9.2.2.3. Prikaz primjene tramala prema dijagnozi (akutna i kronična bol), autor Mateja Mačković.....	53
Slika 9.2.2.4. Prikaz primjene tramala i antiemetika (postotak), autor Mateja Mačković .....	54
Slika 9.2.2.5. Prikaz primjene tramala prema načinu primjene (postotak), autor Mateja Mačković.....	54
Slika 9.2.2.6. Prikaz primjene tramala prema ispostavi (postotak), autor Mateja Mačković.....	55

## 14. Popis tablica

Tablica 1. Primjena opioidnih analgetika kod pacijenata različitih dijagnoza.....	56
Tablica 2. Način primjene opioidnih analgetika kod pacijenata s onkološkom dijagnozom.....	56
Tablica 3. Način primjene opioidnih analgetika kod pacijenata s traumatskom ozljedom .....	57
Tablica 4. Intravenozna primjena opioidnih analgetika i korištenje antiemetika.....	57

## 15. Popis priloga

Prilog 1. Suglasnost za provođenje istraživanja korištenjem podataka ZZHMZZ

ZAVOD ZA HITNU MEDICINU  
ZAGREBAČKE ŽUPANIJE  
10410 VELIKA GORICA

Velika Gorica, 01. kolovoz 2020.

Matice Hrvatske 5, 10410 V.Gorica



n/p Mateja Mačković, bacc.med.techn

**predmet: SUGLASNOST ZA PROVOĐENJE ISTRAŽIVANJA KORIŠTENJEM PODATAKA ZZHMZZ**  
obrađa podataka o korištenju opioidnih analgetika u 2019.g.

Poštovani,

Zamolili ste nas pisanim putem za korištenjem podataka o radu u ZZHMZ

temeljem nalaza pacijenata koji su tokom 2019. godine dobivali terapiju opioidnim analgeticima a za statističku analizu u svrhu pisanja diplomskog rada.

Molimo da se svakako pridržavate i postupate unutar dozvoljenih okvira struke i tajnosti podataka, a za neke nedoumice slobodno nas kontaktirajte.

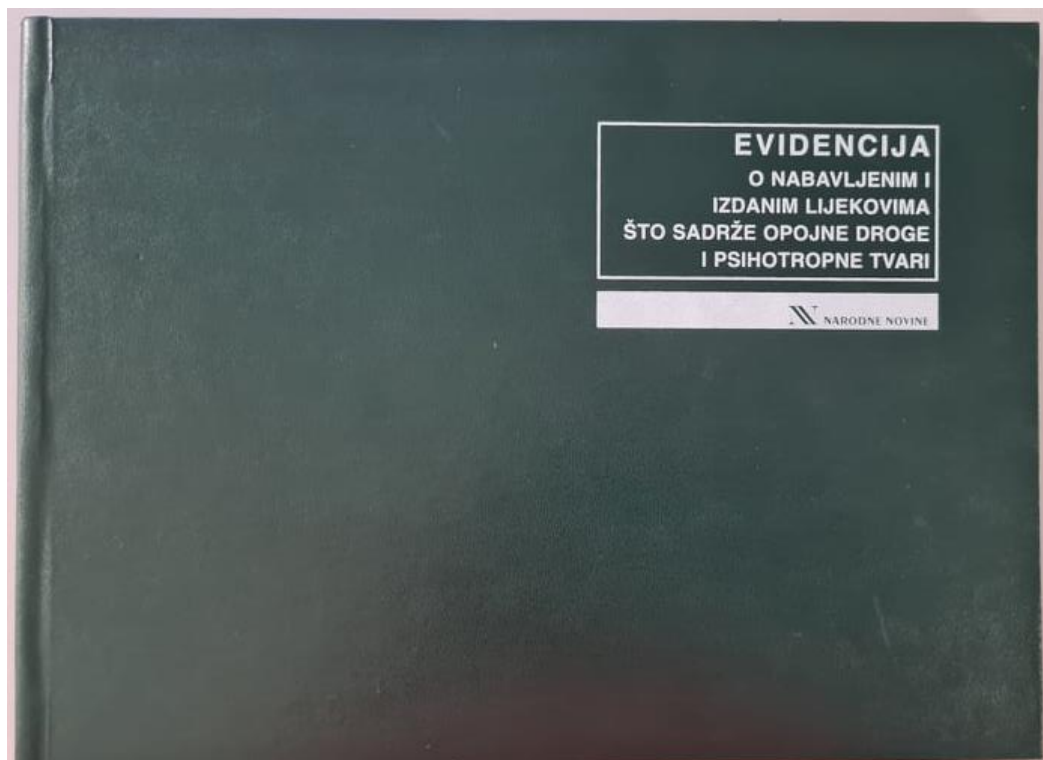
Dajemo suglasnost za provođenje Vašeg istraživanja kroz završni pismeni rad, te nudimo svoju pomoć u mjeri koliko Vam je potrebna.

