

16. Plouin PF, Perdu J, La Batide-Alanore A, Boutouyrie P, Gimenez-Roqueplo AP, Jeunemaitre X. Fibromuscular dysplasia. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:28.
17. Luscher TF, Lie JT, Stanson AW, Houser OW, Hollier LH, Sheps SG. Arterial fibromuscular dysplasia. *Mayo Clin Proc* 1987;62:931–52.
18. Olin JW. Renal artery disease: diagnosis and management. *Mt Sinai J Med* 2004;71:73–85.
19. Nicholson JP, Teichman SL, Alderman MH, Sos TA, Pickering TG, Laragh JH. Cigarette smoking and renovascular hypertension. *Lancet* 1983;2:765–6.
20. Sang CN, Whelton PK, Hamper UM i sur. Etiologic factors in renovascular fibromuscular dysplasia. A case-control study. *Hypertension* 1989;14:472–9.
21. Bigazzi R, Bianchi S, Quilici N, Salvadori R, Baldari G. Bilateral fibromuscular dysplasia in identical twins. *Am J Kidney Dis* 1998;32:E4.
22. Stanley JC, Gewertz BL, Bove EL, Sotturai V, Fry WJ. Arterial fibromuscular dysplasia. Histopathologic character and current etiologic concepts. *Arch Surg* 1975;110:561–6.
23. Fenves AZ, Ram CV. Fibromuscular dysplasia of the renal arteries. *Curr Hypertens Rep* 1999;1:546–9.
24. Vasbinder GB, Nelemans PJ, Kessels AG, Kroon AA, de Leeuw PW, van Engelsehoven JM. Diagnostic tests for renal artery stenosis in patients suspected of having renovascular hypertension: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2001;135:401–11.
25. Savard S, Steichen O, Azarini A, Azizi M, Jeunemaitre X, Plouin PF. Association between two angiographic subtypes of renal artery fibromuscular dysplasia and clinical characteristics. *Circulation* 2012;126:2925–27.
26. ASTRAL investigators. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2009;361:1953–62.
27. Slovut DP, Olin JW. Fibromuscular dysplasia. *N Engl J Med* 2004;350:1862–71.
28. Trinquart L, Mounier-Vehier C, Sapoval M, Gagnon N, Pouin PF. Efficacy of revascularization for renal artery stenosis caused by fibromuscular dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 2010;56:525–32.
29. Tomić K, Tomas D, Tomašković I, Kos M, Belicza M, Krušlin B. Renal artery changes in patients with primary renal cell carcinoma. *Virchows Arch* 2006;448:24–8.
30. Krušlin B, Tomić K, Tomas D, Mladinov D, Trnski D, Belicza M. The correlation between the tumor necrosis and renal artery changes in renal cell carcinoma. *Int J Surg Pathol* 2006;14:312–19.
31. Demirović A, Tomas D, Tomić K i sur. Correlation of vascular endothelial growth factor and hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  expression with pathological renal artery changes in patients with renal cell carcinoma. *Scand J Urol* 2014;48(1):34–40. doi: 10.3109/21681805.2013.828319.
32. Tomić K, Mladinov D, Batelja-Vuletić L i sur. Morphometric analysis of renal arteries in patients with renal cell carcinoma. *Pathol Res Pract* 2007;203:647–52.
33. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC i sur. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 2003;97:1663–71.
34. Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J Urol* 2002;168:2395–400.
35. Lam JS, Shvarts O, Said JW i sur. Clinicopathologic and molecular correlations of necrosis in the primary tumor of patients with renal cell carcinoma. *Cancer* 2005;103:2517–25.
36. Sengupta S, Lohse CM, Leibovich BC i sur. Histologic coagulative tumor necrosis as a prognostic indicator of renal cell carcinoma aggressiveness. *Cancer* 2005;104:511–20.

## RAZLIKE SOCIODEMOGRAFSKIH KARAKTERISTIKA PERCEPCIJE BOLI U OBOLJELIH OD RAKA PLUĆA NEMALIH STANICA

### SOCIODEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS INFLUENCE PAIN PERCEPTION IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS

SUZANA KUKULJ, MARINA SERDAREVIĆ, KATHERINA BERNADETTE SRETER,  
IVANA EVIĆ, BERNARD BUDIMIR, FILIP POPOVIĆ, GORDANA DRPA\*

**Deskriptori:** Karcinom pluća ne-malih stanica – patologija, komplikacije, farmakoterapija; Plućni tumori – patologija, komplikacije, farmakoterapija; Kronična bol – epidemiologija, etiologija, farmakoterapija; Procjena boli – metode; Percepcija boli – djelovanje lijeka; Socioekonomski faktori; Dobni faktori; Seosko stanovništvo; Gradsko stanovništvo; Prospektivna istraživanja; Presječna istraživanja

**Sažetak.** *Uvod:* Karcinom pluća najčešća je maligna bolest u muškaraca, a u žena se nalazi na trećem mjestu. Nedvojbeno je da oboljeli, uz ostale simptome, trpe bol. *Svrha rada:* Istraživanje je provedeno kako bi se utvrdilo postoji li utjecaj sociodemografskih karakteristika na percepciju boli mjerenoj analogno-vizualnom ljestvicom među oboljelima od karcinoma pluća ne-malih stanica. *Metode:* Ovo primijenjeno, opservacijsko, unicentrično istraživanje imalo je dva kraka: 1) presječni krak, i 2) prospektivni, kohortni krak. *Rezultati:* U istraživanje je ukupno uključen 41 bolesnik s medijanom dobi 61 (56–68) godina. Ovo istraživanje pokazalo je da subjektivna percepcija boli jest povezana s dobi i urbaniziranošću

\* Klinika za plućne bolesti „Jordanovac“, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb (prof. dr. sc. Suzana Kukulj, dr. med.; Marina Serdarević, dr. med.; Ivana Ević, dr. med.; Bernard Budimir, dr. med.; Filip Popović, dr. med.; Gordana Drpa, dr. med.), Zavod za kliničku imunologiju, pulmologiju, i reumatologiju, KBC „Sestre milosrdnice“ (Katherina Bernadette Sreter, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. S. Kukulj, Odjel za tumore medijastinuma, Klinika za plućne bolesti „Jordanovac“, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Jordanovac 104, Zagreb, Hrvatska, e-mail: suzanakukulj@gmail.com

Primljeno 16. svibnja 2016., prihvaćeno 13. lipnja 2016.

mjesta boravka te kako su s intenzivnijim subjektivnim osjećajem boli bile povezane mlađa dob ( $\leq 60$  godina vs.  $> 60$  godina,  $p=0,026$ ) i gradska naselja (grad vs. selo,  $p=0,031$ ). Dob je bila neovisno i statistički značajno povezana i s relativnom promjenom boli nakon terapije (Wald=5,914;  $ss=1$ ;  $p=0,015$ ). **Zaključci:** Koliko dob, spol, način življenja, mjesto stanovanja pa i sam mentalitet mogu utjecati na doživljaj boli vrijedno je uzeti u obzir kako bi se takvim pacijentima omogućila što bolju skrb i kvaliteta života u godinama borbe s malignom bolešću.

