



UNIVERZITET U BANJOJ LUCI

MEDICINSKI FAKULTET BANJA LUKA

ZORAN VUKOJEVIĆ

**PROCJENA KVALITETA ŽIVOTA KOD BOLESNIKA  
SA CENTRALNIM, PERIFERNIM I MJEŠOVITIM  
TIPOM HRONIČNOG NEUROPATHSKOG BOLA**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Banja Luka, 2017.



UNIVERSITY OF BANJA LUKA

FACULTY OF MEDICINE

ZORAN VUKOJEVIĆ

**ASSESSMENT OF QUALITY OF LIFE IN PATIENTS  
WITH CENTRAL, PERIPHERAL AND MIXED TYPE  
OF CHRONIC NEUROPATHIC PAIN**

DOCTORAL DISSERTATION

Banja Luka, 2017.

MENTOR: Prof. dr Dragana Lavrnić, redovni profesor, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

## PROCJENA KVALITETA ŽIVOTA KOD BOLESNIKA SA CENTRALNIM, PERIFERNIM I MJEŠOVITIM TIPOM HRONIČNOG NEUROPATSKOG BOLA

**Rezime:** Cilj disertacije bio je da se odredi učestalost centralnog, perifernog i mješovitog hroničnog neuropatskog bola kod tri najčešće bolesti koje do njega dovode (dijabetična polineuropatija, hronični lumbalni bolni sindromom i moždani udar) i potom procijeni kvalitet života bolesnika. Disertacija je imala za cilj da se procijeni psihički status i njegov uticaj na kvalitet života, kao i da se procijeni senzitivnost tri najčešća upitnika za dijagnostiku neuropatskog bola (*Pain DETECT Questionnaire – PD-Q, The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs – LANSS, Douleur Neuropathique en 4 question – DN4*).

U istraživanje su bile uključene tri navedene grupe bolesnika, ali uz uslov da bolesnici nisu imali neku drugu značajnu bolest koja bi mogli uticati na kvalitet života. Pored navedene tri grupe bolesnika u istraživanje su uključene i tri grupe bolesnika sa navedenim dijagnozama, ali bez prisustva neuropatskog bola (kontrolna grupa).

Hronični neuropatski bol se javio kod 41,4% bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom, 35,1% bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom i kod 12,3% bolesnika sa moždanim udarom. Sve tri grupe bolesnika sa hroničnim neuropatskim bolom su imali značajno lošiji kvalitet života u odnosu na bolesnike bez neuropatskog bola. Najvažniji rezultati se odnose na značaj rane procjene psihičkog statusa i ispitivanje senzitivnosti upitnika za dijagnostiku neuropatskog bola. Prisustvo depresivnosti i anksioznosti su najvažniji prediktori kvaliteta života kod sve tri ispitane grupe bolesnika sa hroničnim neuropatskim bolom, a njihovim ranim prepoznavanjem i uspješnim liječenjem se može značajno popraviti kvalitet života oboljelih. *DN-4* upitnik je pokazao najveću senzitivnost u dijagnostici neuropatskog bola, naročito kod dijabetične polineuropatije i moždanog udara, i nešto nižu, ali i dalje relativno visoku senzitivnost kod hroničnog lumbalnog sindroma.

Ključne riječi: neuropatski bol, kvalitet života

Naučna oblast: Neurologija

Naučno polje: Medicina

Klasifikaciona oznaka za naučnu oblast prema CERIF šifrarniku: B640.

Tip odabrane licence Kreativne zajednice (*Creative Commons*) za način korištenja sadržaja disertacije: autorstvo – nekomercijalno – dijeliti pod istim uslovima.

MENTOR:

Prof. dr Dragana Lavrnić, Professor of Neurology, Faculty of Medicine, University of Belgrade

ASSESSMENT OF QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH CENTRAL, PERIPHERAL AND MIXED TYPE OF CHRONIC NEUROPATHIC PAIN

**Abstract:** The aim of this dissertation was to assess the frequency of the central, peripheral and mixed chronic neuropathic pain in patients with the three most common diseases that lead to it (diabetic polyneuropathy, chronic low back pain and stroke), and then to assess the quality of life. This dissertation was also aimed at assessing the psychological status and its effect on the quality of life, and at assessing the sensitivity of the three most common diagnostic questionnaires for neuropathic pain diagnosing (*Pain DETECT Questionnaire – PD-Q*, *The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs – LANSS*, *Douleur Neuropathique en 4 question – DN4*).

The study included three above mentioned groups of patients, but with the condition that the patients did not have any other significant disease that might affect the quality of life. In addition to the three groups of patients, the study included three groups of patients with these diagnoses, but without the presence of neuropathic pain (control group).

Chronic neuropathic pain occurred in 41.4% of patients with diabetic polyneuropathy, 35.1% of patients with chronic low back pain and in 12.3% of patients with stroke. All three groups of patients with chronic neuropathic pain had a significantly poorer quality of life than patients without neuropathic pain. The most important results related to the importance of early assessment of mental status and estimation of the best questionnaire for the diagnosis of neuropathic pain. The presence of depression and anxiety are the most important predictors of quality of life in all three investigated groups of patients with chronic neuropathic pain, and their early recognition and successful treatment can significantly improve the quality of life. DN-4 questionnaire showed the highest sensitivity in the diagnosis of neuropathic pain, particularly in patients with diabetic polyneuropathy and stroke, and a slightly lower, but still relatively high sensitivity in chronic low back pain.

Key words: neuropathic pain, quality of life

Scientific area: Neurology

Scientific field: Medicine

Classification code for the scientific area by CERIF codebook: B640.

Type of the selected license (Creative Commons) how to use the content of the dissertation:  
authorship - non-commercial - share alike.

*Zahvaljujem se*

*Prof. dr Dragani Lavrić, mom mentoru, za nesebično pruženu pomoć i podršku u toku svih faza izrade ovog rada. Svojim stručnim savjetima, velikom energijom i istrajnošću je dala nesebičan doprinos u nastanku i izradi ovog rada.*

*Dr sc. med. Stojanu Periću, na pomoći pri statističkoj obradi podataka, kao i korisnim sugestijama u toku izrade rada.*

*Prijateljima i kolegama na podršci da istrajem.*

*Mojoj porodici na pažnji, razumijevanju i strpljenju koje su mi pružili za vrijeme izrade ovog rada.*

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1 Definicija neuropatskog bola .....	1
1.2 Epidemiologija neuropatskog bola .....	1
1.3 Klasifikacija neuropatskog bola .....	3
1.4 Patofiziološke promjene kod neuropatskog bola .....	3
1.5 Patološke (patoanatomske) promjene kod neuropatskog bola .....	7
1.6 Klinička ispoljavanja neuropatskog bola .....	8
1.7 Neuropatski bol kod dijabetične polineuropatije .....	20
1.8 Hronični bol u donjem dijelu leđa .....	26
1.9 Centralni neuropatski bol nakon moždanog udara .....	32
1.10 Kvalitet života.....	38
1.11 Kvalitet života bolesnika sa neuropatskim bolom kod dijabetične polineuropatije, hroničnog bola u donjem dijelu leđa i nakon moždanog udara .....	43
1.12 Liječenje neuropatskog bola .....	46
1.13 Prevencija neuropatskog bola .....	55
2. CILJ RADA .....	57
3. RADNA HIPOTEZA .....	58
4. MATERIJAL I METODE .....	59
4.1 Vrsta studije .....	59
4.2 Selekcija ispitanika .....	59
4.3 Instrumenti mjerena .....	60
4.4 Statistička analiza .....	66
5. REZULTATI .....	67
5.1 Bolesnici uključeni u istraživanje prema dijagnozama i učestalost neuropatskog bola..	67
5.2 Sociodemografske i kliničke karakteristike bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom sa i bez neuropatskog bola .....	69
5.3 Ispitivanje različitih karakteristika bola primjenom PD-Q, LANSS i DN4 upitnika kod bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom sa i bez neuropatskog bola .....	71
5.4 Procjena psihičkog statusa bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom sa i bez neuropatskog bola .....	75
5.5 Procjena kvaliteta života bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom sa i bez neuropatskog bola .....	76

5.6 Sociodemografske i kliničke karakteristike bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom sa i bez neuropatskog bola .....	79
5.7 Ispitivanje različitih karakteristika bola primjenom PD-Q, LANSS i DN4 upitnika kod bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom sa i bez neuropatskog bola .....	82
5.8 Procjena psihičkog statusa bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom sa i bez neuropatskog bola i njegov uticaj na kvalitet života oboljelih .....	86
5.9 Procjena kvaliteta života bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom sa i bez neuropatskog bola .....	87
5.10 Sociodemografske i kliničke karakteristike bolesnika sa moždanim udarom sa i bez neuropatskog bola .....	90
5.11 Ispitivanje različitih karakteristika bola primjenom PD-Q, LANSS i DN4 upitnika kod bolesnika sa moždanim udarom sa i bez neuropatskog bola .....	93
5.12 Procjena psihičkog statusa bolesnika sa moždanim udarom sa i bez neuropatskog bola .....	97
5.13 Procjena kvaliteta života bolesnika sa moždanim udarom sa i bez neuropatskog bola .....	98
5.14 Analiza sociodemografskih i kliničkih karakteristika bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom, hroničnim lumbalnim bolnim sindromom i moždanim udarom sa sigurnom dijagnozom hroničnog neuropatskog bola .....	101
5.15 Analiza različitih karakteristika bola primjenom PD-Q, LANSS i DN4 upitnika kod bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom, hroničnim lumbalnim bolnim sindromom i moždanim udarom sa sigurnom dijagnozom hroničnog neuropatskog bola .....	103
5.16 Procjena psihičkog statusa bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom, hroničnim lumbalnim bolnim sindromom i moždanim udarom sa sigurnom dijagnozom hroničnog neuropatskog bola .....	104
5.17 Procjena kvaliteta života bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom, hroničnim lumbalnim bolnim sindromom i moždanim udarom sa sigurnom dijagnozom hroničnog neuropatskog bola .....	105
5.18 Senzitivnost PD-Q, LANSS i DN4 upitnika u odnosu na klinički sigurnu dijagnozu neuropatskog bola (IASP kriterijumi) kod bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom, hroničnim lumbalnim bolnim sindromom i moždanim udarom .....	107
<b>6. DISKUSIJA .....</b>	<b>109</b>
6.1 Kvalitet života bolesnika sa hroničnim neuropatskim bolom kod distalne, simetrične,	

senzorimotorne dijabetične polineuropatije kao najčešćeg uzroka neuropatskog bola .....	111
6.2 Kvalitet života bolesnika sa neuropatskim bolom kod hroničnog lumbalnog bolnog sindroma i bolesnika sa mješovitim (nociceptivno-neuropatskim) bolom kod hroničnog lumbalnog bolnog sindroma .....	121
6.3 Kvalitet života bolesnika sa hroničnim centralnim neuropatskim bolom nakon moždanog udara .....	130
6.4 Poređenje kvaliteta života kod bolesnika sa neuropatskim bolom i dijabetičnom polineuropatijom, moždanim udarom i hroničnim lumbalnim bolnim sindromom ....	144
6.5 Senzitivnost korišćenih upitnika u odnosu na kliničku dijagnozu prema IASP kriterijumima u dijagnostici neuropatskog bola kod bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom, moždanim udarom i hroničnim lumbalnim bolnim sindromom ....	148
7. ZAKLJUČAK .....	158
8. LITERATURA .....	161
9. PRILOG	

# **„PROCJENA KVALITETA ŽIVOTA KOD BOLESNIKA SA CENTRALNIM, PERIFERNIM I MJEŠOVITIM TIPOM HRONIČNOG NEUROPATHSKOG BOLA“**

## **1. UVOD**

### **1.1 Definicija neuropatskog bola**

Neuropatski bol je prema definiciji Međunarodnog udruženja za istraživanje bola (International Association for the Study of Pain – IASP) bol koji nastaje kao direktna posledica lezije ili oboljenja somatosenzornog sistema [1]. Lezija ili oboljenje somatosenzornog sistema mogu nastati na bilo kojem nivou, od perifernih nociceptora, preko tankih nervnih vlakana, pa sve do neurona kore mozga tako da neuropatski bol može da se podijeli na periferni neuropatski bol (lezija/oboljenje perifernog nerva, nervnog pleksusa, zadnjeg gangliona ili korijena živca) i centralni neuropatski bol (lezija/oboljenje mozga ili kičmene moždine) [2]. Prema prethodnoj definiciji koja je važila do 2008. godine neuropatski bol je bio definisan kao bol koji je prouzrokovani primarnom lezijom ili disfunkcijom nervnog sistema, međutim, nova definicija je preciznija jer je pojam „disfunkcija“ zamijenila sa pojmom „oboljenje“ da bi se razlikovao neuropatski bol od bola koji nastaje usled neuroplastičnih promjena nervnog sistema koje nastaju kao odgovor na jaku nociceptivnu stimulaciju. Termin „nervni sistem“ je zamijenjen sa terminom „somatosenzorni sistem“ da bi se neuropatski bol razlikovao od bola uzrokovano lezijom centralnih motornih puteva udruženog sa mišićnim spazmom, grčem ili kontakturom ekstremiteta [3].

### **1.2 Epidemiologija neuropatskog bola**

Prevalencija neuropatskog bola ili bola koji je predominantno neuropatskog porijekla u opštoj populaciji iznosi 7-8%, što je znatno manje u odnosu na nociceptivni bol, međutim glavni problem predstavlja činjenica da je neuropatski bol mnogo teži i tvrdokorniji za liječenje od nociceptivnog bola. On je često neprepoznat ili nedovoljno liječen i udružen je sa patnjom, funkcionalnom onesposobljenosti bolesnika, gubitkom radne sposobnosti, životne i radne energije, što sve zajedno doprinosi značajnom pogoršanju kvaliteta života bolesnika, kao i visokim troškovima liječenja za samog bolesnika i fondove osiguranja [4].

Najčešći uzrok neuropatskog bola je dijabetična polineuropatija (DPN) od koje oboli 30-50% bolesnika sa dijabetes melitusom (DM), a imajući u vidu da je prevalencija dijabetesa 8,3% i da je u stalnom porastu dolazimo do velikog broja oboljelih sa neuropatskim bolom. Predviđa se da će tokom naredne dvije decenije broj oboljelih od dijabetesa biti udvostručen i da će prevalencija dijabetične neuropatije biti značajno povećana [5].

Uz dijabetičnu neuropatiju, kao najčešći uzrok perifernog neuropatskog bola, po učestalosti se izdvaja i hronični bol u donjem dijelu leđa. Sveukupno posmatrano oko 84% ljudi tokom života ima bar jednu epizodu bola u donjem dijelu leđa, a prevalencija hroničnog lumbalnog bola iznosi od 4 do 12% u opštoj populaciji [6]. U okviru lumbalnog bolnog sindroma oko 37% bolesnika ima jasnu neuropatsku komponentu bola, među kojima najveći broj oboljelih ima mješoviti tip bola (istovremeno prisustvo nociceptivnog i neuropatskog bola), dok je kod 5-15% oboljelih prisutan je samo neuropatski bol [7]. Kod ostalih bolesnika prisutan je samo nociceptivni bol. Značajno je pomenuti da od ukupnog broja oboljelih od hroničnog bola u donjem dijelu leđa 48% bolesnika smatra svoj bol onesposobljavajućim [8]. Ovaj bol smanjuje kvalitet života oboljelog, dovodi do velikih troškova liječenja za samog bolesnika, kao i za fondove osiguranja i jedan je od najčešćih razloga odsustva sa posla [7]. Hronični bol u donjem dijelu leđa je najčešći uzrok muskuloskeletalnog bola, a u jednom velikom istraživanju je utvrđeno da su oboljenja iz ove grupe najčešća grupa oboljenja koja dovode do smanjenja radne sposobnosti u razvijenim zemljama [9]). Dake, sveukupno posmatrano značaj ovog problema je u tome što hronični bol u donjem dijelu leđa značajno smanjuje kvalitet života oboljelih, što se vremenom njegova prevalencija lagano, ali kontinuirano povećava, i što ukupni troškovi njegovog liječenja tokom vremena sve više i više rastu.

Čest uzrok perifernog neuropatskog bola je i postherpetična neuralgija. Sveukupno 8-10% bolesnika u toku herpes zoster infekcije ili poslije nje ima ovu vrstu bola [10]. Smatra se da je učestalost posherpetične neuralgije kod mlađih od 50 godina svega 5%, dok je u grupi starijih od 60 godina njena učestalost 40-50%.

Potrebno je naglasiti da do perifernog neuropatskog bola mogu dovesti i traumatske i hiruške povrede nerava, hronična inflamatorna demijelinizaciona polineuropatija (CIDP), alkoholna polineuropatija, toksična polineuropatija u toku ili nakon hemioterapije ili primjene drugih lijekova, kompresivne neuropatije (carpal tunnel sindrom i druge), HIV senzorna neuropatija, tumorska kompresija ili infiltracija nerava, neuropatija uzrokovana nutritivnom deficijencijom, postradijaciona pleksopatija i dr. [11].

Neuropatski bol može da se javi i kod lezije/oboljenja mozga i kičmene moždine, i tada se naziva centralni neuropatski bol. Ovakav tip bola se u kliničkoj praksi najčešće javlja nakon moždanog udara sa prevalencijom od 8% oboljelih od ove bolesti, kod multiple skleroze (kod oko 28% oboljelih), kod povreda kičmene moždine (kod oko 67% oboljelih), kod Parkinsonove bolesti, epilepsije i drugih oboljenja koja zahvataju somatosenzorni deo centralnog nervnog sistema, iako je njegova učestalost kod ovih bolesti znatno rjeđa [12,13,14].

### **1.3 Klasifikacija neuropatskog bola**

Neuropatski bol može da se podijeli prema lokalizaciji, dužini trajanja, etiologiji i njegovoja jačini [15].

#### Klasifikacija neuropatskog bola prema lokalizaciji:

1. Periferni neuropatski bol (lezija perifernog nerva, nervnog spleta – pleksusa, dorzalnog ganglija i korijena nerva)
2. Centralni neuropatski bol (lezija/oboljenje kičmene moždine ili mozga)

#### Klasifikacija neuropatskog bola prema dužini trajanja:

1. Akutni bol - traje satima i danima, uvjek je udružen sa patološkim promjenama i prestaje sa izlečenjem tkivne povrede koja ga je izazvala. Prema patofiziološkom mehanizmu nastanaka on je znatno češće nociceptivni nego neuropatski bol.
2. Hronički bol - traje duže od 3-6 mjeseci (po različitim autorima) ili duže od očekivanog perioda izlečenja.

#### Klasifikacija neuropatskog bola prema etiologiji:

1. Trauma
2. Ishemija ili hemoragija
3. Inflamacija
4. Neurotoksičnost
5. Neurodegeneracija
6. Paraneoplastički proces
7. Metaboličke promjene
8. Deficit vitamina
9. Karcinom

#### Klasifikacija neuropatskog bola prema njegovoja jačini:

1. Blag
2. Umjeren
3. Jak
4. Neizdrživ

### **1.4. Patofiziološke promjene kod neuropatskog bola**

Sa patofiziološkog aspekta bol može da se podijeli na nociceptivni i neuropatski bol. Francuski matematičar i filozof Rene Descartes je još prije nepuna 4 vijeka (1644. god.) smatrao da bol nastaje usled prenošenja određenih signala nastalih usled oštećenja tkiva duž nervnih vlakana do mozga i da je jačina bola u korelaciji sa jačinom oštećenja tkiva što je

najvećim dijelom i danas važeće za nociceptivni bol, ali problem je značajno složeniji kod neuropatskog bola. Patofiziološke promjene kod nociceptivnog bola su puno jasnije, ljekari ih dobro poznaju, međutim, promjene kod neuropatskog bola su jako složene, do najvažnijih saznanja se došlo u poslednje dvije do tri decenije, i to zahvaljujući bazičnim i kliničkim istraživanjima, kao i razvoju novijih metoda kao što su kvantitativno senzorno testiranje (QST), funkcionalne imidžing metode (funkcionalna magnetna rezonanca - fNMR) i biopsija kože [16].

Za nastanak neuropatskog bola su neophodni lezija ili oboljenje somatosenzornog sistema, međutim utvrđeno je da više različitih mehanizama leži u osnovi njegovog patogenetskog procesa. Dalje teškoće su u tome da jedan isti mehanizam može biti odgovoran za više različitih simptoma, a isti simptom kod dva bolesnika može biti uzrokovani različitim mehanizmima. Problem usložnjava i činjenica da se isti mehanizmi u razvoju bola mogu naći kod različitih oboljenja (npr. kod bolne dijabetične polineuropatije i kod postherpetične neuralgije), ali i da se kod istog bolesnika mogu naći različiti mehanizmi koji dovode do nastanka istih simptoma. Za sada nije poznato zašto isti uslovi kod nekih bolesnika dovode, a kod drugih bolesnika ne dovode do pojave neuropatskog bola [17].

Za razliku od nociceptivnog bola koji je uzrokovani aktivacijom perifernih nociceptora pod dejstvom štetnih draži (povreda, bolest, inflamacija) i predstavlja normalan biološki odgovor („pozitivni“ bol), signal narušenog tjelesnog, anatomskega ili funkcionalnog integriteta tkiva, **kod neuropatskog bola uzrok bola je u samom nervnom sistemu koji ne funkcioniše normalno i sam nervni sistem je generator bola i u odsustvu bolnih nadražaja na periferiji.** Neuropatski bol nema svoju biološku opravdanost i svrhu te se označava kao „**patološki bol**“. On može da se javi pod dejstvom izvjesnih draži i tada se naziva stimulusom evocirani bol, a može da se javlja i nezavisno od nadražaja i tada se naziva spontani, stimulus-nezavisni neuropatski bol. Neuropatski bol ima širok spektar ispoljavanja u kojem mogu da se javi tzv. pozitivni (nadražajni) i tzv. negativni (ispadni) simptomi i znaci, a udruženi neurološki simptomi i znaci od strane drugih sistema zavise od osnovne bolesti i mogu nezavisno doprinijeti doživljaju bola i onesposobljenosti bolesnika.

Bazična istraživanja su pokazala da se neuropatski bol javlja usled aberantne obrade signala u perifernom i centralnom nervnom sistemu, a hronično bolno stanje nastaje onda kada patofiziološke promjene počnu da se odvijaju nezavisno od inicijalnog događaja koji je uzrokovao bol, a u nastanku ovog procesa važnu ulogu igra fenomen tzv. periferne i centralne senzitizacije [1].

## **Patofiziološke promjene kod perifernog neuropatskog bola**

Patofiziološke promjene kod perifernog neuropatskog bola su znatno bolje proučene od patofizioloških promjena kod centralnog neuropatskog bola. Kod perifernog neuropatskog bola značajnu ulogu u nastanku bola igra fenomen tzv. periferne senzitizacije i centralne senzitizacije.

Kod periferne senzitizacije nociceptori postaju osjetljiviji, stiču niži prag podražaja, povećavaju jačinu odgovora na dejstvo bolne draži povećavanjem frekvencije pražnjenja akcionih potencijala i ispoljavaju spontanu aktivnost. Ovu senzitizaciju karakterišu i ektopična izbijanja impulsa od mjesta povrede duž aksona, a u nastanku ovih ektopičnih akcionih potencijala najvažniju ulogu igra promjena u distribuciji, broju i aktivnosti voltažno-zavisnih jonskih kanala za natrijum koji se u području oštećenja grupišu u veoma aktivne fetalne podtipove [18]. Efaptička transmisija (električna interakcija susjednih funkcionalno nezavisnih nemijelinizovanih aksona kod povrede nerva ili kod nerva u stanju regeneracije) takođe može dovesti do ektopičnog izbijanja impulsa. Ektopična izbijanja mogu nastati i usled simpatičke stimulacije jer oštećeni nervi i senzorni neuroni dorzalnih ganglija eksprimiraju alfa-adrenergičke receptore, kao i direktnim dejstvom faktora tumorske nekroze-alfa iz inflamacijom oštećenog tkiva. Navedene promjene dovode do haotične aktivnosti u aferentnim A-delta vlaknima, C vlaknima i spinalnim ganglionima. U nastanku periferne senzitizacije i neuropatskog bola ulogu igraju i pojedini tipovi kalcijumovih kanala kao što je alfa-2-delta podgrupa čija je ekspresija povećana u i oko dorzalnih ganglija nakon povrede perifernog nerva što dovodi do povećane hiperekscitabilnosti [19]. Ovi voltažno zavisni kalcijumovi kanali su primarno mjesto dejstva nekih lijekova kao što su gabapentin ili pregabalain, a koji se zbog svog dokazanog pozitivnog učinka u smanjenju spontanog bola i hiperalgezije svrstavaju u prvu terapijsku liniju za liječenje neuropatskog bola [20].

Periferna senzitizacija ima značajnu ulogu u nastanku kliničkih bolnih stanja kao što su spontani bol, primarna hiperalgezija i alodinija, a koja su uzrokovana ektopičnim izbijanjem impulsa duž aksona, pri čemu je važno istaći da ovo izbijanje impulsa nastaje ne samo kod lezije nerava, već i kod normalnih nerava u fazi regeneracije [21].

Centralna senzitizacija je prvi put opisana 1983. godine i kod nje dolazi do pojačane aktivnosti neurona drugog reda u zadnjim rogovima kičmene moždine u koje pristižu nociceptivni impulsi. Ponavljana i produžena aktivnost nociceptora (usled oštećenja tkiva ili nerava) postepeno povećava frekvenciju aktivacije neurona zadnjih rogova (*wind-up* fenomen) što dovodi do dugotrajnog povećanja ekscitabilnosti neurona zadnjih rogova koje može minutima ili satima vremenski prevazići trajanje draži, a glavnu ulogu u nastanku ovog procesa

ima aktivacija N-metil-D-aspartat (NMDA) receptora. Osim toga, dolazi do smanjenja inhibitornog dejstva descendantnih puteva mozga na neurone zadnjih rogova kičmene moždine sa pojačanjem ekscitatornih procesa, do spontane aktivnosti neurona zadnjih rogova, pojave aktivnosti neurona koji normalno reaguju samo na draži male jačine i proširenja receptivnog polja neurona zadnjih rogova. Najvažniju ulogu u procesu eksitacije ima eksitatorna aminokiselina glutamat koja aktivira NMDA receptore koji imaju ulogu regulatora ligandskih jonskih kanala za kalcijum i magnezijum.

Kao klinički korelat centralne senzitizacije javljaju se progresivno povećanje doživljaja bola tokom ponavljanih bolnih stimulusa, alodinija (pojava bola na primjenu draži koje inače nisu bolne), sekundarna hiperalgezija, perzistentni bol (produženo trajanje bola poslije kratkotrajnog stimulusa) i proširenje bola u neoštećena tkiva (preneseni bol).

Periferna senzitizacija ima ulogu u nastanku centralne senzitizacije pri čemu povreda, tj. oštećenje perifernog nerva indukuju promjene u centralnom nervnom sistemu sa centralnom senzitizacijom koja može trajati neograničeno. Fenomen centralne senzitizacije objašnjava pojavu da je neuropatski bol neproporcionalan draži koja ga izaziva (hiperalgezija, alodinija), kao i pojavu da bol postoji i u odsustvu bilo kakve draži (perzistentni bol).

**Hiperalgezija** (povećan osjećaj bola na stimulus koji je inače bolan) je važan simptom neuropatskog bola, a može biti primarna i sekundarna. Primarna hiperalgezija nastaje usled fenomena periferne senzitizacije nociceptora i javlja se u regionu oštećene kože, a sekundarna hiperalgezija nastaje usled fenomena centralne senzitizacije i javlja se u neoštećenoj koži koja se graniči sa oštećenom regijom usled senzitizacije neurona drugog reda u kičmenoj moždini u koje stižu nociceptivne aference nakon oštećenja tkiva ili nerava [21].

### **Patofiziološke promjene kod centralnog neuropatskog bola**

Patofiziološke promjene kod centralnog neuropatskog bola su značajno složenije i slabije proučene u odnosu na promjene kod perifernog neuropatskog bola. Ono što je dobro poznato je činjenica da nakon lezije/oboljenja centralnog nervnog sistema dolazi do poremećaja u obradi aferentnih senzornih signala koji dolaze u kičmenu moždinu ili mozak. Kod moždanog udara koji je najčešći uzrok centralnog neuropatskog bola dolazi do lezije određenog dijela mozga i nastanka anatomskih, neurohemiskih, ekscitotoksičnih i inflamatornih promjena koje mogu biti okidač za povećanje neuronalne eksitabilnosti [22]. Stoga je učestalost bola direktno zavisna od lokalizacije moždanog infarkta, pa je ona daleko najčešća kod bolesnika nakon lateralnog medularnog infarkta (kod oko 25%), ili posle talamičnog infarkta (kod oko 17% bolesnika). U zahvaćenim regionima mozga ili kičmene

moždine dolazi do smanjenja inhibicije i povećanja facilitacije, a kao završni rezultat nastaje povećanje ekscitabilnosti neurona i fenomen centralne senzitizacije koji vodi do nastanka hroničnog bola. Ovaj mehanizam je podržan činjenicom da mnogi lijekovi koji se koriste za liječenje neuropatskog bola djeluju analgetički tako da dovode do smanjenja hiperekscitabilnosti, a spontani bol bi mogao biti povezan sa hiperekscitabilnošću ili spontanim izbijanjem deafferentovanih neurona u talamusu ili kori velikog mozga [23].

U cjelini, periferni neuropatski bol nastaje usled ektopičnog izbijanja impulsa duž aksona perifernog nerva i dugotrajnog povećanja ekscitabilnosti neurona zadnjih rogova kičmene moždine koje može minutima ili satima vremenski prevazići trajanje draži. Njegove patofiziološke promjene su značajno bolje proučene u odnosu na centralni neuropatski bol koji nastaje usled poremećaja u obradi aferentnih senzornih signala koji dolaze u kičmenu moždinu ili mozak. Dosadašnja istraživanja su ukazala na veliki značaj ranog dijagnostikovanja svih vrsta bola, a pre svega u cilju njegovog agresivnog liječenja i što bržeg osposobljavanja i poboljšanja kvaliteta života oboljelih.

## **1.5 Patološke (patoanatomske) promjene kod neuropatskog bola**

### **Periferni neuropatski bol**

Osnovni patološki supstrat kod perifernog neuropatskog bola je oštećenje aksona perifernih senzitivnih nerava sa Waller-ovom degeneracijom distalnih dijelova nerava. Osim navedene lezije aksona, važnu ulogu imaju i aktivnost Schwan-ovih ćelija, makrofaga, mastocita i njihovih citokina (prvenstveno TNF-alfa), inflamatorni edem i posttraumatska proliferacija fibroblasta.

Međutim, značajno saznanje na polju izučavanja i razumijevanja patogeneze perifernog neuropatskog bola predstavlja otkriće da nakon povrede perifernog senzitivnog nerva nastaju promjene i u senzornim neuronima dorzalnih ganglija kičmene moždine. Ako je povreda nastala blizu tijela neurona nastaje hromatoliza i disolucija Nissl-ove supstance senzornih nerona. Oštećenje aksona perifernog senzitivnog nerva povećava spontano pražnjenje akcionih potencijala neurona dorzalnih ganglija, a centralni nastavci oštećenih A-delta vlakana podliježu grananju unutar zadnjih rogova kičmene moždine gdje se nalaze neuroni drugog reda aferentnih nociceptivnih puteva. Ovisno o vrsti ozljede živca, to može dovesti do gubitka osjeta ili, paradoksalno, do hiperalgezije i povećanja bola (bol usled deaferencije) [24]. Ovaj proces je praćen strukturnim i hemijskim promjenama kao što je povećana produkcija endogenih opioda unutar kičmene moždine, a strukturnim promjenama podliježu i neoštećeni neuroni unutar zadnjeg roga kičmene moždine ispoljavajući povećano aksonsko grananje unutar zona

degenerisanih aksona. Osim promjena u neuronima dorzalnih ganglija kičmene moždine i zadnjih rogova kičmene moždine dolazi i do patoloških promjena talamusnih jedara i somatosenzorne kore što objašnjava njihovu disfunkciju u sklopu perifernog neuropatskog bola. U navedenim područjima dolazi do promjena u metabolizmu i lokalnih promjena u koncentraciji neurotransmitera u zavisnosti od tipa bola (akutni bol ili alodinija) [25]. Kod hroničnog neuropatskog bola dolazi do remodelisanja i reorganizacije u navedenim područjima i do pojave hiperekscitabilnosti u odsustvu spoljnih stimulusa, a opseg promjena čini se da je u korelaciji sa stepenom bola. U jednom ispitivanju bolesnika sa hroničnim neuropatskim i nociceptivnim bolom uz upotrebu anatomske i funkcionalne NMR su nađene navedene promjene samo u grupi bolesnika sa neuropatskim bolom [26].

### **Centralni neuropatski bol**

Patološke promjene kod centralnog neuropatskog bola su slabije proučene u odnosu na promjene kod perifernog neuropatskog bola. Zna se da ga mogu uzrokovati patološke promjene u svim dijelovima centralnih somatosenzornih puteva od zadnjih rogova kičmene moždine, spinotalamičkih puteva, moždanog stabla, talamusa i talamokortikalnih projekcija, a vrlo rijetko može biti uzrokovana promjenama i u samoj somatosenzornoj kori. Ova vrsta bola predstavlja jedan deafferentacioni fenomen koji se objašnjava neadekvatnim grananjem i povezivanjem nociceptivnih i ne-nociceptivnih vlakana, povećanom ekscitabilnošću centralnih neurona za bol, kao i otklanjanjem inhibitornih uticaja na neurone za bol.

### **1.6 Klinička ispoljavanja neuropatskog bola**

Bol je subjektivni senzorni simptom koji nije vidljiv, teško se može mjeriti i uključuje ne samo fizičke već i psihološke i emocionalne komponente [27].

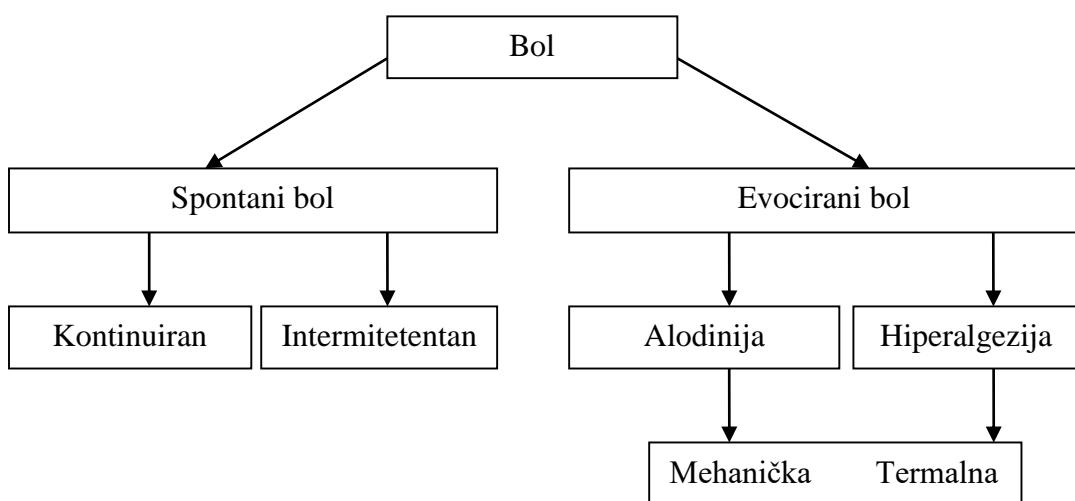
**U odnosu na dužinu trajanja** bol (nociceptivni i neuropatski bol) može biti: tranzitoran, akutni i hronični bol:

**1. Tranzitorni bol** traje nekoliko minuta, nije udružen sa patološkim promjenama i predvidive je prognoze.

**2. Akutni bol** traje satima i danima, uvijek je udružen sa patološkim promjenama i prestaje sa izlečenjem tkivne povrede koja ga je izazvala. Prema patofiziološkom mehanizmu nastanaka on je znatno češće nociceptivni nego neuropatski bol. Njegovi najčešći uzroci su: povrede, hiruške intervencije, naprezanje kod fizičkog rada i akutne bolesti. Neophodno je efikasno liječenje ovog bola jer ponekad i njegovo kratko trajanje može uzrokovati neuronske promjene koje vode u hronično bolno stanje.

**3. Hronički bol** je bol koji traje duže od 3-6 mjeseci (po različitim autorima) ili duže od očekivanog perioda izlečenja. Prema patofiziološkom mehanizmu nastanaka on može biti nociceptivni, neuropatski i mješoviti bol. Hronični bol ne samo da duže traje od akutnog bola, već ponekad postoji i odsustvo značajnih patoloških promjena koje mogu objasniti jačinu bola. On je nesvrishodan, ne štiti organizam, već naprotiv dovodi do narušavanja psihičkog i fizičkog integriteta ličnosti i bitno smanjuje kvalitet života oboljelog. Neliječen hronični bol vremenom prelazi u hronični bolni sindrom koji je bolest sama po sebi.

Neuropatski bol prema mjestu lezije može biti periferni ili centralni neuropatski bol, a prema načinu pojavljivanja može biti spontani ili evocirani neuropatski bol - slika br. 1 [28].



Slika br. 1. Klasifikacija neuropatskog bola prema načinu pojavljivanja

Kontinuiran neuropatski bol se često javlja u vidu „žarenja“ kod dijabetične polineuropatije, intermitentan bol se često javlja kod hernijacije diskusa, ponekada ovaj intermitentni bol može biti i paroksizmalan poput „električnog udara“ (npr. bol kod trigeminalne neuralgije), a bol može da se javi i kao kombinacija navedenih bolova.

Neuropatski bol ima širok spektar ispoljavanja i može da se manifestuje u vidu tzv „pozitivnih“ ili „negativnih“ simtoma koji su prikazani na tabeli br. 1 [29].

Tabela br. 1. Simptomi neuropatskog bola

Simptomi neuropatskog bola	
Parestezija	spontana ili izazvana abnormalna senzacija
Dizestezija	spontana ili izazvana neprijatna senzacija
Hipoestezija	smanjen osjećaj na stimulus dodira ili toplog/hladnog (obično udruženo oboje)
Hiperestezija	povećan osjećaj na stimulus dodira ili toplog/hladnog ( rijetko udruženo oboje)
Hipoalgezija	smanjen osjećaj bola na stimulus koji je inače bolan
Hiperalgezija	povećan osjećaj bola na stimulus koji je inače bolan
Alodinija	doživljaj bola na stimulus koji kod zdravih osoba ne izaziva bol

Na osnovu kliničkih karakteristika neuropatskog bola nije moguće odrediti etiologiju bola, a osim toga, mogu postojati i drugi klinički simptomi i znaci bolesti (npr. motorne slabosti...) koji se javljaju u zavisnosti od mjesta lezije [30].

**Periferni neuropatski bol je znatno češći od centralnog neuropatskog bola i najčešće se javlja kod sledećih oboljenja:**

Dijabetična polineuropatija

Ostale polineuropatije (CIDP, alkohola polineuropatija, toksična polineuropatija, idiopatska senzorna neuropatija, HIV senzorna neuropatija, neuropatija uzrokovana nutritivnom deficijencijom, hemioterajom uzrokovana neuropatija

Kompresivna radikulopatija

Kompresivna neuropatija

Kompresivna pleksopatija

Jatrogena neuralgija (poslije mastektomije, poslije torakotomije)

Postherpetična neuralgija

Postiradijaciona pleksopatija

Sindrom kompleksnog regionalnog bola

Tumorska kompresija ili infiltracija nerva

Trigeminalna neuralgija

Bol fantomskog uda i drugo

**Centralni neuropatski bol je znatno rjedi od perifernog neuropatskog bola i najčešće se javlja kod sledećih oboljenja:**

- Moždani udar (*central poststroke pain*)
- Multipla skleroza
- Povreda kičmene moždine
- Postishemijkska mijelopatija
- Postiradijaciona mijelopatija
- Siringomijelija
- HIV mijelopatija
- Kompresivna mijelopatija kod stenoze spinalnog kanala
- Parkinsonova bolest i drugo [31].

### **Prepoznavanje neuropatskog bola: anamneza i kliničko ispitivanje**

Zbog širokog spektra ispoljavanja ljekari često ne prepoznaju neuropatski bol, a njegova dijagnoza se zasniva na anamnezi, detaljnem neurološkom pregledu, somatskom pregledu, utvrđivanju osnovne bolesti koja je dovela do bola, laboratorijskim analizama krvi i urina, elektrofiziološkim testovima, nalazima nuklearne magnetne rezonance (NMR) ili kompluterizovane tomografije (CT), a u rijetkim slučajevima je neophodno uraditi i složenija ispitivanja: laserske evocitane potencijale (LEP), kvanitativno senzorno testiranje (QST), biopsiju kože, kornealnu konfokalnu mikroskopiju, biopsiju nerva i drugo.

Nekada je dijagnoza neuropatskog bola jasna, kao npr. nakon povrede nerva ili nakon herpes zostera i tada dodatna neurološka ispitivanja nisu potrebna. Ukoliko bolesnik ima neuropatski bol u zoni distribucije čarapa i rukavica, neophodno je uraditi EMNG pregled koji će potvrditi postojanje polineuropatije, a uzrok polineuropatije treba potražiti ispitivanjem analiza krvi (SE, krvna slika, glikemija, urea, kreatinin, transaminaze, imunoelektroforeza proteina seruma, hormoni štitne žljezde, nivo B12 vitamina u serumu), urina i u rijedim slučajevima likvora [32].

**Anamneza** obuhvata pitanja vezana za lokalizaciju, intenzitet, karakter i vremensko ispoljavanje bola, kao i moguće faktore koji dovode do ponavljanja (egzacerbacije) bola. Neophodno je ispitati jačinu bola i njegov uticaj na svakodnevne aktivnosti uključujući nesposobnost, uticaj na spavanje i raspoloženje. Neophodno je utvrditi i ostale udružene simptome bolesti, komorbiditete i prisustvo depresivnosti i anksioznosti.

**Kliničko ispitivanje** je krucijalno u postavljanju dijagnoze neuropatskog bola koje ima za cilj nalaženje mogućih abnormalnosti koje su povezane sa lezijom somatosenzornog sistema, a najvažniji dio ispitivanja je ispitivanje senzibiliteta koje uključuje ispitivanje dodira, bola, osjećaja za toplo, hladno i osjećaja vibracije. Osjet dodira (taktilni senzibilitet) se ispituje pomoću komadića pamučne vate, osjet bola pomoću iglice, kao sposobnost razlikovanja osjeta ošrog i tupog, termalne senzacije pomoću toplog i hladnog objekta, a vibracije pomoću zvučne viljuške od 128 Hz [33]. Na temelju prikupljenih podataka ljekar može doći do jasne kliničke dijagnoze, identifikovati vrstu bola (neuropatski, nociceptivni ili mješoviti) i uvidjeti potrebu daljeg istraživanja u cilju potvrde kliničke dijagnoze.

Povezanost između stimulusa i senzacije koju bolesnik osjeća može biti izmijenjena kvantitativno (hypo ili hyperphenomena), kvalitativno, prostorno i vremenski, tako da somatosenzorni nalaz kod jednog bolesnika može predstavljati jedan mozaik neprirodnih odgovora na različite stimuluse.

Prilikom ispitivanja senzibiliteta kod bolesnika sa neuropatskim bolom mogu se naći razičite senzorne abnormalnosti koje su prikazane na Tabeli br 2 [15].

Tabela br. 2. Senzorne abnormalnosti kod bolesnika sa neuropatskim bolom

<b>Senzorne abnormalnosti kod bolesnika sa neuropatskim bolom</b>			
<b>Kvantitativne abnormalnosti</b>	<b>Kvalitativne abnormalnosti</b>	<b>Prostorne abnormalnosti</b>	<b>Vremenske abnormalnosti</b>
Hipoestezija	Alodinija	Slaba lokalizacija	Abnormalna latencija
Hiperestezija	Parestezija	Abnormalno širenje	Produženo trajanje bola nakon kratkog stimulusa <i>(aftersensation)</i>
Hipoalgezija	Dizestezija		Sumacija
Hiperalgezija			

Senzorne abnormalnosti mogu biti jednostrane (npr. kod lezije perifernog nerva, kod postherpetične neuralgije) ili obostrane (npr. kod polineuropatija). Kod jednostranih abnormalnosti je neophodno poređenje sa drugom (zdravom) stranom, a kod polineuropatija je neophodno poređenje distalnih i proksimalnih dijelova ekstremiteta. Često je neophodno i

ponavljanje ispitivanje senzibiliteta, pri čemu treba imati u vidu da percepcija bola može biti varijabilna usled uticaja modulatornog sistema bola.

Preporuka je da ispitivanje somatosenzornih funkcija treba da vodi privremenoj dijagnozi neuropatskog bola koja je bazirana na do tada prikupljenim podacima. Detaljan neurološki pregled upotrebom jednostavnih alata mora prethoditi sofisticiranim neurofiziološkim metodama, uključujući kvantitativno senzorno ispitivanje, ukoliko je to neophodno u nejasnim slučajevima. Važno je naglasiti da kliničko ispitivanje ne može potvrditi da je bol neuropatskog porijekla već može samo podržati dokaze o izmijenjenoj funkciji nervnog sistema [1].

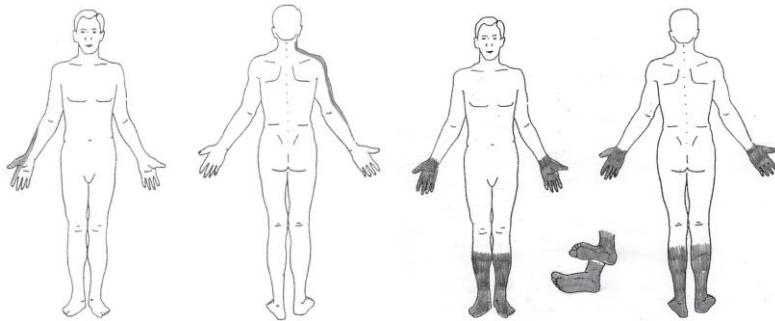
Kliničar mora biti svjestan kompleksnosti senzornih odstupanja kod ispitivanja i interpretacije senzibiliteta. Pozitivni (nadražajni) fenomeni, kao što su alodinija i hiperalgezija, mogu da se javi i kod nociceptivnog bola, naročito u uslovima zapaljenja, a negativni (ispadni) fenomeni (hipestezija i hipalgezija) mogu da se, osim kod neuropatskog bola, javi i kod drugih vrsta bola, npr. kod mišićnog bola i dr [34]).

Koliki je značaj kliničkog pregleda vidi se najslikovitije iz rezultata koji su dobijeni u studijama u kojima je kliničko ispitivanje rađeno ponovo od strane drugog ispitivača (test-retest). U ovim studijama je nađena visoka reproducibilnost nalaza, a u jednoj studiji su poređeni kliničko ispitivanje, biopsija kože i QST kod bolesnika sa bolnom neuropatijom tankih vlakana i nađeno je da je čak kliničko ispitivanje senzitivnije od QST-a [35].

Osim detaljnog ispitivanja senzibiliteta, cijelokupan neurološki nalaz mora biti detaljan, uključujući i ispitivanje kranijalnih nerava, ispitivanje motorike (mišićni tonus, mišićna snaga, koordinacija) i mišićnih refleksa, jer se na osnovu kliničkog nalaza postavlja hipoteza lokalizacije lezije. Ispitivanje autonomnog nervnog sistema (toplota i izgled kože, znojenje, prisustvo ili odsustvo ortostatke hipotenzije i dr) je posebno važno kod neuropatije tankih vlakana ili kompleksnog regionalnog bolnog sindroma jer je u ovim slučajevima EMNG nalaz najčešće potpuno uredan i može usmjeriti kliničko razmišljanje u potpuno pogrešnom pravcu.

### **Lokalizacija neuropatskog bola (lokalizacija lezije)**

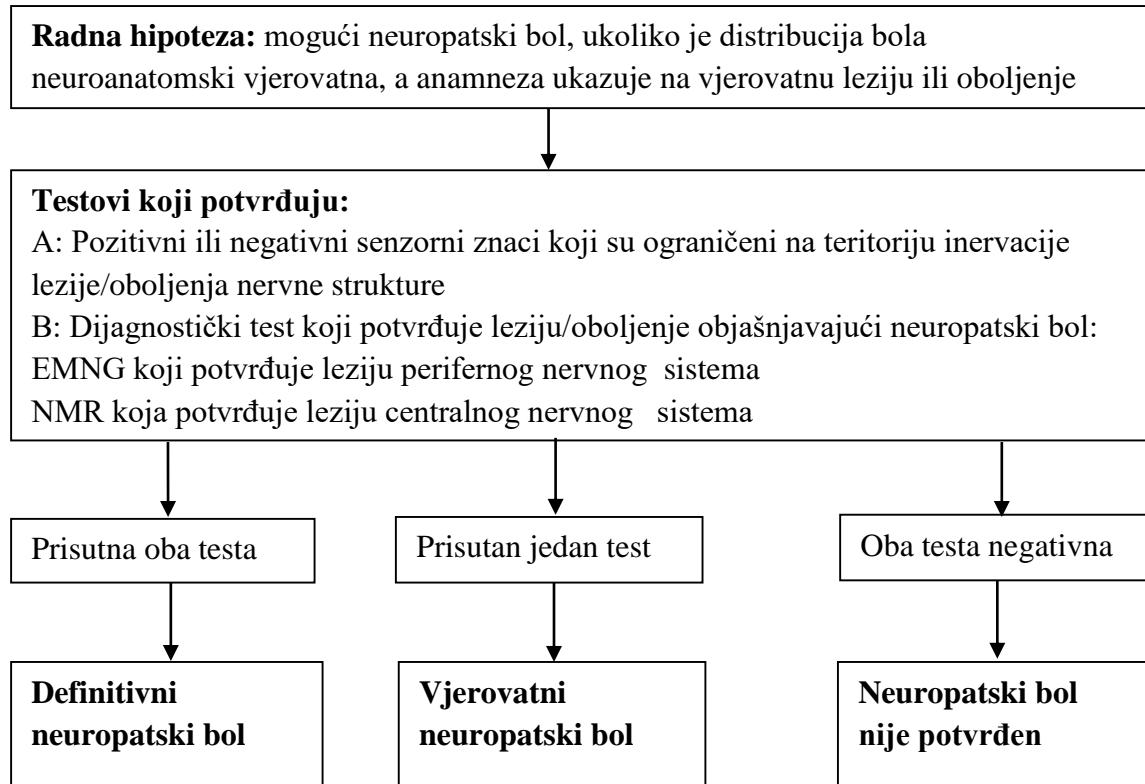
Lokalizacija neuropatskog bola je neuroanatomski logična, jer se po pravilu bol projektuje u teritoriju inervacije zahvaćene nervne strukture - perifernog nerva, nervnog pleksusa, dorzalnog gangliona, korijena nerva ili odgovarajućeg dijela nervnih puteva kičmene moždine i mozga sve do primarnog somatosenzornog dijela kore velikog mozga u parjetalnom režnju – slika br. 2.



Slika br. 2. Lokalizacija lezije

Međutim, svaki bol ograničen na teritoriju inervacije zahvaćene nervne strukture ne mora biti neuropatski bol, već može biti i bol iz drugih razloga, npr. usled oštećenja nervnih struktura može doći do promjena u mišićnom tonusu ili obrascu pokreta i do razvoja nociceptivnog bola. Da bi se izbjegli pogrešni zaključci o porijeklu i tipu bola neophodno je ispitivanje i drugih organskih sistema da bi se isključio mogući uzrok nociceptivnog bola. Pri tome, nociceptivni bol može postojati istovremeno sa neuropatskim bolom ili biti jedina vrsta bola.

Dijagnoza neuropatskog bola je stepeničast proces koji je predstavljen na slici br. 3 [36].



Slika br. 3. Dijagnostički algoritam u procesu potvrde neuropatskog bola

Za razliku od ispitivanja mišićnog tonusa, snage i mišićnih refleksa, prisustvo i jačinu neuropatskog bola je teško objektivizirati, zbog čega se danas u svakodnevnom kliničkom radu koristi veliki broj **dijagnostičkih testova - upitnika** koji pomažu ljekarima da identifikuju bolesnike sa neuropatskim bolom. Među navedenim upitnicima danas se najčešće koriste Leeds Assesment of Neuropathic Symptoms and Signs – LANSS scale, PainDETECT Questionnaire – PD-Q, Douleur Neuropathique en 4 questions - DN4, Neuropathic Pain Questionnaire – NPQ, ID – Pain i McGill Pain Questionnaire – MPQ i drugi [37].

**The Leeds Assessment of Neuropatahic Symptoms and Signs - LANSS** je upitnik koji sadrži 5 pitanja koja se odnose na simptome i 2 kožna testa osjetljivosti koja predstavljaju kratko kliničko testiranje. Ovaj test je validiran, popunjava ga ljekar, a rang vrijednosti se kreće od 0-24, pri čemu vrijednost skora  $\geq 12$  ukazuje na neuropatski bol. Senzitivnost i specifičnost upitnika se kreću od 82-91% [38].

Pored ovog upitnika postoji i verzija upitnika u kojoj su zastupljene samo stavke koje se odnose na simptome, a nema stavki koje se odnose na kliničko ispitivanje (Self-report questionnaire S-LANSS) [39].

**Pain DETECT Questionnaire – PD-Q** je razvijen i validiran u Njemačkoj. Popunjava ga bolesnik čime značajno štedi vrijeme ljekara, sveobuhvatan je jer ispituje brojne aspekte bola, uključujući njegovu prirodu, težinu, obrazac, širenje i anatomska lokalizacija. Klasificuje neuropatsku komponentu bola kao „vjerovatnu, „moguću“ ili „malo vjerovatnu.“ U prvom dijelu se traži od bolesnika da procijeni jačinu bola koga osjeća u trenutku ispitivanja, kao i maksimalnu i prosečnu jačinu bola u protekle 4 nedelje. Takođe se traži da bolesnik prema ponuđenim grafikonima sa slike odabere tip bola najbliži svom bolu i da na ponuđenoj figuri oboji mesta gde je bol najizraženiji, a da strelicama označi pravce širenja bola. U drugom dijelu bolesnik treba da odgovori na 7 pitanja o bolu, ocjenom od 0 (ni malo) do 5 (veoma snažno). Ova pitanja se odnose na karakter bola (pečenje tj. žarenje, trnjenje tj. bockanje, alodiniju, „strujne udare“, dejstvo toplove ili hladnoće na pojavu bola, osjećaj „obamrstosti“ u označenoj zoni, i pojavu bola na mjestu blagog pritiska). Zbir poena manji od 13 ukazuje da je prisustvo neuropatskog bola malo vjerovatno, zbir između 13 i 18 da je moguće, a zbir preko 18 poena na vjerovatno prisustvo neuropatske komponente bola [40].

**Douleur Neuropatathique en 4 question – DN4** se sastoji od 2 pitanja iz anamneze bolesnika i 2 pitanja iz kliničkog pregleda. Bolesnik treba da odgovori na pitanje da li njegov bol ima karakteristiku žarenja, bolne hladnoće ili električnog udara, kao i na pitanje da li postoje udruženi simptomi tipa briđenja, bockanja, utrnulosti ili svraba. Ljekar treba da odgovori da li je bol lociran u zoni hipestezije ili hipalgezije i da li se u zoni bola on može provocirati trljanjem

četkicom. Rang vrijednosti se kreće od 0-10, a vrijednost skora  $\geq$  od 4 ukazuje na neuropatski bol. Ovaj upitnik je validiran, brz je i lak za popunjavanje, pa je široko korišten u velikim epidemiološkim ispitivanjima u opštoj populaciji, ali i kod ispitivanja specifičnih oboljenja (dijabetična polineuropatija) [41].

**Neuropathic Pain Questionnaire – NPQ** sadrži 12 stavki od čega se 10 stavki odnosi na senzorne simptome, a dvije stavke se odnose na raspoloženje. Senzitivnost i specifičnost upitnika su veliki, a pored ovog upitnika postoji i skraćena verzija upitnika u kojoj su zastupljene samo 3 stavke [42].

**ID-Pain** je upitnik koji se sastoji isključivo od pitanja vezanih za simptome, a nema stavki koje se odnose na kliničko ispitivanje. U prvom delu upitnika bolesnik treba da oboji zone u kojima osjeća bol, a u drugom dijelu treba da odgovori na 6 pitanja sa da ili ne. Ova pitanja se odnose na karakter bola (da li bol ima karakter bockanja, tj. iglica, da li bol ima karakter vreljine, tj. žarenja, da li postoji utrnulost, da li bol ima karakter „strujnih udara”, da li dodir odjeće ili prekrivača pogoršava bol, i da li je bol ograničen na regiju zglobova. Skor iznad 3 poena upućuje na neuropatski bol. Upitnik je validiran, a kako ga popunjava bolesnik, štedi vrijeme ljekara, brz je, jednostavan i osjetljiv [43].

Navedeni upitnici su važni u skriningu bolesnika sa neuropatskim bolom i imaju dosta sličnosti uprkos tome što su razvijeni u različitim zemljama i od strane različitih grupa ljekara, zasnivaju se na opisu neuropatskog bola i kliničkom ispitivanju, a najveći broj upitnika uključuju pitanja vezana za bol u obliku paljenja, parestezija, oštrog bola, utrnulosti, mehaničke i termalne hipersenzitivnosti [32,38].

Neki od simptoma neuropatskog bola su zajednički za sve ili za većinu navedenih upitnika, što je prikazano na Tabeli br. 3 [38].

Tabela br. 3. Zajedničke stavke kod dijagnostičkih upitnika koji se najčešće koriste u dijagnozi neuropatskog bola

<b>Zajedničke stavke kod upitnika: LANSS, DN-4, NPQ, PD-Q i ID pain</b>					
<b>Simptomi:</b>	LANSS	PD-Q	DN-4	NPQ	ID pain
Peckanje, bockanje, trnci	+	+	+	+	+
Probadanje, osjećaj kao električni udar	+	+	+	+	+
Osjećaj paljenja	+	+	+	+	+
Utrnulost		+	+	+	+
Bol uzrokovan lakinom dodirom	+	+		+	+
Bolna hladnoća			+	+	
<b>Kliničko ispitivanje:</b>					
Alodinija na dodir četkice	+		+		
Povećan prag na ubod iglicom	+		+		

Navedeni upitnici su jednostavni za upotrebu, kako za ljekare (naročito za ljekare koji nisu specijalisti za bol) tako i za bolesnike, i daju neposredne informacije da li bolesnik ima neuropatski bol. Oni mogu biti ispunjeni od strane samog bolesnika u čekaonici dok bolesnik čeka na pregled, ispunjeni od strane bolesnika i ljekara zajedno, a neki od ovih upitnika mogu da se dobiju i telefonom, putem pošte ili elektronske pošte. Međutim, oni imaju i svojih ograničenja jer predstavljaju subjektivni osjećaj bolesnika o prisustvu bola i ne mogu u potpunosti zamijeniti klinički pregled, zbog čega kod 10-20% slučajeva oni ne identifikuju bolesnike sa kliničkom dijagnozom neuropatskog bola što upućuje na potrebu za njihovim daljim usavršavanjem [44].

Pošto niti jedan od upitnika nije validiran u svim velikim govornim područjima (regionima gdje se govore vodeći jezici) preporučuje se da se upotrijebi upitnik koji je validiran u zemlji i na jeziku u kojoj se primjenjuje. Upitnici daju dragocjene informacije u cilju dijagnostike neuropatskog bola, važan su vodič za dalja dijagnostička ispitivanja, ali ne mogu zamijeniti detaljan klinički pregled [32].

### Specifične skale za ispitivanje

Pored gore navedenih upitnika koji se koriste u dijagnostici neuropatskog bola postoje skale koje su razvijene za evaluaciju različitih simptoma neuropatskog bola. Dvije od njih su

validirane samo za ispitivanje bolne dijabetične neuropatije: the Total Symptom Score (TSS) i Neuropathic Total Score 6 (NTS 6) [45], a dvije su validirane za ispitivanja neuropatskog bola uopšte - The Neuropathic Pain Scale – NPS i The Neuropathic Pain Symptom Inventory – NPSI [46,47].

### **Intenzitet bola**

Intenzitet bola može biti izražen verbalno (blag, umjeren, težak, iscrpljujući), numerički (rang vrijednosti 0-10) ili vizuelno (rang vrijednosti 0-10). Sa ciljem mjerjenja intenziteta bola razvijeno je više skala, a u radovima se najčešće koriste vizuelna analogna skala (Visual Analog Scales - VAS), verbalna skala ocjenjivanja (Verbal Rating Scale – VRS) i Likertova skala (0 - nema bola, 10 - najveći mogući bol) [48].

Ukoliko imamo više komponenti bola (tj. stalni bol na koji se superponira lancinirajući bol) intenzitet obe komponente bola treba ispitati posebno [33].

Pored navedenih skala, u više studija je korištena the Gracely Pain Scale koja predstavlja kombinaciju numeričke i verbalne skale [49] .

### **Fluktuacija neuropatskog bola**

S obzirom da tokom vremena bol nema uvijek isti intenzitet, u nekim slučajevima je korisno mjeriti prosječan bol (*average pain*), najjači, tj. najgori bol (*pain as its worst*), najslabiji bol (*pain as its least*) i bol u trenutku ispitivanja (*pain right now*) kao što se koristi u the Brief Pain Inventory [50].

I konačno, u nejasnim slučajevima u cilju postavljanja dijagnoze neuropatskog bola, a u jasnim slučajevima u cilju što većeg približavanja etiologiji bola neophodno je uraditi i dopunska ispitivanja kao što su elektromioneurografija (EMNG), kvantitativno senzorno testiranje (QST), laserske evocirane potencijale (LEP), kornealnu konfokalnu mikroskopiju, biopsiju kože, neuroimaging metode, ispitivanja krvi, likvora i drugo [32].