S štovanjem,

predsjednik Etičkog povjerenstva

**dr Siniša Golub**  
spec hitne i opće med

Prilog 2. Knjiga 'Evidencija o nabavljenim i izdanim lijekovima što sadrže opojne droge i psihotropne tvari'



Prilog 3. Unutarnja strana lijeva knjige 'Evidencija o nabavljenim i izdanim lijekovima što sadrže opojne droge i psihotropne tvari'

The image shows the left-hand page of an open notebook. The page is divided into two main sections: 'NABAVLJENO' (Acquired) on the left and 'IZDANO' (Issued) on the right. The 'NABAVLJENO' section is a large table with 7 columns and multiple rows. The columns are labeled as follows:

1	2	3	4	5	6	7
Redni broj	Datum nabave	Jedinica mjere	Količina	Naime dobavljača	Datum izdavanja	Ime i prezime osobe medicinski odgovorne za izdavanje lijekova koji su bili proglašeni i/ili izdani kao opojne droge i/ili psihotropne tvari u skladu sa Zakonom

The 'IZDANO' section is a smaller table with 2 columns and multiple rows, labeled 'NAZIV LIJEKA' and 'JEDINICA MJERE'. At the bottom left of the page, there is a small logo and text: 'Narodne novine d.d., Zagreb, 10000, 19999, 20000, 20001, 20002, 20003, 20004, 20005, 20006, 20007, 20008, 20009, 20010, 20011, 20012, 20013, 20014, 20015, 20016, 20017, 20018, 20019, 20020, 20021, 20022, 20023, 20024, 20025, 20026, 20027, 20028, 20029, 20030, 20031, 20032, 20033, 20034, 20035, 20036, 20037, 20038, 20039, 20040, 20041, 20042, 20043, 20044, 20045, 20046, 20047, 20048, 20049, 20050, 20051, 20052, 20053, 20054, 20055, 20056, 20057, 20058, 20059, 20060, 20061, 20062, 20063, 20064, 20065, 20066, 20067, 20068, 20069, 20070, 20071, 20072, 20073, 20074, 20075, 20076, 20077, 20078, 20079, 20080, 20081, 20082, 20083, 20084, 20085, 20086, 20087, 20088, 20089, 20090, 20091, 20092, 20093, 20094, 20095, 20096, 20097, 20098, 20099, 20100, 20101, 20102, 20103, 20104, 20105, 20106, 20107, 20108, 20109, 20110, 20111, 20112, 20113, 20114, 20115, 20116, 20117, 20118, 20119, 20120, 20121, 20122, 20123, 20124, 20125, 20126, 20127, 20128, 20129, 20130, 20131, 20132, 20133, 20134, 20135, 20136, 20137, 20138, 20139, 20140, 20141, 20142, 20143, 20144, 20145, 20146, 20147, 20148, 20149, 20150, 20151, 20152, 20153, 20154, 20155, 20156, 20157, 20158, 20159, 20160, 20161, 20162, 20163, 20164, 20165, 20166, 20167, 20168, 20169, 20170, 20171, 20172, 20173, 20174, 20175, 20176, 20177, 20178, 20179, 20180, 20181, 20182, 20183, 20184, 20185, 20186, 20187, 20188, 20189, 20190, 20191, 20192, 20193, 20194, 20195, 20196, 20197, 20198, 20199, 20200, 20201, 20202, 20203, 20204, 20205, 20206, 20207, 20208, 20209, 20210, 20211, 20212, 20213, 20214, 20215, 20216, 20217, 20218, 20219, 20220, 20221, 20222, 20223, 20224, 20225, 20226, 20227, 20228, 20229, 20230, 20231, 20232, 20233, 20234, 20235, 20236, 20237, 20238, 20239, 20240, 20241, 20242, 20243, 20244, 20245, 20246, 20247, 20248, 20249, 20250, 20251, 20252, 20253, 20254, 20255, 20256, 20257, 20258, 20259, 20260, 20261, 20262, 20263, 20264, 20265, 20266, 20267, 20268, 20269, 20270, 20271, 20272, 20273, 20274, 20275, 20276, 20277, 20278, 20279, 20280, 20281, 20282, 20283, 20284, 20285, 20286, 20287, 20288, 20289, 20290, 20291, 20292, 20293, 20294, 20295, 20296, 20297, 