**Descriptors:** Carcinoma, non-small-cell lung – pathology, complications, drug therapy; Lung neoplasms – pathology, complications, drug therapy; Chronic pain – epidemiology, etiology, drug therapy; Pain measurement – methods; Pain perception – drug effects; Socioeconomic factors; Age factors; Rural population; Urban population; Prospective studies; Cross-sectional studies

**Summary. Background:** Lung cancer is the most common malignant disease in men and the third most common in women worldwide. Pain in these patients is a leading and debilitating symptom, among others. **Objectives:** The aim of this research was to determine the relationship between the sociodemographic characteristics and pain perception, as measured by visual analogue scale for pain, in patients with non-small cell lung cancer. **Methods:** This observational, single centre study included both a cross-sectional and prospective cohort design. **Results:** Forty-one patients with a median age of 61 years (range 56–68) were included. This study showed that subjective perception of pain is related to age and place of residence. Younger patients ( $\leq 60$  years old,  $p=0.026$ ) and those residing in cities ( $p=0.031$ ) reported feeling worse pain. Age was independently and statistically associated with the relative relief of pain after analgesic therapy (Wald=5.914;  $ss=1$ ;  $p=0.015$ ). **Conclusion:** Age, lifestyle, place of residence, and mentality should be considered when evaluating pain perception in patients suffering from chronic pain related to malignant disease in order to provide the best possible medical treatment with the goal of improving quality of life.

Liječ Vjesn 2016;138:137–143

Bol je neugodno osjetno i emocionalno iskustvo udruženo s aktualnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva ili opisano u vrijeme takvog oštećenja. Prema toj definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), bol ima biološku i kliničku dimenziju te psihološke, socijalne i kulturološke aspekte; to je tzv. totalna bol. Kronična je bol posljedica nesuzbijanja akutne boli. Ona je stoga znatno složenija i kod nje se događaju brojne promjene u nociceptorskom sustavu te u psihičkim i fizičkim funkcijama. Za razliku od biološke, akutne boli koja nam služi kao zaštita organizma od štetnih podražaja i kao upozorenje da se u tijelu događa nešto štetno, kronična se bol nastavlja nakon normalnog trajanja bolesti i ozljeđuje i nema nikakvu pozitivnu funkciju. Zato je kronična bol posebno stanje bolesti te je vremenski najčešće određena trajanjem dužim od 3 do 6 mjeseci. Osim što je neugodan osjećaj kronična je bol povezana s biološkim promjenama i oštećenjima koja čak mogu utjecati na genotip stanica i uzrokovati atrofiju moždane kore. Kroničnu bol najčešće dijelimo na zloćudnu, dobroćudnu, nociceptorsku (zbog stalnog podražaja receptora, kao što je slučaj kod artritisa i kronične ishemije) te neuropatsku (kod perifernih i središnjih neuropatija).<sup>1</sup>

Rak pluća najčešći je karcinom u svijetu, a nastaje malignom transformacijom stanica koje oblažu alveole plućnog parenhima ili mukoze traheobronhalnog stabla. Procjenjuje se da čini oko 12,7% svih novodijagnosticiranih zloćudnih tumora, tj. u svijetu oboli na godinu oko 1,61 milijun ljudi. Većina oboljelih, njih 55%, dolazi iz zemalja u razvoju. Incidencija je najveća u istočnoj, srednjoj i južnoj Europi te u Sjevernoj Americi i istočnoj Aziji. Također, on je i najmaligniji od svih tumora na što upućuju podaci da zauzima vodeće mjesto i prema smrtnosti (2008. godine od karcinoma pluća umrlo je 1,38 milijuna ljudi, odnosno 18,2% svih umrlih od malignih bolesti).<sup>2</sup> Prema podacima iz Hrvatskog registra za rak, on je najčešći karcinom u muškaraca (18% svih tumora), a u žena se nalazi na trećem mjestu (7% svih tumora).<sup>3</sup> Karcinom pluća nastaje interaktivnim djelovanjem okolišnih i individualnih čimbenika. Osim pušenja pokazalo se da i niži socioekonomski status i niži stupanj obrazovanja imaju svoje mjesto u etiologiji ove maligne bolesti, i zbog njihove češće navike pušenja i zbog veće izlo-

ženosti rizičnim čimbenicima.<sup>2</sup> Postoji više histoloških tipova karcinoma pluća koji su klasificirani konvencionalnom svjetlosnom mikroskopijom. Prema kliničkoj prezentaciji, prognozi i terapijskom postupku, sve karcinome pluća dijele u dvije osnovne skupine. Adenokarcinomi, planocelularni karcinomi i karcinomi velikih stanica čine prvu skupinu tumora – nemikrocelularni karcinom pluća/nemalostanični/non small cell lung cancer – NSCLC, dok drugu skupinu čini mikrocelularni karcinom/small cell lung carcinoma – SCLC.<sup>4</sup>

Kronična maligna bol je bol, odnosno bolni sindrom uzrokovan onkološkom bolešću. Moderni dijagnostički uređaji, sve usavršenije radioterapijske i kirurške metode te uporaba kemoterapeutika omogućili su i dulje preživljenje, što je rezultiralo, između ostalog, i time da je karcinom postao kronična bolest. Osim toga zauzima sam vrh među vodećim uzrocima smrti u razvijenom svijetu (prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo za 2012. godinu zauzima drugo mjesto na ljestvici vodećih uzroka smrtnosti),<sup>3</sup> a predviđa se da će incidencija malignih bolesti u svijetu porasti za 50% u sljedećih 20 godina te da će 2020. godine biti 15 milijuna novootkrivenih slučajeva (prema podacima SZO-a).<sup>5</sup>