### **Laserski evocirani potencijali (LEP)**

Laserski evocirani potencijali (LEP) su najsenzitivnija dijagnostička metoda u cilju utvrđivanja prisustva neuropatskog bola. Ova metoda je sada prisutna u velikim dijagnostičkim centrima, ali postepeno ulazi u široku upotrebu i dragocjena je pomoć ljekarima u cilju dijagnostike neuropatskog bola. Bazira se na činjenici da laserom indukovana toplota blokira debela vlakna i selektivno nadražuje slobodne nervne završetke u površinskim slojevima kože čime se aktiviraju A-delta i C vlakna, a impulsi idu ushodno spinotalamičkim putem do mozga

gdje se generiše negativno-pozitivni kompleks (N2-P2) sa latencom od 200-350 msec. Producenje ovih latenci i smanjenje amplitude evociranih potencijala su prvi znaci koji mogu ukazati na subkliničku neuropatiju tankih vlakana [32].

### **EMNG**

EMNG je najbolja i široko prihvaćena metoda kojom se mogu utvrditi mjesto lezije perifernog nervnog sistema (korijen nerva, senzorni ganglij, nervni pleksus, periferni nerv), stepen jačine lezije (blaga, umjerena i jaka lezija), aktuelnost lezije (svježa ili hronična lezija), kao i patoanatomske promjene (aksonalna, demijelinizaciona ili mješovita lezija). Ovom metodom možemo i da pratimo oporavak perifernih nerava kod ponavljanih ispitivanja [32]. Ukoliko imamo bolesnika sa urednim EMNG nalazom, a klinički postoji sumnja na neuropatiju tankih vlakana, od pomoći mogu biti QST, laserski evocirani potencijali i druge metode.

### **NMR ili CT**

Ukoliko postoji sumnja na centralni neuropatski bol najbolje dijagnostičke metode u cilju potvrđivanja uzroka neuropatskog bola su NMR ili CT mozga ili kičmene moždine [32].

### **QST**

QST je naročito važna dijagnostička metoda u dijagnostici neuropatije tankih vlakana. Ova metoda je jednostavna za primjenu i senzitivna je u otkrivanju oštećenja senzibiliteta za bol. Posebno je korisna kod pacijenata kod kojih postoji sumnja na neuropatiju tankih vlakana, kao npr. kod dijabetesa gdje klasični EMNG pregled može biti uredan. Međutim, s obzirom da QST može dati patološki nalaz i kod nociceptivnog bola, pozitivan nalaz ne smije da se uzme kao odlučujući nalaz u dijagnozi neuropatskog bola već se mora uzeti kao potvrđni test kod bolesnika koji imaju anamnestičke podatke i kliničke abnormalnosti koji mogu da idu u prilog neuropatskog bola [32].

### **Somatosenzorni evocirani potencijali (SSEP )**

SSEP mogu pokazati abnormalnosti somatosenzornog sistema, ali ne mogu ukazati na preciznu lokalizaciju mesta lezije [32].

### **Biopsija kože kod periferne neuropatije**

Ova dijagnostička metoda je naročito važna u dijagnostici neuropatija tankih vlakana gdje joj se senzitivnost i specifičnost kreću oko 88% ukoliko je upotrijebljena odgovarajuća

tehnika uzimanja uzorka. Ona se sastoji u tome da se nakon uzimanja bioptata kože izvrši kvantifikacija malih epidermalnih nervnih vlakana putem imunofluorescetnih antitela na pan-aksonalni marker, proteinski gen produkt 9.5 (PGP 9.5). U praksi se najčešće koristi za otkrivanje neuropatije tankih vlakana u sklopu dijabetes mellitusa, rjeđe i kod hipotireoze i drugih oboljenja [32]. Važno je naglasiti da je EMNG nalaz kod ove neuropatije uredan.

### **Kornealna konfokalna mikroskopija**

I ova dijagnostička metoda se koristi u dijagnostici neuropatija tankih vlakana jer je dokazana statistički značajna korelacija između parametara koje ona mjeri i skora neuropatskog deficit (NDS) koji je objektivni pokazatelj prisustva i težine neuropatije. Tako je nađeno da gustina nervnih vlakana manja od  $27,8/\text{mm}^2$  već ukazuje na neuropatiju tankih vlakana, dok je gustina nervnih vlakana manja od  $20,8/\text{mm}^2$  indikator teške neuropatije koja kod dijabetesa nosi rizik za nastanak ulkusa stopala.

Najsenzitivnije dijagnostičke metode u cilju utvrđivanja prisustva neuropatskog bola su laserski evocirani potencijali (LEP), kornealna konfokalna mikroskopija i kvanitativno senzorno ispitivanje (QST) što se postepeno uvodi u kliničku praksu. Navedena ispitivanja su neophodna u nejasnim slučajevima, ali još uvijek nisu dostupna u svim centrima. Neke dijagnostičke metode se koriste u istraživačke svrhe i nisu široko dostupne ljekarima u svakodnevnom radu. Tu spadaju fNMR i mikroneurografija [32]. U rjeđim slučajevima je u cilju dijagnostike neuropatskog bola neophodno provesti i druga ispitivanja kao što su imunološke analize krvi i ispitivanja likvora.

## **Najčešći oblici neuropatskog bola u kliničkoj praksi**

### **1.7 Neuropatski bol kod dijabetične polineuropatije**

Dijabetična neuropatija se definiše kao prisustvo kliničkih ili subkliničkih simptoma i/ili znakova oštećenja perifernih nerava kod bolesnika oboljelih od dijabetes melitusa, a u odsustvu drugih uzroka periferne neuropatije [51]. Dijabetična neuropatija može da zahvati senzorna, motorna i autonomna nervna vlakna i da se ispolji u različitim kliničkim oblicima, ali je distalna, simetrična, senzorimotorna polineuropatija najčešći oblik dijabetične neuropatije i čini više od 80% svih dijabetičnih neuropatija i kada kažemo dijabetična neuropatija mi u stvari mislimo na ovaj njen najčešći oblik. DPN zajedno sa dijabetičnom retinopatijom i nefropatijom spada u tzv. mikrovaskularne komplikacije dijabetesa koje su

najčešće dugoročne komplikacije dijabetesa. U kliničkoj praksi je neophodno voditi računa da se uz dijabetičnu neuropatiju mogu udruženo javiti i drugi oblici neuropatija koji imaju istu kliničku sliku kao dijabetična neuropatija, ali se isti simptomi i znaci oboljenja mogu vidjeti i kod bolesnika koji nemaju dijabetes [52].

Incidencija DPN je znatno manje ispitivana u odnosu na prevalenciju DPN, a nedavno objavljena studija u Velikoj Britaniji je ispitivala incidenciju bolesti u periodu od 2002.-2011. god. i utvrdila incidenciju od 17,8 bolesnika na 100000 stanovnika. U istoj studiji je nađeno da se incidencija povećava sa životnom dobi i da je nešto veća za muški pol [53].

Prevalencija dijabetične polineuropatije zavisi od kriterija koji se uzimaju u obzir (klinički kriteriji, elektrofiziološki kriteriji, složenija ispitivanja kao laserski evocirani potencijali – LEP, kvantitativno senzorno testiranje – QST i biopsija kože), a u većini radova je utvrđena učestalost DPN od 30-50% svih oboljelih od dijabetesa. Imajući u vidu da u razvijenim zemljama u poslednje dvije decenije dijabetes pokazuje tendenciju značajnog porasta prevalencije koja dostiže 8,3%, dolazimo do velikog broja oboljelih sa dijabetičnim neuropatijom sa tendencijom njihovog daljeg rasta [54]. U nekim radovima je nađena i niža prevalencija DPN kao u radu Dycka i autora gdje je u Rochesteru (Minnesota, SAD) nađena prevalencija od 11%, ali je u drugim radovima nađena i veća prevalencija kao u radu Jambarta i autora gdje je na bliskom istoku nađena prevalencija od 53,7% oboljelih od dijabetesa. U nedavnom istraživanju u Velikoj Britaniji je utvrđena prevalencija od 21,5% kod dijabetesa tip 2 i 13,4% kod dijabetesa tip 1, a ukupna prevalencija je bila 21% [55]. U velikoj EURODIAB studiji u 16 evropskih zemalja je nađeno da skoro četvrtina bolesnika sa dijabetesom tip 1 razvija dijabetičnu polineuropatiju tokom prvih 7 godina trajanja dijabetesa [56]. Jedna prospективna studija u Finskoj je uključila bolesnike sa dijabetesom od 45-64 godine i u trenutku postavljanja dijagnoze dijabetesa 6% bolesnika je imalo dijabetičnu polineuropatiju, a tokom 10 godina praćenja 26,4% bolesnika je razvilo dijabetičnu polineuropatiju. U većini studija nije nađena značajnija razlika u prevalenciji u odnosu na pol, međutim Abbot i autori su našli lako povećanu prevalenciju za ženski pol [55].

U 2013. godini je u svijetu zabilježeno 382 miliona ljudi koji boluju od dijabetesa, a smatra se da ovaj broj i dalje ima tendenciju porasta, tako da bi po svim procjenama 2035. godine on iznosio 592 miliona oboljelih [57]. Procjenjuje se da je ukupan broj oboljelih u Republici Srbskoj oko 80000, od čega 13000 oboljelih prima insulin.

Prevalencija neuropatije raste sa dužinom trajanja i sa slabijom kontrolom dijabetesa, a na pojavu neuropatije imaju, iako manji uticaj, i godine, pol, i tip dijabetesa. Tako se dijabetična neuropatija izuzetno rijetko javlja prije puberteta, u periodu od dvadesete do tridesete godine

života kod svega 5% bolesnika, dok se u periodu posle sedamdesete godine života ona javlja kod čak oko 60% oboljelih od dijabetesa. Takođe je zapaženo da se dijabetična neuropatija javlja ranije i češće kod diabetes melitusa tip 2, a kod oboljelih od diabetes melitusa tip 1 postoji lako povišen rizik za ženski pol [58].

Dijabetična neuropatija je najvažniji faktor rizika za razvoj dijabetičnog stopala koje može dovesti čak i do amputacije stopala. Jasno je koliko ovakva teška komplikacija značajno narušava kvalitet života oboljelog i povećava troškove njegovog liječenja. Potrebno je istaći da je dijabetična neuropatija odgovorna za čak 50-75% svih netraumatskih amputacija stopala. Svake godine se u SAD uradi oko 86000 netraumatskih amputacija stopala, od toga više od 50% oboljelih ima diabetes, a u Njemačkoj se godišnje uradi oko 20000 amputacija stopala za koje je odgovoran diabetes. U svijetu se prosječno na svakih 90 sekundi uradi po jedna ovakva teška intervencija, a značaj ovakvih podataka se posebno ističe činjenicom da se do 75% navedenih amputacija moglo sprječiti boljim liječenjem diabetesa i njegovih komplikacija [59].

### **Etiopatogeneza dijabetične neuropatije**

Patofiziološke promjene koje dovode do dijabetične neuropatije su dosta složene i još uvijek nisu najbolje proučene, ali se smatra da se radi o vrlo kompleksnoj interakciji hiperglikemije i mikrovaskularnih oštećenja, a danas se ispituje moguća uloga imunoloških ćelija i citokina u nastanku ove komplikacije diabetesa [60]. Najvažniji etiološki faktori koji su povezani sa pojavom dijabetične neuropatije su loša kontrola glikemije sa održavanjem njenih visokih vrijednosti i duže trajanje diabetesa, uz moguću dodatnu ulogu faktora kao što su hipertenzija, starost, pušenje, hipoinsulinemija i dislipidemija.

Patofiziološke promjene koje dovode do periferne neuropatije u diabetesu su dosta složene, a većina podataka je dobijena iz eksperimenata na animalnim modelima diabetesa i ukazuje na multifaktorijsku patogenezu. Smatra se da se radi o vrlo kompleksnoj interakciji između više metaboličkih i vaskularnih faktora, a kao krajnji rezultat nastaje poremećaj tzv. sporog anterogradnog aksonalnog transporta strukturalnih proteina i energetskih supstanci iz prednjih rogova kičmene moždine duž perifernih živaca usled čega nastaje odumiranje distalnih dijelova aksona. Zbog navedenih promjena prvi simptomi i znaci polineuropatije se javljaju na stopalima jer su ona inervisana najdužim perifernim nervima (n. peroneus i n. tibialis).

Danas se smatra da vrlo važnu ulogu u navedenim promjenama igra oksidativni stres, a u prilog navedenoga idu i povoljni rezultati primjene alfa-lipoičke kiseline kao snažnog

antioksidansa u liječenju DPN. To je dobro dokumentovano u nedavno objavljenoj multicentričnoj, randomizovanoj, duplo sliljepoj studiji (NATHAN 1) koja je obuhvatila 460 bolesnika sa blagim do umjerenim oblikom DPN gdje se nakon četiri godine liječenja sa alfa-lipoičkom kiselinom javilo jasno poboljšanje neuroloških simptoma.

Osnovna patoanatomska promjena kod DPN je aksonska degeneracija, uz istovremeno prisutne i znake aksonske regeneracije, kasnije i znake sekundarne segmentne demijelinizacije sa stvaranjem „onion bulb“ formacija u pokušaju remijelinizacije nerava, kao i zadebljanje i hijalinizacija zidova kapilara. Navedene promjene su znatno izraženije na senzornim nervima i vlaknima u odnosu na motorne nerve.

### **Klinička slika dijabetičnih neuropatiјa**

Dijabetičnu neuropatiju karakteriše progresivan gubitak nervnih vlakana i ona se javlja i kod dijabetes melitusa tip 1 i kod dijabetes melitusa tip 2, što sugerije zajedničke mehanizme nastanka zasnovane na hroničnoj hiperglikemiji. Značaj ove komplikacije dijabetesa je u tome što njeni simptomi i znaci mogu biti jako neugodni za bolesnika, mogu značajno da smanje kvalitet života oboljelog, a mogu dovesti i do težeg invaliditeta što predstavlja veliki medicinski i socioekonomski problem.

Kliničke manifestacije dijabetične neuropatije obuhvataju senzorne, motorne i autonomne simptome koji se mogu klasifikovati u nekoliko kliničkih sindroma koji se međusobno preklapaju, pa zato ne postoji klasifikacija koja bi bila univerzalno prihvaćena. Tako je u odnosu na ispoljenost kliničkih simptoma i znakova moguća podjela dijabetičnih neuropatiјa na subkliničke i kliničke, gdje se kod subkliničkih, i pored odsustva jasnih znakova i simptoma detaljnim, prije svega neurološkim, a zatim i elektroneuroografskim pregledom, uz primjenu sofisticiranih testova autonomne disfunkcije, može potvrditi prisustvo neuropatiјe.

Jedna od danas prihvaćenih podjela dijabetične neuropatije je i klasifikacija koju su predložili Watkins i Thomas 1998. godine prema kojoj se izdvajaju četiri oblika neuropatiјe: generalizovane neuropatiјe, hiperglikemijska neuropatiјa, fokalne i multifokalne neuropatiјe i hronična inflamatorna demijelinizaciona polineuropatiјa u dijabetesu [61].

#### Generalizovane neuropatiјe

Generalizovane, simetrične neuropatiјe su oblik polineuropatiјe gdje postoji zahvaćenost više nerava difuzno i one obično imaju simetričan raspored. U tipu 1 dijabetesa javljaju se poslije više godina hronične hiperglikemije, dok se u tipu 2 dijabetesa javljaju poslije samo nekoliko godina slabe kontrole glikemije, ili čak štaviše, mogu biti prisutne već u vrijeme postavljanja dijagnoze dijabetesa. Danas se smatra da se efekti hiperglikemije najranije

odigravaju na malim, nemijelinizovanim ili slabo mijelinizovanim C i A-delta nervnim vlaknima koja su odgovorna za autonomnu funkciju i percepциju bola i temperature.

Daleko najčešći i najvažniji oblik generalizovane dijabetične neuropatije je distalna, simetrična, senzorimotorna polineuropatija koja čini više od 80% svih dijabetičnih neuropatija i kada kažemo dijabetična neuropatija mi u stvari mislimo na ovaj njen najčešći oblik [62]. Bolest počinje postepeno, simetrično i ispoljava se prevashodno simptomima i znacima oštećenja senzitivnih vlakana koji se prvo javljaju na stopalima jer su kod ovog oblika neuropatije najduži nervi prvi zahvaćeni. Bolesnici se žale na utrnulost, osjećaj žarenja i bockanja u stopalima, na bolne senzacije u nogama, a smetnje su tipično izraženije noću. Sa napredovanjem bolesti senzitivne smetnje prelaze na potkoljenice i šake, po tipu „kratkih čarapa“ i „rukavica“, a zatim na natkoljenice, nadlaktice, ponekad i na cijelo tijelo. U početku bolesti mogu se javiti bezbolne opeketine stopala, plantarni ulkusi i neuropatska osteoartropatija, kako zbog oštećenja tankih vlakana za bolne i temperaturne draži, tako i zbog oštećenja autonomnih vlakana. Na početku bolesti neurološki nalaz može biti normalan kao i EMNG nalaz, a tek kasnije nastaju gubitak senzibiliteta za bol i temperaturne draži, sniženje mišićnih refleksa, poremećaj dubokog senzibiliteta i pozitivan EMNG nalaz. Međutim, distalna simetrična, senzorimotorna neuropatija može da zahvati predominantno i debela, mijelinizovana vlakna, kada bolest poprima svoj „pseudotabesni oblik“, sa oštećenjem senzibiliteta za vibracije i duboki položajni senzibilitet, ili može postojati mješovito oštećenje vlakana. Bolesnici sa pseudotabesnim oblikom bolesti imaju ataksičan hod, posebno otežan u mraku, sa čestim padanjem i povređivanjem.

Simptomi i znaci oštećenja motornih vlakana se dugo ne javljaju, često se mogu otkriti EMNG pregledom, ali oni nisu glavna karakteristika ove neuropatije. Ispoljavaju se u vidu postepeno nastalih slabosti i atrofije mišića stopala, potkoljenica, kasnije i šaka, sa ascendentnim širenjem. Subjektivno se bolesnici žale na zamor u nogama, kao i otežan i usporen hod, što predstavlja jednu od težih komplikacija ove bolesti. Međutim, potrebno je naglasiti da teški motorni simptomi ipak nisu tipični za distalnu, senzorimotornu dijabetičnu neuropatiju i da, ukoliko u kliničkoj slici dominiraju znaci teškog oštećenja donjeg motornog neurona sa atrofijama i paralizama treba pomisliti i na moguću udruženost bolesti motornog neurona ili inflamatorne polineuropatije. Osim što dovodi do stalnih bolova, DPN dovodi i do poremećaja spavanja, osjećaja umora tokom dana, otežanog funkcionisanja u porodici i na poslu, i naročito često dovodi do depresije.

## **Dijagnoza dijabetične polineuropatije**

Dijagnoza DPN može biti moguća, vjerovatna, potvrđena i latentna, a postavlja se na osnovu kliničkog i EMNG nalaza [63].

### 1. Moguća klinička DPN

Simptomi mogu obuhvatiti smanjen osjet i pozitivne neuropatske senzorne simptome (utrnllost za vrijeme spavanja, peckanje, probadanje, gorenje) uglavnom u prstima, stopalima ili nogama.

Znaci mogu uključiti simetrično smanjenje distalnog osjeta ili smanjen/odsutan Ahilov refleks.

### 2. Vjerovatna klinička DPN

Kombinacija simptoma i znakova distalne senzorimotorne polineuropatije sa bilo koja dva ili više od sledećeg: neuropatski simptomi, smanjenje distalnog osjeta, smanjen/odsutan Ahilov refleks.

### 3. Potvrđena klinička DPN

Abnormalna nervna provodljivost kod ENG pregleda i simptomi i znaci senzorimotorne polineuropatije.

### 4. Subklinička DPN

Nema simptoma i znakova, prisutne ENG abnormalnosti

EMNG je savremena, visoko senzitivna i specifična neurofiziološka metoda za otkrivanje funkcionalnih poremećaja u neuromišićnom sistemu pomoću ispitivanja električne aktivnosti mišića i perifernih nerava i predstavlja „zlatni standard“ u dijagnozi dijabetične polineuropatije [32]). Osim što predstavlja najvažniju dijagnostičku metodu kojom se potvrđuje klinička sumnja na polineuropatiju, ova metoda ima značaja u daljem kliničkom i elektrofiziološkom praćenju ovih bolesnika, ali ima značaja i u postavljanju dijagnoze kod bolesnika sa subkliničkim oblicima dijabetične neuropatije.

Obzirom da se radi o primarnoj aksonskoj neuropatiji sa sekundarnom demijelinizacijom i najčešće zahvaćenim senzitivnim nervima i vlaknima to i elektrofiziološki nalaz odgovara senzitivnoj i aksonskoj neuropatiji. Senzitivna provodljivost je evidentno usporena, a izazvani akcioni potencijali su smanjene amplitude, polifazni i produženog trajanja. Ove promjene su posledica sekundarne demijelinizacije i gubitka aksona sa najbržim provođenjem impulsa. I ovdje, kao i kod motornih nerava, promjene se prvo javljaju na najdužim nervima, a to su n. suralis na donjim ekstremitetima, i nešto kasnije n. medianus i n. ulnaris na gornjim ekstremitetima.

Motorna brzina provođenja je dugo očuvana jer su ova vlakna manje pogodjena, a tek u kasnjem toku bolesti dolazi do lakog usporenja, i to uglavnom u nervima na donjim ekstremitetima (n. peroneus i n. tibialis). Provodljivost je usporena usled sekundarne degeneracije i gubitka aksona, i to prvenstveno aksona sa najvećim prečnikom i najbržim provođenjem impulsa. Amplituda zbirnog akcionog potencijala mišića (*compound muscle action potential – CMAP*) je smanjena zbog propadanja pojedinih aksona i posljedičnog smanjenja broja mišićnih vlakana unutar motorne jedinice. Najkraća latenca F odgovora je obično produžena usled gubitka aksona sa najvećim dijametrom i segmentne demijelinizacije.

Kod pregleda mišića iglenom elektrodom, s obzirom da se radi o primarno aksonalnoj neuropatiji, za vrijeme mirovanja mišića mogu se registrovati spontani denervacioni potencijali, a za vrijeme aktivnosti mišića se registruje redukcija inervacionog uzorka, uz prisustvo kompenzatornih potencijala koji su povišene amplitude i bržeg izbijanja. Promjene su tipično simetrične i prvo se javljaju na malim mišićima stopala, potom na mišićima potkoljenica, a ukoliko neuropatija napreduje i na mišićima šaka i natkoljenica.

Uprkos značajnog napretka u liječenju, liječenje neuropatskog bola kod dijabetične polineuropatije je i dalje suboptimalno i predstavlja izazov za kliničare. Moguće je da su nezadovoljavajući rezultati u liječenju posledica nedovoljnog poznavanja patogeneze dijabetične polineuropatije, a danas postoji sve veći broj dokaza koji pokazuju da je centralni nervni sistem prvenstveno odgovoran za održavanje bolnih simptoma. U posljednjih nekoliko godina, došlo je do značajnog napretka u neuroimidžingu bola, a nadamo se da će dalja istraživanja dovesti do boljeg razumijevanja procesa bolesti što će pomoći u rješavanju ovog velikog izazova [64].

## **1.8 Hronični bol u donjem dijelu leđa (*chronic low back pain – CLBP*)**

Hronični bol u donjem dijelu leđa se definiše kao bol koji traje najmanje tri mjeseca i javlja se u području leđa između donje ivice rebara i gluteusa. Hronični bol u donjem dijelu leđa je česta, ponavljajuća i iscrpljujuća bolest sa prevalencijom od 4-12%, u nekim radovima je nađena prevalencija i do 25% od čega 48% oboljelih smatra ove bolove onesposobljavajućim, a 84% ljudi tokom života ima bar jednu epizodu bola u donjem dijelu leđa [65]. Ovaj bol smanjuje kvalitet života oboljelog, dovodi do velikih troškova za fondove osiguranja i jedan je od najčešćih razloga odsustva sa posla [7,9]. Hronični bol u donjem dijelu leđa je najčešći uzrok muskuloskeletnog bola, a u jednom velikom istraživanju je utvrđeno da su oboljenja iz ove grupe najčešća grupa oboljenja koja dovode do smanjenja radne sposobnosti u razvijenim zemljama [9]. Prevalencija hroničnog bola u donjem dijelu leđa poslednjih 10

godina se ne smanjuje, a sa druge stane se troškovi liječenja jako povećavaju [66]. Od ukupnog broja oboljelih od akutnog bola u donjem dijelu leđa koji se oporave u prva tri mjeseca i vrate na posao, 2/3 bolesnika ima hronični bol u donjem dijelu leđa koji traje oko godinu dana tako da se ovi bolesnici mogu ubrojati u grupu bolesnika sa hroničnim bolom u donjem dijelu leđa [67].

Bol u donjem dijelu leđa predstavlja još uvijek enigmu za ljekare pošto nema potpune korelacije između subjektivnog osjećaja bola i strukturalnih promjena kičmenog stuba koje mogu da se vide na neuroradiološkim snimcima (NMR ili CT snimci) [68]. Da bi situacija bila kompleksija, mnoge abnormalnosti koje se utvrde kod dodatnih ispitivanja (patološke promjene intervertebralnog diska) se isto tako nalaze kod osoba koje nemaju smetnje, što povećava rizik od prekomjerne upotrebe lijekova i komplikacija usled primijenjenih lijekova, a longitudinalne studije nisu uspjеле dokazati da navedene promjene mogu biti prediktori kasnijeg razvoja bola u donjem dijelu leđa [69]. Postoje dosta obilni dokazi da su degenerativne promjene intervertebralnog diskusa u području lumbalne kičme i zglobnim fasetama dosta česte u opštoj populaciji kod pojedinaca sa i bez bola u donjem dijelu leđa. One se povećavaju sa povećanjem životnog doba, a povezanost ovih abnormalnosti i simptoma je dosta skromna. Istraživači se slažu da je za nastanak bola u donjem dijelu leđa važan premorbidni status ličnosti jer psihološka disfukcija i stres povećavaju rizik od nastanka bola u donjem dijelu leđa, a epidemiološke studije su pokazale da su akutni i hronični bol u donjem dijelu leđa povezani sa gojaznošću, depresijom, pušenjem i fizičkom neaktivnošću [70].

### **Etiologija hroničnog bola u donjem dijelu leđa**

Iako su uzroci bola u donjem dijelu leđa mnogobrojni, kod većine bolesnika se ne može identifikovati specifično oboljenje tako da se u tom slučaju bol naziva nespecifični bol u donjem dijelu leđa (*nonspecific low back pain*) [71]. Čisti neuropatski bol (usled hernijacije diska ili spinalne stenoze) se javlja kod svega 5-15% bolesnika, a svi ostali bolesnici sa hroničnim bolom u donjem dijelu leđa, uz neuropatsku komponentu bola ili bez nje, imaju nociceptivni mehanički bol koji je kod 65-70% bolesnika nepoznate etiologije, za koga se ipak prepostavlja da se radi o leziji ligamenata ili mišićnom naprezanju u području kičmenog stuba u donjem dijelu leđa [72].

U sklopu ispitivanja bolesnika sa hroničnim bolom u donjem dijelu leđa neophodno je isključiti ozbiljna oboljenja kičmenog stuba i specifična oboljenja koja mogu dati navedene smetnje, kao i rjeđa oboljenja koja mogu dovesti do hroničnog bola u donjem dijelu leđa. Mogući uzroci bola u donjem delu leđa prikazani su na Tabeli br. 4 [7,72,73].

Tabela br. 4. Uzroci bola u donjem dijelu leđa sa ili bez širenja bola niz nogu

Izražena kompresija korijena nerva	bol sa radikularnom distribucijom, velika mišićna slabost, "pad stopala"
Sindrom caude equine	inkontinencija ili retencija urina, ispad senzibiliteta u obliku sedla, smanjen tonus analnog sfinktera, obostrana slabost u nogama, progresivan neurološki deficit
Karcinom	karcinom u anamnezi, neobjašnjiv gubitak u tj. težini, bolovi tokom noći ili za vrijeme odmora, bolesnici iznad 50 godina ili manje od 20 godina
Spinalna infekcija	stalna povišena temperatura, nedavna bakterijska infekcija, imunokompetentni bolesnici, bol za vrijeme odmora, upotreba i.v. narkotika
Prijelom pršljena	svježa trauma u bilo kojoj životnoj dobi, blaga trauma kod osoba iznad 50 godina, bolesnici stariji od 70 godina, osteoporiza u anamnezi, produžena upotreba steroida
Aneurizma abdominalne aorte	masa u abdomenu koja pulsira, aterosklerotska oboljenja krvnih sudova, bol za vrijeme odmora ili sna, bolesnici iznad 60 godina
Infektivni uzroci	infektivni artritis, infektivne bolesti
Preneseni viscerálni bol (1-2%)	preneseni viscerálni bol kod oboljenja bubrega ili gastrointenstinalnog trakta (1-2%)
Ostali uzroci (2-4%)	Fibromialgija

### Genetika i bol u donjem dijelu leđa

Genetska ispitivanja na jednojajčanim i dvojajčnim blizancima su pokazala da degenerativne promjene lumbalne kičme ovise o genetskim faktorima kod 51-74% bolesnika, međutim, povezanost ovih degenerativnih promjena i bola u donjem leđu je skromna. Osim sklonosti ka razvoju degenerativnih promjena kičmenog stuba kod ovih bolesnika je nađena i genetska sklonost ka razvoju hroničnog bola, kao što je to nađeno i kod nekih drugih oboljenja (npr. kod fibromialgije) [74].

Hronični bol u donjem dijelu leđa se danas smatra biopsihosocijalnim oboljenjem koje obuhvata fizičke, bihevioralne, radne i socioekonomiske faktore. Čak ukoliko i postoji anatomska ozljeda struktura u području donjeg dijela kičme, na doživljaj bola i nesposobnosti mnogo više utiču prethodno iskustvo sa bolom, vjerovanja i strah od hroničnog bola, opšte i

psihosocijalno zdravlje, zadovoljstvo sa poslom, ekonomski status, edukacija, nivo obrazovanja, parnice u toku, odštetni zahtjevi i socijalno blagostanje [75]. Ovo saznanje je često ignorisano i mnoge terapije su fokusirane jedino na anatomske strukture u donjem dijelu kičme dovodeći do velikih troškova za fondove osiguranja pri čemu postoji prezasićenost različih terapijskih mogućnosti, uglavnom sa ograničenim naučnim dokazima o njihovoj efikasnosti.

### **Patofiziološka klasifikacija hroničnog bola u donjem dijelu leđa**

Prema patofiziološkom mehanizmu nastanka hronični bol u donjem dijelu leđa može biti mješoviti, nociceptivni i neuropatski bol [76]. Bol je najčešće mješoviti pri čemu je neuropatska komponenta bola prisutna kod 20-55% bolesnika, suspektna neuropatska komponenta kod još 28% bolesnika, čisti neuropatski bol kod 5-15% bolesnika, a jedan dio bolesnika ima i čisti nociceptivni bol. Neuropatska komponenta bola se javlja kod hernijacije intervertebralnog diska i spinalne stenoze, nociceptivna komponenta bola nastaje usled ponavljanih (mikro) trauma i degenerativnih promjena kičmenog stuba, a pri tome važnu ulogu u bolesnikovom subjektivnom osjećaju bola igra i prisustvo bolesnikove depresivnosti i anksioznosti.

Neuropatska komponenta bola se javlja kod spinalne stenoze i hernijacije intervertebralnog diska u području lumbosakralne kičme, a bol se javlja usled mehaničke kompresije korijena nerva (*mechanical neuropathic root pain*), usled oštećenja nervnih vlakana zbog degenerativnih promjena diska (*local neuropathic pain*) i usled oslobođanja lokalnih medijatora zapaljenja u području degenerisanog diska (*inflammatory neuropathic root pain*) [76]. U ovim procesima vodeću ulogu imaju tumorski faktor nekroze i nervni faktor rasta koji bi mogli biti meta buduće biološke terapije [77]. Prisustvo neuropatske komponente bola je udruženo sa većim intenzitetom bola, većim brojem i težinom komorbiditeta, smanjenim kvalitetom života i većim troškovima liječenja u odnosu na nociceptivni bol. U jednoj studiji je utvrđeno da su troškovi liječenja bolesnika sa neuropatskom komponentom bola u donjem dijelu leđa za 67% veći u odnosu na bolesnike koji imaju samo nociceptivni bol [78].

### **Abnormalna funkcija perifernog i centralnog nervnog sistema kod hroničnog bola u donjem dijelu leđa**

#### Periferna i centralna senzitizacija

Povrede i zapaljenja perifernih nerava (uključujući i korjenove nerava) dovode do fenomena periferne i centralne senzitizacije sa spontanim ektopičnim izbijanjima impulsa

duž perifernog nerva i u nekim neuronima zadnjih rogova kičmene moždine što dovodi do nastanka bola usled spoljnog nadražaja, ali i do nastanka spontanog bola (bol koji nastaje bez spoljnog nadražaja). Navedena periferna i centralna senzitizacija su u osnovi nastanka neuropatske komponente bola koja se manifestuje u vidu spontanog bola, hiperalgezije i alodinije kod hroničnog bola u donjem dijelu leđa [79].

### **Promjene u mozgu kod bola u donjem dijelu leđa**

Osim promjena u području perifernih nerava, korjenova nerava i kičmenoj moždini kod bolesnika sa hroničnim bolom u donjem dijelu leđa su opservirane tri grupe abnormalnosti koje su prisutne u mozgu oboljelih, a to su funkcionalne, anatomske i kognitivne promjene.

#### **Funkcionalne abnormalnosti**

Na osnovu obilja dokaza o plastičnosti kičmene moždine koji su dobijeni u studijama na životinjama, može se očekivati pojačana nociceptivna transmisija sa periferije ka supraspinalnim dijelovima CNS-a kod bolesnika sa hroničnim bolom u donjem dijelu leđa što dovodi do pojave spontanih bolova na vanjske bolne stimuluse (hiperalgezija) ili čak na vanjske stimuluse koji nisu bolni (alodinija). U jednom radu su ispitivani bolesnici sa hroničnim bolom u donjem dijelu leđa i sa fibromialgijom, a izlagani su pritisku u području nokta na palcu. U poređenju sa zdravom populacijom (kontrolna grupa) oni su imali jaču percepciju bola i aktivaciju šireg područja mozga. Kada je intenzitet stimulusa bio tako prilagođen da su sve tri grupe ispitanika imale podjednaku percepciju bola aktivnost mozga kod sve tri grupe je bila podjednaka [80]. Temeljni mehanizam za ovaj nalaz nije poznat, ali je važnije da su regije mozga koje su imale jaču aktivnost kod bolesnika sa hroničnim bolom u donjem dijelu leđa iste one regije koje su reagirale na jače stimuluse kod kontrolnih subjekata. Više studija pokazuje da bolesnici sa hroničnim bolom na štetne simuluse odgovaraju češće sa smanjenjem nego sa povećanjem aktivnosti u dijelovima mozga koji su identifikovani za akutni bol (spinotalamički put) [81]. Osim toga, dolazi do povećanja aktivnosti u dijelovima mozga van spinotalamičkog puta (uglavnom prefrontalno područje i sa njim povezane subkortikalne strukture). Dakle, dolazi do povećanja aktivnosti u dijelovima mozga koji su uključeni u akutni bol, a do smanjenja aktivnosti u dijelovima mozga izvan ove reprezentacije.

Kod postojanja jakog spontanog bola primjećeno je da postoji aktivacija samo jednog područja mozga, a to je medijalni prefrontalni korteks. Nasuprot tome, kod primjene bolnog termalnog podražaja u području lumbosakralne kičme aktivnost u mozgu je sasvim drugačija i tjesno je povezana sa aktivnošću koja se vidi kod akutnog bola kod zdravih subjekata. Obzirom da je medijalni prefrontalni korteks složeno područje koje je temeljno uključeno u modulaciju

ponašanja, jedno od objašnjenja za razliku između spontanog bola i bola usled termalnog stimulusa bi bilo da je prvi bol potaknut emocionalnim centrima u mozgu, a da je drugi aktiviran sa završnim organom. Zanimljivo je zapažanje da je za vrijeme povećanja spontanog bola povećana aktivnost u području inzule i da je ova aktivnost u pozitivnoj korelaciji sa dužinom trajanja hroničnog bola u donjem dijelu leđa. Dakle, dva fundamentalna svojstva hroničnog bola u donjem dijelu leđa su njegov intenzitet i trajanje, i oni su direktno povezani sa aktivnošću mozga u području medijalnog prefrontalnog korteksa i inzule.

#### Anatomske abnormalnosti

Nekoliko morfometrijskih i biohemijskih studija je kod bolesnika sa hroničnim bolom u donjem dijelu leđa pokazalo atrofiju sive mase u dorzolateralnom prefrontalnom korteksu i talamusu. U istm studijama je zapaženo da atrofija može biti povezana sa brojem godina koliko traje neuropatski bol. Multiple studije su pokazale da dorzolateralni prefrontalni korteks i medijalni prefrontalni korteks inhibiraju jedan drugoga [82,83]. Osim toga, postoji hipoteza da je stepen atrofije mozga u dorzolateralnom prefrontalnom korteksu povezan sa stepenom aktivnosti mozga u medijalnom prefrontalnom korteksu što strogo korelira sa intenzitetom bola. Sa druge strane, atrofija u dorzolateralnom prefrontalnom korteksu može doprinijeti povećanju aktivnosti u medijalnom prefrontalnom korteksu i povećanju intenziteta bola.

Jedna studija u kojoj je ispitivan kompleksni regionalni bolni sindrom je pokazala da postoji regionalna atrofija sive mase mozga, ali je ova regija različita od regije kod hroničnog bola u donjem dijelu leđa. Smanjenje denziteta sive mase je nađeno u prvih 6 mjeseci nakon početka bola i nađena je direktna veza između početka bola i atrofije mozga [84].

#### Kognitivne abnormalnosti

Anatomske abnormalnosti mozga viđene kod hroničnog bola u donjem dijelu leđa idu u prilog hipotezi da se kod ovih bolesnika može razviti kognitivni deficit. Atrofija mozga u dorzolateralnom prefrontalnom korteksu i aktivnost u medijalnom prefrontalnom korteksu sugerisu da je hronični bol u donjem dijelu leđa više od emocionalnog stanja i da bolesnici mogu postati manje senzitivni na druge emocionalne stimuluse. Ova hipoteza je testirana specifičnom upotreboru testa u kojem se ispituje uticaj emocija na odlučivanje (*emotional decision-making test*). Nađeno je da su bolesnici sa hroničnim bolom u donjem dijelu leđa imali poremećaj proporcionalan intezitetu njihovog bola [85]. Kod bolesnika sa hroničnim bolom u leđima registrovana je abnormalna inzularna aktivnost, a poznato je da je inzularno područje primarno gustatorno područje. U skladu sa ovim je i zapažanje da je u grupi ovih bolesnika zabilježena bolja percepcija okusa nego u grupi kontrolnih ispitanika. Stoga, bolesnici sa

hroničnim bolom u donjem dijelu leđa pokazuju specifične kognitivne abnormalnosti koje mogu biti povezane sa aktivnošću njihovog mozga i sa morfološkim abnormalnostima.

Dakle, definitivno je pokazano da je hronični bol u donjem dijelu leđa udružen sa karakterističnim anatomske i funkcionalne promjenama u CNS-u, međutim, značajna pitanja tek čekaju odgovor, jer do danas još uvek nije poznato da li su viđene promjene uzrok ili posledica bola i da li se struktura i funkcija CNS-a vraća u normalno stanje nakon prestanka djelovanja ulazne nokse [86].

U liječenju hroničnog bola u donjem dijelu leđa postoje brojni vodiči, koji najčešće savjetuju fizičku aktivnost i farmakoterapiju u kombinaciji sa multidisciplinarnim, psihosocijalnim i bihevioralnim liječenjem, koje uključuje angažovanje različitih specijalnosti (psiholog, psihoterapeut, socijalni radnik) čije sinergističko djelovanje može dovesti do smanjenja bola [87]. Nekoliko meta-analiza je pokazalo da integrisana rehabilitacija, koja uz farmakoterapiju i provođenje vježbi uključuje i angažovanje gore navedenih specijalnosti, značajno smanjuje bol, smanjuje upotrebu lijekova, povećava broj oboljelih koji se vraćaju na posao i povećava cjelokupni kvalitet života oboljelih [88]. Neki od vodiča u liječenju ove vrste bola su i kontroverzni, naročito vodiči koji se odnose na primjenu interventnih procedura u liječenju (operativni zahvat i druge hiruške procedure).

Ukupni efekat liječenja hroničnog bola u donjem dijelu leđa je blag do umjeren, a kompletno oslobađanje od bola je rijetko. Lijekovi i procedure koje preporučuju vodiči, a čija je efikasnost bazirana na dokazima, obuhvataju paracetamol, nesteroidne antiinflamatorne lijekove (NSAIDs), slabe opioide i provođenje vježbi, pri čemu se pojedini lijekovi ili procedure pretjerano koriste (miorelaksantni lijekovi, parenteralno provođenje terapije), a neki lijekovi ili procedure suviše malo koriste (antidepresivi, provođenje vježbi) [89].

### **1.9 Centralni neuropatski bol nakon moždanog udara (*central poststroke pain*)**

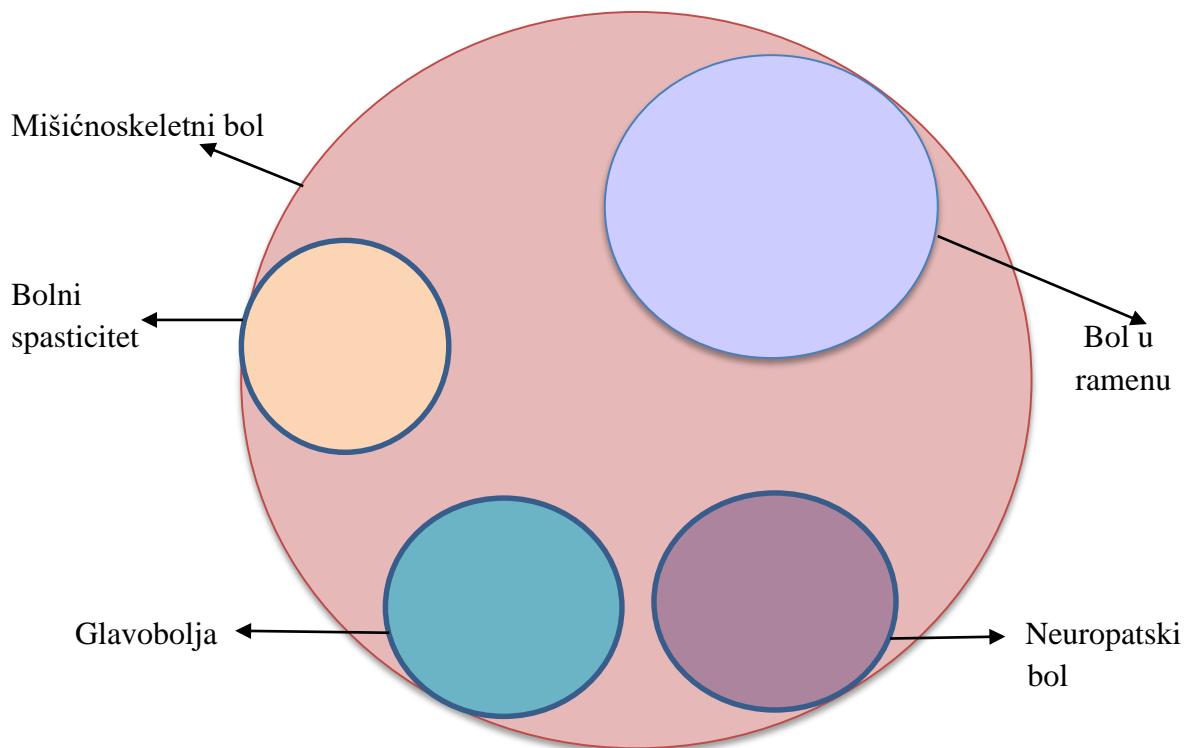
Centralni bol poslije moždanog udara – CPSP je prema definiciji Međunarodnog udruženja za proučavanje bola (International Association for the Study of Pain – IASP) bol koji nastaje usled lezije somatosenzornog sistema mozga koja je nastala kao direktna posledica moždanog udara. Moždani udar može biti ishemiskog ili hemoragijskog tipa i može biti lokalizovan kortikalno, subkortikalno, u području kapsle interne ili moždnog stabla [12]. Centralni bol poslije moždanog udara je specifična vrsta bola koja prema patofiziološkoj klasifikaciji bola spada u neuropatski bol i treba ga razlikovati od drugih vrsta bola koje prema patofiziološkoj klasifikaciji spadaju u bol nociceptivne prirode, a takođe se javljaju nakon

moždanog udara, kao što su hemiplegično bolno rame, bol usled spasticiteta ili kontrakture mišića, muskuloskeletalni bol, glavobolja i dr. [90].

Prvi koncept centralnog neuropatskog bola je objavio Edinger 1891 god. [91], a prvi opis centralnog neuropatskog bola nakon moždanog udara su objavili Dejerine i Roussy 1906. godine. Oni su prvi opisali „talamički sindrom“ u kojem su prikazali seriju od osam bolesnika koji su imali teške, perzistentne, nekada i paroksizmalne, često iscrpljujuće bolove na strani hemiplegije koji nisu popuštali na liječenje. Autopsija je kod tri bolesnika pokazala lezije u talamusu i zadnjem kraku kapsule interne i nakon ovog rada centralni bol nakon moždanog udara je godinama uglavnom bio vezan sa lezijom u području talamusa [92]. Nakon 5 godina od objavljivanja navedenog rada Head i Holmes su detaljno opisali senzitivne smetnje i senzorni deficit kod 24 bolesnika sa moždanim udarom koji su imali kliničke simptome lezije u području talamusa i centralni neuropatski bol. Oni su primjetili da ovaj bol ne mora da se javi odmah nakon moždanog udara već da se on često razvija za vrijeme oporavka motoričkih i drugih funkcija [93]. Riddock je 1938. godine smatrao da se centralni neuropatski bol može javiti i kod insulta u drugim područjima mozga izvan talamusa, ali je centralni bol nakon moždanog udara i dalje godinama bio fokusiran na talamus [94]. Novija „imaging“ istraživanja (CT mozga, NMR mozga) su potvrdila da ovaj bol može nastati kod lezije bilo kojeg dijela somatosenzornog sistema u mozgu pa je termin „talamički bol“ ili „talamički sindrom“ („Dejerine and Roussy syndrome“) zamijenjen sa terminom centralni bol poslije moždanog udara [95].

Do sada nije objavljeno mnogo studija o učestalosti centralnog bola poslije moždanog udara, najčešće utvrđena prevalencija je 8%, ali su nađene i vrijednosti prevalencije od 1-12% kao u radu Hansena i autora iz 2012. godine kada je nađena prevalencija od 10,5%, a u radu Raffaelija i autora iz 2013. godine prevalencija od 11% [12,96,97]. Prevalencija centralnog neuropatskog bola nakon moždanog udara zavisi i od vremena ispitivanja kao što je utvrđeno u radu Andersena i saradnika koji su utvrdili prevalenciju neuropatskog bola od 4,8% nakon jedan mjesec, 6,5% nakon šest mjeseci i 8,4% nakon 12 mjeseci od nastanka moždanog udara. Poteškoće u utvrđivanju tačne prevalencije hroničnog bola nakon moždanog udara proističu iz poteškoća u postavljanju dijagnoze ove vrste bola jer jedan broj bolesnika istovremeno sa ovom vrstom bola može u istoj regiji tijela imati i druge vrste hroničnog bola nastale nakon moždanog udara (nociceptivni bol), ali i usled činjenice da veliki broj starijih bolesnika ima bol i prije nastanka moždanog udara. Pojedini bolesnici mogu imati jedan ili više vrsta bola nakon moždanog udara tako da se u pojedinim regijama tijela bolovi preklapaju. Najčešće vrste bola

nakon moždanog udara su prikazane na slici br. 4, pri čemu veličina kruga odgovara približnoj učestalosti pojedinog tipa bola.



Slika br. 4. Najčešće vrste bola nakon moždanog udara

U nekoliko studija je nađeno da je prevalencija centralnog bola nakon moždanog udara veća kod infarkta u području produžene moždine (Sy Wallenberg) ili ventroposteriornog dijela talamus u odnosu na druge regije mozga.

Da li će se kod određenog bolesnika nakon moždanog udara razviti centralni neuropatski bol za sada nije moguće predvidjeti, s obzirom da do danas nisu identifikovani pouzdani prediktori mogućeg razvoja ove vrste bola. Analiza koja je obuhvatila uticaj aktuelne starosti pacijenta, pola i strane mozga u kojoj se nalazi moždani udar je pokazala da ni jedan od ovih faktora nije prediktor mogućeg nastanka „post stroke“ bola [95].

### Kliničke karakteristike centralnog bola nakon moždanog udara

Centralni neuropatski bol nakon moždnog udara u hemisferi velikog mozga po pravilu mora da se javi na kontralateralnoj strani lica, ekstremiteta i trupa, a kod lezije u području

donjeg dijela moždanog stabla na ipsilateralnoj strani lica (usled lezije jedra i senzornih puteva n. trigeminusa) i na kontralateralnoj strani ekstremiteta i trupa. Međutim, kod jednog broja bolesnika ovaj bol može da izostane na licu, a vrlo često može biti i ograničen i da se javi samo na gornjem ili donjem ekstremitetu ili dijelu gornjeg ili donjeg ekstremiteta. Jedan od ključnih nalaza u postavljanju dijagnoze je istovremeno prisustvo „pozitivnih“ i „negativnih“ simptoma neuropatskog bola u zahvaćenoj regiji tijela, uz istovremeno prisustvo ispada senzibiliteta za toplo-hladno ili bol (više od 90% bolesnika), a znatno rjeđe senzibiliteta za dodir ili vibraciju [98].

Ovaj bol je najčešće **konstantan**, znatno rjeđe **intermitentan**, a u rijetkim slučajevima mogu da se javi i paroksizmalni ataci bola koji kratko traju. Bol je najčešće **spontan** (do 85% bolesnika), ali može biti i **evociran** stimulusom koji je inače bolan (hiperalgezija) ili stimulusom koji inače nije bolan (alodinija). Ono što je ključno u dijagnozi je da se on javlja unutar regije senzornog deficitu u dijelovima tijela koji odgovaraju leziji mozga, a da je isključeno periferno nervno, nociceptivno ili psihogeno porijeklo bola. Bol najčešće **nastaje postepeno**, a može se razviti neposredno poslije moždanog udara ili nakon nekoliko dana, nedelja, mjeseci ili čak godina nakon moždanog udara, ali se najčešće javlja nakon 3-6 mjeseci od moždanog udara (što su primijetili Head i Holmes još 1911. godine). U slučaju javljanja simptoma nakon dužeg vremenskog perioda neophodno je ispitati da li postoji neki novi dodaj (npr. novi moždani udar) koji je mogao dovesti do pojave bola. Nakon njegovog nastanka **ovaj bol ima tendenciju da postane hroničan**, i kod najvećeg broja bolesnika traje do kraja života [12,97]. On može biti površan, dubok ili imati obe navedene karakteristike, a bolesnici ga opisuju kao bol u vidu „pečenja“, „bockanja“, „pritiska“, „cijepanja“ ili „čupanja.“ Intenzitet bola varira, najčešće je umjereno izražen (3-6 na VAS skali) pri čemu postoje spontane fluktuacije bola, a mogu ga pogoršati pokreti, hladnoća, topota ili stres [90]. Kod jednog broja bolesnika bol može biti blag ili veoma snažan. U nekim studijama je nađeno da je intenzitet bola veći kod lezija u području talamusa i moždanog stabla u odnosu na druge lezije mozga, međutim u studiji Misre i autora nije bilo značajnije razlike [95].

Osim neuropatskog bola, lezije CNS-a mogu uzrokovati i druge neurološke simptome i znake (motorne slabosti, otežan govor, kognitivne ispadne, smetnje sa ravnotežom, kontrolom sfinktera...) zavisno od lokalizacije lezije, ali pri tome nema povezanosti između intenziteta bola i prisustva ili odsustva navedenih udruženih simptoma.

Dijagnoza centralnog bola nakon moždanog udara se zasniva na anamnezi, kliničkom nalazu (naročito je važno ispitivanje senzibiliteta), neuroradiološkom nalazu (NMR ili CT mozga) i isključenju drugih mogućih uzroka bola. Kamen temeljac u postavljanju dijagnoze su

detaljna anamneza i neurološki pregled, uključujući detaljno ispitivanje senzibiliteta. U postavljanju dijagnoze veliku pomoć pružaju upitnici za dijagnozu neuropatskog bola, a kod neurološkog pregleda se nalaze senzorne abnormalnosti u odgovarajućoj regiji (najčešće alodinija, hiperalgezija i dizestezija). Važno je naglasiti da simptomi i znaci moraju biti u korelaciji sa jasnom neuroanatomskom lezijom CNS-a, a pri tome se moraju isključiti drugi uzroci neuropatskog bola. Neophodno je imati u vidu da regija senzornih abnormalnosti može biti veća nego što je bolna regija.

Međutim, važno je znati da bolesnici sa moždanim udarom češće razvijaju hronični bol uopšte, kako zbog fizičkih ograničenja (otežana pokretljivost ili nepokretnost), tako i zbog mogućih komplikacija i komorbiditeta, zbog čega su kod ovih pacijenata pored centralnog „post stroke“ neuropatskog bola često prisutni i drugi bolni sindromi, među kojima su najčešći bolno hemiplegično rame, kompleksni regionalni bolni sindrom (rameno-ručni sindrom ili refleksna simpatička distrofija), glavobolja (svrstava se u sekundarne glavobolje zbog istezanja ili nadražaja moždanih ovojnica), muskuloskeletalni i visceralni nociceptivni bolovi usled spasticiteta i disfunkcije mokraćne bešike i drugi [99].

Prevalencija novonastalog hroničnog bola nakon moždanog udara (misli se na sve vrste bola, tj. nociceptivni, neuropatski i mješoviti bil) se kreće od 11-53%, a ovolika varijabilnost je uzrokovana različitim kriterijima i korištenim metodama rada. Tek 2011. godine je objavljen prvi rad u kojem su razdvojeni centralni bol poslije moždanog udara i druge vrste bola nastale poslije moždanog udara (hemiplegično bolno rame, muskuloskeletalni bol, glavobolja...) i ispitani uticaj pojedinih vrsta bola na kvalitet života, a uz uključenje kontrolne grupe ispitanika [100]. Takođe je važno istaći da je kod velikog broja, naročito starijih bolesnika, pored novonastalog hroničnog bola i prije moždanog udara postojala neka vrsta hroničnog bola (osteoartritis, bol u donjem dijelu leđa, glavobolja...) [101].

Najčešće vrste hroničnog bola nakon moždanog udara su:

**Bolno hemiplegično rame** (*poststroke shoulder pain, hemiplegic shoulder pain*) je najčešća vrsta hroničnog bola nakon moždanog udara koji nastaje kod 30-40% bolesnika nakon moždanog udara. U nekim radovima su nađene i znatno manje ili znatno veće vrijednosti prevalencije, a to je zavisilo od dizajna istraživanja, definicije bola i vremena koje je proteklo od nastanka moždanog udara do trenutka ispitivanja. Ovaj bol može nastati iz dosta razloga, a najčešći su tendinitis rotatora, subakromialni burzitis, subluksacija ramena, adhezivni kapsulitis, kontrakture ramena i spasticitet mišića u području ramena (naročito adduktora i m. bicepsa br.). Liječenje je kompleksno i često neuspješno.

**Kompleksni regionalni bolni sindrom** je nejasne etiologije, nastaje poslije moždanog udara na paretičnoj/plegičnoj strani i javlja se sa incidencijom od 12-34%. Zahvata gornji ekstremitet i često se naziva rameno-ručni sindrom i refleksna simpatička distrofija (bolno rame sa pojavom otečene i bolne šake i ručnog zgloba).

**Muskuloskeletalni i visceralni bol** mogu da se javе nakon moždanog udara i spadaju u nociceptivnu vrstu bola. Muskuloskeletalni bol se najčešće javlja u leđima, donjim ekstremitetima, koljenu i natkoljenici, dok je visceralni nociceptivni bol najčešće vezan za disfunkciju mokraćne bešike, a neki bolesnici mogu imati i više vrsta bola.

**Akutna glavobolja** uzrokovana moždanim udarom ili traumom glave se ne smatra neuropatskim bolom već je klasifikovana kao sekundarna glavobolja usled distenzije ili iritacije moždanih ovojnica. Glavobolja koja se javlja u akutnoj fazi moždanog udara se javlja kod 27–31% bolesnika, zavisno od vrste moždanog udara, a glavobolja sa kasnim početkom (do dvije godine nakon moždanog udara) ima prevalenciju od 3,5–11%. Glavobolja je dosta češća kod bolesnika sa oboljenjem velikih krvnih sudova mozga ili kod kardijalne embolizacije krvnih sudova mozga u poređenju sa okluzijom malih krvnih sudova, a nema značajnije povezanosti između ishemijskog i hemoragičnog moždanog udara [101].

Davno je uočeno da se bol (neuropatski i nociceptivni) češće javlja kod bolesnika koji su imali moždani udar, a imaju i depresiju, nego kod bolesnika sa moždanim udarom bez depresije.

Navedena udruženost bola i depresije je nađena i u velikim kliničkim i eksperimentalnim studijama isključivo u grupi bolesnika sa moždanim udarom, dok je u kontrolnoj grupi bolesnika nije bilo. Međutim, još uvijek je nejasno da li hronični bol i poremećaji raspoložanja imaju zajedničke patofiziološke mehanizme nastanka ili su uzrokovani različitim mehanizmima. Osnovni mehanizmi bola i depresije su povezani sa poremećajima u monoaminergičkoj transmisiji porijekлом iz moždanog stabla i projiciranjem u kičmenu moždinu i u prednji dio mozga, a prekid serotoninergičkog i noradrenergičkog sistema se vjerovatno dešava kod bolesnika koji pate od moždanog udara u području moždanog stabla i subkortikalnih struktura. Postoje farmakološki dokazi da ponovno uspostavljanje serotoninergičke i noradrenergičke transmisije sa specifičnim serotonininskim i naradrenergičkim inhibitorima može smanjiti hronični bol kod bolesnika sa perifernim ili centralnim tipom neuropatskog bola [102]. U dva rada je nađena veća učestalost bola uopšte kod mlađih bolesnika sa moždanim udarom u poređenju sa grupom starijih bolesnika (za šta nema sigurnog objašnjenja), za razliku od kontrolne grupe gdje se prevalencija novog bola (*novel pain*) povećavala sa godinama [103].

Ipak, isti autori ističu da je procjena povezanosti moždanog udara, depresije i bola otežana usled brojnih činioца koji se među sobom prepliću. Rizik od depresije jeste povećan nakon moždanog udara, ali bolesnici sa hroničnim bolom i inače imaju znatno češće depresiju, a sa druge strane depresivni bolesnici znatno češće imaju bol nego bolesnici koji nisu depresivni.

U jednom radu je nađeno da je 40% bolesnika sa moždanim udarom razvilo hronični bol (nociceptivni i neuropatski) u periodu od dvije godine nakon moždanog udara, pri čemu je u ovoj grupi bolesnika nađena značajna povezanost između jačine bola i depresije, za razliku od bolesnika kontrolne grupe. Hronični bol nakon moždanog udara je uz motorni i kognitivni deficit važan faktor koji doprinosi invalidnosti oboljelih i ima važan uticaj na njihov kvalitet života. U ovoj grupi bolesnika sa hroničnim bolom je 15% zahtjevalo svakodnevnu primjenu lijekova za bol, za razliku od kontrolne grupe gdje je svakodnevnu primjenu lijekova za bol zahtjevalo svega 9% ispitanika [103].

Prisustvo centralnog bola nakon moždanog udara je često neprepoznato u kliničkoj praksi, otežava i usporava rehabilitaciju i smanjuje kvalitet života bolesnika. Liječenje ove vrste bola je kompleksno, često neadekvatno, a u jednom radu je nađeno da skoro trećina bolesnika (29,3%) uopšte nije primala analgetike zbog ove vrste bola [97].

## 1.10 Kvalitet života

**Kvalitet života** (*Quality of life - QoL*) se prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji definiše kao stanje kompletног fizičkog, psihičkog i socijalnog blagostanja i predstavlja multidimenzionalni koncept koji obuhvata fizičke i psihosocijalne aspekte. Kao termin u stručnoj medicinskoj literaturi pojavio se prije pet decenija kada su objavljeni prvi radovi u kojima se ovaj termin koristio, ali je dugo vladala konfuzija u pogledu koncepta i definicije kvaliteta života jer su se miješali pojmovi zdravlja, kvaliteta života i funkcionalnog statusa. Danas je sve manje teoretičara koji smatraju da je kvalitet života isto što i zdravlje. Ako bi se ta dva pojma poistovjetila ne bi se moglo govoriti o kvalitetu života kod osoba koje su zbog bolesti ili povrede izgubile veći ili manji dio svojih ranijih sposobnosti. Kvalitetu života bliža je pragmatska definicija zdravlja iz rezolucije Svjetske zdravstvene organizacije o „strategiji zdravlje za sve“ koja zdravlje poistovjećuje sa „sposobnošću za vođenje produktivnog ekonomskog i socijalnog života“.

Kvalitet života je pokazatelj sveobuhvatnog zdravstvenog stanja koga saopštava sam bolesnik koristeći standardizovane upitnike. Među različitim upitnicima danas je u najširoj

upotrebi Standardizovana zdravstvena anketa SF-36 kao upitnik opšteg tipa, ali su u upotrebi i posebni, tzv. upitnici specifični za pojedine bolesti.

Kvalitet života označava aspekte zdravlja sa tačke gledišta bolesnika ili ispitanika i može bolje da bude označen kao „subjektivno zdravlje“ ili „funkcionalni status i blagostanje.“ S obzirom da kvalitet života prikazuje efekat bolesti na bolesnika kako to sam bolesnik doživljava, i omogućuje dodatne informacije medicinskim i epidemiološkim podacima, on se često koristi kao mjera krajnjeg ishoda, a njegovo poboljšanje se smatra kao „krajnji cilj svih zdravstvenih intervencija ispitanika.“ [104].

**Kvalitet života povezan sa zdravljem (Health related quality of life - HRQoL)** je prema definiciji Patrika i Eriksona vrijednost pridodata dužini života, modifikovana oštećenjima, funkcionalnim statusom, percepcijama i socijalnim mogućnostima na koje utiču bolest, povreda, liječenje i zdravstvena politika.