20298, 20299, 20300, 20301, 20302, 20303, 20304, 20305, 20306, 20307, 20308, 20309, 20310, 20311, 20312, 20313, 20314, 20315, 20316, 20317, 20318, 20319, 20320, 20321, 20322, 20323, 20324, 20325, 20326, 20327, 20328, 20329, 20330, 20331, 20332, 20333, 20334, 20335, 20336, 20337, 20338, 20339, 20340, 20341, 20342, 20343, 20344, 20345, 20346, 20347, 20348, 20349, 20350, 20351, 20352, 20353, 20354, 20355, 20356, 20357, 20358, 20359, 20360, 20361, 20362, 20363, 20364, 20365, 20366, 20367, 20368, 20369, 20370, 20371, 20372, 20373, 20374, 20375, 20376, 20377, 20378, 20379, 20380, 20381, 20382, 20383, 20384, 20385, 20386, 20387, 20388, 20389, 20390, 20391, 20392, 20393, 20394, 20395, 20396, 20397, 20398, 20399, 20400, 20401, 20402, 20403, 20404, 20405, 20406, 20407, 20408, 20409, 20410, 20411, 20412, 20413, 20414, 20415, 20416, 20417, 20418, 20419, 20420, 20421, 20422, 20423, 20424, 20425, 20426, 20427, 20428, 20429, 20430, 20431, 20432, 20433, 20434, 20435, 20436, 20437, 20438, 20439, 20440, 20441, 20442, 20443, 20444, 20445, 20446, 20447, 20448, 20449, 20450, 20451, 20452, 20453, 20454, 20455, 20456, 20457, 20458, 20459, 20460, 20461, 20462, 20463, 20464, 20465, 20466, 20467, 20468, 20469, 20470, 20471, 20472, 20473, 20474, 20475, 20476, 20477, 20478, 20479, 20480, 20481, 20482, 20483, 20484, 20485, 20486, 20487, 20488, 20489, 20490, 20491, 20492, 20493, 20494, 20495, 20496, 20497, 20498, 20499, 20500, 20501, 20502, 20503, 20504, 20505, 20506, 20507, 20508, 20509, 20510, 20511, 20512, 20513, 20514, 20515, 20516, 20517, 20518, 20519, 20520, 20521, 20522, 20523, 20524, 20525, 20526, 20527, 20528, 20529, 20530, 20531, 20532, 20533, 20534, 20535, 20536, 20537, 20538, 20539, 20540, 20541, 20542, 20543, 20544, 20545, 20546, 20547, 20548, 20549, 20550, 20551, 20552, 20553, 20554, 20555, 20556, 20557, 20558, 20559, 20560, 20561, 20562, 20563, 20564, 20565, 20566, 20567, 20568, 20569, 20570, 20571, 20572, 20573, 20574, 20575, 20576, 20577, 20578, 20579, 20580, 20581, 20582, 20583, 20584, 20585, 20586, 20587, 20588, 20589, 20590, 20591, 20592, 20593, 20594, 20595, 20596, 20597, 20598, 20599, 20600, 20601, 20602, 20603, 20604, 20605, 20606, 20607, 20608, 20609, 20610, 20611, 20612, 20613, 20614, 20615, 20616, 20617, 20618, 20619, 20620, 20621, 20622, 20623, 20624, 20625, 20626, 20627, 20628, 20629, 20630, 20631, 20632, 20633, 20634, 20635, 20636, 20637, 20638, 20639, 20640, 20641, 20642, 20643, 20644, 20645, 20646, 20647, 20648, 20649, 20650, 20651, 20652, 20653, 20654, 20655, 20656, 20657, 20658, 20659, 20660, 20661, 20662, 20663, 20664, 20665, 20666, 20667, 20668, 20669, 20670, 20671, 20672, 20673, 20674, 20675, 20676, 20677, 20678, 20679, 20680, 20681, 20682, 20683, 20684, 20685, 20686, 20687, 20688, 20689, 20690, 20691, 20692, 20693, 20694, 20695, 20696, 20697, 20698, 20699, 20700, 20701, 20702, 20703, 20704, 20705, 20706, 20707, 20708, 20709, 20710, 20711, 20712, 20713, 20714, 20715, 20716, 20717, 20718, 20719, 20720, 20721, 20722, 20723, 20724, 20725, 20726, 20727, 20728, 20729, 20730, 20731, 20732, 20733, 20734, 20735, 20736, 20737, 20738, 20739, 20740, 20741, 20742, 20743, 20744, 20745, 20746, 20747, 20748, 20749, 20750, 20751, 20752, 20753, 20754, 