Bol je najčešći i najneugodniji simptom u osoba oboljelih od malignih bolesti. Prema podacima Američkog društva za tumore, 50 – 70% pacijenata s malignom bolesti osjeća određeni stupanj boli. Incidencija boli u uznapredovalom stadiju bolesti raste i do 80%, a ako pri tome uzmemo u obzir i bol uzrokovanu svakim dijagnostičko-terapijskim postupkom, onda svaka osoba oboljela od maligne bolesti trpi bol.<sup>6</sup> Unatoč definiranim smjernicama za liječenje boli (SZO, tj. *World Health Organization – WHO, Agency for Health Care Policy and Research – AHCPR* i radne grupe Europskog udruženja za palijativnu skrb) koje navode kako se učinkovito liječenje boli može postići u čak 70 – 90% bolesnika s malignim bolestima, smatra se ipak da se analgetska terapija nedostavno provodi u čak njih 40%. Danas se postulati liječenja maligne boli temelje na principima palijativne medicine: brzo i učinkovito liječenje boli, liječenje „totalne“ boli i plansko liječenje boli.<sup>6</sup>

Procjena boli jedan je od najvažnijih koraka, ali i velika zapreka u procesu liječenja boli. Smatra se da u velikom

broju slučajeva ona ostaje neadekvatno procijenjena. Karcinomska bol promjenjiva je karaktera te ju je potrebno redovito procjenjivati. U praksi se najčešće rabi vizualna analogna skala (VAS), numerička i vizualna skala za bol. Rabe se i upitnici za bol, *Wisconsin Brief Pain Questionnaire* i ljestvica *McGill Pain*, koji daju podatak i o kvaliteti života bolesnika, a ne samo o tipu i stupnju boli. Alternativa ovim rješenjima jest i primjena skala s izrazima lica, kao što je Wong-Bakerina ljestvica koja se rabi za djecu ili starije. Isto tako, prilikom pregleda treba posvetiti pozornost znakovima anksioznosti i depresije jer takva stanja mogu utjecati na percepciju boli. Treba imati na umu da su bolesnici s malignom boli skloni zanijekati ili smanjiti jačinu boli jer su prestrašeni od mogućeg proširenja maligne bolesti. Nažalost, većinom tomu i jest tako: ako se bol pojača ili ako se osoba s malignom bolešću žali na bol, u 40% slučajeva uzrok je tomu širenje malignog procesa.<sup>6</sup>

Analgetici su lijekovi koji mogu potpuno ukinuti osjet boli, a da pritom znatno ne poremete svijest. Prema mehanizmu djelovanja dijelimo ih na neopioidne i opioidne. Predstavnik neopioidnih analgetika je acetilsalicilna kiselina, dok je predstavnik opioidnih morfin. Među neopioidnim analgeticima nalaze se i tzv. nespecifični (pomoćni, sekundarni) analgetici. Oni u kombinaciji s analgeticima mogu pojačati njihov učinak te smanjiti njihovu potrošnju.<sup>7</sup> Pojam multimodalne balansirane analgezije označava suvremeni pristup liječenju akutne i kronične boli. Podrazumijeva primjenu lijekova različitih mehanizama djelovanja radi postignuća optimalnoga sinergističkog učinka, uz minimum popratnih pojava.<sup>8</sup>

Postoji algoritam u liječenju kronične boli koji je objavio SZO.<sup>9</sup> Radi se o trostupanjskoj ljestvici (tzv. model *Three steps*) objavljenoj prvi put 1986. godine. Prema njoj liječenje počinjemo neopijatnim lijekovima, prvo protuupalnim analgeticima, analgeticima-antipireticima i nesteroidnim antireumaticima, a kada oni postanu nedjelotvorni, započinje uporaba opioidnih analgetika, prvo slabih, zatim i jakih.<sup>9</sup> Budući da je riječ o kroničnoj boli te se terapija provodi većinom kod kuće, prednost se daje peroralnom unosu lijeka. Alternativni putovi (supkutani, transdermalni, rektalni, inhalacijski, intratekalni) opravdani su ako pacijent ne može uzimati lijek na usta. Za uspješno liječenje kronične boli potrebno je lijekove davati: na usta-na sat-prema jačini-u dovoljnoj dozi-trajno.<sup>9</sup> Također, multimodalni pristup liječenju boli podrazumijeva (u pravilnim vremenskim razmacima) uporabu kombinacije analgetika koji imaju različite mehanizme djelovanja. Time se postiže bolji analgetski učinak uz manju potrošnju lijeka i manji broj nuspojava.<sup>7</sup>

Nedvojbena je utjecaj kronične boli na bolesnikovo duševno stanje, fizičku funkciju te socijalni i ekonomski status.<sup>1</sup> Budući da je ona sama po sebi višedimenzionalni problem, njezino je liječenje zapleteno i višeslojno. Najčešće govorimo o biološko-psihološko-socijalnome modelu kronične boli i liječenje je usmjereno na svako od tih područja.<sup>1</sup> S obzirom na sve navedeno, cilj je ovog istraživanja bio ispitati postoje li razlike u percepciji boli mjerenoj VAS-om u vezi sa sociodemografskim osobitostima i neovisno o terapiji.

### Ispitanici i metode

Ovo primijenjeno, opservacijsko, unicentrično istraživanje imalo je dva kraka: 1) presječni i 2) prospektivni, kohortni krak. Istraživanje je provedeno na Odjelu za tumore medijastinuma Klinike za plućne bolesti „Jordanovac“, KBC Zagreb, u razdoblju od 1. 2. 2015. do 15. 5. 2015. godine. Ciljanu populaciju činili su punoljetni bolesnici s

dijagnosticiranim nemalostaničnim rakom pluća. Kriteriji uključivanja bili su: 1) dijagnoza nemalostaničnog raka pluća, 2) oba spola, 3) stadij bolesti II, III ili IV i 4) dob  $\geq 18$  godina. Kriteriji neuključivanja: 1) stadij bolesti: 0, IA, IB i 2) dob  $< 18$  godina. Nisu primijenjeni kriteriji isključivanja. Biran je sustavni, susljedni uzorak svih bolesnika koji su iz bilo kojeg razloga tijekom trajanja uključivanja u istraživanje pregledani na Odjelu za tumore medijastinuma Klinike za plućne bolesti „Jordanovac“.