U svom radu „Analji interne medicine“ koji je objavio 1966. godine Elkinton ističe da cilj ljekara nije samo da spasi život svom bolesniku, bez obzira da li je mlad ili star, nego da ga osposobi za kvalitetan život. On podsjeća na ciljeve starogrčke medicine u kojima se ističe da bolesniku treba pomoći kako bi „umro mlad, ali što kasnije“.

Kvalitet života je ispitivan u mnogobrojnim oboljenjima u medicini kao što su kardiovaskularne bolesti, endokrinološke bolesti, oftalmološke i druge bolesti, a poslednjih petnaestak godina se intenzivnije ispituje i u različitim oboljenjima u neurologiji kao što su moždani udar, glavobolja, multipla skleroza, mijastenija gravis, Parkinsonova bolest, tumori mozga, amiotrofična lateralna skleroza, distonija i druge bolesti.

Kvalitet života se u globalnom smislu izražava kao sposobnost za obavljanje životnih i radnih funkcija, a mjeri se stepenom te sposobnosti u oblasti fizičkog stanja, psihičkog stanja, somatskih senzacija, socijalne interakcije i lične percepcije zdravlja.

Veoma značajna su Spilkerova istraživanja o kvalitetu života i zaslužuju posebnu pažnju. Spilker je veoma jasan u svom pristupu i navodi da se kvalitet života ne može posmatrati pojednostavljeno, odnosno da se do odgovora o kvalitetu života ne može doći jednostavnim pitanjem „kakav vam je kvalitet života“, sa očekivanim odgovorom dobar ili loš. Prema ovom autoru globalna ocjena kvaliteta života predstavlja sintezu stanja bolesnika izvedenu iz najmanje četiri osnovne oblasti života: fizičkog stanja, psihičkog stanja, socijalnog stanja i ekonomskog stanja [105].

Savremena medicina pored razvoja sofisticirane tehnologije treba da razvija i mjerne instrumente koji će sveobuhvatno da ukažu na stanje zdravlja u vezi sa bolešću. Objektivizacija od strane ljekara nije dovoljan parametar da bi se utvrdio stvarni uticaj bolesti na bolesnika.

Bitna je i subjektivna percepcija stanja, lični doživljaj zdravlja i tretmana da bi se kao rezultanta dobio kvalitet života. Svi radovi ukazuju da je kvalitet života bitan i nezaobilazan i da će se sve više uzimati u obzir kod primjene novih tehnologija, terapija, tretmana i ekonomskih evaulacija određenih medicinskih programa i procedura.

Izrazi kvalitet života i kvalitet života u odnosu na zdravlje, odnose se na fizičko, psihološko i socijalno područje zdravlja, posmatranih kao posebne oblasti na koje utiču iskustva, stavovi, vjerovanja, očekivanja i percepcije bolesnika. Svako od ovih područja može da se mjeri u dvije dimenzije:

- objektivna procjena funkcionisanja zdravstvenog stanja
- subjektivna percepcija zdravlja

Iako je objektivna dimenzija važna za definisanje stepena zdravlja bolesnika (vrijednosti laboratorijskih analiza, radioloških analiza, neuroloških skorova, vitalnih znakova...) subjektivna percepcija ili lični doživljaj zdravlja i očekivanja prevode tu objektivnu procjenu u stvarno doživljeni kvalitet života. Potreba za ovakvom subjektivnom procjenom zdravlja od strane samog bolesnika je proistekla iz činjenice da se stavovi bolesnika i ljekara veoma često razlikuju. Naime, ljekari najveći značaj daju fizičkim aspektima bolesti (laboratorijske analize, radiološki nalazi, neuroloških skorovi...), dok su za oboljele jedanko važni i emocionalni poremećaji. Procjena zdravstvenog stanja bolesnika zasnovana samo na fizičkom nalazu gotovo uvijek potcjenjuje teškoće koje ovi bolesnici imaju u obavljanju svakodnevnih aktivnosti. Stoga, u sagledavanju kompletног psihofizičkog stanja bolesnika, osim objektivnog neurološkog nalaza i nalaza dopunskih metoda ispitivanja mora se uzeti u obzir i subjektivna percepcija simptoma i znakova od strane oboljelih.

Na percepciju zdravlja jedne osobe i zadovoljstvo životom znatno utiču očekivanja u pogledu zdravlja, sposobnost da se savladaju ograničenja, kao i strah od ponovnog obolijevanja, zbog čega ljudi sa istim stanjem zdravlja mogu imati vrlo različite kvalitete života.

Svaki domen zdravlja ima mnogo komponenti (npr. simptomi, sposobnost funkcionisanja, onesposobljenost, samopouzdanje, samopoštovanje, sposobnost reintegracije...). Sve te komponente treba, objektivizirati, izmjeriti i uporediti. Prevođenje različitih područja i komponenti zdravlja u kvantitativnu vrijednost koja pokazuje kvalitet života je vrlo kompleksan i multidisciplinaran zadatak. Mjeriti kvalitet života podrazumijeva i upotrebu sociometrijskih i psihometrijskih metoda, statističkih analiza i mjerjenja kao i interpretaciju teorije kliničke odluke.

Većina istraživača mjeri svaki domen kvaliteta života posebno, postavljajući specifična pitanja koja se odnose na njegove najvažnije komponente. Pitanje poput „ocijenite vaš kvalitet života i cjelokupno zdravlje od jedan do deset“, može da pruži jednu korisnu globalnu orijentaciju o nečijem doživljaju vlastitog zdravlja, ali ne može da dopre do kompleksnih odgovora na pitanje „kvaliteta života“ i „cjelokupnog zdravlja.“

Mnoge komponente kvaliteta života se ne mogu direktno posmatrati, nego se, po pravilu ocjenjuju prema klasičnim principima teorije o mjerenu stavki. Ova teorija predlaže da postoji jedna stvarna vrijednost kvaliteta života koja se može mjeriti direktno, ali i indirektno, postavljanjem niza pitanja ili „stavki“ od kojih svaka mjeri stvari ili sintetizovan pojam. Bolesnik treba da odgovori na pitanja koja postoje u upitniku, a zatim se ti odgovori pretvaraju u numeričke rezultate koji se onda kombinuju da bi se dobila „skala rezultata“, koja se zatim statistički obrađuje i na taj način dobija krajnji rezultat.

Za mjerjenje kvaliteta života u vezi sa zdravlјem koriste se opšti zdravstveni upitnici i upitnici specifični za pojedina oboljenja. Međutim, ono što je značajno je, da upitnici, bez obzira kojoj vrsti pripadaju, treba da imaju određene karakteristike, a to su da precizno mjeri zdravlje, da razlikuju različite stepene poremećaja zdravlja kod različitih bolesnika, tj. da su pouzdani, da su osjetljivi prema klinički značajnim promjenama zdravlja samog bolesnika, da su ponovljivi, tj. reproducibilni („test-retest“ pouzdanost), da su relativno kratki i jednostavni, da su standardizovani i da su validirani, tj. da zaista valjano i prilagođeno za određenu populaciju mjeru kvalitet života.

### **Skale za procjenu kvaliteta života**

Postoje brojne skale koje se mogu podijeliti u dvije velike grupe, a to su opšte ili generičke i specifične.

Opšti ili generički upitnici izražavaju mjeru oštećenja zdravlja, i to onako kako to sam bolesnik procjenjuje. Ovi upitnici omogućavaju poređenje uticaja jedne bolesti na kvalitet života oboljelog u odnosu na zdravu populaciju, poređenje sa oboljelima od iste bolesti kod kojih su primijenjene drugačije terapijske i druge procedure, kao i poređenje kvaliteta života oboljelih sa oboljelima od neke druge bolesti. U cjelini, prednost ovih skala je da se mogu koristiti za poređenje različitih stepeni deficitu u različitim bolestima, jer koriste zajedničku metodologiju. Njihova ponovljivost i validnost je potvrđena u različitim oboljenjima, a glavni nedostak ovih upitnika je u tome što nemaju odgovarajuću senzitivnost za specifično oboljenje i u slučaju specifičnog oboljenja ne daju precizne podatke.

Danas najčešće korišćena opšta, tj. generička skala je Standardna zdravstvena anketa (SF-36) koja pokriva osam domena zdravlja, po četiri za fizički i emotivni status. Jednostavna je za korišćenje jer zahtijeva svega oko 10 minuta vremena za popunjavanje, a stvorena je iz mnogo duže baterije pitanja korištenih u RAND Corporation Health Insurance Study Experiment [106].

Subskale ovog upitnika su: Fizičko funkcionisanje (PF - Physical functioning), Fizičko funkcionisanje i obavljanje dužnosti (RP - Role physical), Tjelesni bol (BP - Bodily pain), Opšte zdravlje (GH - General health), Vitalnost (Vitality), Socijalno funkcionisanje (SF - Social functioning), Emocionalno funkcionisanje (RE - Role emotional) i Mentalno zdravlje (MH - Mental health). Pored navedenih 8 domena koriste se i dva kompozitna skora: Kompozitni skor fizičkog zdravlja (PCS - Physical composite score) i Kompozitni skor mentalnog zdravlja (MCS - Mental composite score). Rezultati se rangiraju od 0 (loše zdravlje) do 100 (najbolje zdravlje).

Ostale generičke skale koje su do danas razvijene su: Nottingham Health Profile (sa 45 pitanja), Sickness Impact Profile (sa 136 pitanja), Farmer Quality of Life Index (sa 41 pitanjem), EuroQoL (sa 5 pitanja) i Functional Status Questionnaire (sa 34 pitanja). Među navedenim skalama povremeno se koristi Nottingham Health Profile, a ostale navedene skale se danas rijetko koriste.

**Upitnici specifični za oboljenje** su usmjereni na određeno oboljenje i njih karakteriše veća senzitivnost. Njihova prednost u odnosu na opšte upitnike je u tome što bolje odražavaju stanje oboljelog, imaju veću senzitivnost i pouzdanost za određeno oboljenje. Za mnoge bolesti iz različitih medicinskih grana razvijeni su brojni, za bolest specifični upitnici. Nedostaci ovih upitnika su u tome što isključuju mogućnost poređenja različitih intervencija između različitih populacija ili različitih oboljenja. Neki od njih nisu standardizovani, dok drugi ne dopuštaju direktno poređenje efikasnosti između pojedinih studija.

Svaki upitnik treba da bude pregledan, čitak, da nije prepun složenih tabela i sa prevelikim brojem pitanja, jer u suprotnom dovodi do smanjenja koncentracije ispitanika, a samim tim i do pogrešnih rezultata.

Procjena kvaliteta života trebalo bi da bude krajnja tačka u nizu postupaka koji se sprovode u nekom medicinskom tretmanu. Instrumenti za globalnu procjenu kvaliteta života koriste se kod šire populacije za procjenu širokog spektra (područja primenljivih na različita stanja zdravlja, uslove života, bolesti). Instrumenti specifični za bolest usmjereni su na područja najrelevantnija za bolest ili stanje koje se ispituje, kao i na karakteristike pacijenata kod kojih to stanje u najvećoj mjeri preovladava. Primjena takvih upitnika je najpodesnija za

kliničke studije kod kojih se procjenjuju i upoređuju specifične terapijske intervencije i procedure i upotrebe novih tehnologija. Kvalitet života se za sada ne može izraziti samo na osnovu objektivnog stanja ili samo ocjene bolesnika ili samo na osnovu jedne životne oblasti, odnosno njene komponente. Kvalitet života se izražava kao sinteza kvantificiranih vrijednosti objektivnog i subjektivnog stanja oboljelog.

U sagledavanju kompletног psihofizičkog stanja bolesnika, osim objektivnih analiza (laboratorijske, radiološke i druge analize, neurološki nalaz...), mora se uzeti u obzir i subjektivna percepcija ili lični doživljaj zdravlja samog bolesnika, jer se stavovi ljekara i bolesnika veoma često razlikuju. Naime, ljekari često prevliki značaj daju fizičkim aspektima bolesti, a manji značaj daju subjektivnom osjećaju zdravlja samog bolesnika, ali su za oboljele podjedнако važni i emocionalni poremećaji, jer procjena zdravstvenog stanja bolesnika zasnovana samo na fizičkom nalazu gotovo uvijek potcjenjuje teškoće koje ovi bolesnici imaju u obavljanju svakodnevnih aktivnosti.

Procjena kvaliteta života je važna zbog činjenice da ciljevi terapijskih procedura u medicini ne podrazumijevaju samo otklanjanje ili ublažavanje simptoma bolesti, već i pomoć bolesniku da što optimalnije živi sa svojom bolešću. Sa druge strane, mjerjenje kvaliteta života zajedno sa drugim kliničkim pokazateljima omogućava i procjenu efikasnosti primijenjenih medicinskih metoda liječenja. Danas je opšte prihvaćen stav da je cilj liječenja hroničnih bolesnika ne samo produženje njihovog životnog vijeka, već takođe i isto toliko važno, i poboljšanje kvaliteta njihovog života.

Osnovna svrha mjerjenja kvaliteta života kao ishoda medicinskog tretmana je da povratno utiče na kvalitet medicinskog rada, a samo ona dijagnostika i terapija koja ima pozitivan efekat na kvalitet života može se smatrati adekvatnom i primjenljivom u praksi.

### **1.11 Kvalitet života bolesnika sa neuropatskim bolom kod dijabetične polineuropatije, hroničnog bola u donjem dijelu leđa i nakon moždanog udara**

Prevalencija neuropatskog bola ili bola koji je predominantno neuropatskog porijekla u opštoj populaciji iznosi 7%-8% što je značajan procenat. Imajući u vidu činjenicu da je navedena vrsta bola ne samo česta, nego po pravilu da je ovaj bol hroničnog toka, vrlo neprijatnog kvaliteta i dosta tvrdokoran na liječenje, jasno je da neuropatski bol ima i važan socioekonomski aspekt. On dovodi do značajnog narušavanja kvaliteta života oboljelog, uz velike materijalne troškove ne samo za samog bolesnika i njegovu porodicu, već i za fondove osiguranja i društvo u celini. Periferni neuropatski bol ima značajno veću prevalenciju u odnosu na centralni neuropatski bol. Njegovi najčešći uzroci su dijabetična polineuropatija i hronični

bol u donjem dijelu leđa, dok je najčešći uzrok centralnog neuropatskog bola neuropatski bol nakon moždanog udara.

Neuropatski bol je znatno slabije proučen u odnosu na nociceptivni bol, ali je takođe slabije proučen i njegov uticaj na kvalitet života oboljelog. Do sada nema mnogo objavljenih radova u kojima je ciljano proučavan uticaj neuropatskog bola na kvalitet života oboljelih kod gore navedenih najčešćih oboljenja, ali uz uslov da oboljeli nisu imali neku drugu značajnu bolest ili udružen nociceptivni bol koji bi sam po sebi mogao uticati na smanjenje kvaliteta života oboljelog.

#### Kvalitet života kod dijabetične polineuropatije

Prva studija čiji je primarni cilj bio proučavanje uticaja dijabetične polineuropatije na kvalitet života kod oboljelih od dijabetesa objavljena je 2000-e godine. Kasnije je publikovano dosta radova u kojima je proučavan kvalitet života kod bolesnika sa diabetes melitusom, ali su bolesnici imali i druge mikrovaskularne ili makrovaskularne komplikacije dijabetesa, a među njima je vrlo malo radova u kojima je ciljano proučavan uticaj dijabetične polineuropatije na kvalitet života ovih bolesnika, ali uz uslov da ispitanici nisu imali druge značajnije komplikacije dijabetesa ili neka druga oboljenja koja bi mogla uticati na kvalitet života. U cjelini, dijabetična polineuropatija smanjuje kvalitet života oboljelih, a niži skorovi kvaliteta života su nađeni ne samo kod klinički manifestne dijabetične polineuropatije, već i kod subkliničkih oblika ove bolesti [107]. U jednoj studiji je nađen značajno niži kvalitet života bolesnika sa bolnom dijabetičnom neuropatijom u odnosu na bolesnike bez prisustva neuropatskog bola, a u jednom istraživanju u SAD je nađeno da 2/3 radno aktivnih bolesnika koji imaju bolnu dijabetičnu polineuropatiju češće odsustvuje sa posla i ima smanjenu radnu sposobnost usled prisustva neuropatskog bola, ali je samo 1/5 navedenih bolesnika bila zadovoljna sa ordiniranim lijekovima za lijeчењe bola [108,109].

Sa druge strane, dijabetična polineuropatija je najvažniji faktor rizika za razvoj dijabetičnog stopala koje se smatra jednom od najtežih komplikacija diabetes melitusa. Dijabetesno stopalo je uzrok čak 50-75% svih netraumatskih amputacija stopala uopšte, a pokazano je da njegovo prisustvo značajno narušava kvalitet života oboljelog i jako povećava troškove njegovog lijeчењa. Značajno je napomenuti da se smatra da bi se do 75% navedenih amputacija stopala kod oboljenih od dijabetesa moglo spriječiti boljim liječenjem diabetesa i njegovih komplikacija [59].

### Kvalitet života kod hroničnog bola u donjem dijelu leđa

Interesantan podatak je da oko 84% ljudi tokom života ima bar jednu epizodu bola u donjem dijelu leđa, pri čemu ovaj bol prelazi u hronični bol u donjem dijelu leđa kod 4-12% osoba u opštoj populaciji. Među ovim bolesnicima većina oboljelih smatra svoj bol vrlo neprijatnim, a njih 48% ga doživljava kao izuzetno onesposobljavajući [65]. Sveukupno posmatrano hronični bol u donjem delu leđa značajno smanjuje kvalitet života oboljelog, dovodi do velikih troškova za samog bolesnika i za fondove osiguranja i jedan je od najčešćih razloga odsustva sa posla [110]. Hronični bol u donjem dijelu leđa je najčešći uzrok muskuloskeletalnog bola, a u jednom velikom istraživanju je utvrđeno da su oboljenja iz ove grupe najčešća grupa oboljenja koja dovode do smanjenja radne sposobnosti u razvijenim zemljama [9].

Sveukupno posmatrano, jasno je da hronični bol u donjem dijelu leđa predstavlja vrlo čest uzrok smanjenja kvaliteta života oboljelih, pri čemu poseban značaj ima činjenica da se njegova prevalencija vremenom lagano povećava, kao i ukupni troškovi njegovog liječenja.

### Kvalitet života kod centralnog neuropatskog bola nakon moždanog udara

Moždani udar je bolest koja je najčešći uzrok dugotrajne invalidnosti i treći uzrok smrtnosti u razvijenim zemljama, a hronični neuropatski bol nakon moždanog udara se javlja kod oko 8% oboljelih [12]. Ovaj bol je uz motorni i kognitivni deficit važan faktor koji doprinosi invalidnosti i smanjenju kvaliteta života oboljelih. Nakon moždanog udara bolesnici pate i od drugih vrsta hroničnog bola koji nije neuropatske prirode, tako da je neuropatski bol često neprepoznat u kliničkoj praksi, što u značajnom broju slučajeva otežava i usporava rehabilitaciju i dodatno doprinosi lošijem kvalitetu života bolesnika. Sa druge strane liječenje ove vrste bola često sasvim izostaje, ili postoje izvesni terapijski pokušaji koji su najčešće sasvim neadekvatni. U jednom radu je nađeno da skoro trećina bolesnika (29,3%) uopšte nije primala analgetike zbog ove vrste bola, dok sprovedene studije bilježe da je među svim bolesnicima sa neuropatskim bolom svega njih 21% primalo terapiju koja bi mogla pozitivno uticati na ovu vrstu bolnog doživljaja [97].

Do sada je objavljeno jako malo radova u kojima je ciljano ispitivan uticaj centralnog neuropatskog bola nakon moždanog udara na kvalitet života oboljelih, a tek je 2011. godine objavljen prvi rad u kojem su razdvojeni centralni bol poslije moždanog udara i druge vrste bola nastale poslije moždanog udara (hemiplegično bolno rame, muskuloskeletalni bol, glavobolja...) i ispitana uticaj pojedinih vrsta bola na kvalitet života, a uz uključenje kontrole grupe ispitanika [100].

## **1. 12 Liječenje neuropatskog bola**

Liječenje bolesnika sa neuropatskim bolom je dugotrajan i kompleksan proces i veliki izazov za ljekara, obzirom da mnogi bolesnici nemaju značajnije olakšanje bola, a teškoće u liječenju mogu biti rezultat heterogenih mehanizama u nastanku bola, kao i udruženih psiholoških i emocionalnih poteškoća. Liječenje neuropatskog bola je složeno i usled činjenice da je odgovor na najveći broj lijekova nepredvidiv i pored racionalnog terapijskog pristupa.

Na početku su anamneza i klinički pregled najvažniji, a nakon postavljanja dijagnoze neuropatskog bola pažnja treba biti usmjerena na njegovo liječenje. Prvi korak u liječenju mora biti sigurna dijagnoza osnovne bolesti koja je dovela do nastanka bola (dijabetes, hernijacija diskusa, moždani udar...) i adekvatno liječenje navedene bolesti jer to može dovesti do značajnog smanjenja ili potpunog otklanjanja bola kod jednog broja bolesnika. Prije početka simptomatskog liječenja neophodno je upoznati bolesnika sa prirodom neuropatskog bola, planom liječenja i mogućim neželjenim efektima lijekova. Da bi izbjegla nerealna očekivanja bolesnika vezana za uspjeh liječenja neophodno je odrediti realan cilj, a danas se smatra da je redukcija neuropatskog bola za najmanje 30% klinički dobar rezultat [27].

Neuropatski bol je obično dugotrajan, osim liječenja bola i praćenja mogućih neželjenih efekata liječenja, neophodno je praćenje i liječenje depresije, anksioznosti, poremećaja spavanja i funkcionalnog deficit-a koji su često udruženi sa neuropatskim bolom, a ukoliko smanjenje bola nije praćeno smanjenjem navedenih smetnji neophodno ih je posebno liječiti.

Dodatni, veoma važan problem predstavlja i činjenica da neuropatski bol može postojati istovremeno sa nociceptivnim bolom i ljekar kliničar u svakom pojedinačnom slučaju treba da odredi koja vrsta bola dominira i da liječi obe komponente bola. Ljekari porodične medicine i ostalih specijalnosti trebaju poznavati osnove neurološkog pregleda i imati pri ruci mogućnost konsultacije sa neurologom i specijalistom za bol u komplikovanim slučajevima.

Iako se liječenje neuropatskog i nociceptivnog bola zasniva na principima Svjetske zdravstvene organizacije (primjena analgetske skale) liječenje neuropatskog bola ima svoje specifičnosti u odnosu na liječenje nociceptivnog bola jer ovaj bol ne reaguje na nesteroidne antiinflamatorne lijekove (koji se često ordiniraju u kliničkoj praksi!), slabije reaguje na opioide i često zahtijeva primjenu tzv. adjuvantnih analgetika ili koanalgetika. Adjuvantni analgetici su lijekovi čija primarna indikacija nije liječenje bola, ali koji djeluju analgetički u nekim kliničkim bolnim stanjima. Dobro poznavanje adjuvantnih analgetika je ključno za uspješno liječenje neuropatskog bola. Ovi lijekovi različitim mehanizmima dejstva smanjuju

perifernu, odnosno centralnu senzitizaciju i tako djeluju analgetički u bolesnika sa neuropatskim bolom [111]. Neke vrste neuropatskog bola imaju specifično liječenje kao što je npr. neuralgija nervus trigeminusa koja slabije reaguje na većinu lijekova koji pripadaju standardnim lijekovima za neuropatski bol, već ima specifično pozitivan odgovor na karbamazepin i okskarbamazepin, a gdje je u najtežim slučajevima indikovano i hiruško liječenje.

U liječenju neuropatskog bola se koristi veliki broj lijekova koji pripadaju različitim grupama:

1. Antikonvulzivni lijekovi ( gabapentin, pregabalin, karbamazepin, okskarbazepin, klonazepam, lamotrigin, fenitoin, valproinska kiselina)
2. Antidepresivni lijekovi (triciklični antidepresivi, selektivni inhibitori preuzimanja serotoninina i noradrenalina)
3. Analgetici za lokalnu primjenu (lidocain, capsaicin)
4. Antagonisti NMDA receptora (ketamin i dekstromorfantin)
5. Oralni lokalni anestetici (meksiletin)
6. Kortikosteroidi (dexamethason)
7. Opioidni analgetici (morfín, metadon, levorfanol, oksikodon, transdermalni fentanil, tramadol)

Takođe, nerijetko se u liječenju neuropatskog bola primjenjuje i kombinacija više lijekova, najčešće dva analgetika (najčešće jednog adjuvantnog analgetika i opioidnog analgetika) .

### **Antikonvulzivni lijekovi**

Gabapentin je sintetisan kao analog gama-aminobuterne kiseline (GABA), međutim on svoj efekat ne ostvaruje vezivanjem za opioidne, dopaminske ili serotoninske receptore već se vezuje za alfa-2-delta subjedinicu kalcijumovog kanala što dovodi do smanjenja ulaska kalcijuma u nervnu ćeliju nakon depolarizacije i smanjenja oslobađanja neurotransmitera. Kod bolesnika sa neuropatskim bolom postoji povećan broj i gustina alfa-2-delta podjedinica u neuronima zadnjih rogova kičmene moždine gdje gabapentin inhibira oslobađanja ekscitatorne aminokiseline glutamata i tako doprinosi smanjenju tzv. centralne senzitizacije kao jednog od glavnih mehanizama nastanka neuropatskog bola. Efikasnost gabapentina je dobro dokumentovana, a osim na smanjenje bola ima značajan uticaj i na poboljšanje sna čije je oštećenje uzrokovano bolom, kao i na poboljšanje raspoloženja, čime direktno doprinosi i poboljšanju kvaliteta života. Podnošljivost lijeka je dobra, najčešća neželjena dejstva su ošamućenost, pospanost, vrtoglavica i periferni edemi. Gabapentin se uvodi postepeno, a daje se u 3 pojedinačne doze. Njegova efikasnost je dozno zavisna, što znači da veće doze imaju i

bolji efekat na suzbijanje bola, zbog čega je najčešća dnevna doza lijeka između 900 i 1800 mg. Osim efikasnosti u liječenju neuropatskog bola nemaligne etiologije, gabapentin je efikasan koanalgetik i kod bolesnika sa kancerskim bolom i može se dodati opioidnom analgetiku na sve tri stepenice analgetske skale SZO. On je efikasan u terapiji bola izazvanog tumorom (kompresija ili infiltracija nervnih struktura), bola nastalog usled hiruške intervencije u liječenju karcinoma (mastektomija, torakotomija), usled primjene radioterapije (npr. fibroza plexus brachialis kod karcinoma dojke) i bola kod medikamentozne polineuropatije (najčešće kod primjene cisplatine ili taksana).

Velika predost gabapentina je jednostavna farmakokinetika. Resorbuje se iz crijeva sistemom koji pokazuje znake saturacije zbog čega je bioraspoloživost dozno zavisna i ne postoji opasnost od predoziranja. On se ne vezuje za proteine plazme, ne metaboliše se i ne stupa u interakciju sa drugim lijekovima. Izlučuje se nepromijenjen preko bubrega, tako da je njegov klirens u korelaciji sa klirensom kreatinina što zahtijeva smanjenje doze kod bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom. Najčešće se primjenjuje u dozi od 600-1800 mg na dan, podijeljeno u 3 dnevne doze, a vrlo rijetko u dozi od 1800-3600 mg na dan jer je pokazano da povećanje doze iznad 1800 mg rijetko dovodi do značajnijeg smanjenja bola u odnosu na dozu od 1800 mg.

Efikasnost, dobra podnošljivost i jednostavna farmakokinetika izdvajaju gabapentin kao lijek prvog izbora za liječenje neuropatskog bola [32].

Pregabalin je analog gabapentina, i ima isti mehanizam dejstva, ne stupa u interakciju sa drugim lijekovima i izlučuje se nepromijenjen putem bubrega kao i gabapentin, međutim pregabalin ima nekoliko važnih prednosti u odnosu na gabapentin. Za razliku od gabapentina, bioraspoloživost pregabalina ne zavisi od doze, a trajanje analgetičkog dejstva je duže od 12 sati tako da je doziranje jednostavnije jer se lijek daje u dvije dnevne doze.

Podnošljivost pregabalina se ne razlikuje od podnošljivosti gabapentina, a kod insufijencije bubrega je neophodna korekcija doze prema klirensu kretinina.

Takođe je pokazano da je u izvesnom broju slučajeva lumbalnog bola koji je bio refrakteran na primenu gabapentina pregabalin imao pozitivno dejstvo [32].

#### Karbamazepin i okskarbazepin

Karbamazepin blokira voltažno-zavisne natrijumove kanale i tako dovodi do stabilizacije membrane aferentnih neurona i inhibiše generisanje ektičkih imuplsa u aferentnim A-delta i C vlaknima što dovodi do smanjenja periferne senzitizacije kao jednog od mehanizama nastanka neuropatskog bola. Naročito je efikasan u liječenju bolne dijabetične neuropatije, trigeminalne neuralgije i postherpetične neuralgije. Njegovu primjenu u liječenju

otežava opasnost od neželjenih dejstava, na prvom mjestu opasnost od agranuliocitoze, a pokazano je da može smanjiti efikasnost tramadola koji se često daje u liječenju kancerskog bola.

Okskarbazepin je strukturno sličan karbamazepinu, slične je efikasnosti u liječenju bola, ali ima jednostavniju farmakokinetiku, bolju podnošljivost i manje interakcija sa drugim lijekovima [32].

### **Antidepresivi**

Antidepresivi su lijekovi koji se, pored antiepileptika, najčešće daju u liječenju neuropatskog bola. Njihov analgetički efekat je nezavisan od antidepresivnog dejstva tako da oni postižu analgetički efekat i u osoba bez depresije. Takođe je veoma važno zapažanje da se u odnosu na njihovo djelovanje na raspoloženje, analgetički efekat postiže znatno brže, unutar nekoliko dana, i sa manjim dozama lijeka. Primjenjuju se dvije grupe lijekova: triciklični antidepresivi i selektivni inhibitori preuzimanja noradrenalina i serotoninina.

#### Triciklični antidepresivi

Triciklični antidepresivi inhibiraju preuzimanje noradrenalina i serotoninina u nervne završetke nishodnih inhibitornih puteva za bol i tako pojačavaju endogenu antinociceptivnu aktivnost i smanjuju centralnu senzitizaciju. Primjenu ove grupe lijekova ograničavaju prilično ozbiljna neželjena dejstva kao što su antiholinergički efekti u vidu suvoće usta, otežane akomodacije, retencije urina, opstipacije, konfuznosti i dr, a takođe i efekti na kardiovaskularni sistem među kojima su najčešći palpitacije, tahikardija, ortostatska hipotenzija i poremećaji srčanog ritma. Usled ovoga je prije uvođenja tricikličnih antidepesiva, naročito kod starijih bolesnika, neophodno uraditi EKG da bi se isključili bolesnici sa poremećajima srčanog provođenja ili aritmijama. Rizik od neželjenih dejstava je naročito veliki kod bolesnika koji istovremeno primaju opioide (potenciranje sedativnog dejstva, retencija urina, opstipacija) i kardiotoksične lijekove. Od svih antidepresiva najbolje dokumentovan analgetički efekat ima amitriptilin, ali on ujedno ima i najlošiji profil podnošljivosti zbog izraženog sedativnog i antiholinergičnog dejstva. Amitriptilin se daje uveče u jednoj dozi, a liječenje se počinje sa dozom od 10-20 mg i postepeno povećava do doze od 25-75 mg, što je i najčešća efikasna doza ovog lijeka. Maksimalna doza amitriptilina je 150 mg dnevno, pri čemu se svaka doza preko 100 mg mora davati sa visokim oprezom. Niže doze se daju kod starijih bolesnika, bolesnika sa lošijim funkcionalnim statusom i bolesnika koji primaju opioide [32].

### Selektivni inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina

Za liječenje neuropatskog bola se koriste i antidepresivi novije generacije, selektivni inhibitori preuzimanja serotonina i noradrenalina, čiji su predstavnici venlafaxin i duloxetin. Ovi lijekovi svoj efekat ostvaruju inhibicijom preuzimanja serotonina i noradrenalina u nishodne inhibitorne puteve za bol i pokazano je da pored antidepresivnog imaju i jasan analgetski efekat. I pored toga što je efikasnost ovih lijekova u terapiji hroničnog bola nešto manja u poređenju sa tricikličnim antidepresivima, njihova prednost je u tome što imaju znatno manje neželjenih dejstava, zbog čega se mogu bezbedno primjenjivati čak i kod starijih bolesnika sa prisutnim kardiovaskularnim faktorima rizika.

U do sada sprovedenim randomiziranim kontrolisanim studijama u liječenju bolesnika sa bolnom dijabetičnom neuropatijom venlafaksin je pokazao značajniju efikasnost od placebo. Terapija se započinje dozom od 37,5 do 75 mg dnevno, uz postepeno titriranje do terapijski efikasne doze koja iznosi 150 do 225 mg na dan, pri čemu je maksimalna doza lijeka koja se preporučuje 375 mg dnevno. Najčešći neželjeni efekti pri primjeni venlafaksina su arterijska hipertenzija, hiponatremija, uznemirenost, a nešto rjeđe i poremećaji gastrointestinalnog trakta. U sličnim randomiziranim, klinički kontrolisanim studijama u liječenju neuropatskog bola dokazana je i efikasnost duloksetina. Preporučene doze duloksetina su od 60 do 120 mg na dan i za razliku od venlafaksina, primjena ovog lijeka je potpuno bezbjedna kod bolesnika sa udruženim kardiovaskularnim oboljenjima. Najčešća uočena neželjena dejstva pri primjeni duloksetina su mučnina i povraćanje, a nešto rjeđe i porast jetrinih enzima, pospanost i nesvjestica. Imajući u vidu i njihov jasan antidepresivni efekat, dokazano je da venlafaksin i duloksetin u značajnoj mjeri utiču i na popravljanje raspoloženja, depresiju, nesanicu, kao i na poboljšanje kvaliteta života oboljelih [112].

### **Koanalgetici za lokalnu primjenu**

U ovu grupu lijekova spadaju lidocain i capsaicin. Lidokin i kapsaicin se preporučuju kao terapija prvog izbora isključivo u liječenju lokalizovanog neuropatskog bola, najčešće kod bolesnika sa postherpetičnom neuralgijom i HIV neuropatijom. Prednost ove terapije je u tome što ona svoj efekat ostvaruje lokalno, direktno na mestu aplikacije na koži. Upravo zbog toga nema značajne resorpcije niti sistemskih neželjenih efekata, pa se stoga ovi preparati preporučuju u liječenju starije populacije oboljelih sa često prisutnim i drugim sistemskim oboljenjima koja ograničavaju primjenu ostalih terapijskih modaliteta. Jedini neželjeni efekat koji se može javiti pri primjeni lokalnih analgetika je lokalna iritacija kože na mestu aplikacije.

U liječenju lokalizovanog neuropatskog bola lidokain se koristi u obliku 5% lidokainskih flastera. Za pokrivanje bolnih područja mogu se koristi do 4 flastera dnevno sa efektom koji se održava u periodu od 18 do 24 sata [113].

Capsaicin svoj analgetski efekat ostvaruje delovanjem na vaniloidni receptor (VR1) i dostupan je kao krem ili gel sa 0,075% i 8% koncentracije aktivne supstance. Dokazano je da primena flastera sa visokom koncentracijom aktivne supstance (8%) redukuje neuropatski bol za oko 40% nakon 60 minuta, a pozitivan terapijski učinak se održava u periodu i do tri meseca [114].

### **Antagonisti N-metil-D-aspartat (NMDA) receptora**

Kod centralne senzitizacije dolazi do smanjenja inhibitornih i pojačavanja ekscitatornih procesa, a najvažniju ulogu u ekscitaciji imaju dvije aminokiseline, glutamat i aspartat, koje djeluju na NMDA receptore. Usled navedenih činjenica, antagonisti ovih receptora su izučavani kao koanalgetici za neuropatski bol, a dva najčešće korištena lijeka su ketamin i dekstrometorfan.

Ketamin je neselektivni antagonist NMDA receptora i anestetik koji djeluje analgetički u subanestetičkim dozama. Primjenjuje se oralno ili subkutano (pojedinačne injekcije ili u vidu kontinuirane infuzije), a primjenu mu ograničavaju neželjena dejstva među kojima su najčešća tahikardija, živahni snovi, halucinacije, disforija, sedacija i povećanje intrakranijalnog pritiska, zbog čega se preporučuje samo kod rezistentnih slučajeva neuropatskog bola koji ne reaguju na druge koanalgetike.

Dekstromorfant je lijek za koga je pokazano da u velikim dozama djeluje kod bolne dijabetične neuropatije, ali su klinička iskustva još uvijek nedovoljna, usled čega još uvek nema zvaničnih preporuka za njegovu primjenu.

### **Oralni lokalni anestetici**

Meksiletin je oralni analog lidokaina. Klinička iskustva sa primjenom ovog lijeka takođe nisu velika, a njegovu upotrebu ograničavaju značajna neželjena dejstva, među kojima su najčešća ona na nivou gastrointestinalnog trakta, kao što su mučnina, opstipacija i proljev.

### **Kortikosteroidi**

Ovi lijekovi smanjuju peritumorski edem i daju se kod neuropatskog bola usled kompresije ili infiltracije tkiva tumorom (npr. kompresija brahijalnog ili lumbosakralnog pleksusa, bol usled povišenog intrakranijalnog pritiska). Naročito se daju kod kancerskog

neuropatskog bola kada bolesnici imaju i druge simptome maligne bolesti (mučnina, povraćanje, slabost itd).

Deksametazon je lijek izbora, ima snažno antiinflamatorno i antiedematozno, nema mineralokortikoidno dejstvo, a ima dugačko poluvrijeme eliminacije i može da se dozira jednom na dan. Daje se u dozama od 8-32 mg na dan, uz postepeno smanjenje doze do doze održavanja od 2 mg na dan.

### **Opioidni analgetici u liječenju neuropatskog bola**

Opiodi pojačavaju endogeni antinociceptivni tonus aktivacijom opioidnih receptora u nishodnim inhibitornim putevima mozga i dovode do nishodne regulacije opioidnih receptora na perifernim nervnim vlaknima i neuronima zadnjih rogova kičmene moždine. Zbog ovakvog djelovanja oni danas imaju značajno mjesto u liječenju neuropatskog bola, a posebno su značajni za liječenje stanja gde postoji kombinivani neuropatski i nociceptivni bol gde je njihov efekat dobro poznat. Među opioidnim analgeticima danas najširu primjenu imaju morfin, metadon, levorfanol, oksikodon, transdermalni fentanil, tramadol i dr [32].

### **Vodiči u liječenju neuropatskog bola**

Do sada nisu identifikovani jasni prediktori koji bi nam ukazali kakav će biti terapijski odgovor na primijenjeni lijek tako da je liječenje neuropatskog bola jedan stepeničast proces kojim treba identifikovati lijek ili kombinaciju lijekova koji će imati najbolji terapijski efekat, uz što manje neželjenih efekata, naročito kod starijih bolesnika koji često imaju udružena druga oboljenja.

Liječenje neuropatskog bola je specifično u odnosu na liječenje nociceptivnog bola. Najefikasniji lijekovi su lijekovi iz grupe antikonvulziva i antidepresiva, a u liječenju se treba držati vodiča. Od strane Evropskog udruženja neuroloških društava (European Federation of Neurological Societies – EFNS) objavljen je prvi vodič za liječenje neuropatskog bola 2006. godine, a poslednje aktuelno izdanje navedenog vodiča je objavljeno 2010. godine s obzirom da je u međuvremenu objavljen veliki broj randomizovanih duplo slijepo kontrolisanih studija iz ove oblasti [32]. U navedenom vodiču se za pojedina oboljenja kod kojih je liječenje neuropatskog bola dobro proučeno navode lijekovi prve i druge terapijske linije, a za pojedina oboljenja kod kojih liječenje neuropatskog bola još uvijek nije dobro proučeno ne daju se preporuke za lijekove prve ili druge terapijske linije, već se navode lijekovi koji su u pojedinim ispitivanjima imali određen analgetski efekat – tabela br. 5.

Tabela br. 5. EFNS preporuke za liječenje neuropatskog bola

	<b>Prva terapijska linija</b>	<b>Druga terapijska linija</b>
<b>Dijabetična polineuropatija</b>	duloxetin	Opioidi
	gabapentin	Tramadol
	pregabalin	
	triciklički antidepresivi	
	venlafaxin ER	
	tramadol ili kombinacija tramadol/paracetamol može biti prva linija liječenja kod pogoršanja bolova	
<b>Centralni neuropatski bol nakon moždanog udara</b>	gabapentin	Lamotrigin
	pregabalin	Opioidi
	triciklički antidepresivi	
<b>Hronični bol u donjem dijelu leđa</b>	triciklički antidepresivi, pregabalin, topiramat, morfin	

Napomena: Lijekovi u pojedinim grupama su navedeni abecednim redom, a ne prema njihovoj efikasnosti

### Kombinovana terapija neuropatskog bola

Potrebitno je napomenuti da je za redukciju bola u kliničkoj praksi često nedovoljna primena monoterapije bilo kojim izabranim lijekom prve terapijske linije, i da je neophodna kombinacija dva ili više lijekova koji se odabiraju individualno u zavisnosti od očekivanog efekta i konkretnog statusa svakog pojedinačnog bolesnika. Tako je, na primjer, kod postherpetične neuralgije često neophodna kombinovana primjena gabapentina i morfina sa produženim oslobađanjem, dok je kod hroničnog bola u donjem dijelu leđa, bolne dijabetične neuropatije i radikulopatije česta kombinacija pregabalina i morfina sa produženim oslobađanjem. Zapaženo je da se kod ovih bolesnika analgetski efekat postiže sa dosta manjim dozama lijekova od doza koje se koriste kod upotrebe jednog lijeka. Dobri rezultati kod bolne

dijabetične polineuropatije i postherpetične neuralgije su potvrđeni i kod kombinovane terapije gabapentina i nortriptilina, kao i pregabalina i topičke primjene lidokaina [115].

### **Liječenje neuropatskog bola kod starijih osoba**

Liječenje neuropatskog bola kod starih je posebno važno sa dva aspekta. Sa jedne strane starije osobe su u većem riziku od razvoja neuropatkog bola, a sa druge strane su u ovoj populaciji oboljelih obično prisutni različiti komorbiditeti, što zahtijeva primjenu polifarmakoterapije, a što može da ograniči upotrebu lijekova i poveća rizik od razvoja njihovih neželjenih efekata. Usled izmijenjene farmakokinetike lijekova u ovoj dobroj grupi oboljelih postoji veća mogućnost akumulacije lijekova u organizmu, kao i mogućnost interakcija sa drugim lijekovima. Takođe, zbog razvoja sedacije i vrtoglavice postoji ozbljan rizik od padova i povreda, pa je zbog svega navedenog kod starijih osoba sa neuropatskim bolom neophodno posebno pažljivo odabrati optimalni lijek i titrirati njegovu dozu. Neophodno je liječenje početi sa malom dozom lijeka, a zatim postepeno povećavati njegovu dozu, uz praćenje funkcije jetre i bubrega, kao i praćenje svih mogućih neželjenih efekata datog lijeka.

### **Interventne metode u liječenju neuropatskog bola**

Interventne metode liječenja su rezervisane isključivo za primjenu kod bolesnika koji imaju slab odgovor na sve prethodno primjenjene raspoložive nefarmakološke i farmakološke metode liječenja. Liječenje neuropatskog bola po pravilu treba početi primjenom manje agresivnih, neinvazivnih postupaka u okviru fizikalne terapije, kao što su transkutana električna stimulacija nerva, magnetno polje, akupunktura i dr, kombinovano sa primjenom farmakoterapije, a često i istovremenim sprovođenjem kognitivne i bihevioralne terapije, kao i relaksacione i okupacione terapije koje sve čine neinvazivne terapijske strategije. U slučajevima gde je iscrpljena mogućnost svih gore navedenih terapijskih postupaka, a gde je intenzitet bola i dalje visok i značajno remeti kvalitet života oboljelog treba razmotriti i mogućnost primjene invazivnih, tj. interventnih terapijskih postupaka.

Od invazivnih metoda liječenja neuropatskog bola treba pomenuti stimulaciju kičmene moždine koja se najčešće primjenjuje kod bolesnika sa kompleksnim regionalnim bolnim sindromom i kod bolesnika nakon hiruških intervencija na kičmenom stubu. U efikasne interventne metode liječenja neuropatskog bola se ubraja i stimulacija motornog korteksa koja je našla primjenu prije svega kod bolesnika sa centralnim bolom nakon moždanog udara, a neuralne blokade sa epiduralnim blokom se koriste kod postherpetične neuralgije i radikulopatije. Blokade simpatičkih nerava nalaze svoje mjesto prije svega u liječenju

postherpetične neuralgije i kompleksnog regionalnog bolnog sindroma. U invazivne terapijske opcije se ubrajaju i različite neurolitičke procedure, primena medicinskih pumpi i dr [116].

Tokom liječenja neuropatskog bola je neophodno analizirati i socijalno funkcionisanje bolesnika, kao i njegov cjelokupni kvalitet života, usled čega je često osim farmakoloških, bolesniku neophodno primijeniti i nefarmakološke metode liječenja. Među ovim metodama liječenja najčešće se primenjuju psihosocijalna podrška, bihevioralna, fizikalna i okupaciona terapija, što zahtijeva multidisciplinarni pristup oboljelom. Potrebno je istaći da je ovakav pristup često neophodan ne samo kod neuropatskog bola, već i kod drugih vrsta hroničnih bonih stanja koja značajno remete kvalitet života oboljelih [32].

S druge strane je potrebno naglasiti da neuropatski bol ima tendenciju dugog trajanja, koje je kod 67% bolesnika duže od godinu dana, a kod 43% duže i od tri godine, što jasno ukazuje na činjenicu da je kod većine bolesnika sa neuropatskim bolom neophodno dugotrajno liječenje. Jasno je da ovakva dugotrajna upotreba lijekova za neuropatski bol povećava i mogućnost pojave neželjenih efekata primijenjene terapije, usled čega je neophodno da se svaki lijek pažljivo odabere i titrira u skladu sa individualnim zahtjevima svakog pojedinačnog bolesnika, a imajući u vidu efikasnost i moguće neželjene efekte, kao i kontraindikacije za primjenu određenog lijeka [32].

Bolje poznavanje mehanizama nastanka neuropatskog bola će u budućnosti svakako dovesti i do bolje klasifikacije bola prema njegovom mehanizmu nastanka što će otvoriti put za dalja istraživanja i razvoj novih supstanci za liječenje koje će omogućiti da se lijekovi mogu ordinirati prema bolesnikovom individualnom senzornom profilu.

### **1.13 Prevencija neuropatskog bola**

Prevencija neuropatskog bola je moguća samo u vidu vakcinacije protiv varičela zoster virusa sa ciljem sprečavanja nastanka postherpetičke neuralgije, dok za druga stanja, osim dobrog liječenja osnovne bolesti ili povrede koji mogu dovesti do neuropatskog bola, danas nema sigurne strategije kojom bi se spriječio nastanak neuropatskog bola. U kliničkoj praksi najčešći neuropatski bol sa kojim se srećemo je bol u sklopu dijabetične polineuropatije, a njegova prevencija obuhvata pre svega pravovremeno i adekvatno liječenje dijabetesa i dijabetične polineuropatije (alfa-lipoička kiselina, benfotiamin...). Razlozi zbog čega samo neki bolesnici nakon lezije ili oboljenja somatosenzornog sistema razviju neuropatski bol nisu dovoljno poznati. Faktori rizika koji se izdvajaju kao relativno značajni u predispoziciji bolesnika za nastanak neuropatskog bola kao što su su dob, pol, intenzitet bola prije i nakon

nastanka lezije, kao i emocionalne i kognitivne osobine oboljelog, ukazuju da se neuropatski bol nikako ne smije shvatiti kao prosta posledica lezije somatosenzornog nervnog sistema, već da multipli faktori doprinose njegovom nastanku [117]. Kod jednog broja bolesnika opseg lezije ili genetske determinante mogu biti važni prediktori u nastanku neuropatskog bola.

## **2. CILJ RADA**

S obzirom na izuzetno veliku prevalenciju neuropatskog bola, uz jasan trend stalnog porasta broja oboljelih, a posebno kod bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom, bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom i bolesnika poslije preležanog moždanog udara, kao i na činjenicu da ova vrsta bola značajno oštećuje kvalitet života oboljelih, postavljeni su sledeći ciljevi:

1. Da se kod bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom, hroničnim lumbalnim bolnim sindromom i onih nakon moždanog udara utvrdi učestalost prisustva neuropatskog bola primjenom specifičnih upitnika za neuropatski bol.
2. Da se procijeni kvalitet života kod bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom, hroničnim lumbalnim bolnim sindromom i bolesnika nakon moždanog udara koji imaju neuropatski bol, kao i onih bez prisustva neuropatskog bola i da se dobijeni nalazi koreliraju.
3. Da se utvrди prisustvo depresivnosti i anksioznosti kod bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom, hroničnim lumbalnim bolnim sindromom i bolesnika nakon preležanog moždanog udara, sa i bez neuropatskog bola i ispita njihov uticaj na kvalitet života oboljelih.
4. Da se procijene vrijednosti tri primijenjena upitnika za neuropatski bol međusobnim poređenjem dobijenih rezultata i njihovom korelacijom sa nalazima kvaliteta života, a sve u cilju uvođenja ovih upitnika u rutinski dijagnostički postupak kod bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom, hroničnim lumbalnim bolnim sindromom i bolesnika nakon preležanog moždanog udara.

### **3. RADNA HIPOTEZA**

1. Primjenom baterija testova za ispitivanje prisustva neuropatskog bola ovaj tip bola se može sa velikom preciznošću detektovati i razdvojiti od nociceptivnog bola kod bolesnika koji su se primarno zbog bola javili ljekaru (dijabetična polineuropatija, hronični lumbalni bolni sindrom), kao i kod bolesnika kod kojih bol nije bio vodeći simptom bolesti (kao npr. nakon moždanog udara).
2. Prisustvo neuropatskog bola u značajnoj mjeri dodatno narušava kvalitet života bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom, hroničnim lumbalnim bolnim sindromom i moždanim udarom.
3. Anksioznost i depresvnost dodatno utiču na kvalitet života oboljelih, i imaju uzročno-posledičnu povezanost sa prisustvom neuropatskog bola u ispitanim kategorijama bolesnika.

## **4. MATERIJAL I METODE**

### **4.1 Vrsta studije**

Istraživanje je dizajnirano kao studija presjeka. Svi klinički podaci i sve procjene su ispitani i protumačeni od strane autora ovog istraživanja.

### **4.2 Selekcija ispitanika**

U našem istraživanju koje je rađeno kao studija presjeka su uključene tri različite grupe sa po 32 bolesnika sa definitivnom kliničkom dijagnozom hroničnog neuropatskog bola čija dijagnoza je postavljena na osnovu kriterija Međunarodnog udruženja za istraživanje bola (International Association for the Study of Pain – IASP), a dijagnoza neuropatskog bola je potvrđena pozitivnim skorovima za neuropatski bol kod sva tri primijenjena upitnika za dijagnostiku neuropatskog bola (PD-Q, LANSS i DN4 upitnik). U prvoj grupi su bili bolesnici sa dijabetičnom polineuropatijom (primjer perifernog neuropatskog bola), u drugoj grupi bolesnici sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom (primjer mješovitog tj. nociceptivno-neuropatskog bola) i u trećoj grupi bolesnici nakon preležanog moždanog udara (primjer centralnog neuropatskog bola). Uz svaku od navedene tri grupe oboljelih izdvojena su i po 32 bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom, hroničnim lumbalnim bolnim sindromom i moždanim udarom

koji nisu imali kliničku dijagnozu neuropatskog bola, imali su negativne skorove za neuropatski bol kod sva tri primijenjena upitnika za dijagnostiku neuropatskog bola, a „mečovani“ su po godinama, polu, težini simptoma i trajanju bolesti, tako da je ukupan broj bolesnika uključen u istraživanje bio 192.

U prvoj grupi su bili bolesnici sa hroničnim neuropatskim bolom i sigurnom dijagnozom distalne, simetrične, senzorimotorne dijabetične polineuropatije kod kojih su isključeni svi drugi mogući uzroci neuropatije. Dijagnoza dijabetične polineuropatije je postavljena na osnovu kriterijuma postavljenih od strane Dyck-a i autora po kojima je za sigurnu dijagnozu dijabetične polineuropatije neophodno prisustvo abnormalne nervne provodljivosti kod ENG pregleda, uz prisustvo simptoma i znakova senzorimotorne polineuropatije [63].

U drugoj grupi su bili bolesnici sa hroničnim neuropatskim bolom i jasnom kliničkom, elektrofiziološkom (EMNG nalaz) i neuroradiološkom dijagnozom hroničnog lumbalnog bolnog sindroma (NMR lumbosakralne kičme).

U trećoj grupi su bili bolesnici sa hroničnim neuropatskim bolom i jasnom kliničkom i neuroradiološkom dijagnozom moždanog udara (dijagnoza je postavljena na osnovu CT ili NMR mozga), ali uz uslov da su imali dobar oporavak motoričkih i drugih funkcija (govor, kognitivne funkcije, sfinkteri i dr.).

U cilju dijagnostikovanja neuropatskog bola korišteni su PD-Q, LANSS i DN4 upitnik, a bolesnici koji su imali pozitivne skorove za dijagnozu neuropatskog bola na sva tri upitnika su uključeni u gore navedene tri grupe bolesnika. Bolesnici koji su uključeni u kontrolnu grupu ispitanika nisu imali pozitivan skor za neuropatski bol niti na jednom od navedenih upitnika.

Iz ispitanja su isključeni bolesnici kod kojih je postojala značajna neurološka, psihijatrijska ili neka druga bolest koja bi mogla uticati na kvalitet života ispitanika, kao i bolesnici koji su imali verifikovan kognitivni poremećaj, ili su uzimali alkohol ili bilo kakve psihotropne lijekove, što bi sve takođe moglo uticati na kvalitet života ispitanih bolesnika.

Ispitanje je sprovedeno u skladu sa Helsinškom deklaracijom, sve procedure su predstavljene Etičkom komitetu Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske Banja Luka, a od svih bolesnika je prije uključivanja u ispitivanje dobijen informacioni pristanak.

#### **4.3 Instrumenti mjerena**

##### **Opšti upitnik (dodatak 1)**

Opštim upitnikom su ispitivane demografske karakteristike bolesnika: pol, aktuelni uzrast, stepen obrazovanja, zanimanje, bračni status i zaposlenost. Navedenim upitnikom su kod svih bolesnika ispitivane i kliničke karakteristike bolesti: uzrast na početku bolesti, trajanje bolesti, stepen onesposobljenosti (Rankin skala), prisustvo druge bolesti, tip druge bolesti i trenutna terapija, a kod svake od ispitanice tri grupe bolesnika su ispitane i dodatne kliničke karakteristike.

U grupi bolesnika sa hroničnim neuropatskim bolom kod dijabetične polineuropatije su ispitani: tip dijabetesa (tip 1 ili tip 2), terapija dijabetesa (per os, insulin ili kombinacija per os terapija i insulin), tip polineuropatije prema vrsti zahvaćenih nerava (senzorna, senzorimotorna, motorna), tip polineuropatije prema vrsti patoloških promjena (aksonalna, aksonalno-demijelinizaciona, demijelinizaciona) i stepen težine polineuropatije (korišten je skor za ispitivanje oštećenja nerava na donjim ekstremitetima – Neuropathy Impairment Score of the Lower Limb - NIS-LL).

U grupi bolesnika sa hroničnim neuropatskim bolom kod hroničnog lumbalnog bolnog sindroma pomoću EMG pregleda je ispitano koji korijen nerva je zahvaćen i koliki je stepen njegove lezije, a pomoću NMR lumbosakralne kičme su ispitani mjesto lezije i

patološke promjene intervertebralnog diska (anularni rascjep, hernijacija diska koja uključuje prolaps i protruziju diska, kao i degenerativne promjene koje uključuju deformirajuću spondilozu i osteohondrozu).

U grupi bolesnika sa hroničnim neuropatskim bolom nakon moždanog udara ispitan su: vrijeme od moždanog udara do pojave neuropatskog bola, lokalizacija moždanog udara (korištena je oksfordska skala za klasifikaciju moždanog udara - Oxford Stroke Classification), veličina moždanog udara i stepen jačine moždanog udara (određeni su maksimalni NIHSS i trenutni NIHSS skor).

U cilju postavaljanja dijagnoze neuropatskog bola korišteni su sledeći upitnici: The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs – LANSS, Pain DETECT Questionnaire – PDQ i Douleur neuropatathique en 4 question – DN4.

#### ***The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs - LANSS - upitnik za ispitivanje prisustva neuropatskog bola (dodatak 2)***

Ovaj upitnik sadrži 5 stavki koje se odnose na simptome i 2 stavke koje se odnose na klinički pregled bolesnika. Rang vrijednosti se kreće od 0-24, a vrijednost skora  $\geq 12$  ukazuje na prisustvo neuropatskog bola [38].

#### ***Pain DETECT Questionnaire (PD-Q) – PD-Q upitnik za ispitivanje prisustva neuropatskog bola (dodatak 3)***

Ovaj upitnik se sastoji se od 9 stavki koje se odnose na simptome, a nema stavki koje se odnose na kliničko ispitivanje. Kod 7 stavki je važna težina simptoma, a kod dvije stavke je važna prostorna ili vremenska karakteristika bola. Rang vrijednosti se kreće od 0-39, vrijednost skora 0-12 ukazuje na odsustvo neuropatskog bola, vrijednost 13-18 na nejasno prisustvo, a vrijednost  $\geq 19$  ukazuje na jasno prisustvo neuropatskog bola [40].

#### ***Douleur Neuropatathique en 4 question DN4 – DN4 - upitnik za ispitivanje prisustva neuropatskog bola (dodatak 4)***

Ovaj upitnik se sastoji od 7 stavki koje se odnose na simptome i 3 stavke koje se odnose na klinički pregled. Rang vrijednosti se kreće od 0-10, a vrijednost skora  $\geq 4$  ukazuje na prisustvo neuropatskog bola [41].

Navedene upitnike o prisustvu neuropatskog bola ispitanci su popunjavali u prisustvu ljekara koji im je bio na raspolaganju u slučaju poteškoća u razumijevanju pojedinih pitanja.

### ***The Numerical Rating Scale (NRS) - Numerička skala za procjenu jačine bola – (dodatak 5)***

Navedena skala se najčešće koristi u procjeni jačine bola. Određuju se trenutni bol, prosječan bol i najjači bol za poslednja 24 sata, a potom se izračuna prosječna vrijednost bola pri čemu postoji sledeći rang vrijednosti.

0 - nema bola,

1-3 - blag bol,

4-6 - umjeren bol i

7-10 - jak (težak) bol

[118].

### ***Standardna zdravstvena anketa SF-36 za ispitivanje kvaliteta života (dodatak 6)***

Kao instrument mjerjenja kvaliteta života korišćena je Standardna zdravstvena anketa (SF-36) koja je danas najčešće korišćena generička skala za mjerjenje kvaliteta života. Ona pokriva osam domena zdravlja, četiri za fizički i četiri za emotivni status, koji se odnose na procjenu bolesnika o stepenu njegovih dnevnih aktivnosti, emotivnog zdravlja, bola, zamora, socijalne participacije i samopercepcije sopstvenog zdravlja [106]. Ova skala je jednostavna za popunjavanje, zahtijeva oko 10 minuta vremena za realizaciju i stvorena je iz mnogo duže baterije pitanja korištenih u RAND Corporation Health Insurance Study Experiment.

Subskale ovog upitnika su: Fizičko funkcionisanje (PF - Physical functioning), Fizičko funkcionisanje i obavljanje dužnosti (RP - Role physical), Tjelesni bol (BP - Bodily pain), Opšte zdravlje (GH - General health), Vitalnost (VT- Vitality), Socijalno funkcionisanje (SF - Social functioning), Emocionalno funkcionisanje (RE - Role emotional) i Mentalno zdravlje (MH - Mental health). Pored navedenih 8 domena koriste se i dva kompozitna skora: Kompozitni skor fizičkog zdravlja (PCS - Physical composite score) i Kompozitni skor mentalnog zdravlja (MCS - Mental composite score).

Rezultati se rangiraju od 0 (loše zdravlje) do 100 (najbolje moguće zdravlje).

Standardna zdravstvena anketa koja je primijenjena je prethodno validirana za srpsko govorno područje, tako da je bila jednostavna za primjenu u našoj populaciji oboljelih. Svaki ispitanik je ovu anketu popunjavao samostalno, u prisusutvu ljekara, koji im je bio na raspolaganju u slučaju poteškoća u razumijevanju pojedinih pitanja.

Za skorovanje rezultata upitnika korišćena je metoda Likerta, a nakon izračunavanja zbroja (skorova) za svaki pojedinačni domen, izračunati su i ukupni zbir fizičkog zdravlja (PCS - Physical Health Composite Score) i ukupni zbir mentalnog zdravlja (MCS-Mental Health

Composite Score), koji su direktno označavali cijelokupno fizičko, ili mentalno funkcioniranje bolesnika, odnosno njihov uticaj na kvalitet života.

### **Hamiltonova skala za procjenu depresivnosti, verzija 21 (dodatak 7)**

Hamiltonova skala za procjenu depresivnosti (HamD) je skala koja služi za procjenu stepena depresivnosti ispitanika na osnovu prisustva 21 simptoma i znaka. Ona se sastoji iz 21 pitanja, gdje se kod 11 pitanja skorovanje vrši u rasponu od 0 (odsustvo simptoma) do 4 (izraženi simptomi), a kod preostalih 10 pitanja u rasponu od 0 (odsustvo simptoma) do 2. Spada u grupu individualnih skala i popunjava je ispitivač. Pitanja se odnose na depresivno raspoloženje, osjećanje krivice, suicidalne ideje, ranu insomniju, teškoće usnivanja, kasnu insomniju, rad i aktivnost, retardaciju, agitaciju, anksioznost, tjelesnu anksioznost, gastrointestinalne simptome, opšte tjelesne simptome, genitalne simptome, hipohondrijazu, gubitak tjelesne težine, uvid u bolest, dnevne varijacije raspoloženja, depersonalizaciju, derealizaciju, paranoidnost i opsativno-kompulzivnu simptomatologiju. Rang vrijednosti se kreće od 0 (odsustvo bilo kakve depresivnosti) do 64 (maksimalno ispoljena, najteža moguća depresivna simptomatologija), pri čemu skor manji od 8 označava odsustvo depresivnosti, skor od 8 do 13 označava depresivno rapoljenje, od 14 do 18 depresiju srednje težine i skor preko 19 je teška depresija [119].