20755, 20756, 20757, 20758, 20759, 20760, 20761, 20762, 20763, 20764, 20765, 20766, 20767, 20768, 20769, 20770, 20771, 20772, 20773, 20774, 20775, 20776, 20777, 20778, 20779, 20780, 20781, 20782, 20783, 20784, 20785, 20786, 20787, 20788, 20789, 20790, 20791, 20792, 20793, 20794, 20795, 20796, 20797, 20798, 20799, 20800, 20801, 20802, 20803, 20804, 20805, 20806, 20807, 20808, 20809, 20810, 20811, 20812, 20813, 20814, 20815, 20816, 20817, 20818, 20819, 20820, 20821, 20822, 20823, 20824, 20825, 20826, 20827, 20828, 20829, 20830, 20831, 20832, 20833, 20834, 20835, 20836, 20837, 20838, 20839, 20840, 20841, 20842, 20843, 20844, 20845, 20846, 20847, 20848, 20849, 20850, 20851, 20852, 20853, 20854, 20855, 20856, 20857, 20858, 20859, 20860, 20861, 20862, 20863, 20864, 20865, 20866, 20867, 20868, 20869, 20870, 20871, 20872, 20873, 20874, 20875, 20876, 20877, 20878, 20879, 20880, 20881, 20882, 20883, 20884, 20885, 20886, 20887, 20888, 20889, 20890, 20891, 20892, 20893, 20894, 20895, 20896, 20897, 20898, 20899, 20900, 20901, 20902, 20903, 20904, 20905, 20906, 20907, 20908, 20909, 20910, 20911, 20912, 20913, 20914, 20915, 20916, 20917, 20918, 20919, 20920, 20921, 20922, 20923, 20924, 20925, 20926, 20927, 20928, 20929, 20930, 20931, 20932, 20933, 20934, 20935, 20936, 20937, 20938, 20939, 20940, 20941, 20942, 20943, 20944, 20945, 20946, 20947, 20948, 20949, 20950, 20951, 20952, 20953, 20954, 20955, 20956, 20957, 20958, 20959, 20960, 20961, 20962, 20963, 20964, 20965, 20966, 20967, 20968, 20969, 20970, 20971, 20972, 20973, 20974, 20975, 20976, 20977, 20978, 20979, 20980, 20981, 20982, 20983, 20984, 20985, 20986, 20987, 20988, 20989, 20990, 20991, 20992, 20993, 20994, 20995, 20996, 20997, 20998, 20999, 21000, 21001, 21002, 21003, 21004, 21005, 21006, 21007, 21008, 21009, 21010, 21011, 21012, 21013, 21014, 21015, 21016, 21017, 21018, 21019, 21020, 21021, 21022, 21023, 21024, 21025, 21026, 21027, 21028, 21029, 21030, 21031, 21032, 21033, 21034, 21035, 21036, 21037, 21038, 21039, 21040, 21041, 21042, 21043, 21044, 21045, 21046, 21047, 21048, 21049, 21050, 21051, 21052, 21053, 21054, 21055, 21056, 21057, 21058, 21059, 21060, 21061, 21062, 21063, 21064, 21065, 21066, 21067, 21068, 21069, 21070, 21071, 21072, 21073, 21074, 21075, 21076, 21077, 21078, 21079, 21080, 21081, 21082, 21083, 21084, 21085, 21086, 21087, 21088, 21089, 21090, 21091, 21092, 21093, 21094, 21095, 21096, 21097, 21098, 21099, 21100, 21101, 21102, 21103, 21104, 21105, 21106, 21107, 21108, 21109, 21110, 21111, 21112, 21113, 21114, 21115, 21116, 21117, 21118, 21119, 21120, 21121, 21122, 21123, 21124, 21125, 21126, 21127, 21128, 21129, 21130, 21131, 21132, 21133, 21134, 21135, 21136, 21137, 21138, 21139, 21140, 21141, 21142, 21143, 21144, 21145, 21146, 21147, 21148, 21149, 21150, 21151, 21152, 21153, 21154, 21155, 21156, 21157, 21158, 21159, 21160, 21161, 21162, 21163, 21164, 21165, 21166, 21167, 21168, 21169, 21170, 21171, 21172, 21173, 21174, 21175, 21176, 21177, 21178, 21179, 21180, 21181, 21182, 21183, 21184, 21185, 21186, 21187, 21188, 21189, 21190, 21191, 21192, 21193, 21194, 21195, 21196, 21197, 21198, 21199, 21200, 21201, 21202, 21203, 21204, 21205, 21206, 21207, 21208, 21209, 21210, 