Potrebna veličina uzorka (engl. *Power analysis*) izračunana je prije početka prikupljanja podataka na temelju ovih pretpostavki: uvijek dvosmjerno testiranje statističke značajnosti, ciljana statistička snaga od 0,80, ciljana razina statističke značajnosti od 0,05, minimalni omjer izgleda koji smo željeli statistički značajno utvrditi OR = 4,0, vjerojatnost smanjivanja boli nakon terapije kod bolesnika bez prisutnosti ciljanoga sociodemografskog parametra (H0) od 0,3. Pod tim uvjetima završno potrebna veličina uzorka iznosila je  $n = 38$ . *Power* analiza napravljena je u statističkom programu (Hintze, J. (2013), Pass 12. NCSS, LLC, Kaysville, Utah, USA. [www.ncss.com/software/ncss](http://www.ncss.com/software/ncss)).

U presječnom kraku istraživanja glavni ishod bio je subjektivni iskaz o intenzitetu boli mjerenoj VAS-om na ordinalnoj metrijskoj razini. U prospektivnome, kohortnom kraku istraživanja glavni ishod bio je relativno smanjenje subjektivnog doživljaja boli mjerenoj relativnom razlikom između rezultata VAS-a. Vitalni i sociodemografski parametri bili su: dob, spol, razina urbaniziranosti mjesta boravka (selo/grad), veličina mjesta boravka izražena ukupnim brojem stanovnika, radni status te gospodarski sektor. Zbunjujuće varijable čiji smo utjecaj na rezultate istraživanja pokušali kontrolirati multivarijantnom statističkom analizom bile su stadij bolesti i terapija boli.

U svim slučajevima upotrijebljeni su dvosmjerni testovi statističke značajnosti. Razina pouzdanosti određena je na 95% ( $p < 0,05$ ). Normalnost raspodjele dobi, broja stanovnika i rezultata na VAS-u analizirana je Shapiro-Wilkovim testom. Gdje su empirijske raspodjele statistički značajno odstupale od teorijski očekivanih kao mjere centralne tendencije i raspršenja dani su medijani i interkvartilni rasponi. Samo jedan bolesnik imao je stadij bolesti II. Zato je stadij bolesti prije analize grupiran u samo dvije skupine: II/III i IV. Podaci o radnom statusu nisu pravilno prikupljeni za 7 sudionika (17,1%).

Univarijantna analiza povezanosti sociodemografskih i kliničkih karakteristika te terapije s rezultatom na VAS-u u presječnom kraku, odnosno s relativnom promjenom rezultata na VAS-u u kohortnom kraku napravljena je Mann-Whitneyevim U-testom kod dihotomnih varijabla te Jonckheere-Terpstrinim testom kod veličine mjesta i broja lijekova u terapiji. Multivarijantna analiza neovisne povezanosti sociodemografskih varijabla s rezultatima na VAS-u i relativnim promjenama subjektivnog doživljaja boli nakon prilagodbe za kliničke karakteristike i terapiju napravljena je ordinalnom regresijskom analizom uz *Cauchit link* funkciju. U multivarijantnu analizu uključene su samo one sociodemografske karakteristike koje su se univarijantno pokazale statistički značajno povezanim s rezultatom i promjenama na VAS-u. Statistička obrada podataka napravljena je u računalnom programu R.

### Rezultati

U istraživanje je ukupno uključen 41 bolesnik s medijanom (interkvartilnim rasponom) dobi 61 (56 – 68) godina s ukupnim rasponom od 34 do 83 godine (tablica 1.). Većina sudionika, 33 (80,5%) bila je muškog spola, njih 8 (19,5%)

Tablica 1. Sociodemografske karakteristike sudionika (n = 41)  
Table 1. Sociodemographic characteristics of subjects (n=41)

	n	(%)
Spol / Gender		
muškarci / men	33	(80,5)
žene / women	8	(19,5)
Dob, medijan (IQR) / Age, median (IQR)	61	(56 – 68)
Regija / Region		
zagrebačka / Zagreb	28	(68,3)
osječka / Osijek	8	(19,5)
riječka / Rijeka	3	(7,3)
splitska / Split	2	(4,9)
Geografska regija / Geographic location		
kontinent / continental	36	(87,8)
priobalje / coastal	5	(12,2)
Razina urbaniziranosti / Level of urbanization		
grad / urban	29	(70,7)
selo / rural	12	(29,3)
Veličina mjesta u tisućama stanovnika, medijan (IQR) / Population size (×1000 inhabitants), median (IQR)	30,8	(6,1 – 459)
Veličina mjesta u tisućama stanovnika / Region size according to population		
< 5000	10	(24,4)
5000 – 18.000	10	(24,4)
18.000 – 75.000	9	(22,0)
> 75.000	12	(29,3)
Radni status † / Employment status †		
zaposleni / employed	25	(73,5)
umirovljeni / retired	9	(26,5)
Gospodarski sektor / Economic sector		
primarni i sekundarni / primary and secondary	21	(61,8)
tercijarni i kvartni / tertiary and quaternary	13	(38,2)

Kratice / Abbreviations: IQR = interkvartilni raspon / interquartile range

\* Zbog premalenog broja sudionika u pojedinim regijama u završnim je analizama razlikovana samo zagrebačka regija od ostatka Hrvatske. / Due to the small number of subjects in individual regions, Zagreb region was compared to the rest of Croatia.

† Podaci o zaposlenju nisu pravilno prikupljeni za 7 sudionika (17,1%).

/ Employment status information was not obtained for 7 subjects (17,1%).

Podjednak broj bolesnika liječen je NSAR, slabim i jakim opioidima (tablica 2.). / An equal number of patients were treated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), weak opioids, and strong opioids, respectively (Table 2)

ženskog, a više od dvije trećine bilo je iz zagrebačke regije. Ovakva regionalna struktura uzorka dobro predstavlja strukturu populacije bolesnika liječenih na Odjelu za tumore medijastinuma Klinike za plućne bolesti „Jordanovac“, KBC Zagreb, ali ne odgovara nacionalnoj strukturi svih bolesnika s nemalostaničnim rakom pluća. Sociodemografske karakteristike sudionika nalaze se u tablici 1., a kliničke karakteristike sudionika i terapija u tablici 2. Veličina uzorka dopuštala nam je provjeru samo interakcija između parova varijabla.