### **Hamiltonova skala za procjenu anksioznosti (dodatak 8)**

Hamiltonova skala za procjenu anksioznosti (HamA) je skala koja služi za procjenu stepena anksioznosti, a sastoji se od 14 pitanja koja obuhvataju ispitivanje psihičkih i somatskih simptoma anksioznosti. Odnosi se na anksiozno raspoloženje, napetost, strahove, nesanicu, intelektualne teškoće, depresivno raspoloženje, mišićne, senzorne, kardiovaskularne, respiratorne, gastrointestinalne, genitourinarne i neurovegetativne simptome, kao i ocjenu ponašanja bolesnika tokom intervjeta. U svim pitanjima skorovanje se vrši u rasponu od 0 (ne postoji) do 4 (izraženo) tako da skala ima vrijednosti od 0-56. Skor manji od 18 označava odsustvo bilo kakve anksioznosti, skor od 19 do 25 označava blagu do umjerenu anksioznost, a skor preko 25 teško anksiozno ispoljavanje [120].

### ***Oxford stroke classification (Bamford classification) - Oksfordska skala za klasifikaciju moždanog udara - (dodatak 9)***

Ova skala služi za određivanje lokalizacije moždanog udara pri čemu postoje 4 tipa moždanog udara: veliki kortikalni infarkt u području arterije cerebri medije ili arterije cerebri

anterior (Total Anterior Circulation Stroke - TACS), kortikalni moždani udar u području arterije cerebri medije ili arterije cerebri anterior (Partial Anterior Circulation Syndrome - PACS), moždani udar u stražnjoj cirkulaciji (Posterior Circulation Syndrome - POCS) i subkortikalni moždani udar u području malih krvnih sudova (Lacunar Syndrome – LACS) [121].

***The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS scale) – NIHSS skala za procjenu jačine moždanog udara (dodatak 10)***

NIHSS skala je skala koja se koristi da bi se kvantifikovala težina moždanog udara. Sastoji se od 11 stavki, rang vrijednosti je 0-42, a viša vrijednost označava veći stepen oštećenja.

NIHSS skor je baziran na zbiru 4 faktora. Ovi faktori su motorna funkcija desnih i lijevih ekstremiteta i kortikalne funkcije desne i lijeve strane mozga [122].

0 - nema simptoma moždanog udara

0-4 blagi moždani udar,

5-15 umjeren moždani udar,

16-20 težak moždani udar,

21-42 težak moždani udar

***Skor za procjenu stepena težine neuropatije na donjim ekstremitetima - The Neuropathy Impairment Score of Lower Limb - NISS-LL score) (dodatak 11)***

NIS-LL skor je skor koji se koristi da bi se kvantifikovala težina neuropatije na donjim ekstremitetima i sastoji se od 3 grupe ispitivanja: ispitivanje mišićne snage (obostrano ispitivanje fleksije i ekstenzije natkoljenice, fleksije i ekstenzije koljena, dorzalne i plantarne fleksije stopala, fleksije i ekstenzije palca stopala), ispitivanje mišićnih refleksa (obostrano ispitivanje patelarnog i Ahilovog refleksa) i ispitivanje senzibiliteta (na dorzalnoj strani distalnog članka palca stopala obostrano se ispituje senzibilitet za dodir i pritisak, ubod iglom, vibracije i položajni senzibilitet). Rang vrijednosti se kreće od 0-88 pri čemu vrijednost 0 predstavlja uredan nalaz, a vrijednost od 88 paralizu mišića na donjim ekstremitetima, odsustvo mišićnih refleksa na donjim ekstremitetima (patelarnog i Ahilovog refleksa) i ugašen senzibilitet za dodir, pritisak, ubod igle, vibracije i položajni senzibilitet na dorzalnoj strani palca stopala [123].

### **Rankin skala (dodatak 12)**

Rankin skala je skala koja se koristi da se kvalificuje stepen onesposobljenosti. Rang vrijednosti se kreće od 0 (bez simptoma) do 5 (teška onesposobljenost, bolesnik je vezan za postelju, inkontinentan i zahtijeva stalnu zdravstvenu njegu i nadzor) [124].

### **Elektromioneuroografski pregled**

Elektromioneuroografski pregled je obavljao isti ispitivač na aparatu Oxford Synergy, u kontrolisanim uslovima spoljašnje sredine (temperatura testiranog ekstremiteta preko 30°C), sa stimulacijom nerava i registracijom akcionalih potencijala na unaprijed utvrđenim standardnim mjestima.

#### **EMNG pregled kod dijabetične polineuropatije:**

ENG pregledom je rađeno ispitivanje motornih brzina provođenja na gornjim i donjim ekstremitetima (n. medianus, n. ulnaris, n. peroneus i n. tibialis) i senzitivnih brzina provođenja na gornjim i donjim donjim ekstremitetima (neruvus medianus, neruvus ulnaris i neruvus suralis). Takođe su analizirane amplitude zbirnog akcionalog potencijala mišića i minimalne latence F talasa za navedene motorne nerve (nervus medianus nervus ulnaris, nervus peroneus i nervus tibialis) i amplituda akcionalog potencijala za navedene senzitivne nerve (nervus medianus, nervus ulnaris i nervus suralis).

#### **EMNG pregled kod hroničnog lumbalnog bolnog sindroma:**

ENG pregledom je rađeno ispitivanje motornih brzina provođenja za nervus peroneus i nervus tibialis, kao i senzitivnih brzina provođenja za nervus suralis. Analizirani su amplituda zbirnog akcionalog potencijala mišića i minimalne latence F talasa za motorne nerve (nervus peroneus i nervus tibialis) i amplituda akcionalog potencijala za nervus suralis. Pregledom iglenom elektrodom su ispitivani musculus extensor digitorum brevis, musculus flexor hallucis brevis, musculus tibialis anterior i vastus medialis obostrano.

### **Kompjuterizovana tomografija mozga (CT mozga) i nuklearna magnetna rezonanca mozga (NMR mozga)**

Svi bolesnici sa moždanim udarom su prije uključenja u istraživanje imali urađen CT mozga sa kontrastom ili NMR mozga sa kontrastom.

### **Nuklearna magnetna rezonanca lumbosakralne kičme (NMR L-S kičme)**

Svi bolesnici sa hroničnim bolom u donjem dijelu leđa su prije uključenja u istraživanje imali urađenu NMR L-S kičme.

#### **4.4 Statistička analiza**

Statistička obrada podataka je vršena u programu SPSS verzija 17.0 (*SPSS Inc, Čikago, Illinois, SAD*). Sve ispitivane varijable su prvo analizirane pomoću Kolmogorov-Smirnov testa da bi se utvrdilo da li se distribuišu po normalnoj raspodjeli. Od parametara deskriptivne statistike korišćeni su proporcija, srednja vrijednost i standardna devijacija (SD).

Za poređenje nominalnih i ordinalnih varijabli između dvije ili tri grupe ispitanika korišćen je  $\chi^2$  test ili Fisherov test tačne vjerovatnoće u zavisnosti od dimenzija tablice kontigencije i broja očekivanih slučajeva u tablici. Značajnost razlike kontinuiranih neparametarskih varijabli između dvije grupe ispitanika je ispitivana pomoću Mann-Whitneyevog U testa, a razlika kontinuiranih parametarskih varijabli pomoću Studentovog t testa. Za poređenje tri grupe ispitanika korišćena je parametarska ANOVA sa *post hoc* analizom (Bonferronijeva korekcija) ili neparametarska ANOVA (Kruskal-Wallis), u zavisnosti od toga da li su podaci bili distribuisani po normalnoj raspodjeli.

Prediktivni značaj nezavisnih varijabli na zavisnu varijablu (kvalitet života mјeren SF-36 skorom) određivan je linearnom regresionom analizom (*stepwise metod*).

Nivo značajnosti za sve statističke analize bio je 0,05 za statistički značajnu razliku i 0,01 za visoko statistički značajnu razliku.

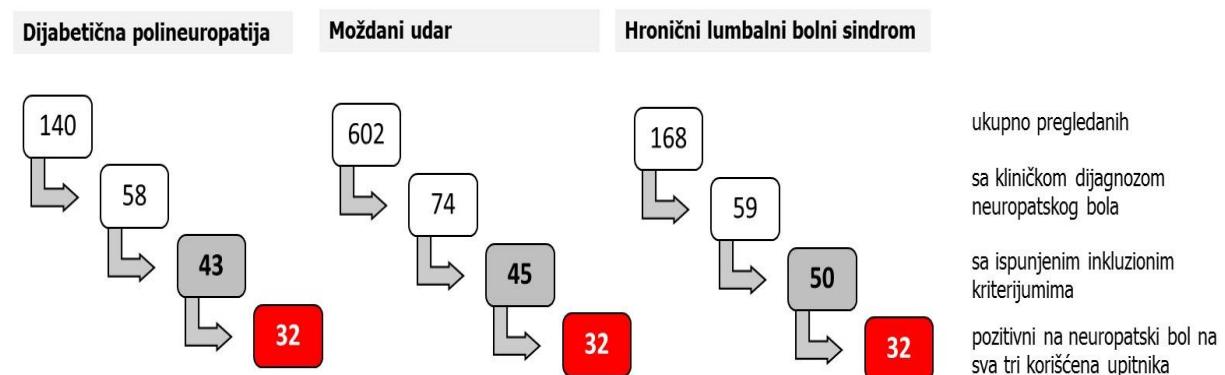
## **5. REZULTATI**

U našem istraživanju, koje je rađeno kao studija presjeka, uključene su tri različite grupe po 32 bolesnika sa definitivnom kliničkom dijagnozom hroničnog neuropatskog bola čija dijagnoza je postavljena na osnovu kriterija Međunarodnog udruženja za istraživanje bola (International Association for the Study of Pain – IASP). Dijagnoza neuropatskog bola je kod svih uključenih bolesnika potvrđena pozitivnim skorovima za neuropatski bol kod sva tri primjenjena upitnika za dijagnostiku neuropatskog bola (PD-Q, LANSS i DN4 upitnik). U prvoj grupi su bili bolesnici sa dijabetičnom polineuropatijom (primjer perifernog neuropatskog bola), u drugoj grupi bolesnici sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom (primjer mješovitog tj. nociceptivno-neuropatskog bola) i u trećoj grupi bolesnici nakon preležanog moždanog udara (primjer centralnog neuropatskog bola). Uz svaku od navedene tri grupe oboljelih izdvojena su i po 32 bolesnika sa istom dijagnozom bolesti (dijabetičnom polineuropatijom, hroničnim lumbalnim bolnim sindromom i moždanim udarom) koji nisu imali neuropatski bol. Kod ovih bolesnika skorovi za neuropatski bol kod sva tri primjenjena upitnika za dijagnostiku neuropatskog bola su bili negativni, a „mečovani“ su po godinama, polu, težini simptoma i trajanju bolesti, tako da je ukupan broj bolesnika uključen u istraživanje bio 192.

### **5.1 Bolesnici uključeni u istraživanje prema dijagnozama i učestalost neuropatskog bola**

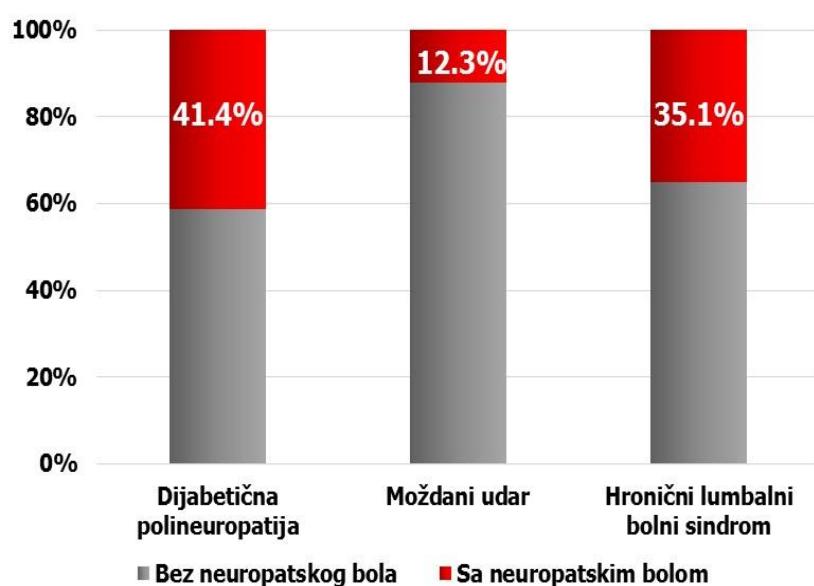
U prvoj grupi su bili bolesnici sa hroničnim neuropatskim bolom i sigurnom dijagnozom distalne, simetrične, senzorimotorne dijabetične polineuropatije. U periodu od 01.12.2013. do 01.12.2015. godine u Klinici za neurologiju UKC Republike Srbije testirano je ukupno 140 bolesnika sa polineuropatijom u sklopu diabetes melitusa, od čega je 58 bolesnika prema IASP kriterijumima imalo sigurnu kliničku dijagnozu neuropatskog bola, međutim 15 bolesnika je isključeno iz daljeg ispitivanja zbog prisutnih komorbiditeta. Od preostalih 43 bolesnika njih 32 je imalo pozitivan skor na sva tri korišćena upitnika za dijagnozu neuropatskog bola (PD-Q, LANSS, i DN4) i oni su uključeni u dalje istraživanje. Kako je cilj bio da se bolesnici sa perifernim neuropatskim bolom uporede sa bolesnicima sa centralnim neuropatskim bolom i sa bolesnicima sa mješovitim (nociceptivno-neuropatskim) bolom tokom navedenog perioda pregledana su ukupno 602 bolesnika sa moždanim udarom i 168 bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom dok nisu identifikovana po 32 bolesnika koji nisu imali značajnih komorbiditeta koji bi mogli uticati na rezultate istraživanja,

a imali su pozitivan skor na sva tri korišćena upitnika za dijagnozu neuropatskog bola i oni su uključeni u dalje istraživanje. Navedeni rezultati su prikazani na slici br. 5.



Slika br. 5. Bolesnici uključeni u istraživanje prema dijagozama

Učestalost neuropatskog bola u našim kohortama bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom i hroničnim lumbalnim bolnim sindromom bila je približna, i iznosila je 41,4% u grupi oboljelih od dijabetične polineuropatije i 35,1% u grupi bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom. U grupi bolesnika sa moždanim udarom neuropatski bol se javljao oko tri puta rjeđe, kod svega 12,3% oboljelih. Navedeni rezultatati su prikazani na grafikonu br. 1.



$$\chi^2, p=0.00$$

Grafikon br. 1. Učestalost neuropatskog bola po dijagozama

## **5.2 Sociodemografske i kliničke karakteristike bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom sa i bez neuropatskog bola**

U grupi bolesnika sa bolnom dijabetičnom polineuropatijom postojala je podjednaka zastupljenost oba pola (po 16 bolesnika), što je bilo identično kao i u kontrolnoj grupi oboljelih sa dijabetičnom polineuropatijom bez prisutva bola. Bolesnici sa neuropatskim bolom su imali značajno težu formu dijabetične polineuropatije, mjereno NIS-LL skalom ( $p<0,01$ ), i češće su se bavili fizičkim poslom nego oni bez neuropatskog bola ( $p<0,05$ ). Ostali sociodemografski i klinički parametri se nisu razlikovali. Rezultati su prikazani na tabeli br. 6.

Tabela br. 6. Sociodemografske i kliničke karakteristika bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom sa i bez neuropatskog bola

Karakteristika	Pacijenti sa neuropatskim bolom	Pacijenti bez neuropatskog bola	Test, p
<b>N</b>	32	32	-
<b>Pol (% muškaraca)</b>	50.0	50.0	$\chi^2$ , 1.00
<b>Starost (godine, SV ± SD)</b>	60.0 ± 6.7	59.2 ± 8.6	t test, 0.70
<b>Obrazovanje (%)</b>			
niže	25.0	6.2	
srednje	62.5	71.9	
visoko	12.5	21.9	$\chi^2$ , 0.10
<b>Zanimanje (%) *</b>			
fizički posao	65.6	31.2	
intelektualni posao	34.4	68.8	$\chi^2$ , 0.01
<b>Radni odnos (%)</b>			
zaposlen	43.8	53.1	
nezaposlen	56.2	46.9	$\chi^2$ , 0.45
<b>Bračno stanje (%)</b>			
živi sa partnerom	87.5	87.5	
živi sam/-a	12.5	12.5	$\chi^2$ , 1.00
<b>Početak bolesti-DPN (godine, SV ± SD)</b>	51.5 ± 7.9	51.3 ± 8.0	t test, 0.91
<b>Trajanje bolesti (godine, SV ± SD)</b>	8.4 ± 2.6	7.9 ± 1.8	t test, 0.34
<b>Diabetes mellitus (%)</b>			
tip 2	100.0	100.0	$\chi^2$ , 1.00
<b>Terapija dijabetesa (%)</b>			
per os	21.9	37.5	
insulin	56.2	53.1	
kombinovano	21.9	9.4	$\chi^2$ , 0.23
<b>Tip polineuropatije (%)</b>			
senzorna	43.8	43.8	
senzorimotorna	56.2	56.2	$\chi^2$ , 1.00
<b>Tip polineuropatije (%)</b>			
aksonalna	56.2	50.0	
aksonalno-demijelinizaciona	43.8	50.0	$\chi^2$ , 0.62
<b>NIS-LL motorni skor (SV ± SD) *</b>	1.3 ± 1.8	0.2 ± 0.7	U test, 0.01
<b>NIS-LL senzorni skor (SV ± SD) **</b>	6.6 ± 1.2	2.8 ± 1.0	U test, 0.00
<b>NIS-LL refleksni skor (SV ± SD) **</b>	4.4 ± 2.1	1.8 ± 0.8	U test, 0.00
<b>NIS-LL ukupni skor (SV ± SD) **</b>	12.4 ± 3.5	4.7 ± 1.6	U test, 0.00
<b>Pridružene bolesti (%)</b>			
Prisutne	37.5	40.6	$\chi^2$ , 0.80

SV – srednja vrijednost, SD – standardna devijacija, \* p<0.05, \*\* p<0.01

### **5.3 Ispitivanje različitih karakteristika bola primjenom PD-Q, LANSS i DN4 upitnika kod bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom sa i bez neuropatskog bola**

#### **Skorovi na upitnicima za neuropatski bol kod bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom sa i bez neuropatskog bola**

U grupi bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom sa i bez neuropatskog bola smo odredili skorove na sva tri korištena upitnika (PD-Q, LANSS i DN4), a rezultati su prikazani na tabeli br. 7.

Tabela br. 7. Skorovi na skalama za neuropatski bol kod bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom sa i bez neuropatskog bola

Karakteristika	Pacijenti sa neuropatskim bolom	Pacijenti bez neuropatskog bola	Test, p
N	32	32	-
<b>PD-Q **</b>	$21.9 \pm 3.4$	$8.4 \pm 2.9$	t test, 0.00
<b>LANSS **</b>	$17.9 \pm 3.6$	$7.6 \pm 2.5$	t test, 0.00
<b>DN4 **</b>	$7.8 \pm 1.1$	$2.7 \pm 0.5$	t test, 0.00

\*\* p<0.01

Kao što je i očekivano, bolesnici sa neuropatskim bolom imaju značajno veći skor na sve tri korišćene skale u odnosu na bolesnike bez neuropatskog bola.

#### **Jačina, tok, širenje i topografske karakteristike bola prema PD-Q upitniku kod bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom sa i bez neuropatskog bola**

PD-Q upitnik daje važne kliničke karakteristike bola (trenutni, prosječan i najjači bol), ali i vremenske i prostorne karakteristike bola (lokalizacija, tok i širenje bola), a rezultati su prikazani na tabeli br. 8.

Tabela br. 8. Jačina, tok, širenje i topografske karakteristike bola prema PD-Q upitniku kod bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom sa i bez neuropatskog bola

Pitanja PDQ upitnika	Pacijenti sa neuropatskim bolom	Pacijenti bez neuropatskog bola	Test, p
N	32	32	-
<b>Trenutni bol (SV ± SD) **</b>	$5.2 \pm 0.9$	$3.4 \pm 1.0$	t test, 0.00
<b>Najjači bol (SV ± SD) **</b>	$7.3 \pm 1.0$	$5.5 \pm 1.3$	t test, 0.00
<b>Prosječan bol (SV ± SD) **</b>	$5.6 \pm 1.0$	$3.9 \pm 1.0$	t test, 0.00
<b>Tok bola (%)</b> <b>uporan bol sa lakinim kolebanjima</b> <b>uporan bol sa snažnim napadima</b> <b>napadi snažnog bola, bez bola između napada</b> <b>napadi snažnog bola uz bol između napada</b>	71.9 15.6 6.2 6.2	84.4 6.2 0.0 0.4	$\chi^2$ , 0.28
<b>Širenje bola prisutno (%)*</b>	68.8	43.8	$\chi^2$ , 0.04
<b>Lokalizacija bola (%)</b> <b>stopala</b> <b>listovi</b> <b>šake **</b>	100.0 53.1 50.0	100.0 43.8 15.6	- $\chi^2$ , 0.45 $\chi^2$ , 0.00

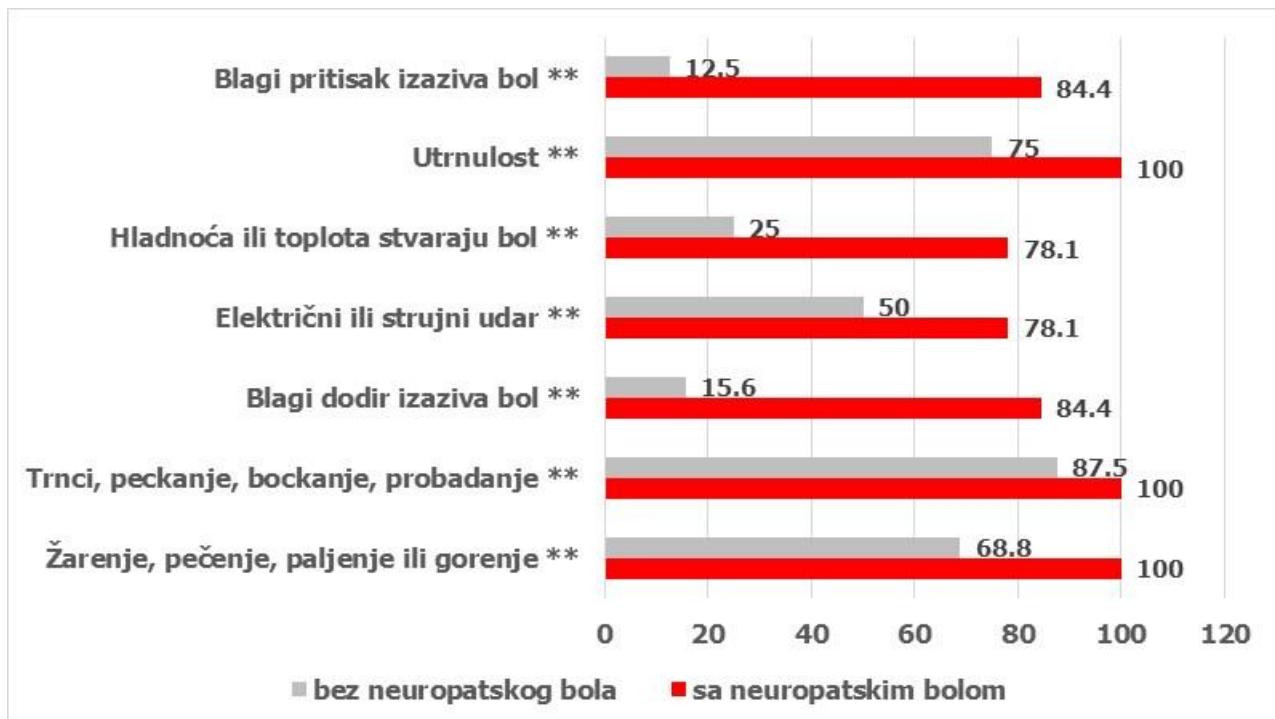
\* p<0.05, \*\* p<0.01

Trenutni i prosječan bol kod bolesnika sa neuropatskim bolom se mogu okarakterisati kao bol umjerene jačine, dok najjači doživljeni bol svakako ima intenzitet jakog bola. Uglavnom je u pitanju uporan bol sa blagim kolebanjima, a interesantno je da se napadi snažnog bola javljaju gotovo isključivo kod bolesnika sa neuropatskim bolom, mada i kod njih ne često. Širenje bola je prisutno kod dve trećine bolesnika, značajno češće nego u grupi bolesnika bez neuropatskog bola. Učestalost bola u stopalima i listovima je slična kod bolesnika sa i bez neuropatskog bola, ali ih jasno diferencira prisustvo bola u šakama koje je značajno češće kod bolesnika sa neuropatskim bolom.

#### **Učestalost različitih karakteristika neuropatskog bola registrovanih primjenom PD-Q, LANSS i DN4 upitnika kod bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom sa i bez neuropatskog bola**

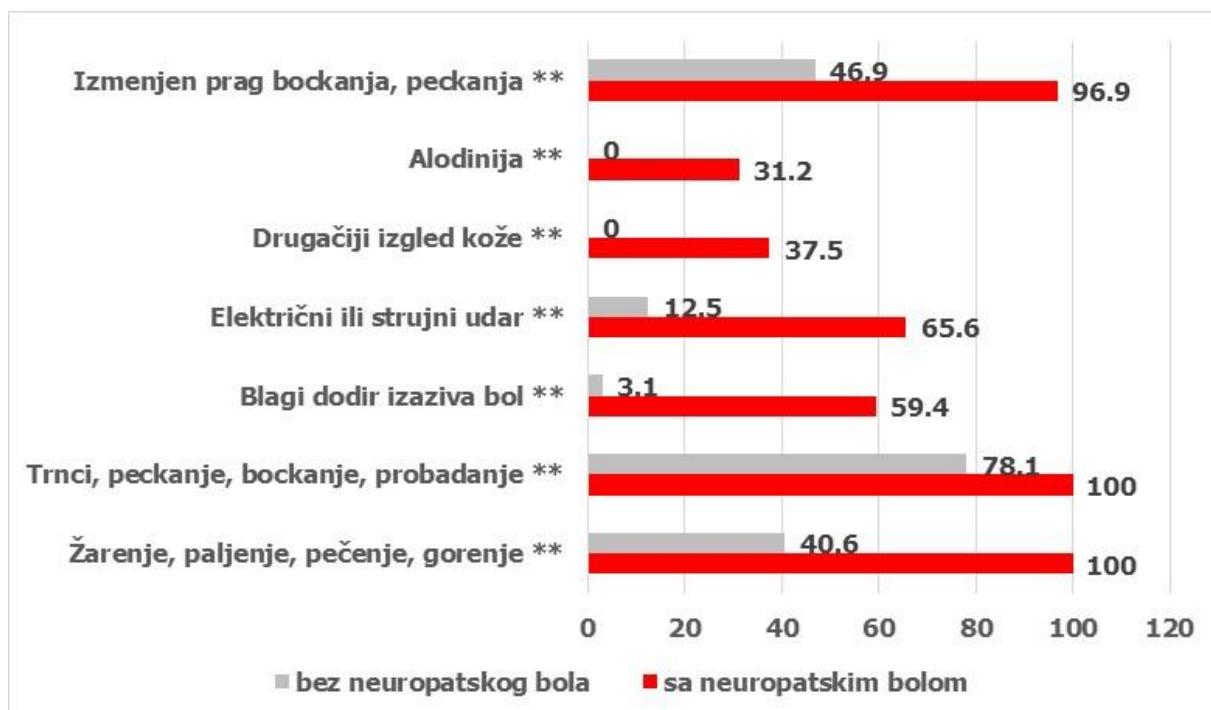
Pojedine karakteristike neuropatskog bola su zajedničke za sva tri upitnika korištena u cilju dijagnoze neuropatskog bola, ali među njima postoje i razlike tako da smo željeli ispitati

učestalost različitih karakteristika neuropatskog bola na navedenim upitnicima, a rezultati su prikazani na grafikonima br. 2,3 i 4.



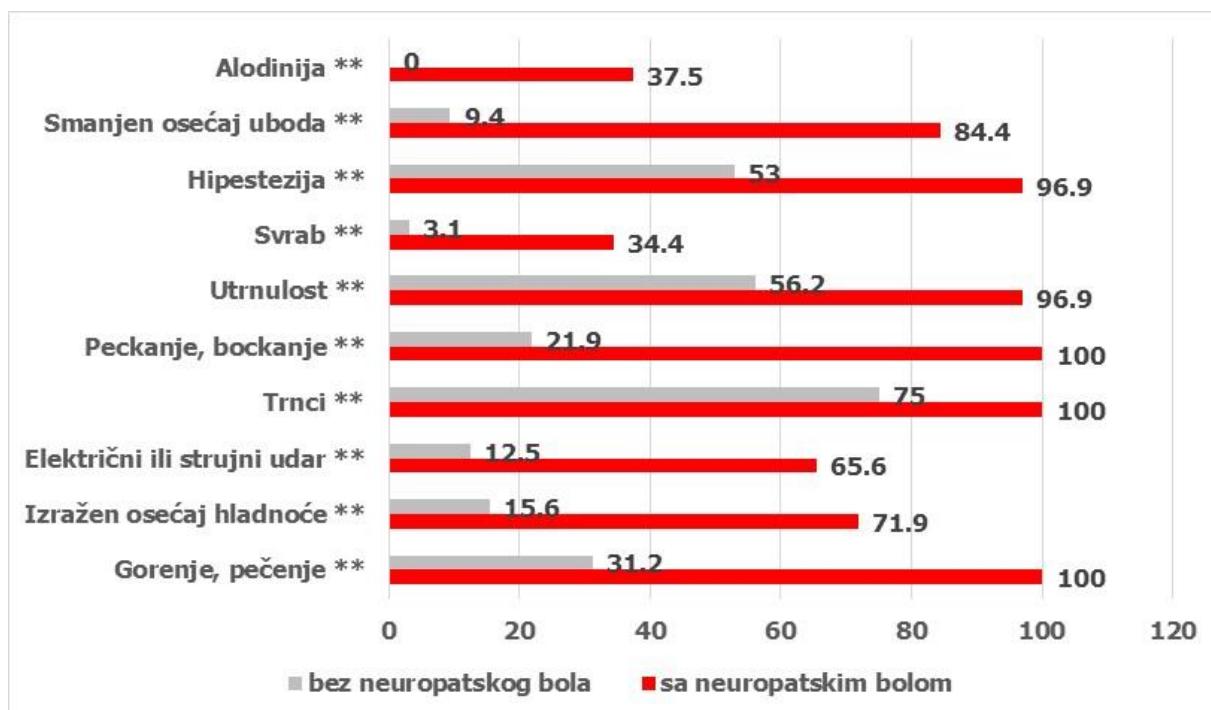
učestalost je prikazana u procentima;  $\chi^2$ , \*\*  $p < 0.01$

Grafikon br. 2. Učestalost različitih karakteristika neuropatskog bola ispitanih PD-Q upitnikom kod bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom sa i bez neuropatskog bola



učestalost je prikazana u procentima;  $\chi^2$ , \*\*  $p < 0.01$

Grafikon br. 3. Učestalost različitih karakteristika neuropatskog bola ispitanih LANNS upitnikom kod bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom sa i bez neuropatskog bola



učestalost je prikazana u procentima;  $\chi^2$ , \*\* p<0.01

Grafikon br. 4. Učestalost različitih karakteristika neuropatskog bola ispitanih DN4 upitnikom kod bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom sa i bez neuropatskog bola

Uočeno je da su sve karakteristične osobine neuropatskog bola bile značajno češće kod bolesnika sa neuropatskim bolom, a prisustvo alodinije je kod sva 3 upitnika najznačajnija karakteristika koja upućuje na neuropatski bol u dijabetičnoj polineuropatiji. Osim alodinije, kod DN4 upitnika je nađeno da je bitan i smanjen osjećaj uboda iglicom i da su trnci česti kod bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom i neuropatskim bolom, ali da se oni često javljaju kao izolovan simptom i kod bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom čiji ukupni skor ne upućuje na prisustvo neuropatskog bola.

#### **5.4 Procjena psihičkog statusa bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom sa i bez neuropatskog bola**

Procjena psihičkog statusa bolesnika je vršena pomoću Hamiltonove skale depresivnosti i Hamiltonove skale anksioznosti, a rezultati su predstavljeni na tabeli br. 9.

Tabela br. 9. Anksioznost i depresivnost kod bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom sa i bez neuropatskog bola

Skor	Pacijenti sa neuropatskim bolom	Pacijenti bez neuropatskog bola	Test, p
N			-
<b>HamD (SV ± SD) *</b>	8.5 ± 5.1	4.9 ± 3.4	U test, 0.01
<b>Procenat depresivnih pacijenata *</b>	37.5	15.6	$\chi^2$ , 0.04
<b>HamA (SV ± SD)</b>	11.4 ± 7.8	7.1 ± 5.8	U test, 0.08
<b>Procenat anksioznih pacijenata</b>	28.1	12.5	$\chi^2$ , 0.12

Bolesnici sa neuropatskim bolom su imali značajno veći skor na skali depresivnosti u odnosu na bolesnike bez neuropatskog bola, mada je vrijednost skora u grupi bolesnika sa neuropatskim bolom bila na granici depresivnosti (cut-off 8). Procenat depresivnih bolesnika u grupi bolesnika sa neuropatskim bolom je bio značajno veći u odnosu na grupu bolesnika bez neuropatskog bola (37,5% : 15,6%) i ova razlika je dostigla statističku značajnost.

Takođe, bolesnici sa neuropatskim bolom su imali veći skor na skali anksioznosti i veći procenat anksioznih bolesnika u odnosu na grupu bolesnika bez neuropatskog bola, ali ova učestalost nije bila statistički značajno različita.

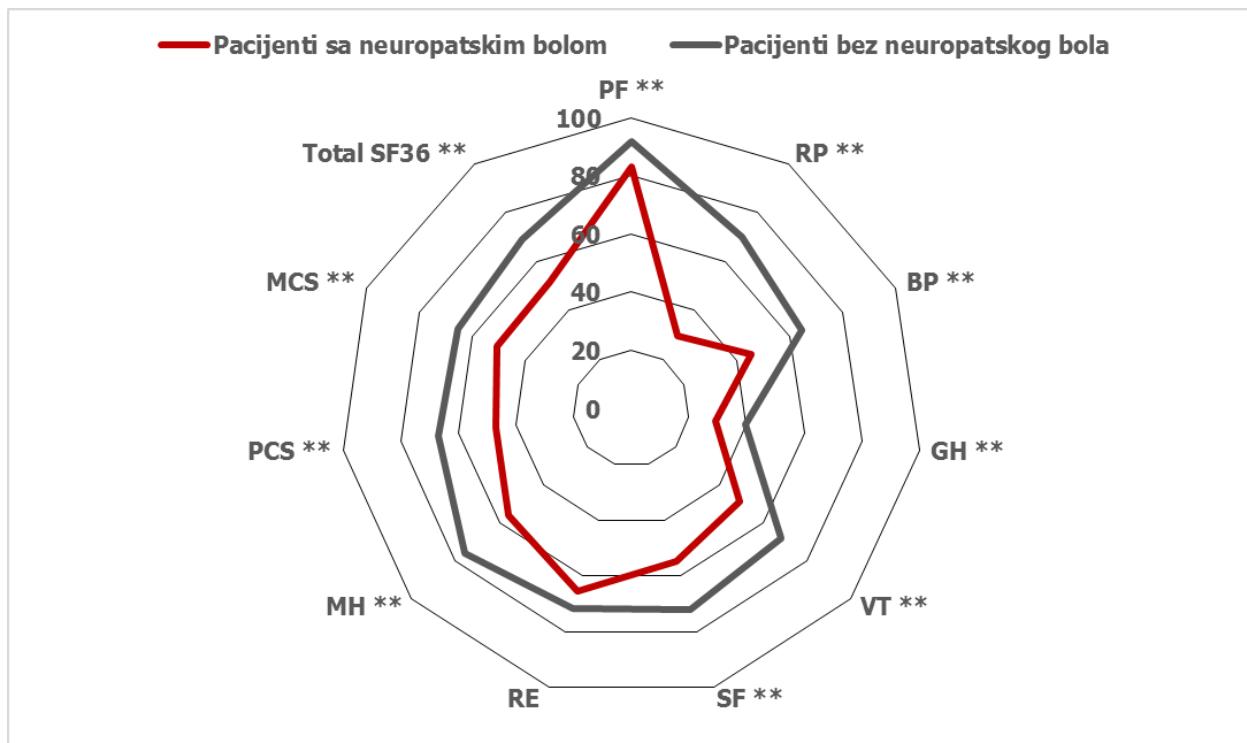
### 5.5 Procjena kvaliteta života bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom sa i bez neuropatskog bola

Procjena kvaliteta života bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom sa i bez neuropatskog bola je vršena pomoću Standardne zdravstvene ankete SF-36, a rezultati su predstavljeni na tabeli br. 10.

Tabela br. 10. Kvalitet života kod bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom sa i bez neuropatskog bola

Skor	Pacijenti sa neuropatskim bolom	Pacijenti bez neuropatskog bola	Test, p
N	32	32	-
<b>PF **</b>	$83.0 \pm 12.3$	$91.9 \pm 6.1$	t, 0.00
<b>RP **</b>	$29.7 \pm 37.8$	$70.3 \pm 40.4$	U, 0.00
<b>BP **</b>	$45.1 \pm 13.2$	$64.6 \pm 10.4$	t, 0.00
<b>GH **</b>	$29.3 \pm 9.1$	$39.8 \pm 10.2$	t, 0.00
<b>VT **</b>	$49.1 \pm 18.8$	$68.0 \pm 17.5$	U, 0.00
<b>SF **</b>	$54.7 \pm 6.7$	$71.9 \pm 14.9$	t, 0.00
<b>RE</b>	$65.6 \pm 48.3$	$71.8 \pm 43.3$	U, 0.60
<b>MH **</b>	$56.1 \pm 21.4$	$76.0 \pm 17.7$	U, 0.00
<b>PCS **</b>	$47.2 \pm 15.6$	$66.9 \pm 14.3$	t, 0.00
<b>MCS **</b>	$51.0 \pm 18.8$	$65.5 \pm 18.8$	U, 0.00
<b>Total SF36 **</b>	$51.6 \pm 17.5$	$69.3 \pm 17.3$	t, 0.00

Svi domeni kvaliteta života bili su lošiji kod bolesnika sa neuropatskim bolom, osim emocionalnog funkcionisanja (Role emotional – RE). U grupi bolesnika sa neuropatskim bolom najbolji skor je dobijen za domen fizičko funkcionisanje (Physical functioning – PF), a najlošiji za domene obavljanje dužnosti (Role physical RP) i opštег zdravlja (General health – GH), dok je u grupi bolesnika bez neuropatskog bola najbolji skor dobijen takođe za fizičko funkcionisanje, a najlošiji za opšte zdravlje (General health – GH)). Obavljanje dužnosti je u ovoj grupi bolesnika bilo dosta dobro očuvano. Navedeni rezultati su prikazani i na grafikonu br.5.



Grafikon br. 5. Kvalitet života kod bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom sa i bez neuropatskog bola

Na navedenom grafikonu se vizuelno lako uočava da su obavljanje dužnosti i opšte zdravlje domeni gdje je zabilježena najveća razlika između bolesnika sa bolnom polineuropatijom (unutrašnji krug) u odnosu na one sa polineuropatijom bez bola (spoljašnji krug), dok je fizičko funkcionisanje domen na kojem je dobijena najmanja razlika. Na osnovu ovoga se može zaključiti da bolni doživljaj kao osnovna razlika između dvije pomenute grupe bolesnika najmanje utiče na fizičko funkcionisanje, a najviše na osjećaj opšteg zdravlja i obavljanje dužnosti.

#### **Prediktori kvaliteta života bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom sa i bez neuropatskog bola**

S obzirom da smo zapazili da je kvalitet života značajno lošiji kod bolesnika sa bolnom dijabetičnom polineuropatijom, htjeli smo da provjerimo da li je neuropatski bol zaista prediktor lošijeg kvaliteta života ili je samo pridružena varijabla. Korišćena je multipla linearna regresiona analiza *stepwise metod*. U analizu su uključene sve varijable koje su se razlikovale između bolesnika sa bolnom i bezbolnom dijabetičnom polineuropatijom (prisustvo

neuropatskog bola, zanimanje, NIS-LL ukupni skor i Hamiltonova skala depresivnosti (HamD). Rezultati su prikazani na tabeli br. 11.

Tabela br. 11. Prisustvo neuropatskog bola kao prediktora lošijeg kvaliteta života (totalnog SF-36 skora) kod bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom

Variable	Beta	p
<b>Uključene</b>		
<b>neuropatski bol *</b>	-0.23	0.02
<b>HamD **</b>	-0.58	0.00
$R^2_{\text{prilagođen}}=0.48$		

Prisustvo neuropatskog bola je u grupi bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom bilo jasan prediktor lošijeg kvaliteta života, međutim, prisustvo depresivnosti se pokazalo kao još značajniji prediktor. Ove dvije varijable objašnjavaju čak 48% varijabilnosti totalnog SF-36 skora što je veoma značajan procenat. Ipak, drugih 52% varijabilnosti objašnjavaju neki drugi netestirani parametri. Bolesnici sa neuropatskim bolom su imali značajno težu formu dijabetične polineuropatije mjereno ukupnim skorom NIS-LL skale ( $p<0,01$ ) i češće su se bavili fizičkim poslom nego bolesnici bez neuropatskog bola ( $p<0,05$ ), ali ove dvije varijable nisu prediktori lošijeg kvaliteta života kod dijabetične polineuropatije.

## **5.6 Sociodemografske i kliničke karakteristika bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom sa i bez neuropatskog bola**

Navedene karakteristike su prikazane na tabelama br. 12 i br. 13.

Tabela br. 12. Sociodemografske i kliničke karakteristike bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom sa i bez neuropatskog bola

Karakteristika	Pacijenti sa neuropatskim bolom	Pacijenti bez neuropatskog bola	Test, p
<b>N</b>	32	32	-
<b>Pol (% muškaraca)</b>	53.1	56.2	$\chi^2$ , 0.80
<b>Starost (godine, SV ± SD)</b>	46.6 ± 8.5	47.2 ± 9.5	t test, 0.78
<b>Obrazovanje (%)</b>			
niže	18.8	18.8	
srednje	56.2	59.4	
visoko	25.0	21.9	$\chi^2$ , 0.95
<b>Zanimanje (%)</b>			
fizički posao	50.0	59.4	
intelektualni posao	50.0	40.6	$\chi^2$ , 0.45
<b>Radni odnos (%)</b>			
zaposlen	75.0	81.2	
nezaposlen	25.0	18.8	$\chi^2$ , 0.55
<b>Bračno stanje (%)</b>			
živi sa partnerom	81.2	81.2	
živi sam/-a	18.8	18.8	$\chi^2$ , 1.00

SV – srednja vrijednost, SD – standardna devijacija, \* p<0.05, \*\* p<0.01

Nisu zabilježene značajne razlike u sociodemografskim karakteristikama u grupi bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom sa i bez neuropatskog bola.

Tabela br. 13. Kliničke karakteristika bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom sa i bez neuropatskog bola

Karakteristika	Pacijenti sa neuropat-skim bolom	Pacijenti bez neuropat-skog bola	Test, p
N	32	32	-
<b>Početak lumbalnog bolnog sindroma (godine, SV ± SD)</b>	42.2 ± 8.2	43.0 ± 8.6	t test, 0.69
<b>Trajanje bolesti (godine, SV ± SD)</b>	4.4 ± 1.4	4.2 ± 2.0	U test, 0.43
<b>Lumbalni bolni sindrom (%)</b>			
unilateralan	78.1	78.1	
bilateralan	21.9	21.9	$\chi^2$ , 1.00
<b>Zahvaćenost korenova prema EMNG (%) *</b>			
nijedan	0.0	21.9	
L4	21.9	9.4	
L5	34.4	31.2	
S1	43.8	37.5	$\chi^2$ , 0.03
<b>Težina radikulopatije prema EMNG (%) **</b>			
odsutna	0.0	21.9	
blaga	9.4	62.5	
umjerena	56.2	15.6	
teška	34.4	0.0	$\chi^2$ , 0.00
<b>Zahvaćenost korjenova prema MR (%)</b>			
L3	21.9	12.5	
L4	34.4	34.4	
L5	43.8	53.1	$\chi^2$ , 0.58
<b>Lezija kičmenog stuba na MR (%) *</b>			
hernijacija diskusa	100.0	0.0	
degenerativne promene	0.0	100.0	Fisher, 0.00
<b>Pridružene bolesti (%)</b>			
prisutne	28.1	25.0	$\chi^2$ , 0.78

SV – srednja vrijednost, SD – standardna devijacija, \* p<0.05, \*\* p<0.01

Bolesnici sa neuropatskim bolom su prema EMNG nalazu uvijek imali zahvaćen bar jedan korijen. Zahvaćenost L4 korijena je u ovoj grupi bolesnika bila češća nego kod bolesnika bez neuropatskog bola, dok se učestalost zahvaćenosti L5 i S1 korjenova nije razlikovala između ove dvije grupe oboljelih. Takođe, bolesnici sa neuropatskim bolom su prema EMNG nalazu imali teži stepen oštećenja nervnog korijena. Svi bolesnici sa neuropatskim bolom su imali hernijaciju diskusa, dok su oni bez neuropatskog bola imali degenerativne promene – ovo je karakteristika koja pravi jasnu distinkciju.

## **5.7 Ispitivanje različitih karakteristika bola primjenom PD-Q, LANSS i DN4 upitnika kod bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom sa i bez neuropatskog bola**

### **Skorovi na upitnicima za neuropatski bol kod bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom sa i bez neuropatskog bola**

U grupi bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom sa i bez neuropatskog bola smo odredili skorove za sva tri korištena upitnika (PD-Q, LANSS I DN4), a rezultati su prikazani na tabeli br. 14.

Tabela br. 14. Skorovi na skalama za neuropatski bol kod bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom sa i bez neuropatskog bola

Karakteristika	Pacijenti sa neuropatskim bolom	Pacijenti bez neuropatskog bola	Test, p
N	32	32	-
<b>PDQ **</b>	$21.0 \pm 1.8$	$7.9 \pm 2.6$	t test, 0.00
<b>LANSS **</b>	$15.3 \pm 1.6$	$7.2 \pm 2.5$	U test, 0.00
<b>DN4 **</b>	$7.3 \pm 0.9$	$2.5 \pm 0.6$	t test, 0.00

\*\* p<0.01

Kao što je i očekivano, bolesnici sa neuropatskim bolom imaju značajno veći skor na sva tri korišćena upitnika u odnosu na bolesnike bez neuropatskog bola.

### **Jačina, tok, širenje i topografske karakteristike bola prema PD-Q upitniku kod**

### **bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom sa i bez neuropatskog bola**

PD-Q upitnik daje važne kliničke karakteristike bola (trenutni, prosječan i najjači bol), ali i vremenske i prostorne karakteristike bola (lokalizacija, tok i širenje bola), a rezultati su prikazani na tabeli br. 15.

Tabela br. 15. Jačina, tok, širenje i topografske karakteristike bola prema PD-Q skali kod bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom sa i bez neuropatskog bola

Pitanja PDQ upitnika	Pacijenti sa neuropat-skim bolom	Pacijenti bez neuropat-skog bola	Test, p
N	32	32	-
<b>Trenutni bol (SV ± SD) **</b>	4.5 ± 0.8	3.5 ± 1.0	t test, 0.00
<b>Najjači bol (SV ± SD) **</b>	7.2 ± 1.0	5.9 ± 1.2	t test, 0.00
<b>Prosječan bol (SV ± SD) **</b>	4.8 ± 0.7	3.9 ± 1.0	t test, 0.00
<b>Tok bola (%) **</b> uporan bol sa lakim kolebanjima uporan bol sa snažnim napadima napadi snažnog bola sa bolom između napada	21.9 15.6 62.5	62.5 31.2 6.2	$\chi^2$ , 0.00
<b>Procenat pacijenata sa širenjem bola (%) **</b>	100.0	46.9	Fisher, 0.00
<b>Lokalizacija bola (%) **</b> isključivo noge/noge kičma i noge/noge	71.8 28.1	6.2 93.8	Fisher, 0.00

\* p<0.05, \*\* p<0.01

Trenutni i prosječan bol se i u grupi bolesnika sa hroničnim bolom u leđima kod kojih postoji jasna neuropatska komponenta mogu okarakterisati kao bol umjerene jačine, dok je najjači bol imao intenzitet jakog bola, tj. na numeričkoj skali bola imao intenzitet preko 7 od 10.

Ono što je uočeno u grupi bolesnika sa neuropatskim bolom je da su uglavnom postojali napadi snažnog bola sa prisutnim blažim bolom između ovih epizoda, dok je u grupi bolesnika sa hroničnim bolom u leđima predominantno nociceptivnog karaktera najčešće bol bio konstantan, sa blagim kolebanjima.

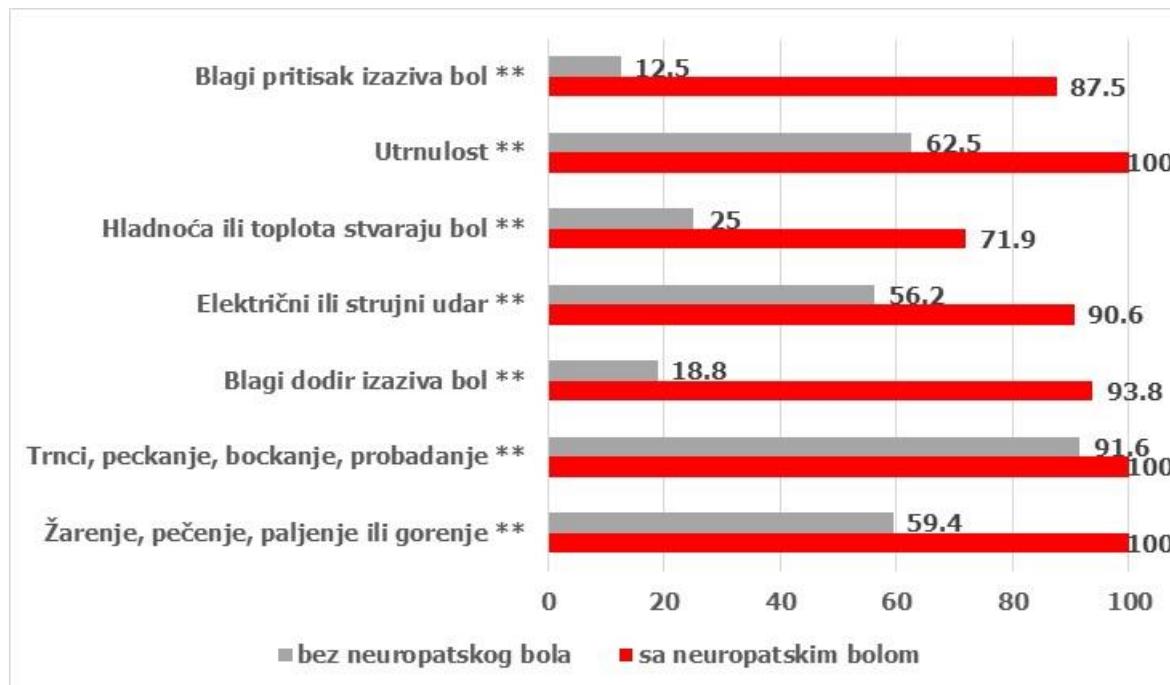
Širenje bola bilo je prisutno kod svih bolesnika sa neuropatskim bolom (100%) i bilo je značajno češće nego u grupi bolesnika bez neuropatskog bola (46,9%).

Takođe je zapaženo da je u grupi bolesnika sa lumbalnim bolom neuropatskih karakteristika češće bio prisutan bol isključivo u jednoj ili obe noge, dok je u grupi bolesnika sa predominantno nocicpetivnim lumbalnim bolom češće bio prisutan bol u leđima.

### **Učestalost različitih karakteristika neuropatskog bola registrovanih primjenom PD-Q, LANSS i DN4 upitnika kod bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom sa i bez neuropatskog bola**

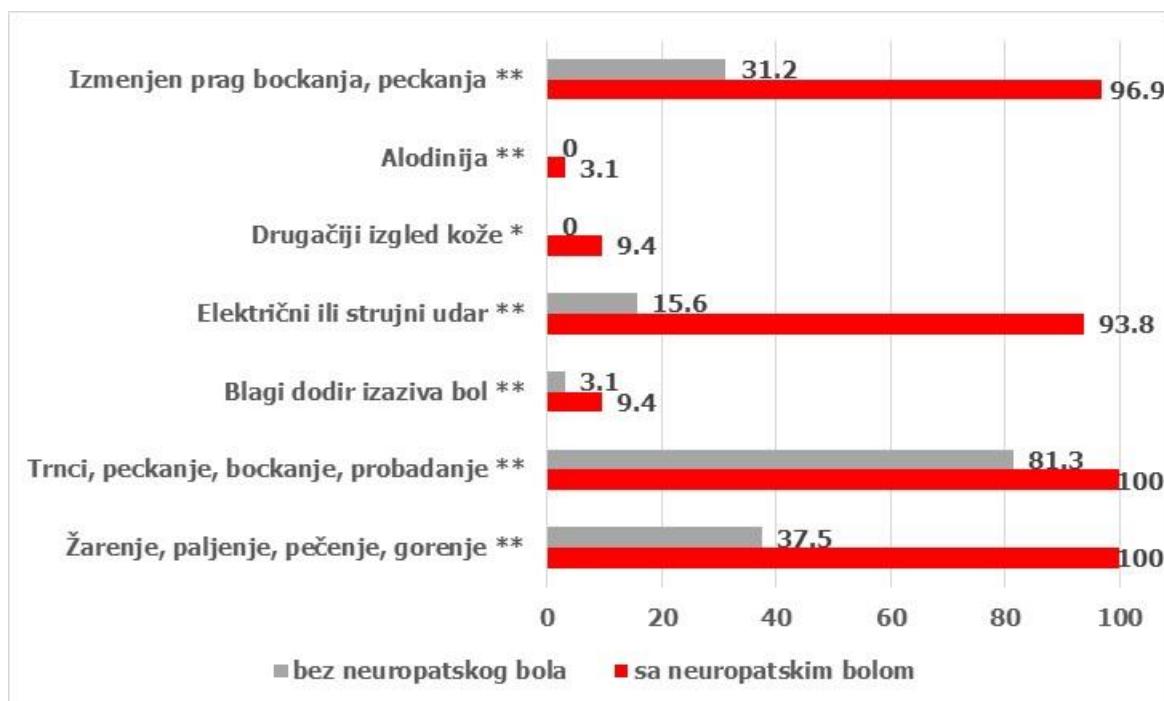
Postoje zajednička pitanja kojima se ispituje prisustvo identičnih karakteristika neuropatskog bola u sva tri upitnika korištena u našem radu, ali sa druge strane i sasvim

različita pitanja koja se odnose na ispitivanje specifičnih karakteristika neuropatskog bola, zbog čega smo primijenili sva tri upitnika, a sličnosti i razlike prikazani su na grafikonima br. 6,7 i 8.



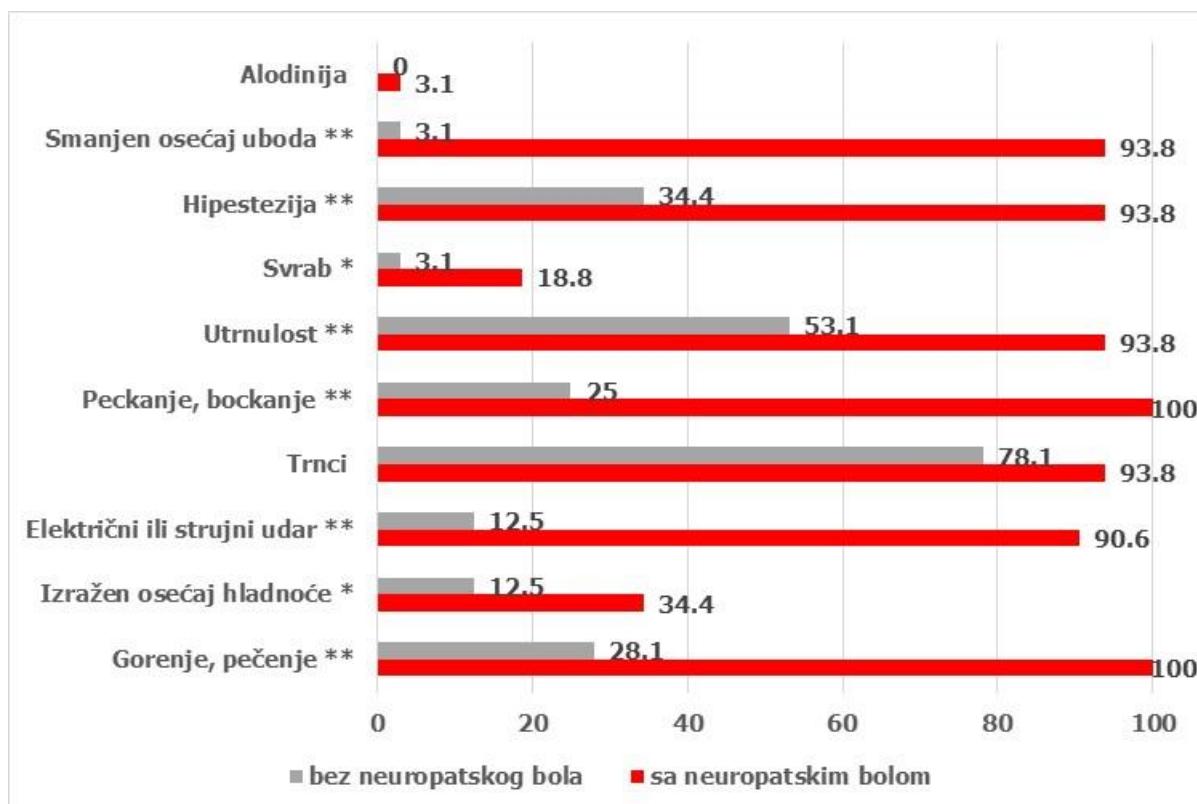
učestalost je prikazana u procentima;  $\chi^2$ , \*\*  $p < 0.01$

Grafikon br. 6. Učestalost različitih karakteristika neuropatskog bola prema PD-Q upitniku kod bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom sa i bez neuropatske komponente bola



učestalost je prikazana u procentima;  $\chi^2$ , \*\* p<0.01

Grafikon br. 7. Učestalost različitih karakteristika neuropatskog bola prema LANSS skali kod bolesnika sa hroničnom lumbalnim bolnim sindromom sa i bez neuropatske komponente bola



učestalost je prikazana u procentima;  $\chi^2$ , \*\*  $p < 0.01$

Grafikon br. 8. Učestalost različitih karakteristika neuropatskog bola prema DN4 upitniku kod bolesnika sa hroničnom lumbalnim bolnim sindromom sa i bez neuropatske komponente bola

Uočeno je da su sve pojedinačne karakteristike neuropatskog bola bile znatno češće u grupi bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolom sa neuropatskom komponentom. Kod PD-Q upitnika je prisustvo alodinije bilo najznačajnija diferencijalna karakteristika koja je upućivala na neuropatsku komponentu bola, kod LANSS upitnika je to bilo prisustvo bola poput električnog udara, a kod DN4 upitnika smanjen osjećaj uboda. Trnci su bili česti i kod bolesnika sa predominantno neuropatskim bolom i kod bolesnika sa lumbalnim bolom predominantno nocicpetivnog karaktera (PD-Q, DN4), a prisustvo alodinije i drugačiji izgled kože su vrlo rijetki kod bolesnika sa neuropatskim bolom, a potpuno odsutni kod bolesnika bez neuropatskog bola (LANSS).

## **5.8 Procjena psihičkog statusa bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom sa i bez neuropatskog bola**

Procjena prisustva depresije i anksioznosti je vršena pomoću Hamiltonove skale depresivnosti i Hamiltonove skale anksioznosti, a rezultati su predstavljeni na tabeli br. 16.

Tabela br. 16. Anksioznost i depresivnost kod bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom sa i bez neuropatske komponente bola

Skor	Pacijenti sa neuropatskim bolom	Pacijenti bez neuropatskog bola	Test, p
N			
<b>HamD (SV ± SD) *</b>	7.9 ± 5.2	5.6 ± 3.4	U test, 0.04
<b>Procenat depresivnih pacijenata</b>	34.4	21.9	$\chi^2$ , 0.27
<b>HamA (SV ± SD) *</b>	11.5 ± 8.3	7.7 ± 6.4	U test, 0.01
<b>Procenat anksioznih pacijenata</b>	31.2	18.8	$\chi^2$ , 0.25

Bolesnici sa hroničnim bolom u leđima sa neuropatskom komponentom su imali značajno veći skor na skali depresivnosti u odnosu na bolesnike bez neuropatskog bola. Procenat depresivnih bolesnika u grupi bolesnika sa neuropatskim bolom je bio veći u odnosu na grupu bolesnika bez neuropatskog bola, ali razlika nije dostigla statističku značajnost.

Bolesnici sa neuropatskom komponentom bola u hroničnom lmbalnom bolnom sindromu su imali značajno veći skor na skali anksioznosti u odnosu na bolesnike bez neuropatskog bola. Procenat anksioznih bolesnika u grupi bolesnika sa neuropatskom komponentom bola je bio veći u odnosu na grupu bolesnika bez neuropatskog bola, ali kao i u grupi depresivnih bolesnika ova razlika nije bila statistički značajna.