21211, 21212, 21213, 21214, 21215, 21216, 21217, 21218, 21219, 21220, 21221, 21222, 21223, 21224, 21225, 21226, 21227, 21228, 21229, 21230, 21231, 21232, 21233, 21234, 21235, 21236, 21237, 21238, 21239, 21240, 21241, 21242, 21243, 21244, 21245, 21246, 21247, 21248, 21249, 21250, 21251, 21252, 21253, 21254, 21255, 21256, 21257, 21258, 21259, 21260, 21261, 21262, 21263, 21264, 21265, 21266, 21267, 21268, 21269, 21270, 21271, 21272, 21273, 21274, 21275, 21276, 21277, 21278, 21279, 21280, 21281, 21282, 21283, 21284, 21285, 21286, 21287, 21288, 21289, 21290, 21291, 21292, 21293, 21294, 21295, 21296, 21297, 21298, 21299, 21300, 21301, 21302, 21303, 21304, 21305, 21306, 21307, 21308, 21309, 21310, 21311, 21312, 21313, 21314, 21315, 21316, 21317, 21318, 21319, 21320, 21321, 21322, 21323, 21324, 21325, 21326, 21327, 21328, 21329, 21330, 21331, 21332, 21333, 21334, 21335, 21336, 21337, 21338, 21339, 21340, 21341, 21342, 21343, 21344, 21345, 21346, 21347, 21348, 21349, 21350, 21351, 21352, 21353, 21354, 21355, 21356, 21357, 21358, 21359, 21360, 21361, 21362, 21363, 21364, 21365, 21366, 21367, 21368, 21369, 21370, 21371, 21372, 21373, 21374, 21375, 21376, 21377, 21378, 21379, 21380, 21381, 21382, 21383, 21384, 21385, 21386, 21387, 21388, 21389, 21390, 21391, 21392, 21393, 21394, 21395, 21396, 21397, 21398, 21399, 21400, 21401, 21402, 21403, 21404, 21405, 21406, 21407, 21408, 21409, 21410, 21411, 21412, 21413, 21414, 21415, 21416, 21417, 21418, 21419, 21420, 21421, 21422, 21423, 21424, 21425, 21426, 21427, 21428, 21429, 21430, 21431, 21432, 21433, 21434, 21435, 21436, 21437, 21438, 21439, 21440, 21441, 21442, 21443, 21444, 21445, 21446, 21447, 21448, 21449, 21450, 21451, 21452, 21453, 21454, 21455, 21456, 21457, 21458, 21459, 21460, 21461, 21462, 21463, 21464, 21465, 21466, 21467, 21468, 21469, 21470, 21471, 21472, 21473, 21474, 21475, 21476, 21477, 21478, 21479, 21480, 21481, 21482, 21483, 21484, 21485, 21486, 21487, 21488, 21489, 21490, 21491, 21492, 21493, 21494, 21495, 21496, 21497, 21498, 21499, 21500, 21501, 21502, 21503, 21504, 21505, 21506, 21507, 21508, 21509, 21510, 21511, 21512, 21513, 21514, 21515, 21516, 21517, 21518, 21519, 21520, 21521, 21522, 21523, 21524, 21525, 21526, 21527, 21528, 21529, 21530, 21531, 21532, 21533, 21534, 21535, 21536, 21537, 21538, 21539, 21540, 21541, 21542, 21543, 21544, 21545, 21546, 21547, 21548, 21549, 21550, 21551, 21552, 21553, 21554, 21555, 21556, 21557, 21558, 21559, 21560, 21561, 21562, 21563, 21564, 21565, 21566, 21567, 21568, 21569, 21570, 21571, 21572, 21573, 21574, 21575, 21576, 21577, 21578, 21579, 21580, 21581, 21582, 21583, 21584, 21585, 21586, 21587, 21588, 21589, 21590, 21591, 21592, 21593, 21594, 21595, 21596, 21597, 21598, 21599, 21600, 21601, 21602, 21603, 21604, 21605, 21606, 21607, 21608, 21609, 21610, 21611, 21612, 21613, 21614, 21615, 21616, 21617, 21618, 21619, 21620, 21621, 21622, 21623, 21624, 21625, 21626, 21627, 21628, 21629, 21630, 21631, 21632, 21633, 21634, 21635, 21636, 21637, 21638, 21639, 21640, 21641, 21642, 21643, 21644, 21645, 21646, 21647, 21648, 21649, 21650, 21651, 21652, 21653, 21654, 21655, 21656, 21657, 21658, 21659, 21660, 21661, 21662, 21663, 21664, 21665, 21