Medijan (interkvartilni raspon) dobi bio je sličan između različitih spolova; 62 (51 – 74) godine kod muškaraca i 61 (56 – 67) godina kod žena. To znači da možemo isključiti interakciju spola i dobi u odnosu prema boli i promjeni boli. Sudionici iz zagrebačke regije bili su nešto stariji, s medijanom (interkvartilnim rasponom) 63 (57 – 69) godina, od sudionika iz ostatka Hrvatske, 58 (56 – 63) godine, pa je u kasnijim analizama provjerena eventualna povezanost in-

Tablica 2. Kliničke karakteristike sudionika (n = 41) i terapija  
Table 2. Clinical characteristics of subjects (n=41) and treatment

	n	(%)
Stadij bolesti / Stage of disease		
II*	1	(2,4)
III	17	(41,5)
IV	23	(56,1)
Terapija / Treatment		
ASK / ASA	2	(2,9)
NSAR / NSAID	21	(30,4)
slabi opioidi / weak opioids	27	(39,1)
jaki opioidi / strong opioids	19	(27,5)
Način primjene jakih opioida / Route of administration of strong opioids		
tablete / tablets	10	(52,6)
flaster / patch	19	(100,0)
Broj lijekova u terapiji / Number of medications		
monoterapija / monotherapy	19	(46,3)
dva lijeka / two drugs	17	(41,5)
tri lijeka / three drugs	5	(12,2)
Potpuna struktura terapije / Treatment strategy (mono- and combination drug therapies)		
monoterapija NSAR / monotherapy NSAID	5	(12,2)
monoterapija slabim opioidima / monotherapy with weak opioids	10	(24,4)
monoterapija jakim opioidima / monotherapy with strong opioids	4	(9,8)
ASK i slabi opioidi / ASA and weak opioids	2	(4,9)
NSAR i slabi opioidi / NSAID and weak opioids	5	(12,2)
slabi i jaki opioidi / weak and strong opioids	5	(12,2)
NSAR, slabi i jaki opioidi / NSAID, weak opioids, and strong opioids	5	(12,2)

Kratice / Abbreviations: ASK / ASA = acetilsalicilna kiselina / acetylsalicylic acid; NSAR / NSAID = nesteroidni antireumatici / nonsteroidal anti-inflammatory drug

\* Zbog premalenog broja sudionika sa stadijem II u svim je analizama taj stadij pridružen stadiju III. / Given the small number of subjects with stage 2 disease, these were grouped with stage 3 for all data analyses

terakcije tih dviju varijabla sa subjektivnom percepcijom boli. Očekivano, udio urbanih mjesta u zagrebačkoj regiji bio je puno veći, 22/28 (78,6%) nego u ostatku Hrvatske, 7/13 (53,8%). Između stadija bolesti II/III i IV postojala je manja razlika u dobi bolesnika. Oni sa stadijem II/III imali su medijan (interkvartilni raspon) dobi 63 (58 – 72) godine, a oni sa stadijem IV 60 (55 – 64) godine. U svim kasnijim analizama provjerena je eventualna povezanost interakcije spola i stadija bolesti sa subjektivnom percepcijom boli zato što je prevalencija pojedinih stadija bolesti bila različita između muškaraca i žena. Muškarci su imali stadij bolesti II/III u 14/33 (42,4%), a žene u 4/8 (50%) slučajeva.

Sudionici sa sela češće su imali stadij bolesti IV, 7/12 (58,3%) nego sudionici iz grada, 16/29 (55,2%). Ta je razlika možda povezana sa slabijom, odnosno kasnijom detekcijom bolesti te sa selekcioniranjem uzorka bolesnika sa sela zato što je istraživanje provedeno u najvećem urbanom centru u zemlji. Dobivena je izrazita razlika u broju lijekova u terapiji s obzirom na razinu urbaniziranosti mjesta boravka. Bolesnici sa sela u 10/12 (83,3%) slučajeva dobivali su monoterapiju. Bolesnici iz grada dobivali su monoterapiju u 9/29 (31%) slučajeva.

Bolesnici liječeni NSAR i bez tih lijekova bili su slične dobi: 62 (56 – 69), 61 (56 – 64) godine prema redoslijedu

Tablica 3. Povezanost sociodemografskih karakteristika sudionika s percepcijom i promjenom boli ( $n = 41$ )  
 Table 3. Association of sociodemographic characteristics with pain perception and relative changes in pain levels ( $n=41$ )

	VAS 1	P	VAS 2	P	Relativna promjena ‡ / Relative change ‡	P
<b>Spol / Gender</b>						
muškarci / men	4 (2 – 6)	0,325	3 (0 – 2)	0,054	-0,14 (-0,95 – 0,0)	0,530
žene / women	2 (0 – 6)		0 (0 – 2)		-0,20 (-0,38 – 0,0)	
<b>Dob / Age</b>						
≤ 60 godina / ≤ 60 years old	5 (2 – 8)	0,026	3 (1 – 5)	0,021	-0,29 (-0,38 – 0,0)	0,459
> 60 godina / > 60 years old	2 (0 – 5)		1 (0 – 3)		0,0 (-0,60 – 0,0)	
<b>Regija / Region</b>						
zagrebačka / Zagreb	5 (1 – 6)	0,532	3 (0 – 5)	0,08	-0,18 (-0,33 – 0,0)	0,525
ostatak RH / rest of Croatia	2 (0 – 7)		0 (0 – 3)		-0,33 (-0,90 – 0,0)	
<b>Geografska regija / Geographical location</b>						
kontinent / continental	5 (0 – 6)	0,234	2 (0 – 4)	0,744	-0,20 (-0,38 – 0,0)	0,459
priobalje / coastal	2 (1 – 4)		3 (0 – 4)		0,0 (-0,70 – 0,75)	
<b>Razina urbaniziranosti / Level of urbanization</b>						
grad / urban	5 (2 – 7)	0,031	3 (1 – 5)	0,027	-0,25 (-0,52 – 0,0)	0,209
selo / rural	1 (0 – 5)		0 (0 – 3)		0,0 (-0,35 – 0,0)	
<b>Veličina mjesta / Region size according to population</b>						
< 5000	1 (0 – 5)	0,125	0 (0 – 3)	0,081	0,0 (-0,40 – 0,13)	0,258
5000 – 18.000	5 (1 – 8)		2 (1 – 4)		-0,27 (-0,48 – 0,0)	
18.000 – 75.000	3 (1 – 6)		3 (0 – 5)		0,0 (-0,54 – 0,0)	
> 75.000	5 (2 – 7)		3 (0 – 5)		-0,27 (-0,59 – 0,0)	
<b>Radni status † / Employment status †</b>						
zaposleni / employed	5 (2 – 7)	0,286	3 (0 – 5)	0,081	-0,25 (-0,39 – 0,0)	0,856
umirovljeni / retired	3 (0 – 5)		0 (0 – 2)		-0,20 (-0,80 – 0,0)	
<b>Gospodarski sektor / Economic sector</b>						
primarni i sekundarni / primary and secondary	5 (2 – 8)	0,147	3 (0 – 5)	0,183	-0,20 (-0,39 – 0,0)	0,971
tercijarni i kvartni / tertiary and quaternary	3 (0 – 6)		1 (0 – 3)		-0,29 (-0,53 – 0,0)	