### **5.9 Procjena kvaliteta života bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom sa i bez neuropatskog bola**

Procjena kvaliteta života bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom sa i bez neuropatske komponente bola je vršena pomoću Standardne zdravstvene ankete SF-36, a rezultati su predstavljeni na tabeli br. 17.

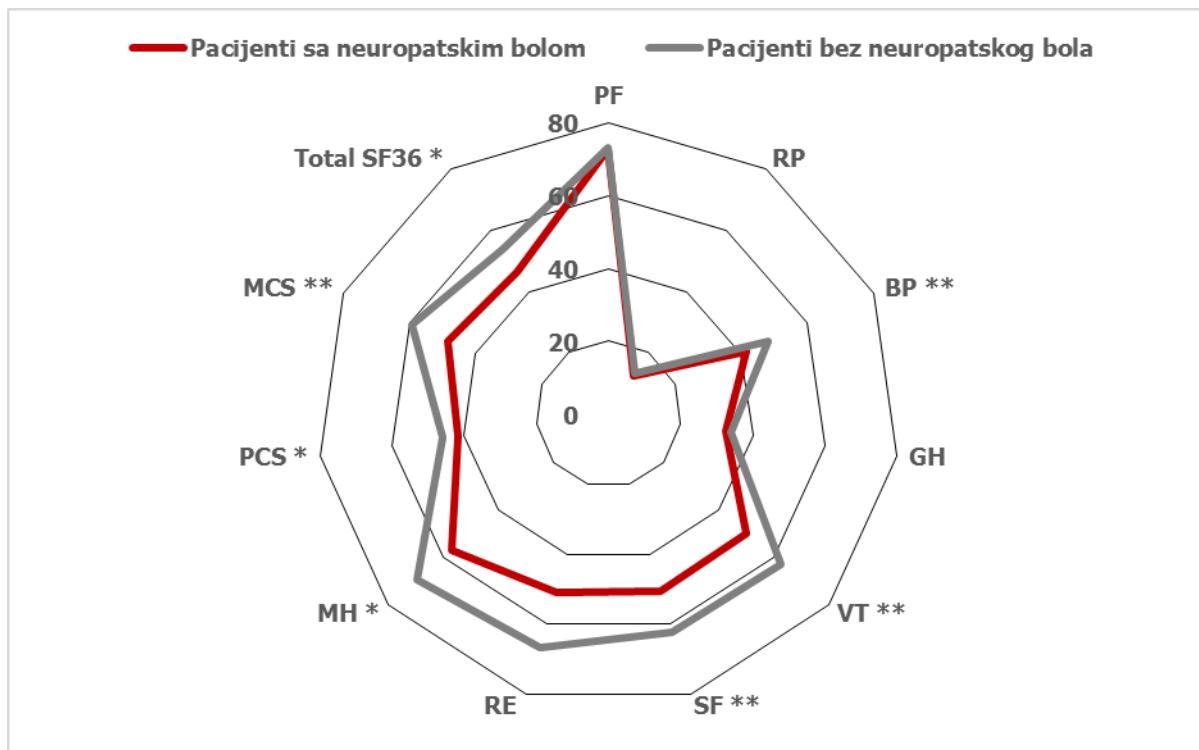
Tabela br. 17. Kvalitet života kod bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom sa i bez neuropatske komponente bola

Skor	Pacijenti sa neuropatskim bolom	Pacijenti bez neuropatskog bola	Test, p
<b>N</b>	32	32	-
<b>PF</b>	72.7 ± 9.8	73.1 ± 8.2	t, 0.84
<b>RP</b>	12.5 ± 19.1	13.3 ± 19.0	U, 0.83
<b>BP **</b>	41.7 ± 8.0	48.3 ± 6.9	t, 0.00
<b>GH</b>	32.7 ± 7.7	34.0 ± 10.0	t, 0.56
<b>VT **</b>	50.2 ± 15.4	62.7 ± 18.0	U, 0.00
<b>SF **</b>	50.6 ± 15.4	62.3 ± 11.6	t, 0.00
<b>RE</b>	51.0 ± 50.1	66.6 ± 44.8	U, 0.19
<b>MH *</b>	57.1 ± 22.5	69.5 ± 19.9	U, 0.02
<b>PCS *</b>	41.8 ± 8.7	46.1 ± 7.6	t, 0.04
<b>MCS **</b>	48.3 ± 20.1	59.1 ± 19.0	U, 0.00
<b>Total SF36 *</b>	46.1 ± 14.8	53.8 ± 13.3	t, 0.03

Kvalitet života za fizičke domene je bio sličan u obe grupe bolesnika, osim domena za tjelesni bol (Bodily pain – BP) koji je bio lošiji kod bolesnika sa neuropatskim bolom, a svi domeni vezani za mentalno zdravlje su bili lošiji kod bolesnika sa prisutnom neuropatskom komponentom bola, osim domena za emocionalno funkcionisanje (Role emotional – RE) koji se nije razlikovao.

**Razlika totalnog skora za ispitani kvalitet života je i u ovoj grupi bolesnika bila značajna, ali sa nivoom značajnosti od 0,05, dok je u druge bolesti - dijabetičnoj polineuropatiji i moždanom udaru značajnost bila veća (nivo 0,01).**

Posmatranjem pojedinačnih domena najbolji skor je u obe grupe ispitanika sa hroničnim bolom u leđima, i sa, i bez neuropatske komponente bola, dobijen za domen fizičkog funkcionisanja (Physical functioning – PF), a najlošiji skor za domen obavljanja dužnosti (Role physical – RP). Navedeni rezultati su prikazani i na grafikonu br. 9.



Grafikon br. 9. Kvalitet života kod bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom sa i bez neuropatskog bola

Na navedenom grafikonu se vizuelno lako uočava da je obavljanje dužnosti (Role physical – RP) najlošiji domen za obe grupe bolesnika sa hroničnim bolom u leđima, i za bolesnike sa neuropatskom komponentom bola (unutrašnji krug), i za bolesnike bez neuropatske komponente bola (spoljašnji krug), dok su fizičko funkcionisanje, mentalno zdravlje, emocionalno funkcionisanje, socijalno funkcionisanje i vitalnost bili najbolji domeni za obe grupe ispitanika. Na istom grafikonu se takođe lako uočava da je kvalitet života bio podjednako dobar za fizičko funkcionisanje (PF) ili podjednako loš za obavljanje dužnosti (RP) za obe grupe ispitanika, dok je razlika postojala za mentalni kompositni skor (MCS), mentalno zdravlje (MH), emocionalno i socijalno funkcionisanje (RE) i vitalnost (VT).

### **Prediktori kvaliteta života bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom sa i bez neuropatskog bola**

S obzirom da smo zapazili da je kvalitet života lošiji kod bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolom sa neuropatskom komponentom bola, htjeli smo da provjerimo da li je neuropatski bol zaista prediktor lošijeg kvaliteta života ili je samo pridružena varijabla. Korišćena je multipla linearna regresiona analiza *stepwise metod*. U analizu su uključene sve

varijable koje su se razlikovale kod bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom sa i bez neuropatske komponente bola (neuropatske karakteristike bola, zahvaćenost korijena na EMNG nalazu, težina oštećenja nervnog korijena prema EMNG nalazu, lezija kičmenog stuba prema NMR nalazu, Hamiltonova skala depresivnosti (HamD) i Hamiltonova skala anksioznosti (HamA). Rezultati su prikazani na tabeli br. 18.

Tabela br. 18. Prisustvo neuropatske komponente bola kao prediktor lošijeg kvaliteta života (totalnog SF-36 skora) kod bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom

Variable	Beta	p
<b>Uključene</b>		
<b>HamD **</b>	-0.81	0.00
<b>HamA **</b>	-0.39	0.00

U ispitanoj populaciji oboljelih sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom prisustvo neuropatskog bola se nije pokazalo kao prediktor lošijeg kvaliteta života, međutim prisustvo depresivnosti i anksioznosti jeste. Ove dvije varijable objašnjavaju čak 75% varijabilnosti totalnog SF-36 skora što je izuzetno visok procenat, dok samo 25% varijabilnosti objašnjavaju neki drugi netestirani parametri.

Kao prediktori lošijeg kvaliteta života se nisu pokazale preostale tri varijable koje su se razlikovale u grupi bolesnika sa neuropatskom komponentom bola i bez neuropatske komponente bola (koji korijen nerva je zahvaćen kod EMNG ispitivanja, stepen lezije korijena nerva kod EMNG ispitivanja i prisustvo promjena na lumbosakralnoj kičmi kod NMR pregleda). Bolesnici sa neuropatskom komponentom bola su imali češću zahvaćenost korijena L4, jači stepen lezije korijena nerva kod EMNG ispitivanja i izraženije promjene kod NMR pregleda lumbosakralne kičme (svi su imali hernijaciju diskusa za razliku od bolesnika bez neuropatske komponente bola koji su svi imali degenerativne promjene) u odnosu na bolesnika bez neuropatske komponente bola, ali ove tri varijable nisu prediktori lošijeg kvaliteta života kod dijabetične polineuropatije.

## **5.10 Sociodemografske i kliničke karakteristika bolesnika sa moždanim udarom sa i bez neuropatskog bola**

Sociodemografske i kliničke karakteristika bolesnika sa moždanim udarom sa i bez neuropatskog bola prikazane su na tabelama br. 19 i br. 20.

Tabela br. 19. Sociodemografske karakteristike bolesnika sa moždanim udarom sa i bez neuropatskog bola

Karakteristika	Pacijenti sa neuropatskim bolom	Pacijenti bez neuropatskog bola	Test, p
<b>N</b>	32	32	-
<b>Pol (% muškaraca)</b>	53.1	53.1	$\chi^2$ , 1.00
<b>Starost (SV ± SD)</b>	$62.2 \pm 8.1$	$65.4 \pm 5.4$	t test, 0.07
<b>Obrazovanje (%)</b>			
niže	40.6	31.2	
srednje	50.0	50.0	
visoko	9.4	18.8	$\chi^2$ , 0.50
<b>Zanimanje (%)</b>			
fizički posao	68.8	50.0	
intelektualni posao	31.2	50.0	$\chi^2$ , 0.13
<b>Radni odnos (%)</b>			
zaposlen	12.5	18.8	
nezaposlen	87.5	81.2	$\chi^2$ , 0.49
<b>Bračno stanje (%)</b>			
živi sa partnerom	81.2	84.4	
živi sam/-a	18.8	15.6	$\chi^2$ , 0.74

SV – srednja vrijednost, SD – standardna devijacija

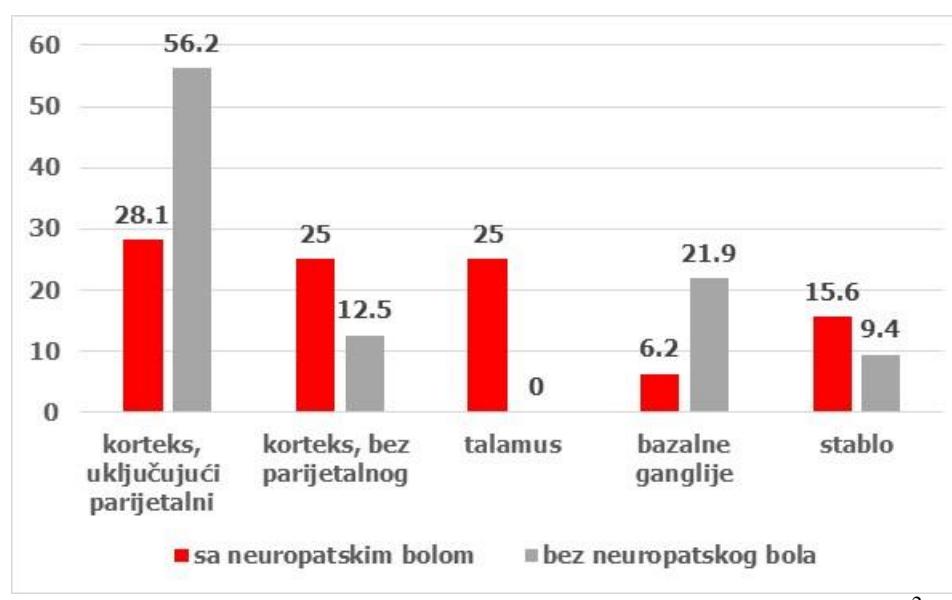
Nisu zabilježene značajne razlike u sociodemografskim karakteristikama u grupi bolesnika sa moždanim udarom sa i bez neuropatskog bola.

Tabela br. 20. Kliničke karakteristike bolesnika sa moždanim udarom sa i bez neuropatskog bola

Karakteristika	Pacijenti sa neuropat-skim bolom	Pacijenti bez neuropat-skog bola	Test, p
<b>N</b>	32	32	-
<b>Početak bolesti (SV ± SD)</b>	57.7 ± 8.2	61.0 ± 5.0	t test, 0.06
<b>Trajanje bolesti (SV ± SD)</b>	4.5 ± 2.9	4.4 ± 1.7	t test, 0.83
<b>Procenat pacijenata kod kojih se post CVI neuropatski bol razvio:</b>			
<b>odmah posle šloga</b>	43.8	-	
<b>u prvom mesecu</b>	15.6	-	
<b>u drugom i trećem mesecu</b>	40.6	-	
<b>Oxford stroke classification (%)</b>			
<b>TACS</b>	3.1	0.0	
<b>PACS</b>	71.9	62.5	
<b>POCS</b>	21.9	21.9	
<b>LACS</b>	3.1	15.6	$\chi^2$ , 0.28
<b>Regija (%) **</b>			
<b>korteks, uključujući parijetalni</b>	28.1	56.2	
<b>korteks, bez parijetalnog</b>	25.0	12.5	
<b>talamus</b>	25.0	0.0	
<b>bazalne ganglike</b>	6.2	21.9	
<b>moždano stablo</b>	15.6	9.4	$\chi^2$ , 0.00
<b>Lateralizacija (%)</b>			
<b>desno</b>	50.0	46.9	
<b>lijevo</b>	34.4	43.8	
<b>obostrano</b>	15.6	9.4	$\chi^2$ , 0.64
<b>Tip akutnog moždanog udara (%)</b>			
<b>ishemija</b>	78.1	84.4	
<b>hemoragija</b>	21.9	15.6	$\chi^2$ , 0.52
<b>Veličina moždanog udara (%)</b>			
<b>do 1cm</b>	9.4	12.5	
<b>1-3 cm</b>	50.0	56.2	
<b>više od 3 cm</b>	40.6	31.2	$\chi^2$ , 0.72
<b>NIHSS maksimalni (SV ± SD) **</b>	5.8 ± 1.6	4.3 ± 1.4	t test, 0.00
<b>NIHSS trenutni (SV ± SD)</b>	1.3 ± 0.5	1.2 ± 0.4	U test, 0.23
<b>Prisutne pridružene bolesti (%)</b>	88.4	81.2	$\chi^2$ , 0.74

Zapaženo je da su bolesnici kod kojih se nakon moždanog udara razvio neuropatski bol u momentu doživljenog moždanog udara bili nešto mlađi u odnosu na kontrolnu grupu bolesnika, ali ova razlika nije bila statistički značajna. Neuropatski bol se javljaо češće kod bolesnika sa moždanim udarom u regiji talamusa i moždanog stabla, a posebno kod bolesnika koji su imali moždani udar u regiji talamusa, gdje praktično nije bilo ni jednog bolesnika koji

naknadno nije razvio neuropatski bol, dok je nakon moždanog udara u bazalnim ganglijama neuropatski bol nastajao izuzetno rijetko. Takođe je zapaženo da je moždani udar koji je zahvatio parijetalni kortex bio rjeđe povezan sa neuropatskim bolom. Za razliku od ovih nalaza jasne povezanosti lokalizacije moždanog udara sa nastankom neuropatskog bola, strana moždanog udara, njegov tip (ishemijski ili hemoragijski moždani udar) i njegova veličina nisu bili povezani sa nastankom neuropatskog bola u periodu nakon moždanog udara. Ipak, uočeno je da bolesnici sa većim maksimalnim deficitom imaju više šanse da u periodu poslije moždanog udara razviju neuropatski bol. Lokalizacija moždanog udara kod bolesnika sa i bez neuropatskog bola je prikazana na grafikonu br. 10.



x-osa – lokalizacija šloga, y-osa – procenat bolesnika;  $\chi^2$ ,  $p=0.00$

Grafikon br. 10. Lokalizacija moždanog udara kod bolesnika sa i bez neuropatskog bola

### **5.11 Ispitivanje različitih karakteristika bola primjenom PD-Q, LANSS i DN4 upitnika kod bolesnika sa moždanim udarom sa i bez neuropatskog bola Skorovi na upitnicima za neuropatski bol kod bolesnika sa moždanim udarom sa i bez neuropatskog bola**

Tri korišćena upitnika (PD-Q, LANSS I DN4) su data i grupi bolesnika nakon moždanog udara i na osnovu njih su izdvojeni oni kod kojih je predominantno postojao bol neuropatskog karaktera od bolesnika sa bolom drugog porijekla (bol zbog spastičnosti, nociceptivni bol kod hroničnog artritisa usled smanjene pokretljivosti i dr). Dobijeni rezultati su prikazani na tabeli br. 21.

Tabela br. 21. Skorovi na skalama za neuropatski bol kod bolesnika sa moždanim udarom sa i bez bez neuropatskog bola

Karakteristika	Pacijenti sa neuropatskim bolom	Pacijenti bez neuropatskog bola	Test, p
N	32	32	-
<b>PDQ **</b>	$20.2 \pm 1.8$	$7.5 \pm 2.1$	t test, 0.00
<b>LANSS **</b>	$16.6 \pm 3.2$	$7.8 \pm 2.0$	t test, 0.00
<b>DN4 **</b>	$7.5 \pm 0.9$	$2.5 \pm 0.6$	t test, 0.00

\*\* p<0.01

Kao što je i očekivano, bolesnici sa neuropatskim bolom su imali značajno veći skor na sve tri korišćene skale u odnosu na bolesnike bez neuropatskog bola.

#### **Jačina, tok, širenje i topografske karakteristike bola prema PD-Q upitniku kod bolesnika sa moždanim udarom sa i bez neuropatskog bola**

PD-Q upitnik daje važne kliničke karakteristike bola (trenutni, prosječan i najjači bol), ali i vremenske i prostorne karakteristike bola (lokализacija, tok i širenje bola), a rezultati su prikazani na tabeli br. 22.

Tabela br. 22. Jačina, tok, širenje i topografske karakteristike bola prema PD-Q upitniku kod bolesnika sa moždanim udarom sa i bez neuropatskog bola

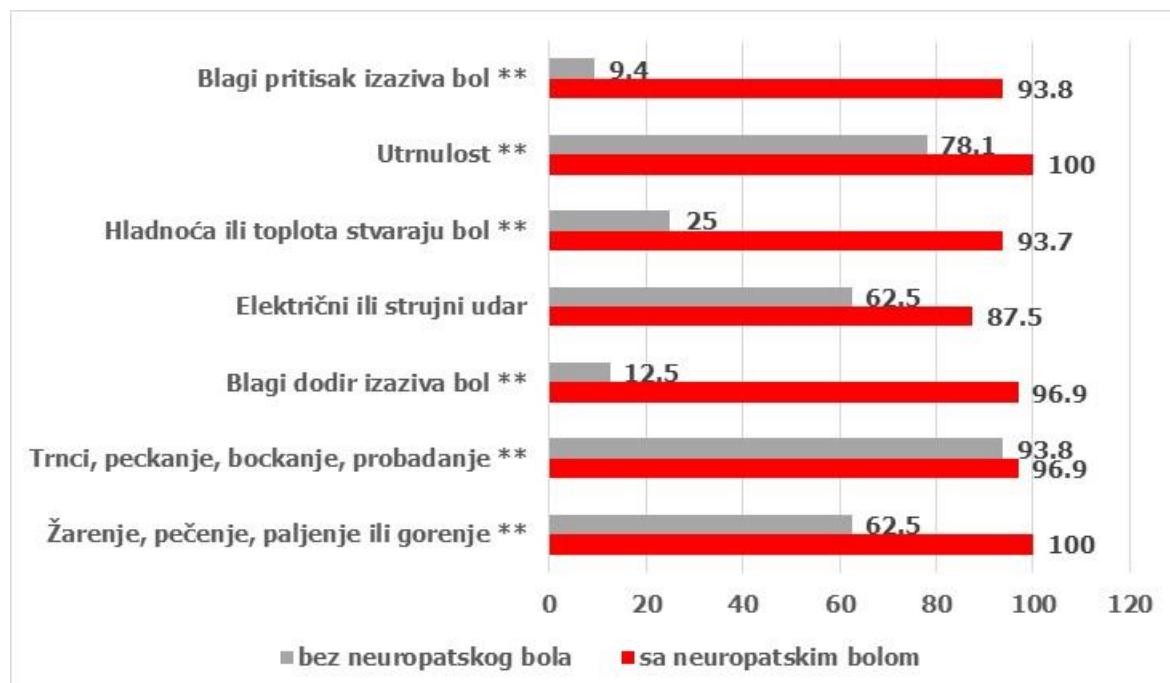
Pitanja PDQ upitnika	Pacijenti sa neuropatskim bolom	Pacijenti bez neuropatskog bola	Test, p
N	32	32	-
<b>Trenutni bol (SV ± SD) **</b>	$5.0 \pm 1.1$	$3.6 \pm 1.4$	U test, 0.00
<b>Najjači bol (SV ± SD) **</b>	$6.9 \pm 1.1$	$5.2 \pm 1.4$	t test, 0.00
<b>Prosječan bol (SV ± SD) **</b>	$5.0 \pm 1.1$	$4.0 \pm 1.3$	t test, 0.00
<b>Tok bola (%) uporan bol sa lakinim kolebanjima</b>	100.0	100.0	-
<b>Prisutno širenje bola (%)</b>	0.0	0.0	-
<b>Lokalizacija bola (%) **</b> <b>jedna polovina tijela</b>	90.6	37.4	
<b>ruka i/ili šaka</b>	9.4	21.9	
<b>glava</b>	0.0	9.4	
<b>kičma</b>	0.0	21.9	
<b>zglobovi (rame, koljeno, kuk, lakat)</b>	0.0	18.7	$\chi^2$ , 0.00

\* p<0.05, \*\* p<0.01

U grupi bolesnika sa neuropatskim bolom nakon moždanog udara trenutni i prosječan bol su bili umjerene jačine, dok je najjači bol bio umjerenog do jakog intenziteta. Svi bolesnici su imali uporan bol sa blagim kolebanjima, dok širenje bola nije zabilježeno ni kod jednog bolesnika. Bol koji zahvata jednu polovinu tijela bio je češće prisutan u grupi bolesnika sa neuropatskim bolom, dok su bolesnici bez neuropatskog bola češće imali glavobolju i bolove u zglobovima (prije svega ramenu) i kičmi.

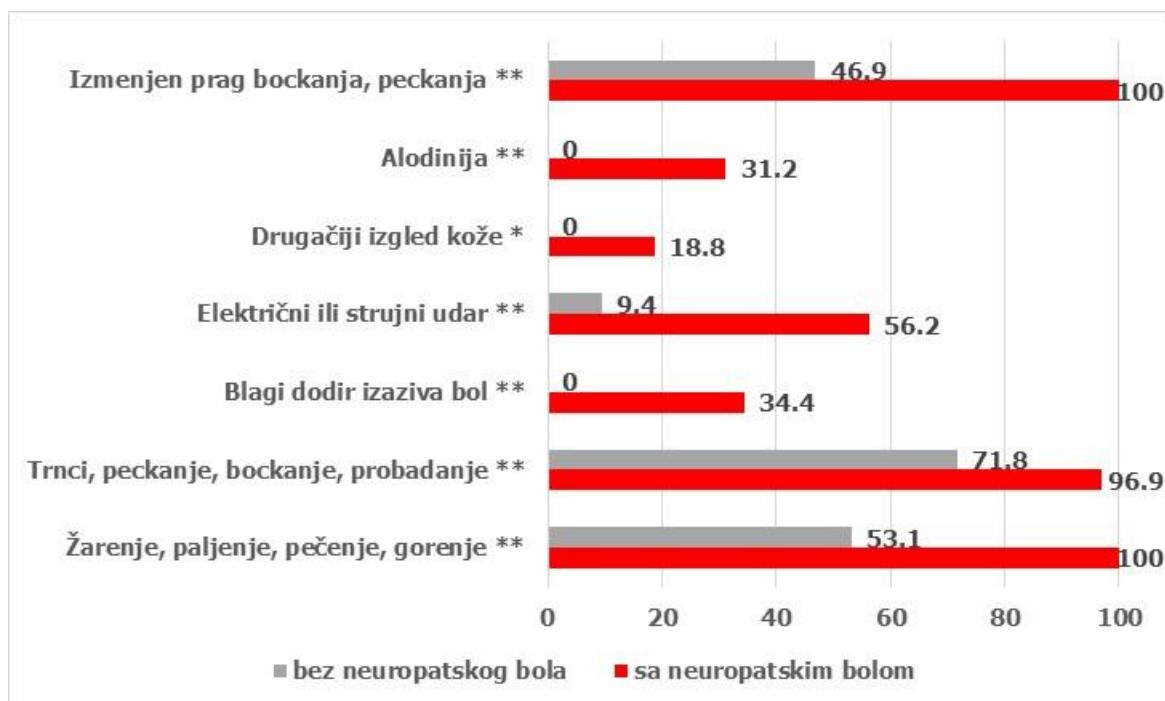
#### **Učestalost različitih karakteristika neuropatskog bola registrovanih primjenom PD-Q, LANSS i DN4 upitnika kod bolesnika sa moždanim udarom sa i bez neuropatskog bola**

Pojedine karakteristike neuropatskog bola su bile zajedničke za sva tri upitnika korištena u cilju dijagnoze neuropatskog bola, ali među njima su zapažene i značajne razlike. Pomenute slične i različite karakteristike neuropatskog bola dobijene navedenim upitnicima su prikazane na grafikonima br. 11,12 i 13.



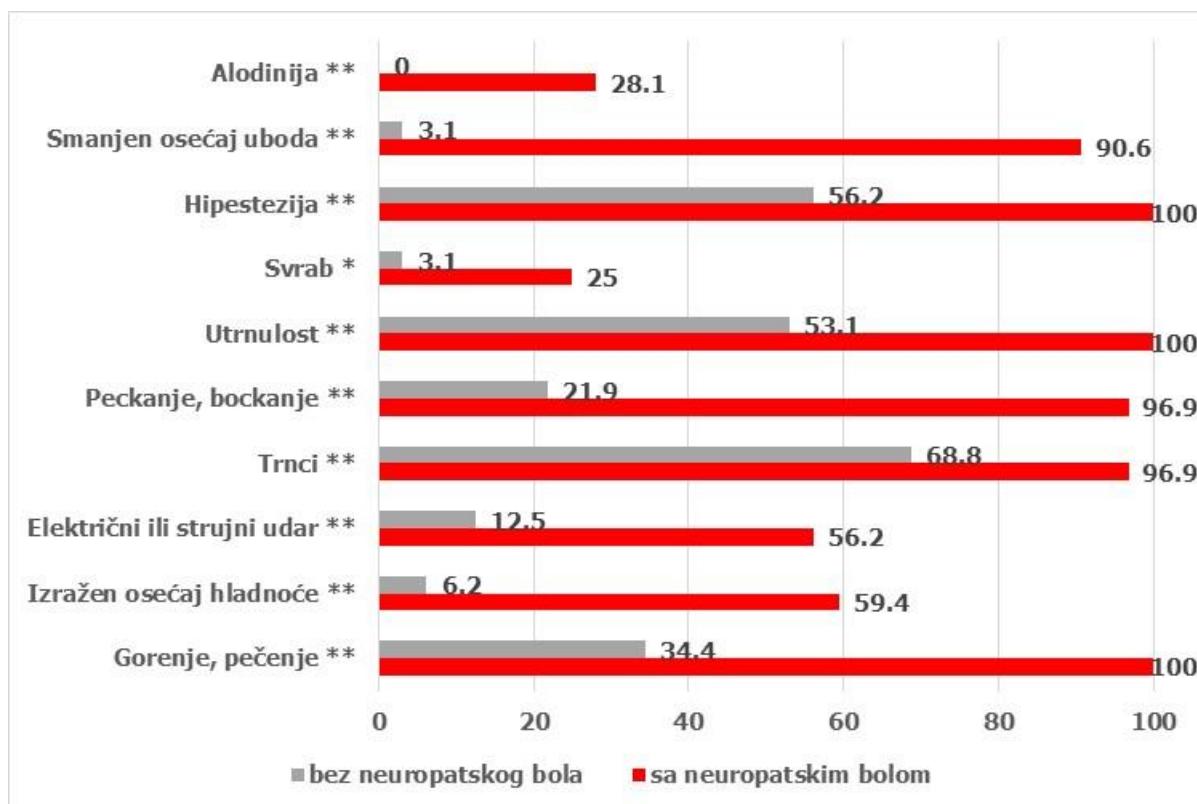
učestalost je prikazana u procentima;  $\chi^2$ , \*\*  $p < 0.01$

Grafikon br. 11. Učestalost različitih karakteristika neuropatskog bola prema PD-Q upitniku kod bolesnika sa moždanim udarom sa i bez neuropatskog bola



učestalost je prikazana u procentima;  $\chi^2$ , \* p<0.05, \*\* p<0.01

Grafikon br. 12. Učestalost različitih karakteristika neuropatskog bola dobijenih LANNS skalom kod bolesnika sa moždanim udarom sa i bez neuropatskog bola



učestalost je prikazana u procentima;  $\chi^2$ , \*  $p<0.05$ , \*\*  $p<0.01$

Grafikon br. 13. Učestalost različitih karakteristika neuropatskog bola dobijenih DN4 upitnikom kod bolesnika sa moždanim udarom sa i bez neuropatskog bola

Uočeno je da su sve pojedinačne karakteristike neuropatskog bola bile značajno češće kod bolesnika sa neuropatskim bolom, a kod sva 3 upitnika je najznačajnija diferencijalna karakteristika koja upućuje na neuropatski bol nakon moždanog udara bilo prisustvo alodinije, dok su sa druge strane trnci, peckanje, bockanje i probadanje bili prisutni i kod bolesnika bez neuropatskog bola što je nađeno i primjenom PD-Q i LANSS upitnika. Kod DN4 upitnika je nađeno da je diferencijalno dijagnostički bitan i smanjen osjećaj uboda, a kod ovog upitnika su razdvojeni trnci od peckanja i bockanja pa se vidi da su oni zapravo veoma česti kod bolesnika sa moždanim udarom bez obzira na prisustvo neuropatskog bola (kod PD-Q upitnika i LANSS upitnika trnci, peckanje, bockanje i probadanje se nalaze kao jedna stavka).

## 5.12 Procjena psihičkog statusa bolesnika sa moždanim udarom sa i bez neuropatskog bola

Procjena psihičkog statusa je vršena pomoću Hamiltonove skale depresivnosti i Hamiltonove skale anksioznosti, a rezultati su predstavljeni na tabeli br. 23.

Tabela br. 23. Anksioznost i depresivnost kod bolesnika sa moždanim udarom sa i bez neuropatskog bola

Skor	Pacijenti sa neuropatskim bolom	Pacijenti bez neuropatskog bola	Test, p
N			-
<b>HamD (SV ± SD) **</b>	12.2 ± 7.6	6.9 ± 5.4	U test, 0.00
<b>Procenat depresivnih pacijenata</b>	56.2	34.4	$\chi^2$ , 0.08
<b>HamA (SV ± SD) **</b>	16.3 ± 7.3	10.6 ± 7.6	U test, 0.00
<b>Procenat anksioznih pacijenata</b>	40.6	31.2	$\chi^2$ , 0.43

Bolesnici sa neuropatskim bolom su imali značajno veći skor na skali depresivnosti u odnosu na bolesnike bez neuropatskog bola. Procenat depresivnih bolesnika u grupi bolesnika sa neuropatskim bolom je bio veći u odnosu na grupu bolesnika bez neuropatskog bola, iako ova razlika nije dostigla statističku značajnost.

Zapaženo je da su bolesnici sa neuropatskim bolom imali i značajno veći skor na skali anksioznosti u odnosu na bolesnike bez neuropatskog bola. Takođe je i procenat anksioznih bolesnika u grupi bolesnika sa neuropatskim bolom bio veći u odnosu na grupu bolesnika bez neuropatskog bola, ali kao i u grupi depresivnih bolesnika ova razlika nije bila statistički značajna.

### 5.13 Procjena kvaliteta života bolesnika sa moždanim udarom sa i bez neuropatskog bola

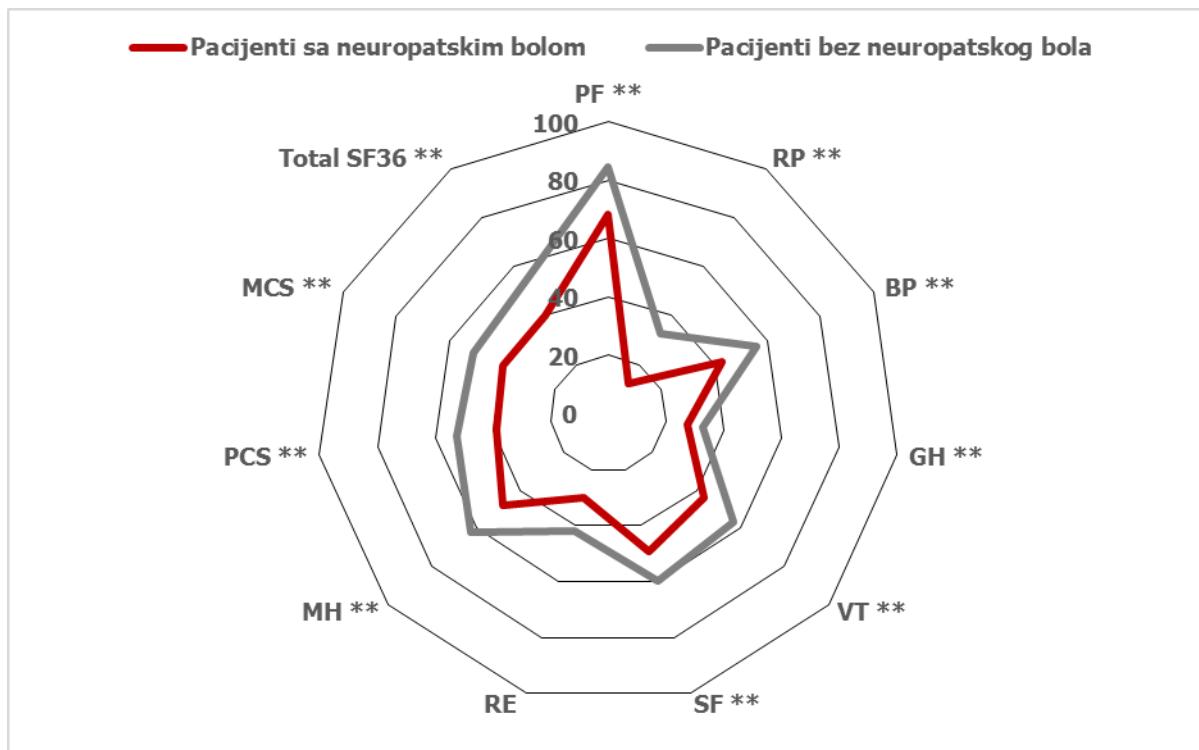
Procjena kvaliteta života bolesnika sa moždanim udarom sa i bez neuropatskog bola je vršena pomoću Standardne zdravstvene ankete SF-36, a rezultati su predstavljeni na tabeli br. 24.

Tabela br. 24. Kvalitet života kod bolesnika sa moždanim udarom sa i bez neuropatskog bola

Skor	Pacijenti sa neuropatskim bolom	Pacijenti bez neuropatskog bola	Test, p
<b>N</b>	32	32	-
<b>PF **</b>	$68.4 \pm 17.6$	$84.5 \pm 10.7$	t, 0.00
<b>RP</b>	$12.5 \pm 14.2$	$32.8 \pm 43.3$	U, 0.34
<b>BP **</b>	$42.9 \pm 13.2$	$55.9 \pm 13.3$	t, 0.00
<b>GH *</b>	$27.2 \pm 9.4$	$32.7 \pm 10.8$	t, 0.03
<b>VT *</b>	$43.6 \pm 20.2$	$56.6 \pm 21.2$	U, 0.01
<b>SF **</b>	$49.2 \pm 13.4$	$59.8 \pm 17.0$	t, 0.00
<b>RE</b>	$30.2 \pm 42.6$	$41.7 \pm 47.1$	U, 0.35
<b>MH **</b>	$47.8 \pm 21.8$	$62.2 \pm 22.4$	U, 0.00
<b>PCS **</b>	$38.9 \pm 10.9$	$52.5 \pm 16.3$	t, 0.00
<b>MCS *</b>	$39.6 \pm 19.0$	$50.6 \pm 22.4$	U, 0.02
<b>Total SF36 **</b>	$40.2 \pm 14.5$	$53.3 \pm 19.7$	U, 0.00

Svi pojedinačni domeni kvaliteta života bili su značajno lošiji kod bolesnika sa neuropatskim bolom, osim domena obavljanje dužnosti (Role physical – RP) i domena emocionalno funkcionisanje (Role emotional – RE) koji su takođe bili lošiji kod bolesnika sa neuropatskim bolom, ali ta razlika nije bila statistički značajna. Analazom kompozitnih skorova zdravlja dobijena je značajno lošija vrijednost oba skora kod bolesnika sa neuropatskim bolom, ali je ta razlika bila izraženija za kompozitni skor fizičkog zdravlja (Physical composite score – PCS) nego za kompozitni skor mentalnog zdravlja (Mental composite score – MCS).

U grupi bolesnika sa neuropatskim bolom najbolji skor je bio za domen fizičkog funkcionisanja (Physical functioning – PF), a najlošiji za domen obavljanja dužnosti (Role physical RP), dok je u grupi bolesnika bez neuropatskog bola najbolji skor dođen takođe za fizičko funkcionisanje, a najlošiji skor za domene opštег zdravlja (General health – GH) i obavljanja dužnosti (Role physical – RP). Navedeni rezultati su prikazani i na grafikonu br. 14.



Grafikon br. 14. Kvalitet života kod bolesnika sa moždanim udarom sa i bez neuropatskog bola

Na navedenom grafikonu se vizuelno jasno uočava da je za obe grupe bolesnika (i spoljašnji i unutrašnji krug) najbolji skor dobijen za domen fizičkog funkcionisanja (PF), a najlošiji skor za domen obavljanje dužnosti (RP).

#### **Prediktori kvaliteta života bolesnika sa moždanim udarom sa i bez neuropatskog bola**

S obzirom da smo zapazili da je kvalitet života lošiji kod bolesnika sa neuropatskim bolom, htjeli smo da provjerimo da li je neuropatski bol zaista prediktor lošijeg kvaliteta života ili je samo pridružena varijabla. Korišćena je multipla linearna regresiona analiza *stepwise metod*. U analizu su uključene sve varijable koje su se razlikovale kod bolesnika sa moždanim udarom sa i bez neuropatskog bola: prisustvo neuropatskog bola, lokalizacija moždanog udara, maksimalni NIHSS, prisustvo depresivnosti i anksioznosti (HamD i HamA). Rezultati su prikazani na tabeli br. 25.

Tabela br. 25. Prisustvo neuropatskog bola kao prediktor lošijeg kvaliteta života (totalnog SF-36 skora) kod bolesnika sa moždanim udarom

Varijable	Beta	p
<b>Uključene</b>		
<b>HamD **</b>	-0.61	0.00
<b>HamA **</b>	-0.50	0.00
$R^2_{\text{prilagođen}}=0.77$		

Navedena analiza je ukazala da u grupi bolesnika sa moždanim udarom prisustvo neuropatskog bola, suprotno očekivanom, nije prediktor lošijeg kvaliteta života, međutim, prisustvo depresivnosti i anksioznosti jeste. Ove dvije varijable objašnjavaju čak 77% varijabilnosti totalnog SF-36 skora što je izuzetno visok procenat, i što definitivno ukazuje na potrebu prepoznavanja i pravovremenog liječenja ovih komorbiditeta. Naime, prema dobijenim nalazima liječenje depresivnosti i anksoznosti bi trebalo da poboljša kvalitet života kod bolesnika poslije moždanog udara za čak 77%, dok svega 23% varijabilnosti objašnjavaju neki drugi netestirani parametri.

Kao prediktori lošijeg kvaliteta života nakon moždanog udara se nisu pokazale niti preostale dvije varijable koje su se razlikovale u grupi bolesnika sa neuropatskom komponentom bola i bez neuropatske komponente bola, a to su lokalizacija moždanog udara i jačina moždanog udara. Bolesnici sa neuropatskim bolom su imali značajno češće moždani udar u području moždanog stabla i talamusa, kao i značajno jači moždani udar mjereno NIHSS skalom u odnosu na bolesnike bez neuropatskog bola, ali navedene dvije varijable (lokalizacija i jačina moždanog udara) se nisu izdvojile kao prediktori lošijeg kvaliteta života nakon moždanog udara.

#### **5.14 Analiza sociodemografskih i kliničkih karakteristika bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom, hroničnim lumbalnim bolnim sindromom i moždanim udarom sa sigurnom dijagnozom hroničnog neuropatskog bola**

U cilju otkrivanja eventualnih specifičnih sociodemografskih i kliničkih karakteristika bolesnika sa neuropatskim bolom, u zavisnosti od njegove etiologije, u radu je izvršena i analiza sociodemografskih i kliničkih karakteristika bolesnika koji su imali neuropatski bol iz sve tri grupe oboljelih (dijabetična polineuropatija, moždani udar i hronični lumbalni bolni sindrom), a rezultati su prikazani na tabeli br. 26.

Tabela br. 26. Sociodemografske i kliničke karakteristika bolesnika sa neuropatskim bolom i dijabetičnom polineuropatijom, moždanim udarom i hroničnim lumbalnim bolnim sindromom

Karakteristika	Dijabetična polineuropatija (grupa 1)	Moždani udar (grupa 2)	Hronični lumbalni bolni sindrom (grupa 3)	test, p (značajna intergrupna razlika)
<b>N</b>	32	32	32	-
<b>Pol (% muškaraca)</b>	50.0	50.0	53.1	$\chi^2$ , 0.96
<b>Starost ** (godine, SV ± SD)</b>	60.0 ± 6.7	62.2 ± 8.1	46.6 ± 8.5	ANOVA, 0.00 (1-3, 2-3)
<b>Obrazovanje (%)</b>				$\chi^2$ , 0.19
niže	25.0	40.6	18.8	
srednje	62.5	50.0	56.2	
visoko	12.5	9.4	25.0	
<b>Zanimanje (%)</b>				$\chi^2$ , 0.26
fizički posao	65.6	68.8	50.0	
intelektualni posao	34.4	31.2	50.0	
<b>Radni odnos (%) **</b>				$\chi^2$ , 0.00
zaposlen	43.8	12.5	75.0	
nezaposlen	56.2	87.5	25.0	
<b>Bračno stanje (%)</b>				$\chi^2$ , 0.74
živi sa partnerom	87.5	81.2	81.2	
živi sam/-a	12.5	18.8	18.8	
<b>Početak bolesti ** (godine, SV ± SD)</b>	51.5 ± 7.9	57.7 ± 8.2	42.2 ± 8.2	ANOVA, 0.00 (1-2, 1-3, 2-3)
<b>Trajanje bolesti ** (godine, SV ± SD)</b>	8.4 ± 2.6	4.5 ± 2.9	4.4 ± 1.4	Kruskal-Willis, 0.00 (1-2, 1-3)

SV – srednja vrijednost, SD – standardna devijacija, \*\* p<0.01

Iz tabele se može uočiti da su bolesnici sa moždanim udarom bili češće nezaposleni, dok su bolesnici sa lumbalnim bolnim sindromom uglavnom bili zaposleni. Bolesnici sa dijabetičnom polineuropatijom su bili podjednako u radnom odnosu i van njega. Takođe se uočava da su bolesnici sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom bili značajno mlađi, kako na početku bolesti, tako i u trenutku ispitivanja. Značajno stariji su bili bolesnici sa dijabetičnom polineuropatijom, a najstariji su bili bolesnici sa moždanim udarom. Trajanje bolesti je bilo najduže kod bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom, dok su ostale dvije grupe imale slično trajanje.

**5.15 Analiza različitih karakteristika bola primjenom PD-Q, LANSS i DN4 upitnika kod bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom, hroničnim lumbalnim bolnim sindromom i moždanim udarom sa sigurnom dijagnozom hroničnog neuropatskog bola**

**Skorovi na upitnicima za neuropatski bol kod bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom, hroničnim lumbalnim sindromom i moždanim udarom**

U cilju otkrivanja eventualne specifične osjetljivosti pojedinih primijenjenih upitnika (PD-Q, LANSS i DN4) za otkrivanje neuropatske komponente bola kod pojedinih ispitivanih entiteta (dijabetična polineuropatija, moždani udar i hronični lumbalni bolni sindrom) načinjeno je i poređenje dobijenih vrijednosti za sva tri upitnika u ispitane tri grupe bolesnika, a rezultati su prikazani na tabeli br. 27.

Tabela br. 27. Skorovi na skalamama za neuropatski bol kod bolesnika sa neuropatskim bolom i dijabetičnom polineuropatijom, moždanim udarom i hroničnim lumbalnim bolnim sindromom

Karakteristika	Dijabetična polineuropatija (grupa 1)	Moždani udar (grupa 2)	Hronični lumbalni bolni sindrom (grupa 3)	p# (značajna intergrupna razlika)
N	32	32	32	-
PDQ *	21.9 ± 3.4	20.2 ± 1.8	21.0 ± 1.8	0.02 (1-2)
LANSS **	17.9 ± 3.6	16.6 ± 3.2	15.3 ± 1.6	0.00 (1-3)
DN4	7.8 ± 1.1	7.5 ± 0.9	7.3 ± 0.9	0.15

# ANOVA, \*\* p<0.01

Iz prikazane tabele se vidi da je PD-Q upitnik pokazao veći skor u grupi bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom nego u grupi bolesnika sa moždanim udarom, dok su vrijednosti u grupi bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom bile između vrijednosti za prethodne dvije dijagnoze.

Takođe, LANSS upitnik je pokazao značajno veći skor u grupi bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom nego kod bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom dok su se vrijednosti kod bolesnika sa moždanim udarom nalazile između ove dvije vrijednosti. Za razliku od prethodna dva upitnika DN4 upitnik je imao slične vrijednosti kod sve tri grupe bolesnika (nije bilo statistički značajne razlike).

## **Jačina, tok i širenje neuropatkog bola prema PD-Q upitniku kod bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom, hroničnim lumbalnim bolnim sindromom i moždanim udarom**

Primjenom PD-Q upitnika za procjenu prisustva i ispitivanje karakteristika neuropatskog bola kod sve tri ispitanе grupe bolesnika sa neuropatskim bolom (dijabetična polineuropatija, moždani udar i hronični lumbalni bolni sindrom) su analizirani jačina, tok i širenje neuropatkog bola, a rezultati su prikazani na tabeli br. 28.

Tabela br. 28. Jačina, tok i širenje neuropatkog bola prema PD-Q upitniku kod bolesnika sa dijabetičkom polineuropatijom, moždanim udarom i hroničnim lumbalnim bolnim sindromom

Pitanja PDQ upitnika	Dijabetična polineuropatija	Moždani udar	Hronični lumbalni bolni sindrom	test, p (značajna intergrupna razlika)
N	32	32	32	-
<b>Trenutni bol (SV ± SD) **</b>	5.2 ± 0.9	5.0 ± 1.1	4.5 ± 0.8	ANOVA, 0.00 (1-3)
<b>Najjači bol (SV ± SD)</b>	7.3 ± 1.0	6.9 ± 1.1	7.2 ± 1.0	ANOVA, 0.25
<b>Prosječan bol (SV ± SD) **</b>	5.6 ± 1.0	5.0 ± 1.1	4.8 ± 0.7	ANOVA, 0.00 (1-3)
<b>Tok bola (%) **</b> <b>uporan bol sa lakin kolebanjima</b> <b>uporan bol sa snažnim napadima</b> <b>napadi snažnog bola bez bola između napada</b> <b>napadi snažnog bola, uz bol između napada</b>	71.9 15.6 6.2 6.2	100.0 0.0 0.0 0.0	21.9 15.6 0.0 62.5	$\chi^2$ , 0.00
<b>Širenje bola (%) **</b> <b>prisutno</b>	68.8	0.0	100.0	$\chi^2$ , 0.00

\* p<0.05, \*\* p<0.01

Najjači bol je bio sličan u svim grupama, i odgovarao je bolu umjerenog do jakog intenziteta. Trenutni i prosječan bol su bili najblaži kod lumbalnog bolnog sindroma.

### **5.16 Procjena psihičkog statusa bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom, hroničnim lumbalnim bolnim sindromom i moždanim udarom sa sigurnom dijagnozom hroničnog neuropatskog bola**

Kod sve tri ispitanе grupe bolesnika sa neuropatskim bolom (dijabetična polineuropatija, moždani udar i hronični lumbalni bolni sindrom) smo procijenili psihički

status bolesnika pomoću Hamiltonove skale depresivnosti i Hamiltonove skale anksioznosti, a rezultati su prikazani na tabeli br. 29.

Tabela br. 29. Anksioznost i depresivnost kod bolesnika sa neuropatskim bolom i dijabetičnom polineuropatijom, moždanim udarom i hroničnim lumbalnim bolnim sindromom

<b>Skor</b>	<b>Dijabetična polineuropatija (grupa 1)</b>	<b>Moždani udar (grupa 2)</b>	<b>Hronični lumbalni bolni sindrom (grupa 3)</b>	<b>test, p (značajna intergrupna razlika)</b>
<b>N</b>	32	32	32	-
<b>HamD (SV ± SD) *</b>	8.5 ± 5.1	12.2 ± 7.6	7.9 ± 5.2	Kruskal-Wallis, 0.01 (1-2, 2-3)
<b>Depresivnost (%)</b>	37.5	56.2	34.4	$\chi^2$ , 0.16
<b>HamA (SV ± SD) *</b>	11.4 ± 7.8	16.3 ± 7.3	11.5 ± 8.3	Kruskal-Wallis, 0.01 (1-2, 2-3)
<b>Anksioznost (%)</b>	28.1	40.6	31.2	$\chi^2$ , 0.54

Iz tabele se jasno uočava da postoji značajna razlika između tri ispitane grupe bolesnika, pri čemu su depresivnost i anksioznost bili najizraženiji u grupi bolesnika sa moždanim udarom, a u grupi bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom i hroničnim lumbalnim bolnim sindromom dobijeni su slični rezultati.

### **5.17 Procjena kvaliteta života bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom, hroničnim lumbalnim bolnim sindromom i moždanim udarom sa sigurnom dijagnozom hroničnog neuropatskog bola**

Kod sve tri ispitane grupe bolesnika sa neuropatskim bolom (dijabetična polineuropatija, moždani udar i hronični lumbalni bolni sindrom) kvalitet života je procijenjen pomoću Standardne zdravstvene ankete SF-36, a rezultati su predstavljeni na tabeli br. 30.

Tabela br. 30. Kvalitet života kod bolesnika sa neuropatskim bolom i dijabetičnom polineuropatijom, moždanim udarom i hroničnim lumbalnim bolnim sindromom

<b>Skor</b>	<b>Dijabetična polineuropatija (grupa 1)</b>	<b>Moždani udar (grupa 2)</b>	<b>Hronični lumbalni bolni sindrom (grupa 3)</b>	<b>test, p (značajna intergrupna razlika)</b>
<b>N</b>	32	32	32	-
<b>PF **</b>	$83.0 \pm 12.3$	$68.4 \pm 17.6$	$72.7 \pm 9.8$	ANOVA, 0.00 (1-2, 1-3)
<b>RP *</b>	$29.7 \pm 37.8$	$12.5 \pm 14.2$	$12.5 \pm 19.1$	Kruskal-Wallis, 0.01 (1-2, 1-3)
<b>BP</b>	$45.1 \pm 13.2$	$42.9 \pm 13.2$	$41.7 \pm 8.0$	ANOVA, 0.50
<b>GH *</b>	$29.3 \pm 9.1$	$27.2 \pm 9.4$	$32.7 \pm 7.7$	ANOVA, 0.04 (2-3)
<b>VT</b>	$49.1 \pm 18.8$	$43.6 \pm 20.2$	$50.2 \pm 15.4$	Kruskal-Wallis, 0.50
<b>SF</b>	$54.7 \pm 16.7$	$49.2 \pm 13.4$	$50.6 \pm 15.4$	ANOVA, 0.33
<b>RE *</b>	$65.6 \pm 48.3$	$30.2 \pm 42.6$	$51.0 \pm 50.1$	ANOVA, 0.01 (1-2)
<b>MH</b>	$56.1 \pm 21.4$	$47.8 \pm 21.8$	$57.1 \pm 22.5$	Kruskal-Wallis, 0.18
<b>PCS *</b>	$47.2 \pm 15.6$	$38.9 \pm 10.9$	$41.8 \pm 8.7$	ANOVA, 0.02 (1-2)
<b>MCS</b>	$51.0 \pm 18.8$	$39.6 \pm 19.0$	$48.3 \pm 20.1$	Kruskal-Wallis, 0.05
<b>Total SF36 *</b>	$51.6 \pm 17.5$	$40.2 \pm 14.5$	$46.1 \pm 14.8$	ANOVA, 0.02 (1-2)

Kao što se može uočiti iz gore prikazane tabele, kvalitet života je bio najbolji u grupi bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom, potom u grupi bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom i najlošiji u grupi bolesnika sa moždanim udarom. Ipak, zabilježene razlike nisu bile podjednake u svim aspektima kvaliteta života. Od pojedinačnih domena, zabilježene su veće razlike u domenima za fizičke aspekte kvaliteta života (zabilježena je najveća razlika za domen fizičko funkcionisanje - PF, potom za domene obavljanje dužnosti - RP i opšte zdravlje - GH) nego za domene mentalno zdravlje (socijalno funkcionisanje – SF), dok su za domene tjelesni bol – BP, opšte zdravlje – GH i vitalnost –V dobijeni slični rezultati

#### **Prediktori kvaliteta života bolesnika sa neuropatskim bolom i dijabetičnom polineuropatijom, hroničnim lumbalnim bolnim sindromom i moždanim udarom**

S obzirom na činjenicu da je u našem radu zapaženo da je kvalitet života različit kod bolesnika sa neuropatskim bolom u čijoj osnovi leže različiti uzroci koji su do njega doveli

željeli smo da provjerimo da li je različita dijagnoza zaista prediktor lošijeg kvaliteta života ili je samo pridružena varijabla. Korišćena je multipla linearna regresiona analiza *stepwise metod*. U analizu su uključene varijable koje su se najznačajnije razlikovale kod bolesnika (starost, dijagnoza, trajanje bolesti, LANSS skor, HamD i HamA), a rezultati su prikazani na tabeli br. 31.

Tabela br. 31. Prediktori lošijeg kvaliteta života (totalnog SF-36 skora) kod bolesnika sa neuropatskim bolom

Variable	Beta	p
<b>Isključene</b>		
Starost		
LANSS skor		
<b>Uključene</b>		
<b>dijagnoza **</b>	-0.25	0.00
<b>trajanje *</b>	-0.15	0.01
<b>HamD **</b>	-0.44	0.00
<b>HamA **</b>	-0.39	0.00
$R^2_{\text{prilagođen}}=0.75$		

Navedena analiza je ukazala da je u našoj kohorti ispitanih bolesnika sa neuropatskim bolom zaista različita dijagnoza bila prediktor lošijeg kvaliteta života. Takođe je uočeno da su u ispitanih bolesnika na kvalitet života uticali duže trajanje bolesti, kao i prisustvo depresivnosti i anksioznosti. Urađena analiza je pokazala da četiri navedene varijable (dijagnoza bolesti, njeno trajanje, prisustvo depresivnosti i anksioznosti) objašnjavaju čak 75% varijabilnosti totalnog SF-36 skora što je izuzetno visok procenat, dok svega 25% preostale varijabilnosti može biti povezano sa nekim drugim netestiranim parametrima.

Za razliku od ovoga, godine života bolesnika u momentu ispitivanja, kao i sama težina bola mjerena LANSS skalom nisu se izdvojili kao značajni prediktori lošijeg kvaliteta života u ispitanih bolesnika.

### **5.18 Senzitivnost PD-Q, LANSS i DN4 upitnika u odnosu na klinički sigurnu dijagnozu neuropatskog bola (IASP kriterijumi) kod bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom, hroničnim lumbalnim bolnim sindromom i moždanim udarom**

U cilju ispitivanja senzitivnosti primjenjenih upitnika za dijagnostiku neuropatskog bola (PD-Q, LANSS i DN4), u radu su analizirane i vrijednosti postignute na ovim testovima

kod bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom, hroničnim lumbalnim bolnim sindromom i moždanim udarom koji su prema IASP kriterijumima imali sigurnu kliničku dijagnozu neuropatskog bola. Rezultati ove analize su prikazani na tabeli br. 32.

Tabela br. 32. Senzitivnost PD-Q, LANSS i DN4 upitnika u odnosu na kliničku dijagnozu prema IASP kriterijumima kod bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom, moždanim udarom i hroničnim lumbalnim bolnim sindromom

Upitnik	Dijabetična polineuropatija	Moždani udar	Hronični lumbalni bolni sindrom
<b>PDQ</b>	0.74	0.76	0.64
<b>LANSS</b>	0.86	0.87	0.76
<b>DN4</b>	0.93	0.91	0.82

Iz prikazane tabele su vidi da se DN4 upitnik pokazao kao najsenzitivniji upitnik za dijagnostiku neuropatskog bola kod sve tri grupe oboljelih, naročito kod dijabetične polineuropatije (senzitivnost 93%) i moždanog udara (91%), dok je kod hroničnog lumbalnog bolnog sindroma njegova senzitivnost bila nešto manja (82%) u odnosu na prve dvije navedene bolesti.

LANSS upitnik je takođe pokazao visoku senzitivnost kod dijabetične polineuropatije (senzitivnost 86%) i moždanog udara (87%), dok je kod hroničnog lumbalnog bolnog sindroma njegova senzitivnost bila znatno manja (76%) u odnosu na prve dvije navedene bolesti.

Najmanju senzitivnost je pokazao PD-Q upitnik, gdje je kod 26% bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom, kod 24% bolesnika sa moždanim udarom i kod 36% bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom, i pored prisutog neuropatskog bola nalaz bio negativan. Ovi bolesnici se mogu označiti kao lažno negativni, čime se u svakodnevnoj kliničkoj praksi izolovanom primenom ovog upitnika može propustiti prisustvo neuropatskog bola u značajnog procenta oboljelih i time propustiti i vrijeme za blagovremenu primjenu adekvatne terapije.

Neophodno je napomenuti da u našem radu nije ispitivana i specifičnost navedenih upitnika jer bi to značilo i analizu grupa bolesnika kod kojih nije prisutan neuropatski bol, što nije bio cilj ove disertacije.

## **6. DISKUSIJA:**

Kvalitet života je pokazatelj sveobuhvatnog zdravstvenog stanja koga saopštava sam bolesnik koristeći standardizovane upitnike, a njegova procjena je važna zbog činjenice da ciljevi terapijskih procedura u medicini ne podrazumijevaju samo otklanjanje ili ublažavanje simptoma bolesti, već i pomoći bolesniku da što optimalnije živi sa svojom bolešću. Procjena kvaliteta života je postala važna stepenica u mnogim istraživanjima, kao i u svakodnevnoj rutinskoj kliničkoj praksi, a potreba za ovakvom subjektivnom procjenom zdravlja od strane samog bolesnika je proistekla iz činjenice da se stavovi bolesnika i ljekara veoma često razlikuju. Naime, ljekari često daju prevelik značaj fizičkim aspektima bolesti (neurološki nalaz, laboratorijske analize, radiološki nalazi...) zanemarujući pri tome kako se njihovi bolesnici osjećaju, dok su za oboljele jednako važni i emocionalni poremećaji. Procjena zdravstvenog stanja bolesnika zasnovana samo na fizičkom nalazu gotovo uvijek potcjenjuje teškoće koje ovi bolesnici imaju u obavljanju svakodnevnih aktivnosti, zbog čega se u sagledavanju kompletног psihofizičkog stanja bolesnika, osim objektivnog neurološkog nalaza i nalaza dopunskih metoda ispitivanja, mora uzeti u obzir i subjektivna percepcija bolesti od strane samog oboljelog.

Sa druge strane, mjerjenje kvaliteta života zajedno sa drugim kliničkim pokazateljima omogućava i procjenu efikasnosti primijenjenih metoda liječenja. Danas je opšte prihvaćen stav da je cilj liječenja hroničnih bolesnika ne samo produženje njihovog životnog vijeka, već takođe, i isto toliko važno, i poboljšanje kvaliteta njihovog života. Među različitim upitnicima koji se koriste u cilju procjene kvaliteta života danas je u najširoj upotrebi Standardizovana zdravstvena anketa (SF-36), kao upitnik opшteg tipa, dok su kod nekih specifičnih bolesti razvijeni i posebni, tzv. upitnici specifični za bolest, kao na primjer Multiple Sclerosis Quality of Life-54 (MSQOL-54) upitnik za procenu kvaliteta života kod oboljelih od multiple skleroze.

Prevalencija neuropatskog bola ili bola koji je predominantno neuropatskog porijekla iznosi 7-8% što je manje u odnosu na nociceptivni bol, ali je ovaj bol mnogo teži i tvrdokorniji za liječenje od nociceptivnog bola. On je često neprepoznat ili neadekvatno liječen, što dovodi do pogoršanja kvaliteta života bolesnika i visokih troškova liječenja za samog bolesnika i za fondove osiguranja [4].

U odnosu na mjesto lezije neuropatski bol može biti periferni (lezija perifernog nerva, nervnog pleksusa, dorzalnog ganlija, korijena nerva) i centralni (lezija kičmene moždine ili mozga) pri čemu periferni neuropatski bol ima značajno veću prevalenciju u odnosu na

centralni neuropatski bol. Njegovi najčešći uzroci su dijabetična polineuropatija i hronični bol u donjem dijelu leđa, a najčešći uzrok centralnog neuropatskog bola je neuropatski bol nakon moždanog udara.