IZJAVA O AUTORSTVU  
I  
SUGLASNOST ZA JAVNU OBJAVU

Završni/diplomski rad isključivo je autorsko djelo studenta koji je isti izradio te student odgovara za istinitost, izvornost i ispravnost teksta rada. U radu se ne smiju koristiti dijelovi tuđih radova (knjiga, članaka, doktorskih disertacija, magistarskih radova, izvora s interneta, i drugih izvora) bez navođenja izvora i autora navedenih radova. Svi dijelovi tuđih radova moraju biti pravilno navedeni i citirani. Dijelovi tuđih radova koji nisu pravilno citirani, smatraju se plagijatom, odnosno nezakonitim prisvajanjem tuđeg znanstvenog ili stručnoga rada. Sukladno navedenom studenti su dužni potpisati izjavu o autorstvu rada.

Ja, Mateja Mačković (ime i prezime) pod punom moralnom, materijalnom i kaznenom odgovornošću, izjavljujem da sam isključivi autor/ica završnog/diplomskog (obrisati nepotrebno) rada pod naslovom Primjena opioidnih analgetika u izvanbolničkoj hitnoj medicini (upisati naslov) te da u navedenom radu nisu na nedozvoljeni način (bez pravilnog citiranja) korišteni dijelovi tuđih radova.

Student/ica:

(upisati ime i prezime)

(vlastoručni potpis)

Sukladno Zakonu o znanstvenoj djelatnosti i visokom obrazovanju završne/diplomske radove sveučilišta su dužna trajno objaviti na javnoj internetskoj bazi sveučilišne knjižnice u sastavu sveučilišta te kopirati u javnu internetsku bazu završnih/diplomskih radova Nacionalne i sveučilišne knjižnice. Završni radovi istovrsnih umjetničkih studija koji se realiziraju kroz umjetnička ostvarenja objavljuju se na odgovarajući način.

Ja, Mateja Mačković (ime i prezime) neopozivo izjavljujem da sam suglasan/na s javnom objavom završnog/diplomskog (obrisati nepotrebno) rada pod naslovom Primjena opioidnih analgetika u izvanbolničkoj hitnoj medicini (upisati naslov) čiji sam autor/ica.

Student/ica:

(upisati ime i prezime)

(vlastoručni potpis)