Podaci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon). / Data are shown as median values (interquartile range).

Kratice / Abbreviations: IQR = interkvartilni raspon / interquartile range; VAS 1 = vizualno-analoga ljestvica boli, prvo mjerenje / visual analogue scale for pain, first measurement; VAS 2 = vizualno-analoga ljestvica boli, drugo mjerenje / visual analogue scale for pain, second measurement; P = Mann-Whitneyev U-test dvosmjerna, asimptotska statistička značajnost / Mann-Whitney U test, twotailed, asymptotic statistical significance; kod veličine mjesta Jonckheere-Terpstrin test / for analysis of data related to region size according to population, Jonckheere-Terpstra test was used

\* Zbog premalenog broja sudionika u pojedinim regijama u završnim je analizama razlikovana samo zagrebačka regija od ostatka Hrvatske. / Due to the small number of subjects in individual regions, Zagreb region was compared to the rest of Croatia.

† Podaci o zaposlenju nisu pravilno prikupljeni za 7 sudionika (17,1%) / Employment status information was not obtained for 7 subjects (17.1%)

‡ Relativna promjena izračunana je kao / Relative change calculation:  $((VAS2-VAS1)/VAS1)$ .

navođenja. Između liječenih i neliječenih slabim opioidima nismo uočili dobne razlike: 61 (57 – 66), 62 (56 – 68) godina prema redosljedu navođenja. Iako razlika nije velika, odlučili smo provjeriti eventualnu povezanost interakcije liječenja jakim opioidima i dobi sa subjektivnom percepcijom boli. Naime, bolesnici koji su dobivali jake opioide imali su medijan (interkvartilni raspon) dobi 64 (56 – 70), a oni neliječeni jakim opioidima 60 (56 – 63) godine. Dobiivena je izrazita razlika u upotrebi NSAR s obzirom na spol bolesnika. Muškarci su ih dobivali puno češće, 17/33 (51,5%) nego žene, 3/8 (37,5%). Muškarci su dva puta češće bili liječeni slabim opioidima, 24/33 (72,7%) nego žene, 3/7 (37,5%). Žene su češće bile liječene jakim opioidima, 5/8 (62,5%) nego muškarci, 14/33 (42,4%). Muškarci su bili češće liječeni kombinacijama različitih analgetika nego žene. Njih 5/33 (15,2%) dobivalo je tri različita lijeka,

dok kod žena nije bilo takvih slučajeva. Medijan (interkvartilni raspon) dobi bolesnika na monoterapiji, 64 (58 – 69) bio je viši od onog u bolesnika na kombinacijama dvaju, 57 (56 – 64) ili triju lijekova, 60 (59 – 64).

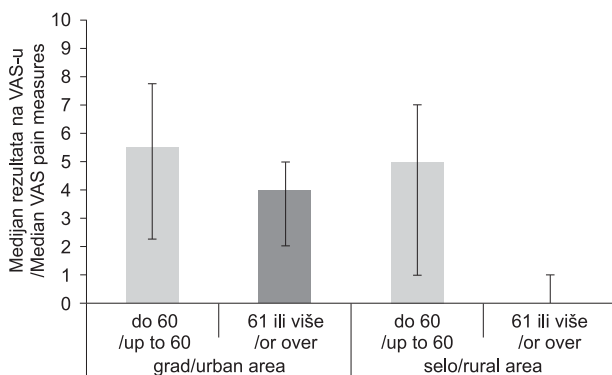
Univarijatna analiza povezanosti sociodemografskih karakteristika s rezultatom na VAS-u pokazala je značajno veću percepciju boli u mlađih bolesnika, kao i u onih koji žive u gradu (tablica 3.). Univarijatna analiza povezanosti kliničkih karakteristika i terapije s rezultatom na VAS-u te s relativnom promjenom rezultata na VAS-u pokazala je najveći učinak broja lijekova u terapiji (tablica 4.). Zato smo odlučili tu varijablu upotrijebiti kao zbujujuću. Njezin smo utjecaj kontrolirali prilikom statističke analize podataka.

Provjeru neovisne povezanosti dobi i razine urbaniziranosti mjesta boravka s rezultatom na VAS-u nakon prilagodbe za broj lijekova u terapiji napravili smo ordinalnom

Tablica 4. Povezanost kliničkih karakteristika sudionika i terapije s percepcijom i promjenom boli (n = 41)  
Table 4. Relationship between clinical characteristics and treatment of subjects with respect to both pain perception and relative changes in pain levels (n=41)

	VAS 1	P	VAS 2	P	Relativna promjena * / Relative change *	P
Stadij bolesti / Stage of disease						
II/III	3 (2 – 6)	0,958	2 (0 – 3)	0,121	-0,25 (-0,80 – 0,0)	0,350
IV	4 (0 – 7)		3 (0 – 5)		-0,20 (-0,33 – 0,0)	
Terapija / Treatment						
NSAR / NSAID						
ne / no	3 (1 – 5)	0,296	2 (0 – 4)	0,487	0,0 (-0,39 – 0,0)	0,757
da / yes	5 (1 – 7)		3 (0 – 5)		-0,23 (-0,39 – 0,0)	
slabi opioidi / weak opioids						
ne / no	2 (0 – 6)	0,281	3 (0 – 5)	0,559	0,0 (-0,30 – 0,0)	0,031
da / yes	5 (2 – 6)		2 (0 – 4)		-0,25 (-0,80 – 0,0)	
jaki opioidi / strong opioids						
ne / no	3 (0 – 5)	0,023	1 (0 – 3)	0,016	0,0 (-0,47 – 0,0)	0,219
da / yes	5 (2 – 8)		4 (2 – 5)		(-0,38 – 0,0)	
Broj lijekova u terapiji / Number of medications						
monoterapija / monotherapy	1 (0 – 3)	<0,001	1 (0 – 3)	0,055	0,0 (-0,20 – 0,0)	0,005
dva lijeka / two drugs	5 (3 – 7)		3 (1 – 5)		-0,33 (-0,90 – 0,08)	
tri lijeka / three drugs	5 (3 – 9)		3 (1 – 5)		-0,25 (-0,60 – 0,10)	