Neuropatski bol je znatno slabije proučen u odnosu na nociceptivni bol, ali je takođe slabije proučen i njegov uticaj na kvalitet života oboljelog. Do sada nema mnogo objavljenih radova u kojima je ciljano proučavan uticaj neuropatskog bola na kvalitet života oboljelih kod gore navedenih oboljenja, i pored toga što su ona najčešći uzroci neuropatskog bola u medicinskoj praksi. Upravo iz ovih razloga smo željeli da analiziramo bolesnike sa jasno prisutnim hroničnim neuropatskim bolom u sklopu dijabetične polineuropatije, hroničnog bola u donjem dijelu leđa i nakon moždanog udara i da ih kao reprezentativni uzorak oboljelih u našoj sredini poredimo sa nalazima i zapažanjima stranih autora.

U našem ispitivanju koje je rađeno kao studija presjeka ispitana su ukupno 192 bolesnika liječena tokom 2013., 2014. i 2015. godine u Neurološkoj klinici Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske u Banja Luci. U ispitivanje su uključene tri različite grupe sa po 32 bolesnika sa hroničnim neuropatskim bolom. U prvoj grupi su bili bolesnici sa hroničnim neuropatskim bolom i distalnom, simetričnom, senzorimotornom dijabetičnom polineuropatijom kao primjer perifernog neuropatskog bola (dijagnoza je postavljena na osnovu kriterijuma postavljenih od strane Dyck-a i autora po kojima je za sigurnu dijagnozu dijabetične polineuropatije neophodno prisustvo abnormalne nervne provodljivosti kod ENG pregleda, prisustvo simptoma i znakova senzorimotorne polineuropatije i odsustvo drugog značajnog oboljenja koje bi moglo objasniti uzrok polineuropatije). U drugoj grupi su bili bolesnici sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom sa neuropatskom komponentom čija dijagnoza je postavljena na osnovu anamneze, neurološkog pregleda, NMR L-S kičme i EMNG pregleda. U trećoj grupi su bili bolesnici sa hroničnim neuropatskim bolom nakon moždanog udara čija dijagnoza je postavljena na osnovu anamneze, neurološkog pregleda, CT ili NMR mozga, ali uz uslov da su imali dobar oporavak motoričkih i drugih funkcija (govor, kognitivne funkcije, sfinkteri...). U istraživanje su uključeni bolesnici kod kojih nije postojala značajna neurološka, psihijatrijska ili neka druga bolest koja bi mogla uticati na kvalitet života ispitanika, bolesnici koji nisu imali verifikovan kognitivni poremećaj, kao i bolesnici koji nisu uzimali alkohol ili bilo kakve psihotropne lijekove, što bi sve takođe moglo uticati na kvalitet života. Uz svaku od navedene tri grupe oboljelih bilo je izdvojeno i po 32 bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom, hroničnim lumbalnim bolnim sindromom i moždanim udarom koji su "mečovani" po godinama, polu, težini simptoma i trajanju bolesti, a kod kojih nije postojalo prisustvo neuropatskog bola tako da je ukupan broj bolesnika uključen u istraživanje

bio 192.

## **6.1 Kvalitet života bolesnika sa hroničnim neuropatskim bolom kod distalne, simetrične, senzorimotorne dijabetične polineuropatije kao najčešćeg uzroka neuropatskog bola**

Najčešći uzrok neuropatskog bola uopšte je bolna dijabetična polineuropatija (DPN) koja se javlja kao komplikacija dijabetes melitusa. Prevalencija dijabetes melitusa u opštoj populaciji iznosi oko 8,3% i poslednje dvije decenije je u stalnom porastu, tako da je u 2013. godini u svijetu zabilježeno 382 miliona oboljelih, i ovaj broj i dalje ima tendenciju porasta, i po svim procjenama 2035. godine on bi trebalo da iznosi oko 592 miliona oboljelih [5]. S obzirom da je poznata činjenica da tokom trajanja bolesti čak 50-60% bolesnika razvije dijabetičnu neuropatiju, a jedna četvrtina bolnu dijabetičnu neuropatiju jasno je da je ova neuropatija izuzetno česta i samim tim da je ona najmasovniji predstavnik neropatskog bola.

Dijabetična polineuropatija je jedna od najčešćih i najvažnijih komplikacija dijabetesa koja može značajno uticati na kvalitet života oboljelog. Ovaj oblik polineuropatije je najčešći oblik polineuropatije u industrijski razvijenim zemljama i predstavlja više od 80% svih polineuropatija, a njena učestalost raste sa dužinom trajanja i sa slabijom kontrolom dijabetesa. Značaj ove komplikacije dijabetesa je u tome što njeni simptomi i znaci mogu biti jako neugodni za bolesnika, mogu značajno da smanje kvalitet života oboljelog, mogu dovesti i do težeg invaliditeta, što sve zajedno predstavlja veliki medicinski i socioekonomski problem [125].

Osim što može dovesti do značajnog smanjenja kvaliteta života oboljelog, naročito njegove fizičke funkcije, DPN dovodi i do povećanja materijalnih troškova samog bolesnika i troškova fondova osiguranja, a prisustvo i težina neuropatskog bola kod ove polineuropatije je povezano sa većim stepenom oštećenja velikog broja domena na SF-36 skali kvaliteta života [126].

Prva studija čiji je primarni cilj bio proučavanje uticaja dijabetične polineuropatije na kvalitet života je objavljena 2000-te godine, da bi kasnije bilo objavljeno dosta radova u kojima je proučavan kvalitet života oboljelih od dijabetesa, ali su bolesnici osim polineuropatije imali i druge mikrovaskularne i makrovaskularne komplikacije dijabetesa, a kako je malo objavljenih radova u kojima je ciljano proučavan uticaj dijabetične polineuropatije na kvalitet života oboljelih, ali uz uslov da oboljeli nisu imali značajnijih drugih komplikacija dijabetesa niti drugih oboljenja koji bi mogli uticati na kvalitet života [127]. U cjelini, dijabetična polineuropatija smanjuje kvalitet života oboljelih. Niži skorovi kvaliteta života su nađeni ne

samo kod klinički manifestne dijabetične polineuropatije već i kod subkliničkih oblika ove bolesti koji se dijagnostikuju samo patološkim nalazom na EMNG pregledu. Jedna studija koja se bavila kvalitetom života oboljelih od dijabetične polineuropatije sa i bez bola našla je značajno niži kvalitet života bolesnika sa bolnom dijabetičnom polineuropatijom u odnosu na bolesnike bez prisustva neuropatskog bola [107,108].

Osim što dovodi do smanjenja kvaliteta života oboljelih, DPN ima i veliki socioekonomski značaj jer povećava ukupne troškove liječenja, a imajući u vidu da je prevalencija dijabetesa 8,3% i da 50-60% oboljelih od dijabetesa razvije neuropatiju kao komplikaciju bolesti jasno je da se radi o ogromnom broju oboljelih što dovodi do značajnih materijalnih troškova za fondove osiguranja u svakoj državi. U jednom istraživanju u SAD je nađeno da 2/3 radno aktivnih bolesnika koji imaju bolnu dijabetičnu polineuropatiju češće odsustvuje sa posla i ima smanjenu radnu sposobnost usled prisustva neuropatskog bola, ali je samo 1/5 navedenih bolesnika bila zadovoljna sa ordiniranim lijekovima za liječenje bola [109].

Sa druge strane je važno napomenuti da je DPN najvažniji faktor rizika i za razvoj dijabetičnog stopala i odgovorna je za čak 50-75% svih netraumatskih amputacija stopala što sa svoje strane značajno narušava kvalitet života oboljelog i jako povećava troškove njegovog liječenja. Značajno je napomenuti da se do 75% navedenih amputacija moglo spriječiti boljim liječenjem dijabetesa i njegovih komplikacija [59].

Sa druge strane, o kvalitetu života kod dijabetične polineuropatije kod ljudi koji žive u različitim područjima svijeta nema mnogo podataka. Od strane Papathanasioua i saradnika je ispitivan kvalitet života kod 404 ispitanika sa dijabetičnom polineuropatijom u urbanoj i ruralnoj sredini u Grčkoj i nađeno je da su niži skorovi kaliteta života kod ispitanika u urbanoj sredini što je objašnjeno znatno većim stresom u urbanoj nego u ruralnoj sredini [128].

U našem ispitivanju koje je rađeno kao studija presjeka od 01.12.2013.-01.12.2015. god. ispitana su ukupno 32 bolesnika sa hroničnim neuropatskim bolom i dijabetičnom polineuropatijom, a od toga je bilo 16 muškaraca (50%) i 16 žena (50%). Uz navedenu grupu bolesnika ispitana je i kontrolna grupa od 32 bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom, ali bez prisustva neuropatskog bola pri čemu je postojala podjednaka zastupljenost oba pola kao u ispitanoj grupi bolesnika (16 muškaraca i 16 žena). U grupi bolesnika sa neuropatskim bolom svi bolesnici su imali kliničku dijagnozu definitivnog neuropatskog bola koja je potvrđena pozitivnim skorovima za neuropatski bol kod sva tri primijenjena upitnika za dijagnostiku neuropatskog bola (PD-Q, LANSS i DN4 upitnik), a u kontrolnoj grupi bolesnici nisu imali kliničku dijagnozu neuropatskog bola i imali su negativne skorove za neuropatski bol kod sva tri primijenjena upitnika za dijagnostiku neuropatskog bola.

Od ispitanih **sociodemografskih i kliničkih parametara** statistički najznačajnija razlika je zabilježena za težinu dijabetične polineuropatije, pri čemu su bolesnici sa neuropatskim bolom imali značajno težu formu dijabetične polineuropatije mjereno NIS-LL skalom ( $p<0,01$ ). Značajna razlika između ove dvije grupe oboljelih je nađena i između njihovih zanimanja, pri čemu su se bolesnici sa neuropatskim bolom češće bavili fizičkim poslom nego bolesnici bez neuropatskog bola, ali je stepen značajnosti bio manji ( $p<0,05$ ) u poređenju sa razlikom dobijenom analizom težine polineuropatije. Ostali sociodemografski i klinički parametri: starost, obrazovanje (niže, srednje, visoko), radni odnos (zaposlen, nezaposlen), bračno stanje (živi sa partnerom, živi sam), početak dijabetične polineuropatije, trajanje dijabetične polineuropatije, tip dijabetesa (svi ispitanici su imali tip 2 dijabetesa), terapija dijabetesa (per os, insulin, kombinovana), tip polineuropatije prema vrsti zahvaćenih nerava (senzorna ili motorna), tip polineuropatije prema vrsti patoloških promjena (aksonalna, aksonalno-demijelinizaciona, demijelinizaciona), kao i prisustvo pridružene bolesti se nisu razlikovali između bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom bez neuropatskog bola i onih koji su ovaj bol imali.

Ispitivanjem ukupnih skorova kod sva tri primjenjena upitnika (PD-Q, LANSS i DN4) za dijagnozu neuropatskog bola su dobijene statistički značajno veće vrijednosti skora na sva tri korišćena upitnika u grupi oboljelih sa dijabetičnom polineuropatijom i neuropatskim bolom, što je svakako bio i očekivan nalaz ( $p<0,01$ ).

### **Učestalost različitih karakteristika neuropatskog bola kod primjene PD-Q, LANSS i DN4 upitnika kod bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom sa i bez neuropatskog bola**

S obzirom da je cilj našeg rada bio da ispita uticaj neuropatskog bola kod bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom i da uporedi kvalitet života ovih bolesnika sa kvalitetom života bolesnika koji imaju dijabetičnu polineuropatiju, ali bez prisustva neuropatskog bola, u radu je primarni cilj bio da se jasno razdvoje ove dvije grupe oboljelih. U tu svrhu su za procjenu prisustva neuropatskog bola korišćena tri upitnika i samo bolesnici koji su na sva tri upitnika ispunjavali jasne kriterijume za prisustvo neuropatskog bola bili su uvršćeni u dalju analizu. Pored toga je cilj bio da se stekne i bolji uvid u pojedine karakteristike neuropatskog bola kod dijabetične polineuropatije pa je primjena tri različita upitnika otvorila mogućnost i za takvu analizu. Pojedine karakteristike neuropatskog bola bile su zajedničke za sva tri upitnika, ali među upitnicima je postojala i značajna razlika, tako da je primjena tri različita upitnika omogućila uvid u prisustvo različitih karakteristika neuropatskog bola kod pojedinih bolesnika.

Kod sva tri upitnika je najznačajnija karakteristika koja upućuje na neuropatski bol u dijabetičnoj polineuropatiji prisustvo alodinije, a kod DN4 upitnika je osim alodinije nađeno da je bitan i smanjen osjećaj uboda iglicom. Kod DN4 upitnika je utvrđeno da su trnci česti kod bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom i neuropatskim bolom, ali se oni često javljaju kao izolovan simptom i kod bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom čiji ukupni skor ne upućuje na prisustvo neuropatskog bola. Kod ovog upitnika su trnci razdvojeni kao posebna stavka (pitanje) od stavke u kojoj u kojoj se istovremeno nalaze trnce, peckanje, bockanje i probadanje kod PD-Q i LANSS upitnika što upućuje na značaj upitnika koji imaju jednostavne stavke (pitanja) u odnosu na upitnike koji imaju stavke koje istovremeno imaju više ponuđenih karakteristika bola u istoj stavci. Kao primjer se može navesti stavka br. 2 kod PD-Q upitnika i stavka br. 1 kod LANSS upitnika koje su identične i glase: „Da li u označenoj oblasti imate bilo koji od navedenih osjećaja: trnce, peckanje, bockanje ili probadanje?“ gdje se bolesniku nude odgovori tipa „DA“ ili „NE“ (nisu ponuđeni odgovori prisutna jedna, dvije, tri ili sve navedene karakteristike bola). Prilikom popunjavanja upitnika se kod bolesnika može javiti dilema kako da odgovori ukoliko ima samo jednu, dvije ili tri navedene karakteristike bola (u otklanjanju navedene dileme kod popunjavanja upitnika će mu pomoći ljekar), ali, ukoliko je odgovor „DA“ prilikom interpretacije rezultata upitnika ne znamo koja od ove 4 karakteristike bola je najčešća i najvažnija. Primjenom PD-Q i LANSS upitnika smo utvrdili da se trnci, peckanje, bockanje i probadanje često javljaju kod bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom i neuropatskim bolom, ali i izolovano kod bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom čiji ukupni skor ne upućuje na prisustvo neuropatskog bola. Međutim, navedeni simptomi (senzacije) se kod ova dva upitnika nalaze u jednoj zajedničkoj stavci pa nije moguće procijenti značaj pojedinačnih simptoma iz ove zajedničke stavke.

Naše rezultate nismo mogli porebiti sa rezultatima drugih autora jer u literaturi nema objavljenih radova u kojima su istovremeno ispitivane različite karakteristike neuropatskog bola istovremenom primjenom navedenih upitnika (PD-Q, LANSS i DN4) kod bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom. Do sada je objavljeno svega nekoliko radova u kojima je sprovedeno slično ispitivanje, ali je analiza obuhvatala raznorodne pacijente sa različitom etiologijom neuropatskog bola [129].

### **Procjena psihičkog statusa bolesnika sa DPN**

U cilju procjene efekata bolesti na psihički status bolesnika svi bolesnici su testirani na prisustvo depresivnosti i anksioznosti primjenom Hamiltonovih skala. Bolesnici sa neuropatskim bolom su imali značajno veći skor na skali depresivnosti u odnosu na bolesnike

bez neuropatskog bola, mada je vrijednost skora u grupi bolesnika sa neuropatskim bolom bila malo iznad granice za prisustvo depresivnosti (dobijena je vrijednost skora od 8,5, a donja granica tj. cut-off vrijednost za prisustvo depresivnosti je 8). Grupa bolesnika sa neuropatskim bolom je imala značajno veći procenat depresivnih bolesnika (37,5%) u odnosu na kontrolnu grupu bolesnika bez neuropatskog bola (15,6%).

Bolesnici sa neuropatskim bolom su imali veći skor na skali anksioznosti u odnosu na bolesnike bez neuropatskog bola, ali za razliku od depresivnosti, to nije bilo statistički značajno. Vrijednost skora za anksioznost je u grupi bolesnika sa neuropaskim bolom iznosila 11,4 (donja granica tj. cut-off vrijednost za prisustvo anksioznosti je 18) i bila je ispod vrijednosti za prisustvo značajnije anksioznosti. Procenat anksioznih bolesnika u grupi bolesnika sa neuropatskim bolom je kao i za prisustvo depresivnosti bio veći u odnosu na grupu bolesnika bez neuropatskog bola, ali za razliku od depresivnosti, to nije bilo statistički značajno.

Istraživanje koje je bilo dizajnirano slično našem istraživanju su sproveli Aslam i saradnici 2014. godine. Oni su u svom radu ispitivali ukupno 50 bolesnika koji su bili podijeljeni u dvije grupe. U prvoj grupi je bilo 25 bolesnika sa bolnom DPN, a u drugoj grupi 25 bolesnika sa DM koji nisu imali neuropatski bol. Kao sredstvo mjerjenja kvaliteta života je u ovoj studiji takođe korištena SF-36 skala (kao i u našem radu), u cilju procjene psihičkog statusa korištena je The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS skala), a obe grupe su bile slične po godinama i polu ispitanika.

Bolesnici sa bolnom DPN su, kao i u našem radu, imali lošiji rezultat skora za depresivnost na HADS skali i veći procenat depresivnih bolesnika u odnosu na kontrolnu grupu, ali za razliku od našeg rada to nije bilo statistički značajno. U navedenom radu je od 25 ispitanih bolesnika sa bolnom DPN 15 bolesnika (60%) imalo prisutnu depresivnost, a u kontrolnoj grupi bolesnika sa DM bez neuropatskog bola 11 bolesnika (44%) je imalo prisutnu depresivnost.

Bolesnici sa bolnom DPN su, kao i u našem radu, imali lošiji rezultat skora za anksioznost i veći procenat anksioznih bolesnika u odnosu na kontrolnu grupu, ali za razliku od našeg rada, to je u ovom radu bilo statistički značajno. U navedenom radu je od ispitanih 25 bolesnika sa bolnom DPN 14 bolesnika (56%) imalo prisutnu anksioznost, dok je u kontrolnoj grupi bolesnika sa DM bez neuropatskog bola anksioznost bila prisutna kod svega 5 bolesnika (20%). Navedeno istraživanje Aslama i saradnika je potvrdilo značajnu povezanost bolne DPN sa kvalitetom života i anksioznošću, a nije potvrdilo značajnu povezanost sa depresivnošću. Međutim, navedeno istraživanje ima i nekoliko nedostataka, jer prilikom odabira bolesnika osim životnog doba i pola nije uzeta u obzir udruženost drugih komplikacija dijabetesa ili

drugih oboljenja, što je moglo značajno uticati na kvalitet života bolesnika. Pored toga, u istraživanje su bili uključeni i bolesnici koji su za terapiju neuropatskog bola koristili antidepresive što je moglo dovesti do smanjenja simptoma depresivnosti i uticati na rezultat istraživanja.

U našem radu, kao i u gore pomenutom radu Aslama i saradnika ispitanici su podijeljeni na identičan način, u dvije grupe (grupa bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom i neuropatskim bolom i kontrolna grupa bolesnika koja je imala dijabetičnu polineuropatiju, ali bez prisutnog neuropatskog bola). Međutim, prednost našeg rada je u tome što su iz analize isključeni svi bolesnici koji su imali udružene druge komplikacije dijabetesa ili druga oboljenja koja su mogla uticati na kvalitet njihovog života, kao i bolesnici koji su uzimali psihotropne lijekove koji bi mogli uticati na kvalitet života i rezultate istraživanja. U radu Aslama i saradnika je nađena veća prevalencija depresije (60% u grupi bolesnika sa bolnom DPN) u odnosu na naše nalaze od 37,5% bolesnika, što se može objasniti slučajnim uzorkom oboljelih, ili što je kontrolna grupa stanova u dijelu zemlje sa nižim socioekonomskim statusom, a poznato je da je prevalencija depresije u negativnoj korelaciji sa socioekonomskim statusom [130].

Slično ispitivanje su sproveli i Gore i saradnici, koji su analizirali 255 bolesnika sa bolnom DPN i utvrdili značajnu povezanost između bolne DPN i depresivnosti, kao i značajnu povezanost između bolne DPN i anksioznosti. Oni su dobili niže vrijednosti prevalencije depresivnosti i anksioznosti u odnosu na rad Aslana i saradnika koristeći HADS skalu, što je i bilo za očekivanje s obzirom da su kriterijumi za prisustvo depresivnosti i anksioznosti u ovoj studiji bili strožiji. Oni su dobili prevalenciju depresivnosti od 28% bolesnika (vrijednosti 11-21 na HADS skali) za razliku od rada Aslama i saradnika koji su dobili depresivnost kod 60% bolesnika, ali su koristili niži prag vrijednosti za depresiju, tako da se depresivnost kretala u opsegu od 8-21 na navedenoj skali. U ovom radu je anksioznost bila prisutna kod oko 35% bolesnika (vrijednosti 11-21), za razliku od rada Aslama gde je prisustvo anksioznosti zabeleženo kod čak 56% oboljelih, ali je takođe korišten niži prag za prisustvno anksioznosti, tako da se anksioznost kretala u opsegu 8-21 na navedenoj skali [131].

U našem radu je procenat depresivnih bolesnika u grupi bolesnika sa neuropatskim bolom bio 37,5%, za razliku od kontrolne grupe bolesnika bez neuropatskog bola kod kojih je depresivnost zabilježena kod svega 15,6% oboljelih. Navedeni procenat depresivnosti u grupi bolesnika sa neuropatskim bolom je samo malo veći od rezultata koji smo dobili u našem radu iz 2014. godine, gde je nađeno prisustvo depresivnosti kod 31,7% od ukupno ispitanih 60 bolesnika sa DPN [132]. Učestalost depresivnog ispoljavanja u našoj grupi bolesnika sa

neuropatskim bolom je u skladu sa nalazima većine drugih radova, dok je prisustvo depresivnosti u kontrolnoj grupi bolesnika u našem radu bilo značajno niže u odnosu na većinu drugih objavljenih radova.

U radu grupe autora iz Švedske (Wändell i saradnici) je proučavan kvalitet života kod oboljelih od dijabetesa u skandinavskim zemljama i nađeno je da je depresija bila udružena sa dijabetesom kod 29% oboljelih [133], dok su Sumiko i saradnici našli nešto veći procenat depresivnih bolesnika (36,4%). U navedenom radu Sumika i saradnika je zapaženo da bolesnici sa dijabetesom koji imaju komplikacije bolesti (retinopatija, nefropatija i druge komplikacije) imaju veću prevalenciju depresivnosti u odnosu na bolesnike sa dijabetesom bez ovih komplikacija, a da bolesnici sa udruženom dijabetičnom polineuropatijom i depresijom imaju slabiju kontrolu glikemije, manje su fizički aktivni i imaju prekomjernu tjelesnu težinu znatno češće nego bolesnici bez depresije [134].

U našem radu je registrovano da je procenat anksioznih bolesnika u grupi bolesnika sa neuropatskim bolom iznosio 28,1% što odgovara rezultatima u većini drugih radova u kojima je nađeno prisustvo anksioznosti kod 13,2% do 41,7% oboljelih od dijabetične polineuropatijske. Suprotno ovome, broj anksioznih bolesnika u kontrolnoj grupi bolesnika bez prisustva neuropatskog bola je u našoj studiji bio niži u odnosu na većinu objavljenih radova [135].

U našem radu iz 2014. godine je zapaženo da su ispitanici koji su imali više vrijednosti skorova depresivnosti i anksioznosti na Hamiltonovim skalama depresivnosti i anksioznosti imali i statistički značajno slabiju percepciju zdravlja za sve pojedinačne domene SF-36 skale, za oba kompozitna skora i za ukupni skor kvaliteta života. Iste rezultate kod oboljelih od dijabetesa nalaze i Hänninen i saradnici u svojoj sveobuhvatnoj analizi [132,136].

### **Procjena kvaliteta života bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom**

Procjena kvaliteta života bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom sa i bez neuropatskog bola je vršena pomoću Standardne zdravstvene ankete SF-36, pri čemu su svi domeni kvaliteta života bili značajno lošiji kod bolesnika sa neuropatskim bolom ( $p<0,01$ ), osim emocionalnog funkcionisanja (Role emotional – RE). U grupi bolesnika sa neuropatskim bolom najbolji skor je dobijen za domen fizičkog funkcionisanja (Physical functioning – PF), potom za emocionalno funkcionisanje, a najlošiji za domene opštег zdravlja (General health – GH) i obavljanja dužnosti (Role physical RP). Slično ovome, u grupi bolesnika bez neuropatskog bola najbolji skor je takođe dobijen za domen fizičkog funkcionisanja, potom za mentalno zdravlje, a najlošiji skor takođe za opšte zdravlje (General health – GH), dok je obavljanje dužnosti bilo očuvano. U grupi bolesnika sa neuropatskim bolom su dobijeni

značajno manji skorovi kompozitnog skora fizičkog zdravlja, kompozitnog skora mentalnog zdravlja, kao i ukupni skor kvaliteta života u odnosu na bolesnike bez neuropatskog bola ( $p<0,01$ ).

U prethodno navedenom radu Aslama i saradnika koji je bio dizajniran slično našem istraživanju ispitano je ukupno 50 bolesnika koji su bili podijeljeni u dvije grupe. U prvoj grupi je bilo 25 bolesnika sa bolnom DPN, a u drugoj grupi 25 bolesnika sa DM koji nisu imali neuropatski bol. Kao sredstvo mjerena kvaliteta života korištena je takođe SF-36 skala, a obe grupe su bile slične po godinama i polu ispitanika. Bolesnici sa bolnom DPN su u poređenju sa kontrolnom grupom ispitanika bez bolova imali značajno lošije rezultate u 7 od ukupno 8 domena SF-36 skale. Jedini aspekt kvaliteta života gdje nije nađena statistički značajna razlika je bio domen emocionalnog funkcionisanja, što je nađeno i u našem radu. Bolesnici sa bolnom DPN su imali i značajno niže vrijednosti kompozitnog skora fizičkog zdravlja i kompozitnog skora mentalnog zdravlja u odnosu na kontrolnu grupu oboljelih, što predstavlja potpuno identičan nalaz našim rezultatima. Navedene analize ukazuju na značajno smanjenje kvaliteta života na SF-36 skali i za domene vezane za fizičko i za domene vezane za mentalno zdravlje, a identične rezultate su dobili Van Acker i saradnici, a kao sredstvo mjerena kvaliteta života su koristili SF-12 skalu (skraćena verzija SF-36 skale) [125,130].

Slične rezultate su dobili Benbow i saradnici koji su u cilju procjene kvaliteta života ispitali 41 bolesnika sa bolnom DPN, 39 bolesnika sa dijabetesom bez polineuropatijske i 37 ispitanika koji su bili kontrolna grupa (bez dijabetesa). Kao sredstvo mjerena kvaliteta života korištena je skala The Nottingham Health-Profile (NHP) kojom je ispitano 6 domena kvaliteta života: fizičko funkcionisanje, energija, bol, spavanje, emocionalno funkcionisanje i socijalno funkcionisanje. Bolesnici koji su imali bolnu DPN su u poređenju sa ispitanicima sa DM bez polineuropatijske i u poređenju sa ispitanicima bez dijabetesa (kontrolna grupa) imali statistički značajnu negativnu korelaciju sa svim ispitanim domenima kvaliteta života osim domena socijalnog funkcionisanja. Bolesnici koji su imali dijabetes bez polineuropatijske su imali statistički značajnu negativnu korelaciju sa domenima fizičke aktivosti, energije, bola i spavanja, dok nije bilo značajnije korelacije između socijalnog i emocionalnog funkcionisanja u odnosu na kontrolnu grupu [137].

Analizirajući pojedinačne domene na SF-36 skali u našem radu su najlošiji rezultati dobiveni za domene opštег zdravlja i obavljanja dužnosti, što je zabilježeno i u većini do sada sprovedenih studija u kojima je nađeno da su ovi domeni među najčešće i najteže zahvaćenim pojedinačnim domenima od svih 8 pojedinačnih domena SF-36 skale. Interesantno je napomenuti da je u skoro svim studijama u kojima je mjerena i jačina bola utvrđena značajna

negativna korelacija između jačine bola i visine skora, odnosno smanjenja kvaliteta života. U našem radu iz 2014. godine smo ispitivali ukupno 60 bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom i dobili najlošiji skor za domene opštег zdravlja (kao u sadašnjem radu), a potom za domene vitalnosti i obavljanja dužnosti [130,132,138,139].

U našem radu smo primjenom SF-36 skale od pojedinačnih domena dobili najbolji rezultat za domen fizičkog funkcionisanja. Slične nalaze bilježe i Wasserman i saradnici, a identičan rezultat smo dobili i u našem radu iz 2014. god. [132,139]. Samo nešto lošiji nalaz je dobijen za domene emocionalnog funkcionisanja, mentalnog zdravlja i socijalnog funkcionisanja, što je takođe rezultat koji je dobijen i u većini drugih radova. U većini deskriptivnih studija koje su uključivale ispitivanje fizičkog funkcionisanja je utvrđen negativan uticaj neuropatskog bola na ovaj domen kvaliteta života, a u studijama u kojima je mjerena i jačina bola je utvrđena negativna korelacija između jačine bola i fizičkog funkcionisanja [140]. Osim navedenog, Ahroni i saradnici nalaze i vremensku povezanost između razvoja polineuropatije i smanjenja fizičkog funkcionisanja na SF-36 skali [141]. Samo u vrlo rijetkim studijama nije nađena značajnija povezanost između prisustva bola i fizičkog funkcionisanja na SF-36 skali [142]. Ovako dobar rezultat za domen fizičkog funkcionisanja u našem radu svakako je posledica činjenice da je DPN dominantno senzorna polineuropatija kod koje su motorna vlakna dugo očuvana, ali i kriterijuma za uključivanje bolesnika u naše istraživanje koji su bili strogi i isključili sve bolesnike kod kojih je postojala značajna neurološka, psihijatrijska ili neka druga bolest koja bi mogla uticati na kvalitet njihovog života. Takođe su iz analize isključeni i bolesnici koji su imali verifikovan kognitivni poremećaj, ili su uzimali alkohol ili bilo kakve psihotropne lijekove, što bi sa jedne strane takođe moglo uticati na kvalitet života, ali i na greške u njegovoј procjeni u ovoj grupi ispitanika.

Dosta drugačije rezultate u odnosu na naš rad su dobili Kulkantrakom i Lorsuwansiri koji su u svom radu ispitivali 33 bolesnika (15 muškaraca i 18 žena) sa bolnom DPN kod dijabetesa tip 2. Prosječno trajanje dijabetesa je u ovoj kohorti bolesnika kod muškaraca iznosilo  $8,6 \pm 4,8$  godina, a kod žena  $11,2 \pm 9,0$  godina, dok je prosječno trajanje neuropatskog bola bilo kod muškaraca  $3,5 \pm 5,2$  godina i kod žena  $4,5 \pm 5,2$  godina. Prosječna vrijednost skora je u ovom radu na DN4 skali iznosila od  $5,8 \pm 1,9$  poena kod muškaraca i  $6,0 \pm 1,9$  poena kod žena. Ispitivanjem kvaliteta života pomoću SF-36 skale dobiveni su najbolji rezultati za socijalno funkcionisanje ( $63,6 \pm 29,7$ ) i vitalnost ( $60,9 \pm 35,9$ ) koji se u našem radu nalaze na četvrtom i petom mjestu, a najlošiji rezultati za fizičko funkcionisanje ( $31,5 \pm 27,7$ ) i emocionalno funkcionisanje ( $39,4 \pm 30,7$ ) koji se u našem radu nalaze na prvom i drugom mjestu) [143].

## **Prediktori kvaliteta života bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom sa i bez neuropatskog bola**

S obzirom da smo zapazili da je kvalitet života lošiji kod bolesnika sa neuropatskim bolom, htjeli smo da provjerimo da li je neuropatski bol zaista prediktor lošijeg kvaliteta života ili je samo pridružena varijabla. U ovu svrhu je korišćena multipla linearna regresiona analiza *stepwise metod*. U analizu su uključene sve varijable koje su se razlikovale kod bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom sa i bez neuropatskog bola (prisustvo neuropatskog bola, zanimanje, NIS-LL ukupni skor i Hamiltonova skala depresivnosti). Navedenom analizom smo utvrdili da je prisustvo neuropatskog bola prediktor lošijeg kvaliteta života kod bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom ( $p<0,05$ ), međutim, prisustvo depresivnosti se izdvojilo kao još značajniji prediktor ( $p<0,01$ ). Ove dvije varijable objašnjavaju čak 48% varijabilnosti totalnog SF-36 skora što je veoma značajan procenat. Ipak, drugih 52% varijabilnosti objašnjavaju neki drugi netestirani parametri.

U svojoj prospektivnoj studiji sa 53 bolesnika oboljela od DPN u sklopu DM tip 2 prosječnog trajanja 23,5 godine ( $\pm 12,7$  god.) Lyracos i saradnici su takođe analizirali prediktore kvaliteta života koji su vezani za bolest i socioekonomске faktore kod DPN. Kao instrumenti mjerjenja korišteni su SF-12, the Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI), Diabetic Neuropathy Score (DNS), the Depression Anxiety Stress Scale (DASS-42), Visual Analog Scale (VAS) i Multidimensional Fatigue Inventory (MFI). Autori su utvrdili da je kvalitet života kod DPN značajno smanjen u odnosu na opštu populaciju, a da su najvažniji prediktori kvaliteta života kod bolesnika sa DPN bili vezani za samu bolest, a ne za sociodemografske varijable. Najvažniji prediktori koji su se u datoj analizi izdvojili su skor kod MNSI ispitivanja (skor za ispitivanje simptoma i znakova dijabetične polineuropatije), nivo HgbA1C, smanjenje aktivnosti, psihički zamor, prisustvo depresivnosti, liječenje neuropatije i prisustvo kardiovaskularnih oboljenja [144].

Međutim, u nekim drugim radovima koji su takođe analizirali prediktore kvaliteta života dobijeni su nešto drugačiji rezultati. Tako, Papadoupolos i saradnici u svom radu iz 2007. godine nalaze da su značajni prediktori kvaliteta života kod oboljelih od DPN na SF-36 skali ženski pol, komplikacije dijabetesa, ostale udružene bolesti koje nisu povezane sa dijabetesom, kao i samo trajanje dijabetesa. Ipak, i oni nalaze značajniju povezanost prediktora kvaliteta života sa samom bolešću (DM) nego sa bilo kojom od različitih sociodemografskih varijabli [145].

## **6.2 Kvalitet života bolesnika sa neuropatskim bolom kod hroničnog lumbalnog bolnog sindroma i bolesnika sa mješovitim (nociceptivno-neuropatskim) bolom kod hroničnog lumbalnog bolnog sindroma**

Hronični bol u donjem dijelu leđa je nakon dijabetične polineuropatije drugi najčešći uzrok neuropatskog bola uopšte. Smatra se da njegova prevalencija iznosi od 4-12%, iako ima radova u kojima je nađena prevalencija čak i do 25%. Tokom jedne godine 50% opšte populacije ima bar jednu epizodu bola u donjem dijelu leđa, od čega 48% oboljelih smatra ove bolove onesposobljavajućim. Tokom života 84% populacije ima bar jednu epizodu bola u donjem dijelu leđa [6,8]. Na njegov nastanak i održavanje značajan uticaj imaju prisustvo depresivnosti, anksioznosti, psihički stresovi, socijalni faktori i naročito faktori vezani za radnu sredinu (zahtjevni uslovi rada, nezadovoljstvo sa poslom) [146]. Ovaj bol smanjuje kvalitet života oboljelih, naročito radno aktivnog dijela populacije, dovodeći do povećanja depresivnosti, anksioznosti, nezadovoljstva i straha od gubitka radnog mjesta, a njegova prevalencija kao i ukupni troškovi liječenja se značajno povećavaju [147].

Prema danas raspoloživim podacima hronični bol je najčešći razlog korištenja zdravstvene zaštite u Evropi, njegova prevalencija u opštoj populaciji iznosi 12-30%, a njegova najčešća lokalizacija je u području leđa [148]. Bol u donjem dijelu leđa je najčešći razlog nesposobnosti i gubitka radne sposobnosti, a osim što dovodi do smanjenja kvaliteta života oboljelog, ovaj bol dovodi i do velikih troškova liječenja za samog bolesnika i za fondove osiguranja [149]. Ovaj bol je i jedan od najčešćih razloga odsustva sa posla i zapaženo je da se tokom vremena njegova prevalencija i ukupni troškovi liječenja lagano povećavaju [7]. U svom radu Wenig i autori su 2005. godine utvrdili da se u Njemačkoj za liječenje bola u donjem dijelu leđa kod jednog bolesnika godišnje potroši 1322 EUR. U okviru ovog iznosa udio direktnih troškova liječenja iznosi 46%, dok je udio indirektnih troškova usled gubitka radne sposobnosti još veći, i iznosi 54%. Posmatrano sveukupno, za sve registrovane bolesnike sa ovom simptomatologijom, ukupni godišnji troškovi su iznosili 48 biliona eura [150]. Hronični bol u donjem dijelu leđa je najčešći uzrok muskuloskeletnog bola, a u jednom velikom istraživanju je utvrđeno da su oboljenja iz ove grupe najčešća grupa oboljenja koja dovode do smanjenja radne sposobnosti u razvijenim zemljama [9].

U našem ispitivanju koje je rađeno kao studija presjeka od 01.12.2013.-01.12.2015. god. ispitano je ukupno 64 bolesnika sa hroničnim bolom u leđima, od čega 32 bolesnika sa dokazanom neuropatskom komponentom (17 muškaraca; 53,1%, i 15 žena; 46,9%). Kontrolnu grupu su činila 32 bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom, ali bez prisustva neuropatske komponente bola (18 muškaraca; 56,2%, i 14 žena; 43,8%). U grupi bolesnika sa

hroničnim lumbalnim bolnim sindromom sa neuropatskom komponentom svi bolesnici su imali kliničku dijagnozu definitivnog neuropatskog bola koja je potvrđena pozitivnim skorovima za neuropatski bol kod sva tri primijenjena upitnika za dijagnostiku neuropatskog bola (PD-Q, LANSS i DN4 upitnik), dok u kontrolnoj grupi bolesnika ni jedan bolesnik nije imao pozitivan skor ni na jednom od sva tri primijenjena upitnika za dijagnostiku neuropatskog bola.

Među analiziranim **sociodemografskim parametrima** nije bilo značajne razlike između grupe bolesnika sa neuropatskim bolom i grupe bolesnika bez neuropatskog bola (pol, aktuelni uzrast, stepen obrazovanja, zanimanje, bračni status i zaposlenost), čime su moguće razlike u kvalitetu života uzrokovane ovim parametrima definitivno isključene.

Od **kliničkih parametara** ispitani su uzrast na početku bolesti, trajanje bolesti, prisustvo druge bolesti, tip druge bolesti i trenutna terapija, koji nervni korijen je zahvaćen prema elektrofiziološkom nalazu (EMNG), i prema istom nalazu koliki je stepen radikularnog oštećenja, kao i mjesto lezije i patološke promjene intervertebralnog diska prema nalazu magnetne rezonance (NMR pregled). Od navedenih kliničkih parametara dobijene su statistički značajne razlike za patološke promjene i leziju diska potvrđenih NMR pregledom, kao i za težinu lezije nervnog korijena i njegovu zahvaćenost registrovanih EMNG pregledom.

Na osnovu nalaza NMR pregleda svi bolesnici koji su imali hernijaciju diskusa, su imali i neuropatsku komponentu bola, dok su svi bolesnici koji su na NMR pregledu imali degenerativne promene imali lmbalni bol bez neuropatske komponente. Pored toga, bolesnici sa neuropatskom komponentom bola su imali značajno teži stepen lezije nervnog korijena prema EMNG nalazu ( $p<0,01$ ) i uvijek su prema ovom nalazu imali zahvaćen bar jedan korijen nerva ( $p<0,05$ ). U ovoj grupi bolesnika je značajno češće postojala zahvaćenost L4 korijena nego kod bolesnika bez neuropatskog bola, dok je zahvaćenost L5 i S1 korjenova bila podjednako često prisutna u obe grupe bolesnika.

#### **Jačina, tok, širenje i topografske karakteristike bola prema PD-Q skali kod bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom sa i bez neuropatskog bola**

PD-Q upitnik se sastoji od 9 stavki koje se odnose na simptome, pri čemu je kod 7 stavki važna težina simptoma, a kod dvije stavke je važna prostorna ili vremenska karakteristika bola. Međutim, pored 9 navedenih stavki koje se računaju u ukupni skor, ovaj upitnik sadrži i pitanja koja ne ulaze u ukupni skor, a vezana su ne samo za jačinu trenutnog bola, već i za jačinu prosječnog bola i najjačeg bola tokom poslednje 4 nedelje što mu daje na značaju, jer najveći broj bolesnika ima bolove koji osciliraju (povećavaju se i smanjuju se).

Od ispitanih parametara (jačina, tok, širenje i topografske karakteristike bola) dobijene su značajne razlike za sve navedene karakteristike bola ( $p<0,01$ ), a analizirajući pojedinačne karakteristike dobili smo sledeće rezultate:

**Jačina bola:** trenutni, prosječan i najjači bol su značajno veći u grupi bolesnika sa neuropatskim bolom u odnosu na grupu bolesnika bez neuropatskog bola što je i očekivan nalaz.

Trenutni i prosječan bol u grupi bolesnika sa neuropatskim bolom se mogu okarakterisati kao bol umjerene jačine, dok je najjači bol jak, a u grupi bolesnika bez neuropatskog bola trenutni i prosječan bol su blagi, a najjači bol je umjeren.

**Tok bola:** kod ispitivanja obrasca bolnog doživljaja bola dobili smo značajnu razliku između dvije ispitane grupe bolesnika. Bolesnici sa neuropatskim bolom su imali uglavnom napade snažnog bola sa perzistiranjem umjerenog bola između ovih napada, a bolesnici bez neuropatskog bola su imali uporan bol sa blagim kolebanjima.

**Širenje bola:** širenje bola je bilo prisutno kod svih bolesnika sa neuropatskim bolom (100%) i bilo je značajno češće nego u grupi bolesnika bez neuropatskog bola (46,9%).

**Topografske karakteristike bola (lokalizacija bola):** naša analiza je ukazala da su bolesnici sa neuropatskim bolom imali značajno češće bol samo u nozi (jednostrano ili obostrano), dok su bolesnici bez neuropatskog bola češće imali bol u lumbosakralnoj kičmi, bez propagacije u jednu ili obe noge.

Poslednje dvije karakteristike vezane za širenje i lokalizaciju bola potvrđuju činjenicu da je bol kod hroničnog lumbalnog bolnog sindroma najčešće mješoviti bol (nociceptivno-neuropatski bol), navedeno širenje bola niz nogu je karakteristika neuropatske komponente bola, a lokalizovan bol u donjem dijelu leđa je karakteristika nociceptivnog bola.

### **Učestalost različitih karakteristika neuropatskog bola kod primjene PD-Q, LANSS i DN4 upitnika kod bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromoma sa i bez neuropatskog bola**

S obzirom da je cilj našeg rada bio da ispita uticaj neuropatskog bola kod bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom i da uporedi kvalitet života ovih bolesnika sa kvalitetom života bolesnika koji imaju hronični lumbalni bolni sindromom, ali bez prisustva neuropatskog bola, u radu je primarni cilj bio da se jasno razdvoje ove dvije grupe oboljelih. U tu svrhu su za procjenu prisustva neuropatskog bola korišćena tri upitnika i samo bolesnici koji su na sva tri upitnika ispunjavali jasne kriterijume za prisustvo neuropatskog bola bili su uvršćeni u dalju analizu. Pored toga je cilj bio da se stekne i bolji uvid u pojedine

karakteristike neuropatskog bola kod hroničnog lumbalnog bolnog sindroma pa je primjena tri različita upitnika otvorila mogućnost i za takvu analizu. Pojedine karakteristike neuropatskog bola bile su zajedničke za sva tri upitnika, ali među upitnicima je postojala i značajna razlika, tako da je primjena tri različita upitnika omogućila uvid u prisustvo različitih karakteristika neuropatskog bola kod pojedinih bolesnika.

Za razliku od dijabetične polineuropatije i moždanog udara gdje je kod sva 3 primjenjena upitnika (PD-Q, LANSS i DN4) prisustvo alodinije bila najznačajnija karakteristika koja je upućivala na prisustvo neuropatskog bola, kod bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom smo dobili različite rezultate kod sva tri upitnika. Kod PD-Q upitnika je alodinija bila najznačajnija karakteristika koja je jasno upućivala na prisustvo neuropatskog bola (identičan nalaz kao kod dijabetične polineuropatije i moždanog udara kod sva tri upitnika), kod LANSS upitnika je to bilo prisustvo bola poput električnog udara, a kod DN4 upitnika smanjen osjećaj uboda.

Naše rezultate nismo mogli poreediti sa rezultatima drugih autora jer u literaturi nema objavljenih radova u kojima su istovremeno ispitivane različite karakteristike neuropatskog bola istovremenom primjenom različitih upitnika (PD-Q, LANSS i DN4) kod bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom. Takođe je značajno istaći da je do sada objavljeno svega nekoliko radova u kojima je sprovedeno ispitivanje oboljelih sa neuropatskim bolom, ali su se u grupi bolesnika sa neuropatskim bolom nalazili bolesnici sa različitom etiologijom neuropatskog bola [129].

### **Skorovi na skalamama za neuropatski bol kod bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom sa i bez neuropatskog bola**

Takođe su u radu za grupu bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom i sa, i bez neuropatske komponente bola određeni ukupni skorovi na sva tri korištena upitnika, gdje su za bolesnike sa neuropatskim bolom dobijene značajno veće vrijednosti skora na sva tri upitnika, što je bio i očekivan nalaz.

### **Procjena psihičkog statusa bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom**

U cilju procjene efekata bolesti na psihički status bolesnika svi bolesnici su testirani na **prisustvo depresivnosti i anksioznosti** primjenom Hamiltonovih skala. Bolesnici sa neuropatskim bolom su imali značajno veći skor na skali depresivnosti u odnosu na bolesnike bez neuropatskog bola, mada je vrijednost skora u grupi bolesnika sa neuropatskim bolom bila malo ispod donje granice za prisustvo značajne depresivnosti (dobijena je vrijednost skora od

7,9, a donja granica za prisustvo depresije, tj. cut-off vrijednost je 8). Procenat depresivnih bolesnika u grupi bolesnika sa neuropatskim bolom je bio veći u odnosu na grupu bolesnika bez neuropatskog bola, ali ova razlika nije bila statistički značajna.

Bolesnici sa neuropatskim bolom su imali značajno veći skor na skali anksioznosti u odnosu na bolesnike bez neuropatskog bola, mada je vrijednost skora bila ispod vrijednosti za značajnu anksioznost (dobijena je vrijednost skora od 11,5, a donja granica za prisustvo anksioznosti, tj. cut-off vrijednost je 18). Procenat anksioznih bolesnika u grupi bolesnika sa neuropatskim bolom je bio veći u odnosu na grupu bolesnika bez neuropatskog bola, ali ova razlika nije dostigla statističku značajnost.

Povezanost depresivnosti i anksioznosti, naročito depresivnosti, i hroničnog lumbalnog bolnog sindroma je opisana u mnogobrojnim radovima u kojima je utvrđena negativna korelacija između stepena depresivnosti i anksioznosti i procijenjenog kvaliteta života bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom [151,152].

U našem radu smo dobili da je procenat depresivnih bolesnika bio veći u grupi bolesnika sa neuropatskim bolom (34,4%) u odnosu na grupu bolesnika bez neuropatskog bola (21,9%), ali ova razlika nije bila statistički značajna. Navedeni rezultati odgovaraju rezultatima koji su objavljeni u drugim radovima.

U našem radu smo takođe registrovali da je procenat anksioznih bolesnika bio veći u grupi bolesnika sa neuropatskim bolom (31,2%) u odnosu na grupu bolesnika bez neuropatskog bola (18,8%), ali ova razlika takođe nije dostigla statističku značajnost. Navedeni rezultati odgovaraju rezultatima koji su objavljeni u drugim radovima.

### **Procjena kvaliteta života bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom**

Procjena kvaliteta života bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom je vršena pomoću Standardne zdravstvene ankete SF-36, pri čemu su od četiri domena vezana za fizičko zdravlje za tri domena (fizičko funkcionisanje, obavljanje dužnosti i opšte zdravlje) dobijeni slični rezultati u obe grupe bolesnika. Za razliku od ovoga domen tjelesnog bola je bio značajno lošiji kod bolesnika sa lumbalnim bolnim sindromom i neuropatskom komponentom bola, što je i bilo očekivano. Suprotno ovim nalazima, kod ispitivanja domena vezanih za mentalno zdravlje, od ukupno četiri domena kod tri domena su dobijeni značajno lošiji rezultati u grupi bolesnika sa neuropatskim bolom (vitalnost, socijalno funkcionisanje i mentalno zdravlje), dok se samo domen emocionalnog funkcionisanja nije razlikovao.

Osim navedenih pojedinačnih domena, dobijena je značajna razlika i za kompozitne skorove mentalnog ( $p<0,01$ ) i fizičkog zdravlja ( $p<0,05$ ), kao i za ukupni skor kvaliteta života

( $p<0,05$ ) između grupe bolesnika sa lumbalnim bolom sa neuropatskom komponentom i grupe bez neuropatskog bola. Svi navedeni skorovi bili su manji u grupi bolesnika sa neuropatskim bolom, što je ukazivalo na sveukupno lošiji kvalitet života u ovoj grupi oboljelih.

Od pojedinačnih domena u obe grupe bolesnika najbolji skorovi su dobijeni za domene fizičkog funkcionisanja i mentalnog zdravlja, a najlošiji skorovi za domene obavljanja dužnosti i opštег zdravlja. Analizirajući domene na kojima smo dobili najbolje skorove i poredeći ih sa rezultatima drugih autora uočili smo da su i u većini drugih radova navedeni domeni među najboljim pojedinačnim domenima, a analizirajući najlošije domene uočili smo da je domen obavljanja dužnosti koji je u našoj grupi ispitanika bio najlošiji takođe bio najlošiji i u skoro svim drugim dostupnim radovima. Suprotno ovako homogenim nalazima, rezultati za domen opštег zdravlja su bili dosta različiti i kretali su se od najboljeg do najlošijeg domena.

U radu Suarez-Almazor i saradnika ispitano je 46 bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom. Kvalitet života je u ovoj studiji bio procjenjivan pomoću SF-36 skale na kojoj su od pojedinačnih domena dobijeni najbolji rezultati za mentalno zdravlje i opšte zdravlje, a najlošiji rezultati za obavljanje dužnosti (kao u našem radu) i tjelesni bol [153].

U svom radu Bentse i saradnici su ispitali 25 bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom, a kvalitet života su takođe procjenjivali pomoću SF-36 skale na kojoj su dobijeni jednaki rezultati vezano za najbolje i najlošije pojedinačne domene kvaliteta života kao i u radu Suarez-Almazor i saradnika [154].

Tavafian i saradnici su u svom radu pomoću SF-36 skale ispitali kvalitet života kod 102 bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom, pri čemu su na SF-36 skali kvaliteta života najbolji rezultati dobijeni za domene socijalnog funkcionisanja i fizičkog funkcionisanja, a najlošiji rezultati za domene obavljanja dužnosti (kao u našem radu) i emocionalnog funkcionisanja [155].

### **Prediktori kvaliteta života kod bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom**

S obzirom da smo zapazili da je kvalitet života lošiji kod bolesnika sa neuropatskim bolom, htjeli smo da provjerimo da li je neuropatski bol zaista prediktor lošijeg kvaliteta života ili je samo pridružena varijabla. U ovu svrhu je korišćena multipla linearana regresiona analiza *stepwise metod*. U analizu su uključene sve varijable koje su se razlikovale kod bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom sa i bez neuropatskog bola (prisustvo neuropatskog bola, zahvaćenost korijena prema EMNG nalazu, težina lezije korijena nerva prema EMNG nalazu, lezija kičmenog stuba prema NMR nalazu, Hamiltonova skala depresivnosti (HamD) i

Hamiltonova skala anksioznosti (HamA). U našem radu smo utvrdili da su prisustvo depresivnosti i anksioznosti najvažniji prediktori lošijeg kvaliteta života kod bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom i da ove dvije varijable objašnjavaju čak 75% varijabilnosti totalnog SF-36 skora što je izuzetno visok procenat, a da samo 25% varijabilnosti objašnjavaju neki drugi netestirani parametri. Ovakav rezultat jasno ukazuje na značaj liječenja depresije i anksioznosti, što bi trebalo da u značajnoj mjeri poboljša kvalitet života kod bolesnika sa hroničnim bolom u leđima (za 75%). Prisustvo neuropatskog bola, zahvaćenost korijena prema EMNG nalazu, težina lezije korijena nerva prema EMNG nalazu i lezija kičmenog stuba prema NMR nalazu nisu prediktori lošijeg kvaliteta života kod bolesnika sa hroničnim bolom u leđima. Navedene činjenice su od velikog značaja jer liječenje depresivnosti i anksioznosti postaje još važnija „meta“ u liječenju bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom čiji se kvalitet života može značajno popraviti (za 75%) liječenjem depresivnosti i anksioznosti.

U literaturi nema mnogo radova u kojima su ispitivani prediktori kvaliteta života kod bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom, a naročito nema mnogo radova u kojima su se ispitivali i poredili prediktori kvaliteta života kod muškaraca i žena, kao i prediktori kod bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom u odnosu na opštu populaciju.

Na osnovu svega navedenog jasno je da je hronični bol u donjem dijelu leđa (hronični lumbalni bolni sindrom) biopsihosocijalno oboljenje koje obuhvata fizičke faktore, bihevioralne faktore, faktore vezane za radnu sredinu i socioekonomske faktore [110]. Dakle, rezultati našeg ispitivanja jasno ukazuju da će bol i nesposobnost pojedinca biti mnogo više određeni nizom psihosocijalnih faktora, kao što su zadovoljstvo sa poslom, ekonomski status, obrazovanje, parnice u toku, odštetni zahtjevi, socijalno blagostanje i dr., nego samom inicijalnom povredom anatomske strukture. Ovo saznanje je često ignorisano, usled čega su promovisane samo različite terapijske procedure, uglavnom sa ograničenim naučnim dokazima o njihovoј efikasnosti, fokusirane isključivo na stepen oštećenja anatomske strukture u području donjeg dijela leđa. Ovakva terorija je bila posebno široko prihvaćena prije 30-ak godina kada je predstavljen koncept „pain generators“ (npr. degenerativne promjene diska i zglobnih površina), međutim rezultati operativnog liječenja koji su dugoročno praćeni bili su razočaravajući. Upravo zbog toga je danas sve više aktuelan koncept o biopsihosocijalnoj prirodi hroničnog lumbalnog bolnog sindroma u prilog kome govore mnogobrojni radovi u kojima je utvrđeno da na kvalitet života kod bolesnika sa hroničnim bolom u donjem dijelu leđa u većoj mjeri utiču psihosocijalni faktori nego intenzitet bola i stepen onesposobljenosti

[156]. Među svim pomenutim psihosocijalnim faktorima naročito su važni prisustvo depresivnosti i anksioznosti čije prisustvo ima važnu ulogu u nastanku i održavanju hroničnog lumbalnog bolnog sindroma. Danas je dobro poznato da ovi faktori mogu imati veći uticaj na nesposobnost i kvalitet života nego sam bol jer je u više studija utvrđeno da je prisustvo depresivnosti i anksioznosti u pozitivnoj korelaciji sa bolom i nesposobnošću, a u negativnoj korelaciji sa kvalitetom života [152,157,158].

Iako je izgledalo očigledno da jačina bola određuje stepen nesposobnosti u dnevnim aktivnostima i da oba ova faktora dovode do smanjenja kvaliteta života, istraživanja su pokazala nekonzistentne rezultate. U više radova se povezanost između jačine bola i stepena nesposobnosti kretala od slabe do visoke [156,159,160], a nekoliko faktora se izdvojilo da su važni u postizanju ove razlike, npr. dužina trajanja bola, upotreba različitih skala za ispitivanje i dr. Osim uticaja jačine bola, istraživanja su pokazala da psihološki faktori, kao što su depresivnost i anksioznost, imaju važnu ulogu u nastanku i održavanju hroničnog bola u donjem dijelu leđa i da ovi faktori mogu imati veći uticaj na nesposobnost i kvalitet života nego sam bol [157] jer je u više studija utvrđeno da je prisustvo depresivnosti i anksioznosti u pozitivnoj korelaciji sa bolom i nesposobnošću, a u negativnoj korelaciji sa kvalitetom života [152,158,161].

U svom radu Keeley i saradnici su ispitali 108 bolesnika sa hroničnim bolom u donjem dijelu leđa. Kao sredstva mjerjenja koristili su: SF-36 Physical Component summary Score scale (PCS), Hospital Anxiety and Depression Scale, Fear Avoidance Beliefs Questionnaire i Life Events and Diffulties Schedule. U njihovoj prospektivnoj studiji oni su utvrdili da su stepen depresivnosti i anksioznosti (kao i u našem radu), socijalne poteškoće usled prisustva bola i dužina trajanja bola prediktori za fizičko funkcionisanje kod ove bolesti. U navedenom radu nisu određivani prediktori ukupnog kvaliteta života, već samo prediktori fizičkog funkcionisanja [162].

U svom obimnom radu iz 2012. godine Pieber i saradnici su kod bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom željeli ispitati moguće prediktore zadovoljstva povezanog sa zdravljem, kao i mogući uticaj pola na subjektivni osjećaj zadovoljstva povezanog sa zdravljem. Ispitano je ukupno 1038 bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom. Kao sredstvo mjerjenja je korištena skala the World Health Organization Quality of Life Questionnaire-Short FoForm (WHOQOL-BREF) i utvrđeno je da je 22,5% muškaraca sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom bilo nezadovoljno svojim zdravljem u poređenju sa 5,7% muškaraca opšte

populacije. U istoj studiji autori nalaze da je 28,3% žena takođe bilo nezadovljno svojim zdravljem u poređenju sa 5,4% žena u opštoj populaciji. Kvalitet života je kod bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom bio lošiji u svim ispitanim domenima (fizičko zdravlje, psihičko zdravlje, socijalno funkcionisanje i funkcionisanje u radnom okruženju), a utvrđeno je da je najvažniji prediktor zadovoljstva zdravljem kod muškaraca i žena bila dobra funkcionalnost u svakodnevnim aktivnostima bez potrebe za svakodnevnim uzimanjem lijekova za bol. Kod muškaraca su se kao važni prediktori kvaliteta života izdvojili i uredna seksualna aktivnost i sposobnost za posao, a kod žena zadovoljstvo životnim uslovima. Pored navedenih najvažnijih prediktora kvaliteta života, za muškarce je takođe bio važan i osjećaj da imaju dovoljno energije za svakodnevne aktivnosti, a kod žena je pored ovog osjećaja energije za svakodnevne aktivnosti, bilo važno da imaju i osjećaj sigurnosti i sposobnost uživanja u svakodnevnom životu [163].

U radu Gucla i saradnika ispitano je 105 bolesnika sa hroničnim bolom u donjem dijelu leđa i od pojedinačnih domena na SF-36 skali najbolji skor je dobijen za domen vitalnosti, a najlošiji skor za domen obavljanja dužnosti, što je bilo podudarno rezultatima ispitivanja u našem radu. Oni su utvrdili da su jačina bola i izbjegavanje straha (*fear-avoidance*) prediktori za fizičko funkcionisanje kod ove bolesti, a da trajanje bola, nivo depresivnosti i anksioznosti nemaju značajan uticaj na fizičko funkcionisanje. U navedenom radu nisu određivani prediktori ukupnog kvaliteta života, već isključivo prediktori fizičkog funkcionisanja [164].

### **Značaj procjene psihičkog statusa bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom**

Procjena psihičkog statusa bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom je važan aspekt ispitivanja ovih bolesnika, s obzirom da su mnogobrojni do sada objavljeni radovi ukazali da na kvalitet života bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom u većoj mjeri utiču psihosocijalni faktori (prije svega depresivnost i anksioznost), nego intenzitet bola i stepen onesposobljenosti.

U našem radu je takođe utvrđeno da u grupi bolesnika sa neuropatskim bolom i hroničnim lumbalnim bolnim sindromom postoje značajno veći skorovi na Hamiltonovoj skali depresivnosti i anksioznosti u odnosu na grupu bolesnika bez neuropatskog bola. Ispitivanjem prediktora kvaliteta života kod ove dvije grupe bolesnika utvrđeno je da prisustvo depresivnosti i anksioznosti objašnjava čak 75% varijabilnosti totalnog skora kvaliteta života na SF-36 skali što je izuzetno visok procenat, dok svega 25% varijabilnosti objašnjavaju neki drugi netestirani parametri. Navedene činjenice dobijene u sprovedenoj analizi su od velikog značaja jer ukazuju

da liječenje depresivnosti i anksioznosti mora biti važna „meta“ u liječenju bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom čiji se kvalitet života može značajno popraviti upravo liječenjem ovih komorbiditetskih stanja (za 75%). Potrebno je naglasiti da je analiza prediktora kvaliteta života kod bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom rađena veoma rijetko. Objavljeno je svega nekoliko prethodno navedenih radova u kojima je utvrđeno da je prisustvo depresivnosti i anksioznosti značajan prediktor kvaliteta života bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom [152,157,158,161].