Podaci su prikazani kao medijan (interkvartilni raspon). / Data are shown as median values (interquartile range).  
Kratice / Abbreviations: IQR = interkvartilni raspon / interquartile range; VAS 1 = vizualno-analogni ljestvica boli, prvo mjerenje / visual analogue scale for pain, first measurement; VAS 2 = vizualno-analogni ljestvica boli, drugo mjerenje / visual analogue scale for pain, second measurement; P = Mann-Whitneyev U-test dvosmjerna, asimptotska statistička značajnost / Mann-Whitney U test, two-tailed, asymptotic statistical significance; kod broja lijekova u terapiji Jonckheere-Terpstrin test / for analysis of data related to number of medications, Jonckheere-Terpstrin test was used  
\* Relativna promjena izračunana je kao / Relative change calculation: ((VAS2-VAS1)/VAS1).



Slika 1. Medijan rezultata na VAS-u prema dobi grupiranoj u dva razreda i urbaniziranosti mjesta boravka bolesnika; crta pogreške označava interkvartilni raspon (n = 41)

Figure 1. Median visual analogue scale (VAS) pain measures according to age, divided into two groups ( $\leq 60$  years old and  $> 60$  years old), and place of residence (urban versus rural area); error lines represent the interquartile range, (n=41)

regresijskom analizom s pomoću *Cauchit link* funkcije. Nakon prilagodbe za broj lijekova u terapiji dob ispod medijana dobi svih sudionika ( $\leq 60$  godina) statistički je značajno povećavala vjerojatnost višeg rezultata na VAS-u, odnosno subjektivni doživljaj boli višeg intenziteta (Wald = 4,99; ss = 1; P = 0,026). Razina urbaniziranosti mjesta boravka imala je još snažniji učinak (Wald = 5,49; ss = 1; P = 0,019). Cijeli model temeljen na dobi, urbaniziranosti mjesta boravka i broju lijekova u terapiji rezultirao je statistički značajnom predikcijom boli ( $\chi^2 = 19,29$ ; ss = 3; P < 0,001).

Model je dobro odgovarao opaženim podacima ( $\chi^2 = 87,2$ ; ss = 87; P = 0,474). Pseudokoeфицијent determinacije za predikciju boli iznosio je Nagelkerke  $R^2 = 0,38$ .

I u gradu i na selu bolesnici starije dobi imali su niže vrijednosti na VAS-u, dakle, subjektivni doživljaj boli manjeg intenziteta (slika 1.). Međutim, dok je medijan rezultata na VAS-u kod bolesnika starih do 60 godina bio gotovo jednak između sela i grada (5,5 (2 – 8) u gradu te 5,0 (2 – 5) na selu), kod starijih bolesnika postojala je velika razlika (4 (2 – 5) u gradu te 0 (0 – 1) na selu). Provjeru neovisne povezanosti dobi i razine urbaniziranosti mjesta boravka s relativnom promjenom rezultata na VAS-u nakon prilagodbe za broj lijekova u terapiji napravili smo ordinalnom regresijskom analizom s pomoću *Cauchit link* funkcije. Nakon prilagodbe za broj lijekova u terapiji dob ispod medijana dobi svih sudionika ( $\leq 60$  godina) statistički je značajno povećavala vjerojatnost pozitivne promjene, odnosno smanjenja rezultata na VAS-u (Wald = 5,914; ss = 1; P = 0,015). Učinak razine urbaniziranosti mjesta boravka nije bio statistički značajan (Wald = 0,004; ss = 1; P = 0,952). Cijeli model temeljen na dobi, urbaniziranosti mjesta boravka i broju lijekova u terapiji rezultirao je statistički značajnom predikcijom relativne promjene boli ( $\chi^2 = 14,33$ ; ss = 3; P = 0,002). Model, međutim, nije dobro odgovarao opaženim podacima ( $\chi^2 = 145,82$ ; ss = 105; P = 0,005). Pseudokoeфицијent determinacije za predikciju relativne promjene boli iznosio je Nagelkerke  $R^2 = 0,30$ .

## Rasprava i zaključci

Uzorak ispitanika ovog istraživanja činile su većim dijelom osobe muškog spola oboljele od nemikrocelularnog karcinoma bronha iz zagrebačke regije, odnosno urbanih

sredina. Medijan dobi između oba spola bio je sličan, a sudionici iz zagrebačke regije bili su nešto stariji od sudionika iz ostatka Hrvatske. Također, uočena je samo mala razlika između dobi i stadija bolesti (stadija II/III u odnosu prema stadiju IV), dok je uočena veća razlika u korelaciji stadija bolesti i demografskih karakteristika te se pokazalo da se bolesnici sa sela češće prezentiraju u višim stadijima bolesti od onih iz urbanih sredina. Uspoređujući primjenu pojedinih analgetika, uočili smo da nema dobne razlike među bolesnicima koji su primali NSAR ili slabe opioide u odnosu prema onima koji su primali jednu od tih skupina lijekova, dok je ta razlika uočena kod uporabe jakih opioida. Pokazalo se da je veći broj ispitanika koji je bio na terapiji jakim opioidima bio starije životne dobi u odnosu prema onima koji ih nisu primali. S obzirom na spol, muškarci su češće bili liječeni s NSAR i slabim opioidima, dok je u ispitanica uočena češća primjena jakih opioida. Kombinirana analgetska terapija češće je bila propisvana u muškaraca i u osoba mlađe životne dobi.

Potencijalno ograničenije provedenog istraživanja jest da nulta točka za uključivanje pojedinih bolesnika u kohortu nije bila jednaka. Dio bolesnika uključen je pri postavljanju dijagnoze bolesti karcinoma pluća nemalih stanica, a dio u kasnijim fazama liječenja. Utjecaj eventualne povezanosti trenutka u tijeku bolesti ili liječenja sa sociodemografskim karakteristikama i percepcijom boli nismo kontrolirali ni nacrtom istraživanja ni statističkom obradom podataka iako je opravdano pretpostaviti da sociodemografske karakteristike jesu povezane s kvalitetom i vremenom detekcije i dijagnoze bolesti, kao i s percepcijom boli. Istraživanje je provedeno tijekom kasne zime i proljeća. Ako u povezanosti sociodemografskih karakteristika i percepcije boli postoji sezonalnost, moguće je da je generalizacija naših rezultata ograničena. Istraživanje je provedeno u tercijarnoj zdravstvenoj ustanovi, glavnom centru za rak pluća u hrvatskoj metropoli. Dakle, rezultate ovog istraživanja nije opravdano generalizirati na sekundarne i primarne zdravstvene ustanove te na bolnice u manjim mjestima jer su i sociodemografske i kliničke karakteristike bolesnika u takvim ustanovama različite, a moguće je da je i odnos tih dviju skupina varijabla različit. Ispitivanje provedeno u tercijarnoj ustanovi uzrok je tomu što u uzorku imamo svega jednog bolesnika s rakom pluća stadija II. Istraživanje je provedeno u zagrebačkoj bolnici, a svaka hrvatska regija ima svoju lokalnu tercijarnu ustanovu s iskustvom liječenja nemalostaničnog raka pluća. To znači da je među bolesnicima iz drugih regija, pa onda i drugih vrsta/veličina mjesta nerazmjerno više bolesnika s težim kliničkim slikama ili problemima u terapiji koji su morali biti upućeni u referalni centar. Taj zbujujući učinak nismo ovakvim (unicentričnim) nacrtom istraživanja mogli kontrolirati. Iako smo multivarijatnom statističkom metodom pokušali kontrolirati potencijalni zbujujući (medijatorski i moderatorski) utjecaj vrste terapije, to nismo proveli u zadovoljavajućoj mjeri zato što nismo uspjeli prikupiti podatke o prethodnom trajanju i doziranju pojedine terapije.

Ovim istraživanjem pokazali smo da je subjektivna percepcija boli povezana s dobi i urbaniziranošću mjesta bo-

ravka i nakon prilagodbe za terapiju nemalostaničnog raka pluća. S intenzivnijim subjektivnim osjećajem boli bile su povezane mlada dob i gradska naselja. Dob je bila neovisno i statistički značajno povezana i s relativnom promjenom boli nakon terapije. Koliko je nama poznato do sada je u literaturi objavljen vrlo malen broj sličnih studija, a nijedna ne obuhvaća samo bolesnike s karcinomom pluća nemalih stanica. Dakle, bilo bi veoma korisno i važno da se u budućnosti provede prospektivno istraživanje s većim brojem bolesnika oboljelih od nemalostaničnog raka pluća kako bi se rezultati mogli generalizirati te primjenjivati u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Suvremena medicina i sve njezine blagodati omogućile su i dulje preživljenje populacije, što je rezultiralo, između ostalog, i time da je karcinom postao kronična bolest. To za posljedicu ima i sve veću prevalenciju kronične maligne boli. Budući da i danas, unatoč svim suvremenim metodama, kao jedna od glavnih „zapreka“ u optimalnom liječenju boli „stoji“ da često, na žalost, ostane neadekvatno procijenjena, zauzima vrijedno mjesto među temama zdravstvenih istraživanja. Individualne posebnosti među pacijentima, uz stadij i proširenost same bolesti, čine temelj razlike u percepciji boli. Sve moguće faktore koji mogu utjecati na doživljaj boli vrijedno je uzeti u obzir kako bi se takvim pacijentima omogućila što bolja skrb i kvaliteta života u godinama borbe s malignom bolešću pluća.

#### LITERATURA

1. *Krčevski Škvarč N.* Neurobiologija boli. U: Jukić M, Husedžinović I, Kvolik S, Majerić Kogler V, Perić M, Žunić J, ur. Klinička anesteziologija, Zagreb: Medicinska naklada; 2013, str. 1029–1035.
2. *Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković M, Gugić D, Krajina Z.* Tumori dišnog sustava i sredoprja. U: Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković M, Gugić D, Krajina Z, ur. Klinička onkologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2013, str. 117–122.
3. *Šekerija M.* Incidencija raka u Hrvatskoj. Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2012. Dostupno na: [http://hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/Bilten-2012\\_final.pdf](http://hzjz.hr/wp-content/uploads/2013/11/Bilten-2012_final.pdf).
4. *Samaržija M, Pavelić Lj.* Tumori traheje, bronha i pluća. U: Vrhovac B i suradnici, ur. Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak; 2003, str. 754–758.
5. *American Cancer Society.* Global Cancer Facts & Figures 2nd Edition. Atlanta: American Cancer Society; 2011. Dostupno na: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-027766.pdf>.
6. *Dobrila-Dintinjana R, Vukelić J, Dintinjana M.* Liječenje maligne boli. *Medicus* 2014;23(2):93–98.
7. *Persoli-Gudelj M.* Analgetici i liječenje boli. U: Vrhovac B i suradnici, ur. Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak; 2003, str. 299–304.
8. *Majerić-Kogler V.* Suvremeni pristup liječenju akutne i kronične boli. U: Karadža V, Majerić-Kogler V, Perić M, Popović Lj, Šakić K, Vegar-Brozović V, ur. Klinička anesteziologija i reanimatologija. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu; 2004, str. 175–185.
9. *World Health Organization.* Traitement de la douleur cancéreuse. Geneva: World Health Organization; 1996. Dostupno na: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/37896/1/9241544821.pdf>.
10. *Anić B, Vrhovac B.* Prostaglandini i njihovi antagonisti. U: Vrhovac B i suradnici, ur. Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak; 2003, str. 304–310.
11. *Popović Lj, Majerić-Kogler V.* Opća anestezija. U: Karadža V, Majerić-Kogler V, Perić M, Popović Lj, Šakić K, Vegar-Brozović V, ur. Klinička anesteziologija i reanimatologija. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu; 2004, str. 18–21.