### **6.3 Kvalitet života bolesnika sa hroničnim centralnim neuropatskim bolom nakon moždanog udara**

Hronični neuropatski bol koji nastaje nakon moždanog udara predstavlja najčešći centralni neuropatski bol u kliničkoj praksi. Ovaj bol je prvi put opisan od strane Dejerina i Roussy-ja još davne 1906. godine kod bolesnika nakon moždanog udara u regiji talamus-a i po ovim autorima i danas nosi ime Dejerine-Roussy syndrome. Učestalost centralnog neuropatskog bola posle moždanog udara zavisi od lokalizacije moždanog udara i varira od 8,4%, preko 17% (kod moždanog udara u regiji talamus-a), do 25% posle lateralnog medularnog infarkta. Radi se o vrlo specifičnoj vrsti bola koji je često neprepozнат u kliničkoj praksi i koji otežava i usporava rehabilitaciju bolesnika. Značaj prepoznavanja ovog problema je u tome što ova, još uvijek potcijenjena komplikacija moždanog udara, često dovodi do depresivnosti i anksioznosti, poremećaja spavanja, smanjenja dnevnog funkcionalisanja i smanjenja kvaliteta života oboljelog. Posebno značajan aspekt ovog problema je i njegov hronicitet, jer nakon pojave ovaj bol ima tendenciju da postane hroničan i kod najvećeg broja bolesnika može trajati i cijeli ostatak života. Ovaj bol se može javiti neposredno nakon moždanog udara i zajedno sa motoričkim i kognitivnim oštećenjima može neposredno doprinijeti invalidnosti oboljelih i narušavanju kvaliteta njihovog života. Međutim, kod ne malog broja bolesnika „post-stroke“ neuropatski bol može nastati i znatno kasnije, nakon izlaska bolesnika iz akutne faze moždanog udara i djelimičnog ili potpunog oporavka motoričkih i kognitivnih funkcija oboljelog, kada on može predstavljati i vodeći faktor u smanjenju njihovog kvaliteta života. Upravo ova čijenica ističe neophodnost ponavljanog ispitivanja kvaliteta života u populaciji oboljelih nakon moždanog udara [12].

Potrebno je naglasiti da nakon moždanog udara bolesnici zbog fizičkih ograničenja (otežana pokretljivost ili nepokretnost), mogućih komplikacija i komorbiditeta često pate i od drugih vrsta hroničnog bola koji nije neuropatske prirode. Među ovim bolovima najčešće se sreću hemiplegično bolno rame, rameno-ručni sindrom, glavobolja, muskuloskeletalni bol,

visceralni bol i drugi bolovi koji nisu neuropatske prirode i zbog kojih istovremeno prisustvo neuropatskog bola može ostati neprepoznato.

Dodatni problem predstavlja činjenica da i nakon potvrde dijagnoze „post-stroke“ neuropatskog bola ostaje neriješeno pitanje njegove terapije. Njegovo liječenje je kompleksno i često neadekvatno, kako zbog nedovoljnog prepoznavanja problema i lijekova koji bi mogli imati pozitivan učinak, tako i zbog značajnog stepena njegove refrakternosti. U jednom radu iz 2013. godine nađeno je da skoro trećina bolesnika sa hroničnim centralnim neuropatskim bolom nakon moždanog udara (29,3%), i pored intenzivnih žalbi na bol koje su saopštavali svome ljekaru uopšte nije primala analgetike. Od bolesnika koji su primali lijek protiv bola, 60% bolesnika je dobijalo lijek samo „prema potrebi“, a svega preostalih 40% je kontinuirano koristilo lijek, što je bilo neophodno za sve bolesnike. Takođe je bilo interesantno to što je najveći broj bolesnika liječen paracetamolom i antiinflamatornim lijekovima, za koje je poznato da nemaju značajniji analgetski efekat kod ove vrste bola, a svega mali broj bolesnika je liječen antikonvulzivima i antidepresivima koji se zapravo danas preporučuju kao prvi terapijski izbor u liječenju ove vrste bola [97].

Problem u prepoznavanju neuropatskog bola nakon moždanog udara predstavlja i činjenica da je, osim novonastalog hroničnog bola nakon moždanog udara, kod značajnog broja, posebno starijih bolesnika, postojao hronični bol i prije moždanog udara, kao npr. bol usled osteoartritisa, bol u donjem dijelu leđa, glavobolja i drugo. Pored ovoga, pojedini bolesnici u periodu nakon moždanog udara mogu razviti i jedan ili više vrsta novonastalog bola, usled čega u pojedinim regijama tijela može doći do preklapanja bolova različite prirode i starosti. Ljekare i bolesnike često zavara i činjenica da ovaj bol ne mora da se javi odmah nakon moždanog udara već se može javiti i nekoliko nedelja ili mjeseci kasnije. Ovakvo zapažanje je opisano od strane Heda i Holmsa još davne 1911. godine [93].

Do sada je objavljeno jako malo radova u kojima je ciljano ispitivan uticaj centralnog neuropatskog bola nakon moždanog udara na kvalitet života oboljelih. Prvi rad u kojem su razdvojeni centralni bol poslije moždanog udara i druge vrste bola nastale u ovom periodu, kao što su hemiplegično bolno rame, muskuloskeletalni bol, glavobolja i drugo objavljen je tek 2011. godine. U ovom radu je po prvi put analiziran uticaj pojedinih vrsta bola na kvalitet života oboljelih, a uz uključenu kontrolnu grupu ispitanika [100].

Sa druge strane, do danas nije određena vjerovatnoća pojave neuropatskog bola nakon moždanog udara u grupi bolesnika nakon preležanog moždanog udara jer nisu identifikovani pouzdani prediktori mogućeg razvoja ove vrste bola. U svom radu Misra i saradnici nalaze da godine, pol i strana na kojoj se nalazi moždani udar nisu prediktori za razvoj CPSP [95].

U našem ispitivanju koje je rađeno kao studija presjeka od 01.12.2013.-01.12.2015. god. ispitana su ukupno 32 bolesnika sa hroničnim neuropatskim bolom i moždanim udarom. Među ispitanim bolesnicima bilo je 17 muškaraca (53,1%) i 15 žena (46,9%). Uz navedenu grupu bolesnika ispitana je i kontrolna grupa od 32 bolesnika sa moždanim udarom, ali bez prisustva neuropatskog bola, u kojoj je zastupljenost polova bila identična kao u grupi bolesnika sa neuropatskim bolom (17 muškaraca i 15 žena). U grupi bolesnika sa neuropatskim bolom svi bolesnici su imali kliničku dijagnozu definitivnog neuropatskog bola koja je potvrđena pozitivnim skorovima za neuropatski bol kod sva tri primijenjena upitnika za dijagnostiku neuropatskog bola (PD-Q, LANSS i DN4 upitnik), a u kontrolnoj grupi bolesnici nisu imali kliničku dijagnozu neuropatskog bola i imali su negativne skorove za neuropatski bol kod sva tri primijenjena upitnika za dijagnostiku neuropatskog bola.

### **Sociodemografske i kliničke karakteristike bolesnika sa moždanim udarom sa i bez neuropatskog bola**

Među ispitanim **sociodemografskim faktorima** (pol, aktuelni uzrast, stepen obrazovanja, zanimanje, bračni status i zaposlenost) nije bilo značajne razlike između grupe bolesnika sa neuropatskim bolom i grupe bolesnika bez neuropatskog bola. Od **kliničkih parametara** ispitani su uzrast na početku bolesti, vrijeme od nastanka moždanog udara do pojave neuropatskog bola, trajanje bolesti, prisustvo druge bolesti, tip druge bolesti i trenutna terapija, lokalizacija moždanog udara (korištena je oksfordska skala za klasifikaciju moždanog udara - Oxford Stroke Classification), veličina moždanog udara i stepen jačine moždanog udara (maksimalni NIHSS i trenutni NIHSS skor).

Poredenjem ovih karakteristika nađeno je da su bolesnici sa neuropatskim bolom poslije moždanog udara imali cerebrovaskularni insult u mlađem životnom dobu u odnosu na kontrolnu grupu bolesnika bez neuropatskog bola. Ova razlika još uvijek nije dostizala statističku značajnost, iako je dobijeni rezultat bio blizu njene granice, a slični rezultati su dobijeni i u radovima Bowshera i saradnika iz 1995 god. i Maaijweea i saradnika iz 2014. godine [165,166].

U do sada objavljenim analizama i radovima se pokazalo da su za nastanak neuropatskog bola od značaja isključivo lokalizacija moždanog udara i njegova jačina, dok starost bolesnika, strana moždanog udara, tip moždanog udara (ishemijski ili hemoragični) i njegova veličina nisu imali nikakav značaj. Kod bolesnika sa neuropatskim bolom moždani udar je bio češći u regiji moždanog stabla i talamusa, što je i bilo za očekivanje, s obzirom na prisutnost senzitivnih puteva i centara u ovim moždanim strukturama. U našoj grupi bolesnika

nismo imali bolesnika sa moždanim udarom u talamusu bez neuropatskog bola, dok je moždani udar u regiji bazalnih ganglija rijetko bio praćen neuropatskim bolom. Sa druge strane je zapaženo da je moždani udar koji zahvata parjetalni režanj takođe znatno rjeđe bio praćen neuropatskim bolom. Ovakav nalaz je ukazivao na mogućnost da u patogenezi neuropatskog bola učestvuju i šire moždane strukture, uključujući i kortikalnu mrežu koja zahvata regije korteksa i van parjetalnog režnja. Ista analiza je ukazala da je, osim lokalizacije moždanog udara, za nastanak neuropatskog bola bitna i jačina moždanog udara. Utvrđeno je da bolesnici sa većim deficitom u sklopu moždanog udara imaju veće šanse da dobiju neuropatski bol, pri čemu je maksimalni NIHSS skor u grupi bolesnika sa neuropatskim bolom bio značajno veći od grupe bolesnika bez neuropatskog bola ( $p<0,01$ ).

Na osnovu brojnih analiza i zapažanja danas je opšte prihvaćen stav da je jedan od glavnih faktora koji utiče na pojavu neuropatskog bola nakon akutnog moždanog udara upravo njegova lokalizacija. Još davno je uočeno da se neuropatski bol znatno češće javlja kod lezija u području moždanog stabla i talamusa nego u ostalim regijama mozga [167]. Slični nalazi su zabeleženi i u našoj studiji, u kojoj se lokalizacija moždanog udara izdvojila kao značajan prediktivni faktor u razvoju „post-stroke“ neuropatskog bola. Sa druge stane, uticaj godina oboljelih, njihovog pola i strane moždanog udara na razvoj neuropatskog bola u dosadašnjim studijama nije bio jasan, što je u preglednom radu Klita i saradnika detaljno analizirano [168].

U našem radu je nađeno da je težina moždanog udara bila povezana sa kasnjim razvojem neuropatskog bola. Maksimalni NIHSS skor u ispitanoj grupi bolesnika sa neuropatskim bolom bio je značajno veći u poređenju sa grupom bolesnika bez neuropatskog bola ( $p<0,01$ ). Identičan nalaz su dobili Harno i saradnici u njihovoј analizi bolesnika sa moždanim udarom publikovanoj 2014 god. [169].

Analiza ostalih potencijalnih faktora, kao što su godine bolesnika, strana moždanog udara, tip moždanog udara (ishemijski ili hemoragični) i njegova veličina, u našoj grupi bolesnika sa moždanim udarom nije našla njihovu povezanost sa pojavom post-stroke neuropatskog bola. Slično zapažanje imaju i Harno i saradnici koji nalaze da dob oboljelog i tip moždanog udara nisu bili od značaja za kasniji nastanak neuropatskog bola. U navedenom radu ovi autori nalaze češću pojavu neuropatskog bola kod bolesnika koji su imali veću ishemijsku leziju sa hemoragičnom transformacijom. Potrebno je istaći da u literaturi postoji izuzetna nekonistentnost podataka o uticaju godina bolesnika, pola i strane moždanog udara na nastanak neuropatskog bola. Ovo se naročito odnosi na podatke o uticaju godina bolesnika, gdje jedni autori ističu značajnu povezanost godina oboljelih i kasnijeg nastanka neuropatskog

„post-stroke“ bola, preko umjerenog uticaja, do radova u kojima nije nađena nikakva povezanost životnog doba i kasnijeg nastanka neuropatskog bola [168].

Sa kliničkog aspekta je od značaja i vrijeme kada poslijе akutnog moždanog udara nastaje neuropatski bol. Ovo je posebno važno zbog daljeg oporavka bolesnika i njegove rehabilitacione sposobnosti, jer pojava neuropatskog bola može značajno da poremeti i brzinu i stepen oporavka ovih bolesnika. Stoga je u našem radu posebna pažnja posvećena i analizi vremenske povezanosti moždanog udara i nastanka neuropatskog bola. U našoj grupi bolesnika neuropatski bol se javio neposredno nakon možanog udara kod 43,8% bolesnika, kod 15,6% bolesnika u prvom mjesecu, a kod 40,6% bolesnika se javio između drugog i trećeg mjeseca nakon moždanog udara. Navedeni podaci odgovaraju podacima iz drugih radova u kojima je takođe nađeno da se neuropatski bol najčešće razvijao u prvim mjesecima nakon možanog udara. Autori ističu da se prihvata i mogućnost kasnijeg razvoja neuropatskog bola, u periodu do godinu dana nakon moždanog udara, a ukoliko se on javi nakon navedenog perioda ističu obavezu isključenja drugih uzroka njegovog nastanka, kao što su ponovljeni moždani udar i dr.

### **Jačina, tok, širenje i topografske karakteristike bola prema PD-Q skali kod bolesnika sa moždanim udarom sa i bez neuropatskog bola**

PD-Q upitnik o bolu se sastoji od 9 stavki koje se odnose na glavne karakteristike bola, pri čemu je kod 7 stavki važna težina simptoma, a kod dvije stavke je važna njegova prostorna ili vremenska distribucija. Međutim, pored 9 navedenih stavki koje se računaju u ukupni skor, ovaj upitnik sadrži i pitanja koja ne ulaze u ukupni skor, a vezana su ne samo za jačinu trenutnog bola, već i za jačinu prosječnog bola i najjačeg bola tokom poslednje 4 nedelje, što mu daje na značaju jer najveći broj bolesnika ima bolove koji osciliraju (povećavaju se i smanjuju).

Od ispitanih parametara (jačina, tok, širenje i topografske karakteristike bola) dobijene su statistički značajne razlike za stavke jačina bola i lokalizacija bola ( $p<0,01$ ) u grupi bolesnika sa neuropatskim bolom u odnosu na bolesnike bez neuropatskog bola, dok za stavke tok bola i širenje bola nije bilo značajnije razlike. Analizirajući pojedinačne karakteristike bola dobili smo sledeće rezultate:

**Jačina bola:** trenutni, prosječan i najjači bol su bili značajno jači u grupi bolesnika sa neuropatskim bolom u odnosu na grupu bolesnika bez neuropatskog bola, što je i očekivan nalaz.

Trenutni i prosječan bol kod bolesnika sa neuropatskim bolom se mogu okarakterisati kao bol umjerene jačine, a najjači bol kao umjeren do jak.

**Tok i širenje bola:** svi bolesnici u obe ispitane grupe su navodili da imaju uporan bol sa blagim kolebanjima, a širenje bola nije imao ni jedan bolesnik.

**Topografske karakteristike bola (lokacije bola):** u ispitanoj grupi bolesnika bol koji zahvata polovinu tijela bio je značajno češći kod bolesnika sa neuropatskim bolom, dok su u grupi bolesnika bez neuropatskog bola češće bili prisutni glavobolja i bolovi u zglobovima, prije svega ramenu i kičmi.

U ispitanoj grupi naših bolesnika sa neuropatskim bolom je nađeno da su i trenutni i prosječan bol bili umjerenog intenziteta, a najjači bol je bio umjerenog intenziteta, što odgovara rezultatima koji su zabilježeni u većini radova [97,103,169]. U ovim radovima je nađeno da je jačina hroničnog centralnog neuropatskog bola nakon moždanog udara bila umjerenog (3 do 6) iako postoje i suprotni nalazi koji ukazuju na visok intenzitet ovog bola, naročito kod moždanog udara u području moždanog stabla i talamusa. Suprotno ovome, ima autora koji ne nalaze bilo kakve razlike u pojavi neuropatskog bola nakon moždanog udara u navedenim regijama i drugim dijelovima mozga [90,95,168].

### **Učestalost različitih karakteristika neuropatskog bola kod primjene PD-Q, LANSS i DN4 upitnika kod bolesnika sa moždanim udarom sa i bez neuropatskog bola**

S obzirom da je cilj našeg rada bio da ispita uticaj neuropatskog bola kod bolesnika poslije moždanog udara i da uporedi kvalitet života ovih bolesnika sa kvalitetom života bolesnika koji su preležali moždani udar, a kod kojih se nije javio neuropatski bol, u radu je primarni cilj bio da se jasno razdvoje ove dvije grupe oboljelih. U tu svrhu su za procjenu prisustva neuropatskog bola korišćena tri upitnika i samo bolesnici koji su na sva tri upitnika ispunjavali jasne kriterijume za prisustvo neuropatskog bola bili su uvršćeni u dalju analizu. Pored toga je cilj bio da se stekne i bolji uvid u pojedine karakteristike neuropatskog bola nakon moždanog udara pa je primjena tri različita upitnika otvorila mogućnost i za takvu analizu. Pojedine karakteristike neuropatskog bola bile su zajedničke za sva tri upitnika, ali među upitnicima je postojala i značajna razlika, tako da je primjena tri različita upitnika omogućila uvid u prisustvo različitih karakteristika neuropatskog bola kod pojedinih bolesnika.

Kod sva 3 upitnika je najznačajnija karakteristika koja upućuje na neuropatski bol nakon moždanog udara prisustvo alodinije, a kod DN4 upitnika je osim alodinije nađeno da je bitan i smanjen osjećaj uboda iglicom. Kod sva tri upitnika smo dobili da su trnci, peckanje,

bockanje i probadanje često bili prisutni kod bolesnika sa neuropatskim bolom, ali i kao izolovani simptomi kod bolesnika sa moždanim udarom čiji ukupni skor ne upućuje na prisustvo neuropatskog bola.

Naročito je važan rezultat za osjećaj trnaca kod DN4 upitnika jer su kod ovog upitnika trnci razdvojeni kao posebna stavka (pitanje) od stavke u kojoj u kojoj se istovremeno nalaze trnci, peckanje, bockanje i probadanje kod PD-Q i LANSS upitnika što upućuje na značaj upitnika koji imaju jednostavne stavke (pitanja) u odnosu na upitnike koji imaju stavke koje istovremeno imaju više ponuđenih karakteristika bola u istoj stavci. Kao primjer se može navesti stavka br. 2 kod PD-Q upitnika i stavka br. 1 kod LANSS upitnika koje su identične i glase: „Da li u označenoj oblasti imate bilo koji od navedenih osjećaja: trnce, peckanje, bockanje ili probadanje?“ gdje se bolesniku nude odgovori tipa „DA“ ili „NE“ (nisu ponuđeni odgovori prisutna jedna, dvije, tri ili sve navedene karakteristike bola). Prilikom popunjavanja upitnika se kod bolesnika može javiti dilema kako da odgovori ukoliko ima samo jednu, dvije ili tri navedene karakteristike bola (u otklanjanju navedene dileme kod popunjavanja upitnika će mu pomoći ljekar), ali, ukoliko je odgovor „DA“ prilikom interpretacije rezultata upitnika ne znamo koja od ove 4 karakteristike bola je najčešća i najvažnija. Primjenom PD-Q i LANSS upitnika smo utvrdili da se trnci, peckanje, bockanje i probadanje često javljaju kod bolesnika sa moždanim udarom i neuropatskim bolom, ali i izolovano kod bolesnika sa moždanim udarom čiji ukupni skor ne upućuje na prisustvo neuropatskog bola. Međutim, navedeni simptomi (senzacije) se kod ova dva upitnika nalaze u jednoj zajedničkoj stavci pa nije moguće procijenti značaj pojedinačnih simptoma iz ove zajedničke stavke.

Rezultati dobijeni u našem radu nisu mogli biti poređeni sa rezultatima dobijenim u drugim sredinama, s obzirom da u literaturi nema objavljenih radovima u kojima su istovremeno ispitivane različite karakteristike neuropatskog bola kod bolesnika sa moždanim udarom primjenom različitih upitnika (PD-Q, LANSS i DN4). Ispitivanje različitih karakteristika neuropatskog bola istovremenom primjenom više upitnika je do sada obavljeno u svega nekoliko studija, pri čemu su ispitivani bolesnici sa različitom etiologijom neuropatskog bola [129].

### **Procjena psihičkog statusa bolesnika sa moždanim udarom sa i bez neuropatskog bola**

U cilju procjene efekata bolesti na psihički status bolesnika svi bolesnici su testirani na **prisustvo depresivnosti i anksioznosti** primjenom Hamiltonovih skala. Naša analiza je ukazala da su bolesnici sa neuropatskim bolom imali značajno veći skor na skali depresivnosti

u odnosu na bolesnike bez neuropatskog bola. Srednja vrijednost skora depresivnosti je kod bolesnika sa neuropatskim bolom iznosila 12,2, što je odgovaralo depresivnom raspoloženju. Takođe, zapaženo je da je procenat depresivnih bolesnika u grupi bolesnika sa neuropatskim bolom bio veći u odnosu na grupu bolesnika bez neuropatskog bola, iako ova razlika nije bila statistički značajna.

Bolesnici sa neuropatskim bolom su u odnosu na bolesnike sa moždanim udarom bez neuropatskog bola imali i značajno veći skor na skali anksioznosti. Ipak, prosječna vrijednost skora anksioznosti je i u grupi sa neuropatskim bolom bila ispod vrijednosti za značajnu anksioznost (dobijena je prosječna vrijednost skora od 16,3, a donja granica ili cut-off vrijednost za prisustvo anksioznosti je 18). Takođe je nađeno da je procenat anksioznih bolesnika u grupi bolesnika sa neuropatskim bolom bio veći u odnosu na grupu bolesnika bez neuropatskog bola, ali ni ova razlika nije bila statistički značajna. Idenične nalaze vezano za procenat oboljelih u dvije ispitane grupe bolesnika smo dobili i kod ispitivanja depresivnosti.

U radu Harnoa i saradnika iz 2014. god. su ispitana 824 bolesnika sa ishemiskim moždanim udarom, od čega je njih 49 imalo centralni neuropatski bol. U procjeni prisustva depresivnosti primijenjena je skala the Beck Depression Inventori Scale i dobijeno da su bolesnici sa centralnim neuropatskim bolom imali blagi stepen depresije [169]. Ideničan nalaz je dobijen i u našoj grupi ispitanih sa hroničnim centralnim neuropatskim bolom nakon moždanog udara. Procenat depresivnih bolesnika u grupi bolesnika sa neuropatskim bolom bio je 56,2%, za razliku od kontrolne grupe bolesnika koji poslije moždanog udara nisu razvili neuropatski bol u kojoj je depresivnost bila prisutna kod 34,4% oboljelih. Ipak, ova razlika nije dostigla nivo statističke značajnosti. Navedena učestalost prisustva depresivnosti u našoj grupi bolesnika sa neuropatskim bolom bila je nešto veća u odnosu na većinu do sada objavljenih radova. U drugim serijama bolesnika nakon moždanog udara depesivnost je bila prisutna kod 20-50% oboljelih, ali su objavljeni i radovi sa većim ili manjim vrijednostima od navedenih [170].

U našem radu je dobijeno da je procenat anksioznih bolesnika u grupi sa neuropatskim bolom iznosio 40,6%, dok je u kontrolnoj grupi bolesnika bez neuropatskog bola anksioznih bolesnika bilo 31,2%, što predstavlja malo veći procenat u odnosu na većinu do sada objavljenih radova u kojima je prevalencija anksioznosti nakon moždanog udara iznosila od 4-28%. Sa druge strane ima i radova u kojima je procenat anksioznosti znatno prevazilazio navedene vrijednosti [171].

U našem radu je definitivno povrđeno da poslije preležanog moždanog udara bolesnici sa neuropatskim bolom imaju značajno veći stepen depresivnosti i anksioznosti u odnosu na

bolesnike bez neuropatskog bola i da su prisustvo depresivnosti i anksioznosti najvažniji prediktori kvaliteta života bolesnika sa moždanim udarom, uz napomenu da su u našem radu u istraživanje uključeni samo bolesnici koji su imali dobar oporavak motoričkih i kognitivnih funkcija.

### **Procjena kvaliteta života bolesnika sa moždanim udarom sa i bez neuropatskog bola**

Procjena kvaliteta života bolesnika sa moždanim udarom sa i bez neuropatskog bola je vršena pomoću Standardne zdravstvene ankete SF-36, pri čemu je većina pojedinačnih domena bila značajno lošija kod bolesnika sa neuropatskim bolom, a naročito domeni vezani za fizičko zdravlje. Kompozitni skorovi fizičkog i mentalnog zdravlja bili su lošiji u grupi bolesnika sa neuropatskim bolom pri čemu je značajnija razlika za kompozitni skor fizičkog zdravlja ( $p<0,01$ ) u odnosu na kompozitni skor mentalnog zdravlja ( $p<0,015$ ), a dobijen je značajno lošiji skor ukupnog kvaliteta života u grupi bolesnika sa neuropatskim bolom u odnosu na bolesnike bez neuropatskog bola ( $p<0,01$ ).

Od pojedinačnih domena u grupi bolesnika sa neuropatskim bolom najbolji skorovi dobijeni su za domene fizičkog funkcionisanja i socijalnog funkcionisanja, a najlošiji skorovi za domene obavljanja dužnosti i opštег zdravlja, dok su u grupi bolesnika bez neuropatskog bola najbolji skorovi dobijeni za domene fizičkog funkcionisanja (kao i u grupi bolesnika sa neuropatskim bolom) i mentalnog zdravlja, a najlošiji skorovi za domene opšteg zdravlja i obavljanja dužnosti.

Pojedinačni domeni na SF-36 skali kvaliteta života do sada nisu detaljnije ispitivani. U našem radu je najbolje bio očuvan domen fizičkog funkcionisanja koji je bio na prvom mjestu, dok su u drugim malobrojnim radovima za ovaj domen nađene srednje vrijednosti. Suprotno ovome, domeni socijalnog funkcionisanja i mentalnog zdravlja, koji su u našem radu bili na drugom i trećem mjestu, su u ovim studijama bili najbolje očuvani domeni kvaliteta života. U našem radu je najlošija vrijednost skora dobijena za domen obavljanja dužnosti, što je zabeleženo i u drugim studijama, čime je ovaj domen izdvojen kao domen na koga bolest ima najveći uticaj [90,101].

Analizirajući kompozitne skorove fizičkog i mentalnog zdravlja SF-36 skale u našoj populaciji oboljelih nakon moždanog udara, sa i bez neuropatskog bola, uočene su značajno lošije vrijednosti oba skora kod bolesnika sa neuropatskim bolom, ali je ta razlika bila izraženija za kompozitni skor fizičkog zdravlja (Physical composite score – PCS) nego za kompozitni skor mentalnog zdravlja (Mental composite score – MCS). Slične nalaze bilježe i

Raffaeli i saradnici koji su analizirirali bolesnike sa neuropatskim bolom nakon moždanog udara i poredili ih sa opštom Italijanskom populacijom. Autori nalaze da su u grupi bolesnika značajno lošija oba kompozitna skora, i skor fizičkog i skor mentalnog zdravlja, čime ističu značajan uticaj neuropatskog bola na opšte funkcionisanje bolesnika [97].

U našem radu nije poređen kvalitet života bolesnika sa hroničnim centralnim neuropatskim bolom nakon moždanog udara i opštom populacijom, već samo poređenje kvaliteta života bolesnika poslije moždanog udara sa i bez neuropatskog bola. Na ovaj način smo željeli da apstrahuјemo uticaj samog moždanog udara i posledica koje on nosi na kvalitet života oboljelog i da analiziramo samo uticaj neuropatskog bola na kvalitet života bolesnika. Analiza je jasno ukazala da je kvalitet života bio značajno smanjen u grupi bolesnika sa neuropatskim bolom u odnosu na bolesnike bez neuropatskog bola, a identičan nalaz su dobili Harno i saradnici u njihovom radu iz 2014. god. u kojem su ispitali ukupno 824 bolesnika sa ishemiskim moždanim udarom od čega je 49 bolesnika imalo centralni neuropatski bol [169].

Značajno lošiji kvalitet života kod bolesnika sa moždanim udarom i neuropatskim bolom u odnosu na bolesnike sa moždanim udarom bez neuropatskog bola i u odnosu na opštu populaciju u Švedskoj dobili su i Widar i saradnici koji su ispitali 43 bolesnika sa dugotrajnim hroničnim bolom nakon moždanog udara. Primjenom SF-36 skale dobijene su niže vrijednosti pojedinačnih domena od 20-37%. U grupi bolesnika sa hroničnim centralnim neuropatskim bolom od pojedinačnih domena najbolji skorovi su dobijeni za domene mentalnog zdravlja i socijalnog funkcionisanja koji se u našem radu nalaze na trećem i drugom mjestu pojedinačnih domena, a najlošiji skorovi su zabeleženi za domene obavljanja dužnosti, što je bilo identično nalazu u našem radu, i za domen tjelesnog bola, koji je u našem radu bio na petom mjestu. U navedenom radu je utvrđeno da su bolesnici sa centralnim neuropatskim bolom nakon moždanog udara imali veća oštećenja hoda, pokretljivosti u ramenom zgobu, pokretljivosti u šaci i prstima i veća oštećenja senzibiliteta u odnosu na grupu bolesnika sa nociceptivnim bolom i tenzionom glavoboljom, a imali su i veća oštećenja govora u odnosu na grupu bolesnika sa nociceptivnim bolom [90].

U radu Konga i saradnika ispitano je 107 bolesnika nakon moždanog udara, od čega je 45 bolesnika imalo hronični bol (32 bolesnika muskuloskeletni i 13 bolesnika centralni neuropatski bol). Kao sredstva mjeranja su korišteni SF-36, Brief Pain Inventory – kratka verzija (BPI), Beck Depression Inventory (BDI) i Modified Barthel Index (MBI). Od 13 bolesnika sa hroničnim centralnim neuropatskim bolom 7 bolesnika je imalo leziju u području talamusa, 4 u području arterije cerebri medije i 2 u području bazalnih ganglija. U radu je utvrđeno da hronični bol uopšte nije povezan sa tipom moždanog udara (ishemijski ili

hemoragični), godinama, polom i prisustvom depresije. U ovom radu su ispitanici imali nešto niže vrijednosti jačine bola na VAS skali u odnosu na druge rade, a na SF-36 skali su bolesnici sa neuropatskim bolom imali značajno lošiji skor za tjelesni bol u odnosu na bolesnike sa nociceptivnim bolom, dok za ostale domene SF-36 skale nije bilo značajnih razlika. U grupi bolesnika sa neuropatskim bolom najbolji skorovi na SF-36 skali su dobijeni za domene socijalnog funkcionisanja i mentalnog zdravlja koji se u našem radu nalaze na drugom i trećem mjestu, a najlošiji skorovi za domene fizičkog funkcionisanja i vitalnosti koji se kod naših ispitanih bolesnika nalaze na prvom i četvrtom mjestu [101].

U radu Rafaelija i saradnika iz 2013. godine ispitan je 601 bolesnik sa moždanim udarom od čega je 66 bolesnika (11%) imalo hronični centralni neuropatski bol koji je kod najvećeg broja ispitanika bio umjerenog do jakog intenziteta. Slični nalazi su zabilježeni i u našoj populaciji oboljelih nakon moždanog udara, kao i u većini drugih objavljenih analiza. U ovoj kohorti bolesnika bol se kod 57,6% oboljelih javio neposredno nakon moždanog udara ili u prvom mjesecu nakon moždanog udara. Ispitivanjem kvaliteta života pomoću SF-12 skale su utvrđene vrijednosti za kompozitni skor fizičkog zdravlja od  $30,77 (\pm 8,47)$  i kompozitni skor mentalnog zdravlja od  $37,93 (\pm 8,64)$  (97) što je bilo značajno manje u poređenju sa prosječnim vrijednostima navedenih skorova u Italijanskoj populaciji objavljenih u radu Gandeka i saradnika koja je za kompozitni skor fizičkog zdravlja iznosila  $51,2 \pm 10,1$ , a za kompozitni skor mentalnog zdravlja  $47,8 \pm 10,1$  [172].

Poređenjem rezultata našeg rada sa navedenim radom zapaženo je da su kod naših bolesnika zabilježene veće vrijednosti kompozitnih skorova, kako fizičkog, tako i mentalnog zdravlja, što je objašnjeno strožijim kriterijumima uključivanja bolesnika u našu studiju. Naime, u našu analizu su uključeni samo bolesnici koji su nakon moždanog udara imali dobar oporavak motoričkih, kognitivnih i drugih funkcija, dok su u radu Rafaelija i saradnika bili uključeni i bolesnici koji nisu imali dobar oporavak motoričkih funkcija, što je svakako negativno uticalo na kvalitet života u ispitanoj grupi oboljelih. U našem radu su dobijene značajno niže vrijednosti kompozitnih skorova fizičkog i mentalnog zdravlja u grupi bolesnika sa neuropatskim bolom u odnosu na bolesnike bez neuropatskog bola, dok je u navedenom radu vršeno poređenje bolesnika sa opštom populacijom, gdje su dobijene značajno manje vrijednosti navedenih kompozitnih skorova u grupi bolesnika u odnosu na opštu populaciju. U obe serije ispitanika neuropatski bol je bio umjerenog do jakog intenziteta. U navedenom radu nisu ispitivani pojedinačni domeni kvaliteta života, tako da nije moglo biti poređenja u okviru pojedinačnih domena.

Međutim, smatramo da ovo nije osnovna zamerka navedenoj studiji Rafaelija i saradnika, već činjenica da su analizom obuhvaćeni i bolesnici koji se nakon moždanog udara nisu dobro oporavili (oko 45% je imalo smetnje sa hodom, oko 80% je imalo smetnje sa radnom sposobnošću, 50% je imalo smetnje sa socijalnim funkcionisanjem, 22% je imalo izražene, a 29% blage smetnje sa spavanjem), a što je svakako negativno uticalo na kvalitet života i remetilo validnu procjenu izolovanog dejstva neuropatskog bola.

Vrlo značajan rad iz oblasti centralnog neuropatskog bola nakon moždanog udara su objavili Klit i saradnici 2011. godine, da bi u narednom periodu pratili iste bolesnike i naknadno objavili i rezultate dugoročnog praćenja bolesnika, kao nastavak prethodnog ispitivanja. Značaj ovih radova je u tome što je u njima po prvi put napravljena jasna diferencijacija između različitih tipova bola koji mogu nastati poslije moždanog udara, neuropatskog bola nakon moždanog udara i drugih vrsta bolova koji mogu biti komplikacija moždanog udara (hemiplegično bolno rame, muskuloskeletni bol, glavobolja, druge vrste bola) i istovremeno ispitati uticaj pomenutih različitih vrsta bola na kvalitet života, uz poređenje sa kontrolnom grupom ispitanika. Prije navedenog istraživanja autori su uočili da veliki broj ljekara ima problem u prepoznavanju neuropatskog bola nakon moždanog udara jer značajan broj bolesnika, naročito starije životne dobi, osim novonastalog hroničnog bola nakon moždanog udara ima neku vrstu hroničnog bola i prije moždanog udara (osteoartritis, bol u donjem dijelu leđa, glavobolja...), tako da su pojedini bolesnici nakon moždanog udara imali kombinaciju više vrsta bola koji su se preklapali u pojedinim regijama tijela.

Značaj navedenog rada je i u tome što je analiziran izuzetno veliki broj bolesnika nakon moždanog udara (608), što su oni praćeni dovoljno dug vremenski period (dvije godine), i što su obuhvaćeni bolesnici samo sa dva precizno definisana tipa moždanog udara (ishemijskim moždanim udarom i intracerebralnom hemoragijom), dok su bolesnici sa tranzitornom ishemijskom atakom i subarahnoidalnom hemoragijom isključeni iz analize. Posebna vrijednost ovoga rada je i u tome što je kontrolna grupa bila „mečovana“ po polu i godinama sa grupom analiziranih bolesnika, i što je bila izuzetno velika, pa samim tim predstavljala i reprezentativan uzorak populacije (analizirano je 509 kontrolnih ispitanika). U pomenutom radu kao test za dijagnozu prisustva neuropatskog bola korišćen je DN4 upitnik, a prevalencija centralnog neuropatskog bola nakon moždanog udara je iznosila 7,3%. Izračunata senzitivnost DN4 upitnika iznosila je oko 80%, dok je specifičnost bila nešto niža i iznosila 69%.

Novonastali hronični bol nakon moždanog udara je bio značajno češći u grupi ispitanika sa moždanim udarom (39% ispitanika) u odnosu na kontrolnu grupu (28,9%). U grupi bolesnika sa moždanim udarom bol je bio češći kod mlađih bolesnika, za razliku od kontrolne grupe gdje

je učestalost bola rasla sa životnom dobi. Bolesnici sa bolom nakon moždanog udara su češće imali više od jedne vrste bola (61,2%) u odnosu na kontrolnu grupu (48%), a vjerovatnoća pojave više vrsta bola se u grupi bolesnika sa moždanim udarom smanjivala sa povećanjem životne dobi, ali ne i kod kontrolne grupe. Dobijen je važan podatak da je 15,3% ispitanika sa moždanim udarom i 9,4% ispitanika u kontrolnoj grupi svakodnevno uzimalo lijekove za bol. Novonastali hronični bol je imao značajno veći uticaj na kvalitet života u grupi ispitanika sa moždanim udarom u odnosu na kontrolnu grupu dovodeći do smanjenja globalnog kvaliteta života, raspoloženja, socijalnog funkcionisanja i dnevnog funkcionisanja, ali nije imao značajniji uticaj na spavanje u odnosu na kontrolnu grupu.

Bolesnici sa bolom nakon moždanog udara su češće imali više od jedne vrste bola (61,2%) u odnosu na kontrolnu grupu ispitanika (48%), a vjerovatnoća pojave više vrsta bola se u grupi bolesnika sa moždanim udarom smanjivala sa povećanjem životne dobi, što nije bio slučaj u kontrolnoj grupi. Značajan indikator prisustva i jačine bola bila je i potreba svakodnevnog uzimanja analgetske terapije koja je postojala kod 15,3% ispitanika nakon moždanog udara, a kod svega 9,4% ispitanika u kontrolnoj grupi. Novonastali hronični bol je imao značajno veći uticaj na kvalitet života u grupi ispitanika sa moždanim udarom u odnosu na kontrolnu grupu dovodeći do smanjenja globalnog kvaliteta života, raspoloženja, socijalnog funkcionisanja i dnevnog funkcionisanja, ali nije imao značajniji uticaj na spavanje u odnosu na kontrolnu grupu. U našem radu smo dobili da su bolesnici sa neuropatskim bolom nakon moždanog udara imali značajno lošiji kvalitet života u odnosu na bolesnike bez neuropatskog bola kao u gore navedenom radu, ali su u našem radu bili uključeni bolesnici koji su imali samo neuropatski bol, a isključeni bolesnici sa značajnijim drugim vrstama bola koji bi mogao uticati na kvalitet života nakon moždanog udara.

U ovom radu je, kao i u našem, ispitivano i prisustvo depresivnosti i njena povezanost sa postojanjem i jačinom neropatskog bola nakon moždanog udara, i nađena je značajna povezanost između jačine bola i prisustva depresije, što nije bio slučaj u kontrolnoj grupi ispitanika. Bolesnici koji su imali teži moždani udar (kao instrument mjerjenja težine moždanog udara je korištena the Scandinavian Stroke Scale) su češće imali novonastali hronični bol nakon moždanog udara, a mlađa životna dob i prisustvo depresije su identifikovani kao značajni faktori rizika za razvoj hroničnog bola nakon moždanog udara [100,103].

U ovom radu je nađeno da je bol imao veću prevalenciju u najmlađoj grupi ispitanika sa moždanim udarom, za razliku od kontrolne grupe gdje se prevalencija bola povećavala sa povećanjem životnog doba. Isti rezultati su nađeni i u radu Naesa i autora [173], pri čemu autori nisu mogli da daju objašnjenje za ovakav nalaz. Razmatrana je mogućnost da mlađe osobe

imaju nešto češće moždani udar u području talamusa, možanog stabla i zadnje cerebralne vaskularizacije. Povezanost lokalizacije moždanog udara i učestalosti neuropatskog bola nakon moždanog udara zapažena je i u drugim brojnim radovima i na osnovu njih danas predstavlja opšte prihvaćenu činjenicu, iako ima i radova gdje ovakav nalaz nije mogao biti potvrđen, tako da se smatra da su potrebna dodatna obimnija istraživanja [1].

Što se tiče povezanosti težine moždanog udara i pojave neuropatskog bola nakon moždanog udara i u našem i u prikazanom radu nađena je jasno pozitivna korelacija. U oba rada je dobijen značajno lošiji kvalitet života bolesnika sa neuropatskim bolom u odnosu na kontrolnu grupu bolesnika bez navedenih bolova.

U našem radu su se prisustvo depresije i anksioznosti izdvojili kao dva najvažnija prediktivna faktora kvaliteta života bolesnika kod bolesnika sa neuropatskim bolom nakon moždanog udara, dok je u pomenutom radu Klita i saradnika analiza vršena samo u odnosu na prisustvo depresivnosti i takođe je nađeno da je prisustvo depresije značajan faktor za razvoj hroničnog bola nakon moždanog udara, sa posledičnim smanjenjem kvaliteta života ovih bolesnika.

### **Prediktori kvaliteta života bolesnika sa moždanim udarom sa i bez neuropatskog bola**

S obzirom da smo zapazili da je kvalitet života lošiji kod bolesnika sa neuropatskim bolom, htjeli smo da provjerimo da li je neuropatski bol zaista prediktor lošijeg kvaliteta života ili je samo pridružena varijabla. Korišćena je multipla linearna regresiona analiza *stepwise metod*. U analizu su uključene sve varijable koje su se razlikovale kod bolesnika sa moždanim udarom sa i bez neuropatskog bola, a koje su obuhvatale prisustvo neuropatskog bola, lokalizaciju moždanog udara, maksimalni NIHSS, kao i prisustvo depresivnosti i anksioznosti (HamD i HamA). Pomenuta analiza je jasno pokazala da su kod bolesnika sa moždanim udarom prisustvo depresivnosti i anksioznosti najvažniji prediktori lošijeg kvaliteta života i da ove dve varijable objašnjavaju čak 77% varijabilnosti totalnog SF-36 skora, dok preostalih 23% varijabilnosti objašnjavaju svi drugi netestirani parametri. Na osnovu ovakvog nalaza jasno se ističe neophodnost što ranije dijagnostike, a potom i adekvatnog liječenje depresije i anksioznosti u oboljelih od moždanog udara, jer bi ovakav pristup trebalo značajno da poboljša kvalitet života ovih bolesnika (prema rezultatima našeg rada za čitavih 77%). Sa druge strane, ista analiza je u našem radu pokazala da prisustvo neuropatskog bola, lokalizacija i jačina moždanog udara nisu prediktori lošijeg kvaliteta života kod moždanog udara.

Značaj depresije kao važnog prediktora kvaliteta života kod bolesnika sa moždanim udarom utvrdili su i Kim i autori, kao i King u svojim radovima, a oba autora nalaze da je depresija najvažniji prediktor kvaliteta života bolesnika sa moždanim udarom [174,175].

### **Značaj procjene psihičkog statusa bolesnika sa neuropatskim bolom i moždanim udarom**

Procjena psihičkog statusa bolesnika sa moždanim udarom je važna stepenica u dijagnostičkom postupku ovih bolesnika jer su do sada objavljeni radovi ukazali da na kvalitet života bolesnika sa moždanim udarom osim oštećenja motoričkih i kognitivnih funkcija u značajnoj mjeri utiču i prisustvo depresivnosti i anksioznosti [169,170,171,174,175]. Autori ističu da se i anksioznost i depresivnost nakon moždanog udara javljaju u visokom procentu oboljelih, ali je problem koji se često sreće u kliničkoj praksi njihovo slabo prepoznavanje i neadekvatno lijeчењe.

U prilog ovakvom zapažanju idu i rezultati našeg rada gde je utvrđeno da su skorovi depresivnosti i anksioznosti određeni Hamiltonovim skalama, bili značajno viši u grupi bolesnika koji su nakon moždanog udara razvili neuropatski bol u odnosu na grupu bolesnika bez neuropatskog bola ( $p<0,01$ ). Istovremeno sa ovim je vršena i analiza prediktora kvaliteta života kod ove dvije grupe bolesnika i utvrđeno je da su upravo prisustvo depresivnosti i anksioznosti najvažniji prediktori kvaliteta života. Njihovo prisustvo objašnjava čak 77% varijabilnosti totalnog skora kvaliteta života na SF-36 skali, dok svega 23% varijabilnosti objašnjavaju neki drugi netestirani parametri. Navedene činjenice su od velikog značaja jer liječeњe depresivnosti i anksioznosti postaje važna „meta“ u liječenju bolesnika sa neuropatskim bolom nakon moždanog udara. Naime, na osnovu rezultata našeg rada proizilazi činjenica da se kvalitet života bolesnika sa neuropatskim bolom nakon moždanog udara može popraviti čak i do 77% liječenjem depresivnosti i anksioznosti. Napominjeno da su bolesnici uključeni u naše istraživanje imali dobar oporavak motoričkih i kognitivnih funkcija, i da nisu imali druga značajna oboljenja koja bi mogla uticati na kvalitet života.

### **6.4. Poređenje kvaliteta života kod bolesnika sa neuropatskim bolom i dijabetičnom polineuropatijom, moždanim udarom i hroničnim lumbalnim bolnim sindromom**

Jedan od ciljeva našeg rada je bio da se procijeni kvalitet života bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom, hroničnim lumbalnim bolnim sindromom i bolesnika nakon

moždanog udara koji imaju neuropatski bol, kao i onih bez prisustva neuropatskog bola i da se dobijeni nalazi koreliraju.

### **Skorovi neuropatskog bola dobijeni primjenom različitih upitnika za ispitivanje neuropatskog bola kod bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom, hroničnim lumbalnim bolnim sindromom i moždanim udarom**

Primenom PD-Q upitnika je zabilježena značajna razlika između navedene tri grupe bolesnika, pri čemu je ovaj upitnik pokazao signifikantno veći skor u grupi bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom nego u grupi bolesnika sa moždanim udarom, dok su se vrijednosti u grupi bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom nalazile između prethodne dvije dijagnoze.

Primjenom LANSS skale je takođe zabilježena značajna razlika između navedene tri grupe bolesnika, u smislu da je najviši skor takođe zabilježen u grupi bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom, ali za razliku od prethodno pomenutog PD-Q upitnika, ovdje je najniža vrijednost registrovana kod bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom, dok su se vrijednosti dobijene kod bolesnika sa moždanim udarom nalazile između ove dvije vrijednosti.

Suprotno prethodno analiziranim upitnicima, upitnik DN4 je pokazao približne vrijednosti skora kod sve tri grupe bolesnika. Na osnovu ovakvih rezultata moglo bi se zaključiti da je prednost ovog upitnika u tome što je vrlo senzitivan za neuropaski bol nezavisno od entiteta kod koga se on sreće, a sa druge strane bi se moglo reći da je njegova mana niska specifičnost, jer ne upućuje na moguć uzrok neuropatskog bola.

Naše rezultate nismo mogli porebiti sa rezultatima drugih autora jer u literaturi nema objavljenih radova u kojima su istovremeno ispitivani skorovi neuropatskog bola dobijeni PD-Q, LANSS i DN4 upitnikom kod bolesnika sa neuropatskim bolom i dijabetičnom polineuropatijom, hroničnim lumbalnim bolnim sindromom i moždanim udarom. Posebna vrijednost naše studije je i u tome što su u svaku od tri navedene grupe oboljenja bili uključeni samo bolesnici sa jednom od tri navedene dijagnoze.

### **Sociodemografske i kliničke karakteristike bolesnika sa neuropatskim bolom i dijabetičnom polineuropatijom, moždanim udarom i hroničnim lumbalnim bolnim sindromom**

U našem radu su analizirane i različite sociodemografske karakteristike bolesnika sa prisutnim neuropatskim bolom u sklopu dijabetične polineuropatije, hroničnog lumbalnog bolnog sindroma i moždanog udara.

Posmatrana je starosna struktura bolesnika u ispitane tri grupe oboljelih i nađeno da postoji značajna razlika u smislu da su bolesnici sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom bili značajno mlađi u trenutku ispitivanja od bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom i moždanim udarom.

U odnosu na godine bolesnika na početku bolesti uočeno je takođe da postoji značajna razlika između navedene tri grupe bolesnika pri čemu je početak bolesti bio najraniji u grupi bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom, značajno kasniji kod bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom, a najkasniji kod bolesnika sa moždanim udarom.

Trajanje bolesti je bilo najduže kod bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom, dok su ostale dvije grupe imale slično trajanje.

U odnosu na zaposlenost ispitanika takođe je uočeno da postoji značajna razlika između navedene tri grupe bolesnika u smislu da su bolesnici sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom uglavnom bili zaposleni, bolesnici sa moždanim udarom uglavnom nezaposleni, a bolesnici sa dijabetičnom polineuropatijom su bili polovično zaposleni.

Ostale sociodemografske karakteristike analiziranih bolesnika kao što su pol, nivo obrazovanja (niže, srednje, visoko), zanimanje (fizički posao, intelektualni posao) i bračno stanje (živi sa partnerom, živi sam) se nisu bitnije razlikovale između tri navedene grupe bolesnika.

Naše rezultate nismo mogli poreediti sa rezultatima drugih autora jer u literaturi nema objavljenih radova u kojima su istovremeno ispitivane sociodemografske karakteristike bolesnika sa neuropatskim bolom i dijabetičnom polineuropatijom, hroničnim lumbalnim bolnim sindromom i moždanim udarom.

### **Jačina, tok, širenje i topografske karakteristike bola prema PD-Q skali kod bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom, moždanim udarom i hroničnim lumbalnim bolnim sindromom**

PD-Q upitnik se sastoji od 9 stavki koje se odnose na simptome pri čemu je kod 7 stavki važna težina simptoma, a kod dvije stavke je važna prostorna ili vremenska karakteristika bola. Međutim, pored 9 navedenih stavki koje se računaju u ukupni skor, ovaj upitnik sadrži i pitanja koja ne ulaze u ukupni skor, a vezana su ne samo za jačinu trenutnog bola, već i za jačinu prosječnog bola i najjačeg bola tokom poslednje 4 nedelje što mu daje na značaju jer najveći broj bolesnika ima bolove koji osciliraju u intenzitetu.

U želji da se prikažu svi aspekti i karakteristike bola u ispitanih bolesnika, u radu su poređene i vrijednosti različitih stavki na primijenjenim upitnicima između analizirane tri grupe bolesnika. Analiza stavke PD-Q upitnika koja se odnosila na trenutni bol je ukazala na

postojanje značajne razlike između navedene tri grupe bolesnika u smislu da su najslabiji bol imali bolesnici sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom, dok su druge dve grupe ispitanih bolesnika imale sličnu jačinu trenutnog bola.

Prosječan bol je bio najjači u grupi bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom, dok su bolesnici sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom i moždanim udarom imali bol slične jačine.

Suprotno ovome, intenzitet najjačeg bola se nije značajnije razlikovao između navedene tri grupe bolesnika pri čemu je bol u sve tri grupe bio umjerenog jak do jak, najveća vrijednost je zabilježena kod dijabetične polineuropatije, potom kod hroničnom lumbalnog bolnog sindroma i na kraju kod moždanog udara.

Naše rezultate nismo mogli porebiti sa rezultatima drugih autora jer u literaturi nema objavljenih radova u kojima su istovremeno ispitivani jačina, tok, širenje i topografske karakteristike bola primjenom PD-Q upitnika kod bolesnika sa neuropatskim bolom u sklopu dijabetične polineuropatije, hroničnog lumbalnog bolnog sindroma i nakon moždanog udara.

### **Procjena psihičkog statusa kod bolesnika sa neuropatskim bolom u sklopu dijabetične polineuropatije, hroničnog lumbalnog bolnog sindroma i nakon moždanog udara**

Kako je dobro poznato da su depresivnost i anksioznost direktno povezane sa neuropatskim bolom tako što ga njihovo prisustvo može provocirati ili pojačati, a sa duge strane sam bol dovodi do njihove pojave i intenziviranja, interesantna je analiza učestalosti depesivnosti i anksioznosti u okviru različitih grupa ispitanih bolesnika sa neuropatskim bolom. U našem radu je uočena značajna razlika između navedene tri grupe bolesnika, pri čemu su depresivnost i anksioznost bili najizraženiji u grupi bolesnika sa moždanim udarom, dok je u grupi bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom i hroničnim lumbalnim bolnim sindromom prisustvo depresivnosti i anksioznosti bilo približno podjednako često.

### **Procjena kvaliteta života kod bolesnika sa neuropatskim bolom u sklopu dijabetične polineuropatije, hroničnog lumbalnog bolnog sindroma i nakon moždanog udara**

Postoji značajna razlika u ukupnom kvalitetu života kod tri navedene grupe oboljenja pri čemu je najbolji kvalitet života bio u grupi bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom, najlošiji u grupi bolesnika sa moždanim udarom, a razlika u kvalitetu života kod moždanog udara i hroničnog lumbalnog bolnog sindroma potiče iz razlike u sva 4 domena vezana za

fizičko zdravlje, dok ni u jednom od četiri domena vezana za mentalno zdravlje nije bilo razlike.

### **Prediktori kvaliteta života bolesnika sa neuropatskim bolom u sklopu dijabetične polineuropatije, hroničnog lumbalnog bolnog sindroma i nakon moždanog udara**

Obzirom da je u radu registrovano da je kvalitet života različit kod tri navedene grupe bolesnika htjeli smo da provjerimo da li je različita dijagnoza zaista prediktor lošijeg kvaliteta života ili je samo pridružena varijabla. Korišćena je multipla linearna regresiona analiza *stepwise metod*. U analizu su uključene varijable koje su se najznačajnije razlikovale kod bolesnika (starost, dijagnoza, trajanje bolesti, LANSS skor, HamD i HamA). Od ispitanih navedenih varijabli, kao najvažniji prediktori kvaliteta života kod tri navedene grupe bolesnika izdvojili su se dijagnoza bolesti, prisustvo depresivnosti i prisustvo anksioznosti (statistički visoka značajnost -  $p<0,01$ ). Značajan prediktor kvaliteta života bilo je i trajanje bolesti, ali u manjem stepenu nego prethodno navedene tri varijable ( $p<0,05$ ). Četiri navedene varijable objašnjavaju čak 75% varijabilnosti totalnog SF-36 skora što je izuzeno visok procenat, dok samo 25% varijabilnosti objašnjavaju svi drugi netestirani parametri. Različita dijagnoza bolesti se takođe pokazala kao značajan prediktor lošijeg kvaliteta života kod bolesnika sa neuropatskim bolom, pri čemu najlošiji kvalitet života imaju bolesnici sa neuropatskim bolom i moždanim udarom, potom bolesnici sa neuropatskim bolom i hroničnim lumbalnim bolnim sindromom, a najbolji kvalitet života bolesnici sa neuropatskim bolom i dijabetičnom polineuropatijom. Na kvalitet života takođe značajan uticaj su imali i prisustvo depresivnosti i anksioznosti, a u manjoj mjeri i trajanje bolesti, dok se starost bolesnika i težina bola mjerena LANSS skalom nisu pokazali kao značajni prediktori.

### **6.5 Senzitivnost korišćenih upitnika u odnosu na kliničku dijagnozu prema IASP kriterijumima u dijagnostici neuropatskog bola kod bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom, moždanim udarom i hroničnim lumbalnim bolnim sindromom**

Kod bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom, hroničnim lumbalnim bolnim sindromom i moždanim udarom koji su prema IASP kriterijumima imali sigurnu kliničku dijagnozu neuropatskog bola željeli smo da utvrđimo senzitivnost PD-Q, LANSS i DN4 upitnika u dijagnostici neuropatskog bola. Senzitivnost je vjerovatnost pozitivnog nalaza kod bolesnika koji sigurno imaju neko oboljenje i mjera je pouzdanosti otkrivanja određene bolesti, tako da je u našem slučaju senzitivnost upitnika u dijagnostici neuropatskog bola predstavlja

vjerovatnost pozitivnog nalaza kod bolesnika koji stvarno imaju neuropatski bol. Što je veća senzitivnost upitnika, to je veći procenat dijagnostikovanih bolesnika koji stvarno imaju neuropatski bol, a manji je broj lažno negativnih rezultata.

**DN4 upitnik** se pokazao kao najsenzitivniji upitnik za dijagnostiku neuropatskog bola kod sve tri grupe oboljelih, naročito kod dijabetične polineuropatije (senzitivnost 93%) i moždanog udara (91%), dok je kod hroničnog lumbalnog bolnog sindroma njegova senzitivnost bila nešto manja (82%) u odnosu na prve dvije navedene bolesti, iako je i za ovu dijagozu bila relativno visoka.

**LANSS upitnik** je takođe pokazao visoku senzitivnost kod dijabetične polineuropatije (86%) i moždanog udara (87%), dok je kod hroničnog lumbalnog bolnog sindroma njegova senzitivnost bila manja (76%) u odnosu na prve dvije navedene bolesti.

**PD-Q upitnik** je pokazao najmanju senzitivnost od navedena tri upitnika, pri čemu je dobijena slična senzitivnost za moždani udar (76%) i dijabetičnu polineuropatiju (74%), dok je najmanja senzitivnost bila za hronični lumbalni bolni sindrom i iznosila svega 64%, što znači da se njegovom primjenom 24% bolesnika sa moždanim udarom, 26% bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom i čak 36% bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom mogu označiti kao lažno negativni, čime se propušta njihova adekvatna terapija.

**Specifičnost upitnika** nije mogla biti analizirana, jer specifičnost znači da je upitnik sposoban da negativne rezultate zabilježi i registruje kao negativne, što nije u ciljevima ove disertacije (kod ispitivanja specifičnosti se primjenjuju upitnici i kod bolesnika koji su klinički negativni na neuropatski bol).

### **DN4 upitnik i njegova senzitivnost u dijagnostici neuropatskog bola kod bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom, hroničnim lumbalnim bolnim sindromom i moždanim udarom**

U našem radu je utvrđeno da je DN4 upitnik najsenzitivniji upitnik za dijagnostiku neuropatskog bola kod sve tri grupe oboljelih među sva tri primijenjena upitnika (LANSS i PD-Q). Njegova senzitivnost je posebno bila visoka kod dijabetične polineuropatije (93%) i moždanog udara (91%), dok je kod hroničnog lumbalnog bolnog sindroma ona ipak bila nešto manja (82%) u odnosu na prve dvije navedene bolesti, iako je i dalje bila relativno visoka.

Navedene vrijednosti senzitivnosti ovog upitnika su slične rezultatima u drugim do sada objavljenim radovima u kojima je uglavnom dobijena visoka senzitivnost ovog upitnika koja se kreće od 90-95%. Samo u rijetkim radovima senzitivnost DN4 upitika je bila ispod ili iznad navedenih vrijednosti, uz napomenu da smo u našem radu ispitali senzitivnost ovog upitnika

kod tri različite grupe bolesnika, gdje su u svakoj grupi bili bolesnici koji su imali identično oboljenje (dijabetična polineuropatija, hronični lumbalni bolni sindrom ili moždani udar), dok su u svim do sada objavljenim radovima analizirane grupe bolesnika sa neuropatskim bolom u okviru različitih oboljenja (najčešće su u pitanju bile radikularne lezije, polineuropatija, bol nakon hiruške intervencije, postherpetička neuralgija, centralni bol nakon moždanog udara i dr.).

U svom radu Hamdan i saradnici su 2014. godine ispitali 192 bolesnika, od čega je 39 bolesnika (20,31%) imalo čisto neuropatski bol. Među ovim bolesnicima najveći broj je imao radikularnu leziju, potom postherpetičnu neuralgiju, trigeminalnu neuralgiju i polineuropatiju. Osamdeset dva bolesnika (42%) su imala mješoviti tj. nociceptivno-neuropatski bol (bol poslije hiruške intervencije, bol kod tumora), dok je 71 bolesnik (37,69%) imao nociceptivni bol. U navedenom radu je kod ispitanih bolesnika dobijena senzitivnost ovog upitnika od 95,04% što predstavlja sličan rezultat dobijen u našem radu [129].

Slična senzitivnost (95%) je dobijena i u radu Unal-Cevika i saradnika iz 2010. godine u kojem su ispitali 180 bolesnika. U ispitanoj grupi bolesnika njih 121 je imalo neuropatski bol, a 59 bolesnika nociceptivni bol. U grupi bolesnika sa neuropatskim bolom oko polovina bolesnika je imala radikularnu leziju, dok je manji broj imao druge dijagnoze bolesti (nedijabetičnu polineuropatiju 10,7%, dijabetičnu polineuropatiju 9,9%, karpal tunel sindrom 6,6%, postherpetičnu neuralgiju 4,1%, a ostali uzroci su bili još rjeđi. Među njima je bio i jedan bolesnik sa centralnim neuropatskim bolom nakon moždanog udara (0,8%) [176].

U svom radu Santos i saradnici su ispitali 101 bolesnika, od čega su 42 bolesnika (20,31%) imali neuropatski bol (34 bolesnika periferni neuropatski bol u sklopu polineuropatije, a 8 bolesnika centralni neuropatski bol), dok je 59 bolesnika imalo nociceptivni bol. U ovom radu je dobijena senzitivnost upitnika od 100% što znači da su svi bolesnici sa kliničkom dijagnozom neuropatskog bola imali pozitivan nalaz kod ovog upitnika [177].

Suprotno ovome, u drugim radovima su dobijene niže vrijednosti senzitivnosti DN4 upitnika, kao što je to zabilježeno u radu Spalonea i saradnika iz 2012. godine. U ovom radu je ispitano 158 bolesnika sa dijabetesom i dobijena je senzitivnost od 80% [178], dok je u radu Pereza i saradnika iz 2007. godine u kojem je ispitano 164 bolesnika (94 bolesnika - 57,3% sa neuropatskim bolom i 70 bolesnika - 46,7%, sa nociceptivnim bolom) dobijena senzitivnost od 79,8%. Od ispitana 94 bolesnika sa neuropatskim bolom 36 bolesnika je imalo periferni neuropatski bol, 32 bolesnika centralni neuropatski bol i 26 bolesnika mješoviti bol [179].

U originalnom radu Bouhassire i saradnika iz 2005. godine, kada je predstavljen DN4 upitnik, ispitano je 160 bolesnika, od čega 89 bolesnika sa neuropatskim bolom (bol poslije povrede nerva, bol kod postherpetične neuralgije i bol nakon moždanog udara) i 71 bolesnik sa nociceptivnim boloma (osteoarthritis, inflamatorne artropatije, nociceptivni bol kod hroničnog bola u donjem dijelu leđa), a dobijena je senzitivnost od 82,9% [41].

### **LANSS upitnik i njegova senzitivnost u dijagnostici neuropatskog bola kod bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom, hroničnim lumbalnim bolnim sindromom i moždanim udarom**

U našem radu je dobijena relativno visoka senzitivnost LANSS upitnika u dijagnostici neuropatskog bola kod bolesnika nakon moždanog udara (87%) i oboljelih od dijabetične polineuropatije (86%), dok je kod bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom njegova senzitivnost bila nešto manja (76%) u odnosu na prve dvije navedene bolesti. Navedeni rezultati su slični rezultatima u drugim do sada objavljenim radovima u kojima je dobijena senzitivnost ovog upitnika od 70-90%. Samo u rijetkim radovima je nađena senzitivnost malo ispod ili iznad navedenih vrijednosti. Prednost našeg rada bila je u tome što je paralelno ispitivana senzitivnost ovog upitnika kod tri različite grupe bolesnika, gdje je svaka grupa bila potpuno homogena, sačinjena od bolesnika koji su imali identično oboljenje (dijabetičnu polineuropatiju, hronični lumbalni bolni sindrom ili moždani udar), dok je u navedenim radovima senzitivnost LANSS upitnika ispitivana u heterogenom uzorku bolesnika sa neuropatskim bolom uzrokovanim različitim uzrocima (najčešće je u pitanju bio bol nakon hiruške intervencije, bol u sklopu radikularne lezije, polineuropatije ili postherpetične neuralgije, ili centralni bol nakon moždanog udara).

U cilju detekcije najsenzitivnijeg upitnika za svako pojedinačno oboljenje koje je analizirano u našoj studiji rađeno je i poređenje senzitivnosti LANSS upitnika, PD-Q upitnika i DN4 upitnika za svaku navedenu grupu oboljelih. Dobijeno je da je senzitivnost LANSS upitnika bila niža od senzitivnosti DN4 upitnika u sve tri grupe bolesnika sa neuropatskim bolom, a viša od senzitivnosti PD-Q upitnika upitnika u sve tri grupe bolesnika sa neuropatskim bolom što je upućivalo da je DN4 upitnik najviše osjetljiv za detekciju neuropatskog bola i kod bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom, i kod bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom, kao i kod bolesnika nakon moždanog udara.

U radu Hamdana i saradnika iz 2014. godine je ispitano 192 bolesnika, dobijena je senzitivnost LANSS upitnika od 80,17%, dok je u radu Unal-Cevika i saradnika iz 2010. godine analizom nalaza kod 156 bolesnika senzitivnost LANSS skale bila značajno niža i iznosila

70,2% [129,176]. Perez i saradnici su u svom radu iz 2006. godine analizirali senzitivnost LANSS upitnika u grupi od 89 bolesnika sa neuropatskim bolom (pri čemu je 67 imalo čisti neuropatski bol, a 22 bolesnika mješoviti tj. nociceptivno-neuroptski bol) i u grupi od 67 bolesnika sa nociceptivnim bolom. Dobijena je relativno visoka senzitivnost LANSS upitnika koja je bila identična nalazu Hamdana i saradnika [180].

Jedna od najviših vrednosti za ispitivanu senzitivnost LANSS skale je dobijena u radu Yucela i saradnika iz 2004. godine. U ovom radu je ispitana 101 bolesnik (52 bolesnika sa neuropatskim i 49 bolesnika sa nociceptivnim bolom), a dobijena senzitivnost LANSS upitnika iznosila je 89,9% [181].

U originalnom radu Bennetta i saradnika iz 2005. godine, kada je po prvi put prikazana primjena, vrijednost i značaj LANSS upitnika u detekciji neuropatskog bola, ispitano je 60 bolesnika, od čega 30 bolesnika sa neuropatskim bolom (bol nakon hiruške intervencije, bol nakon traume, bol kod lumbalne radikulopatije, cervicalne radikulopatije, u sklopu kompleksnog regionalnog bolnog sindroma tip I, polineuropatije, postherpetične neuralgije, bol kod fantomskog uda i jedan slučaj kancerskog bola kod lezije lumbosaskralnog pleksusa) i 30 bolesnika sa nociceptivnim bolom (hronični lumbalni bolni sindrom, artropatije, visceralni bol, oboljenja vratne kičme, periferni vaskularni bol, bol kod ponavljanog istegnuća, bol kod oboljenja grudnog koša i metastaze u kostima), a dobijena senzitivnost LANSS skale iznosila je 85% [38].

### **PD-Q upitnik i njegova senzitivnost u dijagnostici neuropatskog bola kod bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom, hroničnim lumbalnim bolnim sindromom i moždanim udarom**

U našem radu je analizirana i senzitivnost trećeg primijenjenog, PD-Q upitnika i dobijeno da je ona niža od prva dva upitnika, DN4 upitnika i LANSS skale kod sve tri grupe oboljelih. Primjenom ovog upitnika je dobijena umjerena i slična senzitivnost u dijagnostici neuropatskog bola kod moždanog udara (76%) i dijabetične polineuropatije (74%), a najmanja senzitivnost je dobijena za hronični lumbalni bolni sindrom (64%).

U poređenju sa originalnim radom Freynhagena i saradnika iz 2005. godine, kada je PD-Q upitnik prvi put predstavljen, u našem radu je dobijena značajno niža senzitivnost ovog upitnika. U navedenom radu je ispitano skoro 8000 bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom i dobijeno da bolesnici koji imaju neuropatsku komponentu bola (37% od ukupnog broja ispitanih bolesnika) imaju češću i izraženiju depresivnost i anksioznost, češće poremećaje spavanja, veći intenzitet bola, manji kvaliteta života, duže trajanja bola, češće idu ljekaru i

psihologu i češće se penzionišu u odnosu na bolesnike koji nisu imali neuropatsku komponentu bola [40]. U ovom radu je dobijena senzitivnost PD-Q upitnika od 85%, i specifičnost od 80%, dok je u našem radu senzitivnost, u zavisnosti od primarne dijagnoze bolesti, iznosila od od 64% do 75%.

Međutim, ima i radova u kojima je dobijena senzitivnost PD-Q upitnika u dijagnostici neuropatskog bola bila znatno niža od senzitivnosti dobijene u našem radu. U radu Tampina i saradnika iz 2013. godine izračunata senzitivnost je iznosila 64% (182), dok je u radu Bisagea i saradnika ona bila još niža i iznosila je svega 54,8% [183].

Potrebno je napomenuti da je PD-Q upitnik prvobitno konstruisan i validiran za dijagnostiku hroničnog perifernog neuropatskog bola u sklopu hroničnog lumbalnog bolnog sindroma, a da je tek kasnije kasnije korišten i u dijagnostici neuropatskog bola kod posherpetične neuralagije i bolne dijabetične polineuropatije [40]. Prvi rad u kojem je PD-Q upitnik primijenjen kod centralnog neuropatskog bola objavljen je od strane Harnoa i saradnika 2014. godine, a analiza nije jasno ukazala na vrijednost primjene ovog upitnika u dijagnozi centralnog neuropatskog bola. U pomenutom radu prosječna vrijednost skora je iznosila 17, pri čemu je poznato da skor od 0 do 12 predstavlja negativan nalaz, skor od 13 do 18 označava nejasan rezultat pri čemu neuropatska komponenta bola može biti prisutna, a da samo skor od 19 i više upućuje na vjerovatnoću od 90% da je neuropatska komponenta bola prisutna. U pomenutom radu u ispitanoj grupi bolesnika sa centralnim neuropatskim bolom 35% bolesnika je imalo vrijednost skora ispod 19 (cut off vrijednost). Kod samog upitnika postoji 7 stavki koje ulaze u ukupni skor i još dvije dodatne stavke vezane za vremensko i prostorno širenje bola koje ulaze u ukupni skor. U istom radu je uočeno da je stavka vezana za širenje bola u ispitanoj grupi bolesnika sa centralnim neuropatskim bolom bila odsutna kod 85% bolesnika, a kako je ova stavka zapravo konstruisana za hronični lumbalni bolni sindrom, da bi možda bilo neophodno da se ona modifikuje u testu za detekciju neuropatskog bola nakon moždanog udara [169].

U našem radu je prosječna vrijednosti PD-Q upitnika kod bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom iznosila 21,9, kod bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom 21,0 i kod bolesnika nakon moždanog udara 20,2, što znači da je prosječan bolesnik sa neuropatskim bolom imao skor koji je samo malo iznad donje granice za prisustvo neuropatskog bola.

Kod PD-Q upitnika postoji značajna razlika između navedene tri grupe ispitanih bolesnika, pri čemu ovaj upitnik pokazuje najveći skor u grupi bolesnika sa dijabetičnom

polineuropatijom, najmanji skor u grupi bolesnika sa moždanim udarom, dok su vrijednosti u grupi sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom između prethodne dve dijagnoze.

### **Primjena DN4, LANSS i PD-Q upitnika u dijagnostici neuropatskog bola kod iste grupe bolesnika**

Do sada je objavljen samo jedan rad od strane Bisagea i saradnika u kojem je istovremeno kod iste grupe bolesnika ispitivana senzitivnost DN4, LANSS i PD-Q upitnika. Identična analiza je vršena i u našem radu, uz napomenu da je u našem radu ispitivana senzitivnost navedenih upitnika kod klinički sigurne dijagnoze neuropatskog bola kod tri različita oboljenja (dijabetična polineuropatija, hronični lumbalni bolni sindrom i moždani udar) pri čemu su se u svakoj pojedinačnoj grupi bolesnika nalazili bolesnici sa samo jednim od tri navedena oboljenja, a uz svaku od navedene tri grupe oboljenja bila je uključena i kontrolna grupa bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom, hroničnim lumbalnim bolnim sindromom i moždanim udarom, ali bez prisustva neuropatskog bola. Za razliku od našeg rada, u radu Bisagea i saradnika ispitana je grupa od 39 bolesnika sa različitim uzrocima neuropatskog bola, a uz nju je paralelno ispitana i grupa od 32 bolesnika sa različitim uzrocima nociceptivnog bola. U ovom radu su ispitana ukupno 62 bolesnika sa hroničnim bolom različite etiologije (48% bolesnika je imalo kancerski bol, 33% bolesnika bol nakon hiruškog liječenja diskus hernije ili nekancerski bol u leđima, 11% bolesnika trigeminalnu neuralgiju i 8% bolesnika ostala oboljenja kao što su postherpetična neuralgija, ishemija ekstremiteta, dijabetična neuropatija itd.). Od navedena 62 bolesnika, 39 bolesnika (62,9%) je imalo hronični neuropatski bol različite etiologije, a 23 bolesnika su imala nociceptivni bol. Primjenom navedenih upitnika je najveća senzitivnost dobijena za DN4 upitnik (78,5%), potom za PD-Q (54,8%) i najmanja senzitivnost za LANSS upitnik (48,4%). Napominje se da je u navedenom radu primijenjen i NPQ upitnik koji je imao senzitivnost od 70,5%, a kao dijagnostički kriterijum prisustva neuropatskog bola je uzeto da je neophodno prisustvo pozitivnog skora za neuropatski bol na najmanje tri od ukupno četiri primijenjena upitnika [183].

U poređenju rezultata našeg rada sa navedenim radom, uočeno je da je u našem radu dobijena značajno veća senzitivnost za sva tri upitnika u dijagnostici neuropatskog bola. Međutim, potrebno je naglasiti da su u našem radu u istraživanje uključeni isključivo bolesnici koji su imali definitivnu dijagnozu neuropatskog bola prema IASP kriterijumima, dok su u radu Bisagea i saradnika u istraživanje uključeni bolesnici sa hroničnim bolom od kojih su potom izdvojeni bolesnici sa neuropatskim bolom, a kao kriterijum za prisustvo neuropatskog bola je

uzeto da je neophodno prisustvo pozitivnog skora na najmanje tri od četiri primijenjena upitnika (DN4, LANSS, PD-Q i NPQ).

U našem radu smo ispitali tri različite grupe bolesnika koji su imali neuropatski bol, ali posmatrajući pojedinačno, svaka grupa bolesnika je bila homogena (u njoj su se nalazili bolesnici sa samo jednim oboljenjem: dijabetična polineuropatija, hronični lumbalni bolni sindromom ili moždani udar), dok su u pomenutom radu Bisagea i saradnika u grupi bolesnika sa neuropatskim bolom bili bolesnici sa različitim oboljenjima koja daju neuropatski bol.

U našem radu smo uz svaku od tri gore navedene grupe oboljenja imali i kontrolnu grupu bolesnika sa navedenim oboljenjima, ali bez neuropatskog bola, za razliku od rada Bisage i saradnika u kojem je uz grupu bolesnika sa neuropatskim bolom ispitana i grupa bolesnika bez neuropatskog bola, ali sa različitim dijagnozama bolesti. Poređenjem pojedinačnih upitnika, u oba rada je dobijena najveća senzitivnost za DN4 upitnik. Nasuprot ovako ujednačenom nalazu za DN4 upitnik, u našem radu je dobijena veća senzitivnost za LANSS u odnosu na PD-Q upitnik, dok je u radu Bisagea i saradnika dobijena veća senzitivnost za PD-Q u odnosu na LANSS upitnik.

### **Primjena DN4 i LANSS upitnika u dijagnostici neuropatskog bola kod iste grupe bolesnika**

Do sada su objavljena samo dva rada u kojima je kod iste grupe bolesnika ispitivana senzitivnost DN4 i LANSS upitnika kao što je urađeno u našem radu, a u oba rada je kao i u našem radu utvrđena veća senzitivnost DN4 upitnika u odnosu na LANSS upitnik [129,176]. Posebnu vrijednost našem radu daje međutim činjenica da je u njemu određivana senzitivnost navedenih upitnika kod klinički sigurne dijagnoze neuropatskog bola kod tri različite grupe oboljenja (dijabetična polineuropatija, hronični lumbalni bolni sindrom i moždani udar) uz učešće kontrolne grupe bolesnika sa istom dijagnozom, ali bez prisustva neuropatskog bola. Za razliku od toga u dva gore navedena rada primijenjeni su navedeni upitnici istovremeno u grupi bolesnika sa neuropatskim bolom sa različitim dijagnozama, najčešće sa radikularnom lezijom, polineuropatijom, neuralgijom (postherpetičnom, trigeminalnom...), centralnim neuropatskim bolom nakon moždanog udara i drugim rjeđim dijagnozama gdje se javlja neuropatski bol. U našem radu je dobijena veća senzitivnost DN4 upitnika u odnosu na LANSS upitnik kod sve tri grupe oboljenja. Ona je za DN4 upitnik bila posebno visoka za dijagnostiku neuropatskog bola kod dijabetične polineuropatije i moždanog udara, a relativno visoka kod hroničnog lumbalnog bolnog sindroma. Kod primjene LANSS upitnika dobijena je relativno visoka senzitivnost ovog upitnika u dijagnostici neuropatskog bola kod moždanog udara (87%) i

dijabetične polineuropatije (86%), dok je kod hroničnog lumbalnog bolnog sindroma senzitivnost bila nešto niža (76%).

Veća senzitivnost DN4 upitnika u odnosu na LANSS upitnik u dijagnostici neuropatskog bola dobijena u našem radu odgovara rezultatima u navedena dva rada, uz gore navedenu napomenu da su u našem radu ispitane tri različite grupe bolesnika, ali da je svaka grupa bolesnika bila homogena (u njoj su se nalazili bolesnici sa dijabetičnom polineuropatijom, hroničnim lumbalnim bolnim sindromom ili sa moždanim udarom), a u druga dva rada su se u istoj grupi bolesnika nalazili bolesnici sa različitim oboljenjima koja daju neuropatski bol što našem radu daje na značaju.

### **Primjena PD-Q i LANSS upitnika u dijagnostici neuropatskog bola kod iste grupe bolesnika**

U nekim radovima je nađena i značajno niža senzitivnost PD-Q i LANSS upitnika u dijagnostici neuropatskog bola. Tako je u radu Tampina i saradnika iz 2013. godine u kome su ispitana 152 bolesnika sa bolom u području vrata i/ili ruke i definitivnom kliničkom dijagnozom neuropatskog bola dobijena senzitivnost PD-Q upitnika od 64%, dok je senzitivnost LANSS skale u istoj grupi bolesnika iznosila svega 22%. Na osnovu navedenih rezultata autori su zaključili da je senzitivnost navedenih upitnika, naročito LANSS upitnika za dijagnostiku neuropatskog bola kod bolesnika sa bolom u području vrata i/ili ruke mala [182].

Prisustvo i jačinu neuropatskog bola je teško objektivizirati, zbog čega se danas u svakodnevnom kliničkom radu koristi veliki broj dijagnostičkih testova - upitnika koji pomažu ljekarima da identifikuju bolesnike sa neuropatskim bolom. Među navedenim upitnicima danas se najčešće koriste PD-Q, LANSS i DN4 upitnik koji su korišćeni i u našem istraživanju. Navedeni upitnici su važni u skriningu bolesnika sa neuropatskim bolom i imaju dosta sličnosti, uprkos tome što su razvijeni u različitim zemljama i od strane različitih grupa ljekara. Oni se zasnivaju na opisu neuropatskog bola i kliničkom ispitivanju, i jednostavniji su za upotrebu, kako za ljekare (naročito za ljekare koji nisu specijalisti za bol) tako i za bolesnike, i daju neposredne informacije da li bolesnik ima neuropatski bol. Međutim, upitnici za dijagnostiku neuropatskog bola imaju i svojih ograničenja jer predstavljaju subjektivni osjećaj bolesnika o prisustvu bola i ne mogu u potpunosti zamijeniti klinički pregled, zbog čega kod 10-20% slučajeva oni ne identifikuju bolesnike sa kliničkom dijagnozom neuropatskog bola što upućuje na potrebu za njihovim daljim usavršavanjem. Upitnici za dijagnostiku neuropatskog bola daju dragocjene informacije u cilju dijagnostike neuropatskog bola, važan su vodič za dalja

dijagnostička ispitivanja, ali saglasno sa jednim ekspertskim panelom ne mogu zamijeniti detaljan klinički pregled [32].

## **7. ZAKLJUČAK:**

1. Od ispitane tri grupe bolesnika, učestalost neuropatskog bola bila je najveća kod bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom (41,4%), potom kod bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom (35,1%), a najmanja kod bolesnika nakon moždanog udara (12,3%).
2. Bolesnici sa dijabetičnom polineuropatijom i neuropatskim bolom su u odnosu na bolesnike bez neuropatskog bola prema NIS-LL skali imali značajno teži oblik polineuropatije ( $p<0,01$ ) i češće su se bavili fizičkim poslom ( $p<0,05$ ).
3. Bolesnici sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom i neuropatskim bolom su u odnosu na bolesnike bez neuropatskog bola imali značajno teži stepen lezije korijena nerva kod EMG pregleda i izraženje promjene na NMR L-S kičme (svi su imali hernijaciju diskusa, a bolesnici bez neuropatskog bola su imali degenerativne promjene L-S kičme).
4. Za nastanak neuropatskog bola kod moždanog udara su značajni lokalizacija moždanog udara (područje moždanog stabla i talamusa) i jačina moždanog udara (izražena maksimalnim NIHSS skorom), dok veličina i tip moždanog udara (ishemija ili hemoragija) nisu važni za nastanak neuropatskog bola.
5. Bolesnici sa dijabetičnom polineuropatijom, hroničnim lumbalnim bolnim sindromom i moždanim udarom sa prisutnim neuropatskim bolom su imali značajno lošiji kvalitet života vezan za fizičko zdravlje, mentalno zdravlje i ukupni kvalitet života u odnosu na bolesnike bez neuropatskog bola ispitano pomoću SF-36 skale za procjenu kvaliteta života.
6. Bolesnici sa dijabetičnom polineuropatijom, hroničnim lumbalnim bolnim sindromom i moždanim udarom sa prisutnim neuropatskim bolom su imali značajno lošije sve pojedinačne domene kvaliteta života na SF-36 skali u odnosu na navedene tri grupe bolesnika bez neuropatskog bola, a najlošiji kvalitet života je dobijen za domene obavljanje dužnosti i opšte zdravlje.
7. Poređenjem kvaliteta života bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom, hroničnim lumbalnim bolnim sindromom i moždanim udarom sa prisutnim neuropatskim bolom pomoću SF-36 skale najbolji kvalitet života dobijen je u grupi bolesnika sa dijabetičnom

polineuropatijom, potom u grupi bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom, a najlošiji u grupi bolesnika sa moždanim udarom.

8. Najvažniji prediktori kvaliteta života su prisustvo depresivnosti (kod sve tri grupe bolesnika) i prisustvo anksioznosti (bolesnici sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom i moždanim udarom).
9. Prisustvo neuropatskog bola je značajan prediktor kvaliteta života samo kod bolesnika sa dijabetičnom polineuropatijom ( $p<0,05$ ), ali manje značajan od prisustva depresivnosti ( $p<0,01$ ).
10. Procjena psihičkog statusa i liječenje depresivnosti i anksioznosti ukoliko su prisutni su značajni kod sve tri grupe bolesnika jer to može značajno poboljšati kvalitet života oboljelih (čak do 77% kod bolesnika sa moždanim udarom, do 75% kod bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom i do 48% kod dijabetične polineuropatije).
11. Primjenom Hamiltonove skale za depresivnost kod sve tri ispitane grupe bolesnika dobijen je značajno veći skor depresivnosti za bolesnike sa neuropatskim bolom u odnosu na bolesnike bez neuropatskog bola.
12. Primjenom Hamiltonove skale za procjenu anksioznosti kod sve tri grupe bolesnika sa neuropatskim bolom dobijen je veći skor anksioznosti u odnosu na bolesnike bez neuropatskog bola, pri čemu su vrijednosti za grupu oboljelih sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom i moždanim udarom bile statistički značajne.
13. DN4 upitnik je najsenzitivniji upitnik u dijagnostici neuropatskog bola od tri primijenjena upitnika (PD-Q, LANSS i DN4) pri čemu je dobijena visoka senzitivnost kod dijabetične polineuropatije (93%) i moždanog udara (91%), a nešto manja, ali i dalje relativno visoka senzitivnost kod hroničnog lumbalnog bolnog sindroma (82%).
14. LANSS upitnik je manje senzitivan od DN4, a senzitivniji od PD-Q upitnika kod sve tri grupe bolesnika pri čemu je dobijena relativno visoka senzitivnost kod dijabetične polineuropatije (86%) i moždanog udara (87%), a umjereno visoka senzitivnost za hronični lumbalni bolni sindrom (76%).

15. PD-Q upitnik je najmanje senzitivan među sva tri primjenjena upitnika kod sve tri grupe bolesnika pri čemu je dobijena umjerena senzitivnost kod dijabetične polineuropatije (74%) i moždanog udara (76%), a nešto manja senzitivnost za hronični lumbalni bolni sindrom (64%).

16. Kod dijabetične polineuropatije i moždanog udara dobijena je visoka senzitivnost u dijagnostici neuropatskog bola za DN4 i LANSS upitnik, a kod bolesnika sa hroničnim lumbalnim bolnim sindromom je dobijena najmanja senzitivnost za sva tri upitnika (82% za DN4, 76% za LANSS i 64% za PD-Q upitnik) što nameće potrebu za daljim razvojem upitnika za detekciju neuropatske komponente bola kod ove grupe bolesnika.

## **8. LITERATURA:**

1. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW et al. Redefinition of neuropathic pain and a grading system for clinical use: consensus statement on clinical and research diagnostic criteria. *Neurology* 2008; 70:1630–1635.
2. Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain. Seattle, WA: IASP Press; 1997.
3. Geber C, Baumgärtner U, Schwab R, Müller H, Stoeter P, Dieterich M. Revised definition of neuropathic pain and its grading system: an open case series illustrating its use in clinical practice. *Am J Med* 2009; 122:3–12.
4. Bouhassira D, Lanteri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain* 2008; 136:380–387.
5. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas 2014. [www.idf.org/diabetesatlas](http://www.idf.org/diabetesatlas).
6. Freburger J, Holmes G, Agans R, Jackman A, Darter J, Wallace A et al. The rising prevalence of chronic low back pain. *Arch Intern Med* 2009; 169(3):251-258.
7. Morlion B. Chronic low back pain: pharmacological, interventional and surgical strategies. *Nat Rev Neurol* 2013; 9:462–473.
8. Airaksinen O, Brox JI, Cedraschi C, Hildebrandt J, Klaber-Moffett J, Kovacs F et al. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J* 2006; 15(2):192–300.
9. Institute for Health Metrics and Evaluation. The Global Burden of Disease: Generating Evidence, Guiding Policy. (Institute for Health Metrics and Evaluation, 2013).
10. Galil K, Choo PW, Donahue DVM, Platt R. The sequelae of herpes zoster. *Arch Intern Med* 1997; 157:1209–1213.
11. Aasvang E, Brandsborg B, Christensen B, Jensen TS, Kehlet H. Neuro-physiological characterization of postherniotomy pain. *Pain* 2008; 137:173–181.
12. Haanpää M, Hietaharju A. Guide to Pain Management in Low-Resource Settings. IASP Seattle 2010. Chapter 25. Central Neuropathic Pain 189-194.
13. Osterberg A, Boivie J, Thuomas KA. Central pain in multiple sclerosis – prevalence and clinical characteristics. *Eur J Pain* 2005; 9:531–542.
14. Finnerup NB, Johannessen IL, Sindrup SH, Bach FW, Jensen TS. Pain and dysesthesia in patients with spinal cord injury: a postal survey. *Spinal Cord* 2001; 39:256–262.
15. Haanpää M, Treede R. Diagnosis and classification of neuropathic pain. *Pain* 2010; 18 (7): 1-6.

16. Costigan M, Scholz J, Woolf C. Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage. *Ann Rev Neurosci* 2009; 32:1-32.
17. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms and management. *Lancet* 1999; 353:1959–1964.
18. Levinson SR, Luo S, Henry MA. The role of sodium channels in chronic pain. *Muscle Nerve* 2012; 46:155-165.
19. Luo ZD, Chaplan SR, Higuera ES, Sorkin LS, Stauderman KA, Williams ME et al. Upregulation of dorsal root ganglion (alpha)2(delta) calcium channel subunit and its correlation with allodynia in spinal nerve-injured rats. *J Neurosci* 2001; 21:1868-1875.
20. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: revised 2010 revision. *Europ J Neurol* 2010; 17:1113-1123.
21. Rasmussen PV, Sindrup SH, Jensen TS, Bach FW. Symptoms and signs in patients with suspected neuropathic pain. *Pain* 2004; 110:461-469.
22. Klit H, Hansen AP, Marcussen NS, Finnerup NB, Jensen TS. Early evoked pain or dysesthesia is a predictor of central poststroke pain. *Pain* 2014; 155:2699–2706.
23. Finnerup NB. A review of central neuropathic pain states. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008; 21:586–589.
24. Schüning J, Scherens A, Haussleiter IS, Schwenkreis P, Krumova EK, Richter H, et al. Sensory changes and loss of intraepidermal nerve fibers in painful unilateral nerve injury. *Clin J Pain* 2009; 25:683-690.
25. Apkarian AV, Baliki MN, Geha PY. Towards a theory of chronic pain. *Prog Neurobiol* 2009; 87:81-97.
26. Knotkova H, Cruciani RA. “Non-invasive transcranial direct current stimulation for the study and treatment of neuropathic pain,” *Methods in Molecular Biology* 2010; 617:505-515.
27. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* 2010; 9(8):807 – 819.
28. Haanpää M, Treede R. Diagnosis and classification of neuropathic pain. *Pain* 2010; 18 (7): 1-6.
29. Merskey H, Bogduk N, editors. Task force on taxonomy of the International Association for the Study of Pain: classification of chronic pain. Description of pain syndromes and definitions of pain terms. Seattle: IASP Press; 1994:210–213.
30. Attal N, Fermanian C, Fermanian J, Lanteri-Minet M, Alchaar H, Bouhassira D.

Neuropathic pain: are there distinct subtypes depending on the aetiology or anatomical lesion? Pain 2008; 138:343–353.

31. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Alen RR, Argoff CR, Bennet GJ et al. Advances in neuropathic pain: etiology, symptoms mechanism, and management. Lancet 1999; 353:1959–1964.
32. Cruccu G, Sommer C, Anand P, Attal N, Baron R, Garcia-Larrea L et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assesment: revised 2009. Ear J Neurol 2010; 17(8): 1010-108.
33. Cruccu G, Anand P, Attal N, Garcia-Larrea L, Haanpää M, Jorum E. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment. Ear J Neurol 2004; 11:153–162.
34. Leffler AS, Hansson P. Painful traumatic peripheral partial nerve injury-sensory dysfunction profiles comparing outcomes of bedside examination and quantitative sensory testing. Eur J Pain 2008; 12:397–402.
35. Zelman DC, Gore M, Dukes E, Tai KS, Brandenburg N. Validation of a modified version of the brief pain inventory for painful diabetic peripheral neuropathy. J Pain Symptom Manage 2005; 29:401–410.
36. Haanpää M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennet M, Bouhassira D et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. Pain 2011; 152: 14-27.
37. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: revised 2010 revision. Eur J Neurol 2010; 17:1113-1123.
38. Bennet MI. The LANSS pain scale: the Leeds assessment af neuropathic symptoms and signs. Pain 2001; 92:147-157.
39. Bennett MI, Smith BH, Torrance N, Potter J. The S-LANSS score for identifying pain of predominantly neuropathic origin: validation for use in clinical and postal research. J Pain 2005; 6:149–158.
40. Freyhagen R, Baron R, Gockel U, Tolle TR. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. Curr Med Res Opin 2006; 22:1911–1920.
41. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). Pain 2005; 114:29–36.
42. Krause SJ, Backonja M. Development of a neuropathic pain questionnaire. Clin J Pain 2003; 19:306–314.

43. Portenoy R. Development and testing of a neuropathic pain screening questionnaire: ID Pain. *Curr Med Res Opin* 2006; 22:1555–1565.
44. Hansson P, Haanpää M. Diagnostic work-up of neuropathic pain: computing, using questionnaires or examining the patient? *Eur J Pain* 2007; 11:367–369.
45. Bastyr 3rd EJ, Price KL, Bril V. The MBBQ Study Group. Development and validity testing of the neuropathy total symptom score-6: questionnaire for the study of sensory symptoms of diabetic peripheral neuropathy. *Clin Ther* 2005; 27:1278–1294.
46. Galer BS, Jensen MP. Development and preliminary validation of a pain measure specific to neuropathic pain: the Neuropathic Pain Scale. *Neurology* 1997; 48:332–338.
47. Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, Al-Chaar M, Gautron M, Boureau F. Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Pain* 2004; 108:248–257.
48. Jensen MP, Karoly P. Self-report scales and procedures for assessing pain in adults. In: Turk DC, Melzack R, editors. *Handbook of pain assessment*. Guilford Press: New York; 2001:135–151.
49. Gracely RH, McGrath F, Dubner R. Ratio scales of sensory and affective verbal pain descriptors. *Pain* 1978; 5:5–18.
50. Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singapore* 1994; 23:129–138.
51. Consensus statement. Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. *Neurology* 1988; 38:1161–65.
52. Dyck PJB, Norell JE, Dyck PJ. Nondiabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy. Natural history, outcome and comparison with the diabetic variety. *Brain* 2001; 124: 1197–1207.
53. Reed K, Hong J, Novick D, Lenox-Smith A, Happich M. Incidence of diabetic peripheral neuropathic pain in primary care – a retrospective cohort study using the United Kingdom General Practice Research Database. *Pragmatic and Observational Research* 2013; 4:27–37.
54. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas 2014. [www.idf.org/diabetesatlas](http://www.idf.org/diabetesatlas).
55. Abbott CA, Malik RA, van Ross ER, Kulkarni J, Boulton AJ. Prevalence and characteristics of painful diabetic neuropathy in a large community-based diabetic population in the UK. *Diabetes Care* 2011; 34(10):2220–2224.
56. Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1996; 39(11):1377–1384.

57. International Diabetes Federation, IDF Diabetes Atlas, International Diabetes Federation, Brussels, Belgium, 6th edition, 2013.
58. Hsu WC, Yen AM, Liou HH, Wang HC, Chen TH. Prevalence and risk factors of somatic and autonomic neuropathy in prediabetic and diabetic patients. *Neuroepidemiology* 2009; 33(4): 344-349.
59. Argoff CE, Cole E, Fishbain DA, Irving G. Diabetic peripheral neuropathic pain: clinical and quality-of-life issues. *Mayo Clin Proc* 2006; 81(4):3-11.
60. Haanpää M, Hietaharju A. Halting the march of painful diabetic neuropathy. *Pain* 2015; 23 (2): 1-8.
61. Watkins PJ, Thomas PK. Diabetes mellitus and the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65:620-632.
62. Tracy JA, Dyck PJ. The spectrum of diabetic neuropathies. *Phys Med Rehabil Clin* 2008; 19(1):1-26.
63. Dyck P, Albers JA, Andersen H, Arezzo JC, Biessels GJ, Bril V et al. Diabetic polyneuropathies: update on research definition, diagnostic criteria and estimation of severity. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 620–628.
64. Aslam A, Singh J, Rajbhandari. Pathogenesis of Painful Diabetic Neuropathy. Hindawi Publishing Corporation Pain Research and Treatment 2014; Volume 2014, Article ID 412041, 7 pages.
65. Airaksinen O, Brox JI, Cedraschi C, Hildebrandt J, Klaber-Moffett J, Kovacs F et al. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. *Eur Spine J* 2006; 15(2):192–300.
66. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2013; 380:2163–2196.
67. Itz CJ, Geurts JW, van Kleef M, Nelemans P. Clinical course of non-specific lowback pain: a systematic review of prospective cohort studies set in primary care. *Eur. J. Pain* 2013; 17:5–15.
68. Boden SD, Davis DO, Dina TS, Patronas NJ, Wiesel SW. Abnormal magnetic-resonance scans of the lumbar spine in asymptomatic subjects. *J Bone Joint Surg Am* 1990; 72:403–408.
69. Chou R., Fu R, Carrino, JA, Deyo R. A. Imaging strategies for low-back pain: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009; 373(9662):463-472.
70. Adamson J, Hunt K, Nazareth I. The influence of socio-demographic characteristics on consultation for back pain--a review of the literature. *Fam Pract* 2011; 28:163–171.

71. Morlion, B. Pharmacotherapy of low back pain: targeting nociceptive and neuropathic pain components. *Curr Med Res Opin* 2011; 27:11–33.
72. Cohen SP, Argoff CE, Carragee EJ. Management of low back pain. *BMJ* 2008; 337:100–106.
73. Dagenais S, Tricco AC, Haldeman S. Synthesis of recommendations for the assessment and management of low back pain from recent clinical practice guidelines. *Spine J* 2010; 10:514–529.
74. Sambrook PN, MacGregor AJ, Spector TD. Genetic influences on cervical and lumbar disc degeneration: a magnetic resonance imaging study in twins. *Arthritis Rheum* 1999; 42:366–372.
75. Waddell G. Biopsychosocial analysis of low back pain. *Baillieres Clin. Rheumatol.* 1992; 6:523–557.
76. Freyhagen R, Baron R. The evaluation of neuropathic components in low back pain. *Curr Pain Headache Rep* 2009; 13:185–190.
77. Katz N, Borenstein DG, Birbara C, Bramson C, Nemeth MA, Smith MD et al. Efficacy and safety of tanezumab in the treatment of chronic low back pain. *Pain* 2011; 152:2248–2258.
78. Schmidt CO, Schweikert B, Wenig CM, Schmidt U, Gockel U, Freyhagen R et al. Modelling the prevalence and cost of back pain with neuropathic components in the general population. *Eur J Pain* 2009; 13:1030–1035.
79. Apkarian AV, Scholz J. Shared mechanisms between chronic pain and neurodegenerative disease. *Drug Discov Today Dis Mech* 2006; 3:319–326.
80. Giesecke T, Gracely RH, Grant MA, Nachemson A, Petzke F, Williams DA, Clauw DJ. Evidence of augmented central pain processing in idiopathic chronic low back pain. *Arthritis Rheum* 2004; 50:613–623.
81. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain* 2005; 9:463–484.
82. Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S, Levy RE, Harden R, Parrish T et al. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci* 2004; 24:10410–10415.
83. Baliki MN, Chialvo DR, Geha PY, Levy RM, Harden RN, Parrish TB et al. Chronic pain and the emotional brain: specific brain activity associated with spontaneous fluctuations of intensity of chronic back pain. *J Neurosci* 2006; 26:12165–12173.
84. Geha PY, Baliki MN, Harden RN, Bauer WR, Parrish TB, Apkarian AV. The brain in chronic CRPS pain: abnormal gray-white matter interactions in emotional and autonomic

- regions. *Neuron* 2008; 60:570–581.
85. Apkarian AV, Sosa Y, Krauss BR, Thomas PS, Fredrickson BE, Levy RE et al. Chronic pain patients are impaired on an emotional decision-making task. *Pain* 2004; 108:129–136.
86. Apkarian V, Robinson JP. Low back pain. *Pain* 2010; 18(6):1-6.
87. Savigny P, Watson P, Underwood M. Early management of persistent non-specific low back pain: summary of NICE guidance. *BMJ* 2009; 338:1441–1445.
88. van Tulder M, Malmivaara A., Esmail R, Koes B. Exercise therapy for low back pain: a systematic review within the framework of the Cochrane Collaboration Back Review Group. *Spine* 2000; 25:2784–2796.
89. Keller A, Hayden J, Bombardier C, van Tulder M. Effect sizes of non-surgical treatments of non-specific low-back pain. *Eur Spine J* 2007; 16:1776–1788.
90. Widar M, Samuelsson L, Karlsson-Tivenius S, Ahlstrom G. Long-term pain conditions after a stroke. *J Rehabil Med* 2002; 34:165–170.
91. Edinger L. Giebt es central antstehender schmerzen? *Dtsch Z Nervenheilk*. 1891;1:262–282.
92. Déjerine J, Roussy G. Le syndrome thalamique. *Rev Neurol (Paris)* 1906; 14:521–532.
93. Head H, Holmes G. Sensory disturbances from cerebral lesions. *Brain* 1911; 34:102–254.
94. Riddoch G. The clinical features of central pain I. *Lancet* 1938; 231:1093–1098.
95. Misra UK, Kalita J, Kumar B. A study of clinical, MRI and somatosensory evoked potential post stroke pain. *J Pain* 2008; 9:1116-1122.
96. Hansen AP, Markussen NS, Klit H, Andersen G, Finnerup NB, Jensen TS. Pain following stroke: A prospective study. *Eur J Pain* 2012; 16 (8):1128-1136.
97. Raffaeli W, Minella CE, Magnani F, Sarti D. Population-based study of central post-stroke pain in Rimini district, Italy. *Journal of Pain Research* 2013; 6:705-711.
98. Greenspan JD, Ohara S, Sarlani E, Lenz FA. Allodynia in patients with post-stroke central pain (CSPS) studied by statistical quantitative sensory testing within individuals. *Pain* 2004; 109:357–366.
99. Kim JS. Post-stroke pain. *Expert Rev Neurother* 2009; 9:711–721.
100. Klit H, Finnerup NB, Overvad K, Andersen G, Jensen TS. Pain Following Stroke: A Population-Based Follow-Up Study. 2011; *PLoS ONE* 6(11): e27607. doi:10.1371/journal.pone.0027607.
101. Kong KH, Woon VC, Yang SY. Prevalence of chronic pain and its impact on health-related quality of life in stroke survivors. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85:35–40.

102. Finnerup NB, Sindrup SrH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain* 2010; 150:573–581.
103. Klit H, Finnerup NB, Andersen G, Jensen TS. Central poststroke pain: a population-based study. *Pain* 2011; 152:818–824.
104. Rubin RR, Peyrot M. Quality of life and diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 1999; 15: 205-218.
105. Spilker B. Quality of Life Assesment in Clinical Trails. Raven Press New York 1990; 3-9.
106. Ware JE, Sherbourne DC. The MOS 36 item short-form health survey (SF-36). *Med Care* 1992; 30:473-483.
107. Meijer JW, Lange F, Links TP, Hoeven VD. Muscle fiber conduction abnormalities in early diabetic polyneuropathy. *Clin Neurophysiol* 2008; 119(6):1379-1384.
108. Davies M, Brophy S, Williams R, Taylor A. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:1518–1522.
109. Gore M, Brandenburg NA, Hoffman DL, Tai KS, Stacey B. Burden of illness in painful diabetic peripheral neuropathy: the patients' perspective. *J Pain* 2006; 7:892–900.
110. Morlion B. Chronic low back pain: pharmacological, interventional and surgical strategies. *Nat Rev Neurol* 2013; 9:462–473.
111. Finnerup N, Attal N, Haroutounian A, McNicol E, Baron R, Dworkin RH et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 162-173.
112. Quilici S, Chancellor J, Lothgren M, Simon D, Said G, Le TK, et al. Meta-analysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology* 2009; 9:6.
113. Baron R, Mayoral V, Leijon G, Binder A, Stergelwald I, Serpell M. 5% lidocaine medicated plaster versus pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: an open label, non-inferiority two-stage RCT study. *Curr Med Res Opin* 2009; 27:1663-1676.
114. Noto C, Pappagallo M, Szallasi A. NGX-4010, a high-concentration capsaicin dermal patch for lasting relief of peripheral neuropathic pain. *Curr Opin Investig Drugs* 2009; 10:702-710.
115. Hanna M, O'Brien C, Wilson Mc. Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. *Eur J Pain* 2008; 12:804-813.

116. Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L, Hansson P, Jensen TS, Lefaucheur JP et al. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2007; 14: 952-970.
117. Haanpää M, Backonja MM, Bennett MI, Bouhassira D, Cruccu G, Hansson PT et al. Assessment of neuropathic pain in primary care. *Am J Med* 2009; 122: S13-21.
118. McCaffery M, Pasero C. Pain: Clinical Manual 1999; St. Louis, 16.
119. Lopez-Pina JA, Sanchez-Meca J, Risa-Alcasar AI. The Hamilton rating scale for depression: A metaanalytic reliability generalisatio study. *Int J Clin Health Psychol* 2009; 9:143-159.
120. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959; 32:50–55.
121. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet* 1991; 337(8756): 1521-1526.
122. Brott T, Adams HP Jr, Olinger CP, Marler JR, Barsan WG, Biller J et al. Measurement of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989; 20:864–870.
123. Dyck PJ, Hughes RAC, O'Brien PC. Quantitating overall neuropathic symptoms, impairments, and outcomes. In: *Peripheeral Neuropathy*, Dyck PJ, Thomas PK (eds). Elsevier: Philadelphia, PA, 2005; 1031-1052.
124. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJA, van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988; 19:604–607.
125. Van Acker K, Bouhassira D, De Bacquer D, Weiss S, Matthys K, Raemen H et al. Prevalence and impact on quality of life of peripheral neuropathy with or without neuropathic pain in type 1 and type 2 diabetic patients attending hospital outpatients clinics. *Diabetes Metab* 2009; 35(3):206-213.
126. daCosta DiBonaventura M, Cappelleri J, Joshi AV. A longitudinal assessment of painful diabetic peripheral neuropathy on health status, productivity, and health care utilization and cost. *Pain Med*. 2011; 12:118–126.
127. Bradley S, Gianas A, Jensen M. Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 47: 123-128.
128. Papathanasiou A, Shea S, Melidonis A, Papavasiliou E, Lionis C. Reporting distress and quality of life of patients with diabetes mellitus in primary and secondary care in Greece. *Ment Health Fam Med* 2008; 5:85-93.
129. Hamdan A, Luna JD, Del Pozo E, Galvez R. Diagnostic accuracy of two questionnaires for the detection of neuropathic pain in the Spanish population. *Eur J Pain* 2014; 101-109.

130. Aslam A, Singh J, Rajbhandari S. The impact of painful diabetic neuropathy on quality of life: an observational study. *Prim Care Diabetes* 2014; 16:212-219.
131. Gore M, Brandenburg NA, Dukes E, Hoffman DL, Tai KS, Stacey B. Pain severity in diabetic peripheral neuropathy is associated with patient functioning, symptom levels of anxiety and depression, and sleep. *J Pain Symptom Manage* 2005; 30:374–385.
132. Vukojevic Z, Pekmezovic T, Nikolic A, Perić S, Basta I, Marjanović I, Lavrnić D. Correlation of clinical and neurophysiological findings with health-related quality of life in patients with diabetic polyneuropathy. *Vojnosanit Pregl* 2014; 71(9):833-838.
133. Wändell P. Quality of life of patients with diabetes mellitus. *Scand J Prim Health Care* 2005; 23:68-74.
134. Sumiko J, Masashi H, Susumu S, Shiuchi A, Yashitomo O. Neuropathy in associated with depression independently of health-related quality of life in Japanese patients with diabetes. *Psychiatry and Clinical Neurosciens* 2009; 63:65-72.
135. Mitsonis C, Dimopoulos N, Psarra V. Clinical implications of anxiety in diabetes. A critical review of the evidence base. *Clinical implications of anxiety in diabetes: A critical review of the evidence base*. *Eur Psychiatry* 2009; 24 Suppl 1:526.
136. Hänninen JA, Takala JK, Keinänen-Kiukaanniemi SM. Depression in subject with type 2 diabetes. Predictive factors and relation to quality of life. *Diabetes Care* 1999; 22:997-998.
137. Benbow SJ, Wallymahmed ME, Macfarlane IA. Diabetic peripheral neuropathy and quality of life. *Q J Med* 1998; 91:733–737.
138. Tölle T, Xu X, Sadosky AB. Painful diabetic neuropathy: a cross-sectional survey of health state impairment and treatment patterns. *J Diabetes Complications* 2006; 20:26–33.
139. Wasserman LI, Trifonova EA. Quality of life and structure of neurosis-like symptomatology in persons with Insulin-dependent diabetes mellitus. *Int J Ment Health* 2004; 33 (3):47-57.
140. Jensen MP, Chodroff MJ, Dworkin RH. The impact of neuropathic pain on health-related quality of life: Review and implications. *Neurology* 2007; 68:1178–1182.
141. Ahroni J, Boyko E. Responsiveness of the SF-36 among veterans with diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2000; 14:31–39.
142. Deshpande MA, Holden RR, Gilron I. The impact of therapy on quality of life and mood in neuropathic pain: what is the effect of pain reduction? *Pain Med* 2006; 102:1473–1479.
143. Kulkantrakom K, Lorsuwansiri C. Sensory profile and its impact on quality of life in patients with painful diabetic polyneuropathy. *J Neurosci Pract* 2013; 4(3):267-270.

144. Lyracos G, Hastziagelaki E, Damigos D, Papazafiropoulou A, Bousboulas S, Batistaki C. Predictors of health-related quality of life in diabetic neuropathy type II diabetic patients in Greece. *Health Sci Journal* 2013; 7(3):327-341.
145. Papadopoulos A, Kontodimopoulos N, Frydas A, Ikonlidakis E, Niakas D. Predictors of health-related quality of life in type II diabetic patients in Greece. *BMC public health* 207; 7:186.
146. Dorner TE, Muckenhuber J, Stronegger WJ, Rasky E, Gustorff B, Freidl W. The impact of socio-economic status on pain and the perception of disability due to pain. *Eur J Pain* 2011; 15:103–109.
147. Vogt L, Pfeifer K, Portscher And M, Banzer W. Influences of nonspecific low back pain on three-dimensional lumbar spine kinematics in locomotion. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001; 26(17):1910-1919.
148. Friessem CH, Willweber-Strumpf A, Zenz MW. Chronic pain in primary care. Germanfigures from 1991 and 2006. *BMC Public Health* 2009; 9:299.
149. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006; 10:287–333.
150. Wenig CM, Schmidt CO, Kohlmann T, Schweikert B. Costs of back pain in Germany. *Eur J Pain* 2009; 13:280–286.
151. Scholich S, Hallner D, Wittenberg R, Hasenbring M, Rusu A. The relationship between pain, disability, quality of life and cognitive-behavioural factors in chronic back pain. *Disabil Rehabil* 2012; 34(23):1993-2000.
152. Koleck M, Mazaux JM, Rasclé N, Bruchon-Schweitzer M. Psychosocial factors and coping strategies as predictors of chronic evolution and quality of life in patients with low back pain: a prospective study. *Eur J Pain* 2006; 10:1-11.
153. Suarez-Almazor ME, Kendall C, Johnson JA, Skeith K, Vincent D. Use of health status measures in patients with low back pain in clinical settings. Comparison of specific, generic and preference-based instruments. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39(7):783-790.
154. Bentsen S. Quality of life in chronic back pain patients treated with instrumented fusion. *J Clin Nurs* 2008; 17(15):2061-2069.
155. Tavafian SS, Jamshidi A, Mohammad K, Montazeri A. Low back pain education and short term quality of life: a randomized trial. *BMS Musculoskeletal Disord* 2007; 8:1-6.
156. Kovacs FM, Abraira V, Zamora J, Fernandez C. Spanish Back Pain Research Network. The transition from acute to subacute and chronic low back pain: a study based on determinants of quality of life and prediction of chronic disability. *Spine* 2005; 30:1786–1792.

157. Lamé IE, Peters ML, Vlaeyen JW, Kleef M, Patijn J. Quality of life in chronic pain is more associated with beliefs about pain, than with pain intensity. *Eur J Pain* 2005; 9:15–24.
158. Hasenbring MI, Hallner D, Rusu AC. Fear-avoidance- and endurancerelated responses to pain: development and validation of the Avoidance-Endurance Questionnaire (AEQ). *Eur J Pain* 2009; 13:620–628.
159. Kovacs FM, Abraira V, Zamora J, Real T, Llobera J, Fernandez, Bauza JR et al. Kovacs-Atencion Primaria Group. The Correlation between pain, disability, and quality of life in patients with common low back pain. *Spine* 2004; 29:206–210.
160. Sheldon EA, Bird SR, Smugar SS, Tershakovec AM. Correlation of measures of pain, function, and overall response: results pooled from two identical studies of etoricoxib in chronic low back pain. *Spine* 2008; 33:533–538.
161. Woby SR, Roach NK, Urmston M, Watson PJ. The relation between cognitive factors and levels of pain and disability in chronic low back pain patients presenting for physiotherapy. *Eur J Pain* 2007; 11:869–877.
162. Keeley P, Creed F, Tomenson B, Todd C, Borglin G, Dickens C. Psychosocial predictors of healt-related quality of life and health service utilisation in people with chronic low back pain. *Pain* 2008; 135(1-2):142-150.
163. Pieber K, Stein KV, Herceg M, Rieder A, Fialka-Moser V, Dorner TE. Determinants of satisfaction with individual health in male and female patients with chronic low back pain. *J Rehabil Med* 2012; 44:658-663.
164. Guclu O, Ozaner A, Senomarci O, Konkan R. The Relationship between disability, quality of life and fear-avoidance beliefs in patients with chronic low back pain. *Turkish Neurosurgery* 2012, 22(6):724-731.
165. Bowsher D. The management of central post-stroke pain. *Postgrad Med J* 1995;71:598–604.
166. Maaijwee NA, Rutten-Jacobs LC, Schaapsmeerders P, van Dijk EJ, de Leeuw FE. Ischaemic stroke in young adults: risk factors and long-term consequences. *Nat Rev Neurol* 2014; 10:315–325.
167. Garcia-Larrea L. Insights gained into pain processing from patients with focal brain lesions. *Neurosci Lett* 2012;520:188–191.
168. Klit H, Finnerup N, Jensen T. Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology and managemeng. *Lancet Neurol* 2009; 8:857-868.

169. Harno H, Haapaniemi E, Putala J, Haanpää M, Makela JP, Kalso E, Tatlisumak T. Central poststroke pain in young ischemic stroke survivors in the Helsinki Young Stroke Registry. *Neurology* 2014; 83:1147–1154.
170. Paolucci S. Epidemiology and treatment of post-stroke depression. *Neuropsychiatric disease and Treatment* 2008; 4(1):145-154.
171. Suzanne L. Depression and anxiety 3 months post stroke: prevalence and correlates. *Arch Clin Neuropsychol* 2007; 22(4):519-531.
172. Gandek M, Ware JE, Aasronson Nk. Cross-validation for item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: results from the IQOLA Project. *International Quality of Life Assessment. J Clin Epidemiol* 1998; 51(11):1171-1178.
173. Naess H, Lunde L, Brogger J, Waje-Andreassen U (2010) Post-stroke pain on long-term follow-up: the Bergen stroke study. *J Neurol* 257: 1446–1452.
174. Kim P, Warren S, Madill H. Quality of life of stroke survivors. *Qual Life Res* 1999; 293-301.
175. King RB. Quality of life after stroke 1996. *Stroke* 1996; 1467-1472.
176. Unal-Cevik I, Sarioglu-Ay S, Deniz Evcik D. Comparison of the DN4 and LANSS Questionnaires in the Assessment of Neuropathic Pain: Validity and Reliability of the Turkish Version of DN4. *The J Pain* 2010; 11(11): 1129-1135.
177. Santos JG, Brito JO, de Andrade DC, Kaziyama VM, Ferreira KA, Souza I et al. Translation to Portuguese and validation of the Douleur Neuropathique 4 questionnaire. *J Pain* 2010; 1:484–490.
178. Spallone V, Morganti R, D'Amato C, Greco C, Cacciotti L et al. Validation of a screening tool for neuropathic pain in diabetes. *Diabet Med* 2012; 29: 578–585.
179. Pérez C, Gálvez, R., Huelbes S, Insausti J, Bouhassira D, Díaz S et al. Validity and reliability of the Spanish version of the DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions) questionnaire for differential diagnosis of pain syndromes associated to a neuropathic or somatic component. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5:66.
180. Pérez C, Gálvez R, Insausti J, Bennett M, Ruiz M, Rejas J; Group for the study of Spanish validation of LANSS. Linguistic adaptation and Spanish validation of the LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs) scale for the diagnosis of neuropathic pain. *Med Clin /Barc* 2006; 127 (13): 485-491.
181. Yucel A, Senocak M, Kocasoy Orhan E, Cimen A, Ertas M. Results of the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs pain scale in Turkey: a validation study. *J Pain*. 2004; 5(8):427-432.

182. Tampin B, Briffa NK, Goucke R, Slater H. Identification of neuropathic pain in patients with neck/upper limb pain: application of a grading system and screening tools. *Pain* 2013; 154(12): 2813-2822.
183. Bisaga W, Dorazil M, Dobrogowski J, Wordliczek J. A comparison of the usefulness of selected neuropathic pain scales in patients with chronic pain syndromes: a short communication. *Advances in palliative medicine* 2010; 9(4):117-121.

## **9. PRILOG:**

### **DODATAK 1 - OPŠTI UPITNIK**

Opštim upitnikom su kod svih bolesnika ispitane demografske karakteristike bolesnika i kliničke karakteristike bolesti:

#### I Demografski podaci

1. Pol
2. Aktuelni uzrast
3. Stepen obrazovanja
4. Zanimanje
5. Bračni status
6. Zaposlenost

#### II Klinički podaci

1. Uzrast na početku bolesti
2. Ttrajanje bolesti
3. Stepen onesposobljenosti (Rankin skala)
3. Udružene bolesti
4. Tip druge bolesti
5. Trenutna terapija

Kod svake od ispitane tri grupe bolesnika su ispitane i dodatne kliničke karakteristike.

#### I Grupa bolesnika sa hroničnim neuropatskim bolom kod dijabetične polineuropatije:

1. Tip dijabetesa (tip 1 ili tip 2)
2. Terapija dijabetesa (per os, insulin ili kombinacija per os terapije i insulina)
3. Tip polineuropatije prema vrsti zahvaćenih nerava (senzorna, senzorimotorna, motorna)
4. Tip polineuropatije prema vrsti patoloških promjena (aksonalna, aksonalno-demijelinizaciona, demijelinizaciona)
5. Stepen težine polineuropatije (korišten je skor za ispitivanje oštećenja nerava na donjim ekstremitetima – engl. Neuropathy Impairment Score of the Lower Limb - NIS-LL)

II Grupa bolesnika sa hroničnim neuropatskim bolom kod hroničnog lumbalnog bolnog sindroma:

1. Koji korijen nerva je zahvaćen (pomoću EMNG pregleda)
2. Koliki je stepen lezije korijena nerva (pomoću EMNG pregleda)
3. Mjesto lezije na nivou lumbosakralne kičme (pomoću NMR snimanja)
4. Patološke promjene intervertebralnog diska i lumbosakralne kičme (anularni rascjep, hernijacija diska koja uključuje prolaps i protruziju diska, kao i degenerativne promjene koje uključuju deformirajuću spondilozu i osteohondrozu)

III Grupa bolesnika sa hroničnim neuropatskim bolom nakon moždanog udara:

1. Vrijeme proteklo od nastanka moždanog udara do pojave neuropatskog bola
2. Lokalizacija moždanog udara (korištena je oksfordska skala za klasifikaciju moždanog udara - Oxford Stroke Classification)
3. Veličina moždanog udara
4. Stepen jačine moždanog udara (određeni su maksimalni NIHSS i trenutni NIHSS skor)

**DODATAK 2 - THE LANSS PAIN SCALE**  
**(LEEDS ASSESSMENT OF NEUROPATHIC SYMPTOMS AND SIGNS) -**  
**LANSS UPITNIK ZA ISPITIVANJE PRISUSTVA NEUROPATSKOG BOLA**

Ime i prezime:

Datum:

**A. UPITNIK ZA BOL**

Kakav je bio Vaš osjećaj bola tokom poslednje sedmice?

Da li bilo koji od opisa odgovara Vašem bolu?

1) Da li imate neobične i neugodne senzacije kao što su probadanje, trnci, peckanje i bockanje?

- a) NE - Moj bol ne osjećam na ovaj način ..... (0)  
b) DA - Ja imam ove senzacije u velikoj mjeri ..... (5)

2) Da li vaša bol čini da koža u bolnom području izgleda drugačije od normalne? Riječi kao išarana ili izgleda crvenije ili ružičasto bi mogle opisati izgled.

- a) NE - Moja bol ne utiče na boju moje kože ..... (0)  
b) DA - Primijetio sam da bol čini da moja koža izgleda drugačije od normalne..... (5)

3) Da li vaša bol čini da je zahvaćena koža nenormalno osjetljiva na dodir? Neprijatni osjećaji pri laganom milovanju kože, ili bol pri nošenju uske odjeće bi mogli opisati abnormalnu osjetljivost.

- a) NE - Moja bol ne čini moju kožu nenormalno osjetljivom u tom području..... (0)  
b) DA - Moja koža je nenormalno osjetljiva na dodir u tom području..... (3)

4) Da li imate iznenadne i bez vidljivog razloga nastupe bola poput električnog udara?

- a) NE - Moju bol ne osjećam na ovaj način..... (0)  
b) DA - Ja imam ove osjećaje u velikoj mjeri ..... (2)

5) Da li vašu bol osjećate kao da se temperatura kože u bolnom području nenormalno promjenila? Riječi kao pečenje, paljenje i gorenje opisuju ove osjećaje.

- a) NE - Ja zaista nemam ove osjećaje ..... (0)  
b) DA - Ja imam ove osjećaje u velikoj mjeri ..... (1)

## B. SENZORNO ISPITIVANJE

Osjetljivost kože može da se ispituje poredeći bolno područje sa područjem na suprotnoj strani tijela ili sa susjednim područjem na prisustvo alodinije i izmijenjenog praga peckanja/bockanja.

### 1) Alodinija

Ispitajte reakciju na lagani dodir pamučnom vatom preko nebolnog područja, a onda preko bolnog područja. Ako se doživi normalan osjećaj na nebolnom području, ali bol ili neprijatni osjećaji (trnci, neugodnost) u bolnom području pri laganom dodiru alodinija je prisutna.

- a) NE, normalan osjećaj u oba područja ..... (0)  
b) DA, alodinija samo u bolnom području ..... (5)

### 2) izmijenjen prag peckanja/bockanja

Odredite prag peckanja/bockanja poredeći reakciju na 23. profilnu (plavu) iglu postavljenu unutar šprice od 2 ml stavljene blago na kožu na nebolno, a onda na bolno područje.

Ako se osjeti oštro peckanje/bockanje u nebolnom području, ali se drugačiji osjećaj doživi u bolnom području npr., nikakav osjećaj ili samo tup osjeća (povećan prag bola za peckanje/bockanje) ili veoma bolan osjećaj (snižen prag za peckanje/bockanje), prisutan je izmijenjen prag za peckanje/bockanje.

Ako se peckanje/bockanje ne osjeti u bilo kojem području, postavite špricu na iglu da povećate težinu i ponovite.

- a) NE, jednak osjećaj u oba područja..... (0)  
b) DA, izmijenjen prag peckanja/bockanja u bolnom području ..... (3)

**BODOVANJE:**

Saberite vrijednosti u zgradama za senzorni opis i nalaze senzornog ispitivanja da dobijete ukupni zbir.

**UKUPAN ZBIR** (maksimalno 24): \_\_\_\_\_

Ako je rezultat  $<12$ , neuropatski mehanizam bola vjerovatno nije prisutan.

Ako je rezultat  $\geq 12$ , neuropatski mehanizam bola je vjerovatno prisutan.

**DODATAK 3 – PAINDETECT QUESTIONNAIRE (PD-Q) –**  
**PD-Q UPITNIK ZA ISPITIVANJE PRISUSTVA NEUROPA TSKOG BOLA**

Ime i prezime: \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_

Kojom ocjenom biste ocenili svoj bol **sada**, u ovom trenutku?

Koliko jak je bio **najjači** bol koji ste osjetili tokom protekle 4 nedelje?

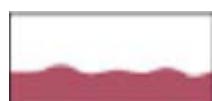
A horizontal scale representing pain intensity. It consists of a line with numerical labels from 0 to 10. At each integer value, there is a small cartoon face. The face at 0 has a wide-open mouth and looks very distressed. The face at 10 has a much smaller, more closed mouth and looks less distressed. The faces in between represent increasing levels of pain.

Koliko je **prosečno** bio jak vaš bol tokom protekle 4 nedelje?

A horizontal scale representing pain intensity. It consists of a line with numerical markings from 0 to 10. At each integer mark, there is a small cartoon face. The face at 0 has a wide, neutral expression. The face at 10 has a distressed expression with sweat drops. Below the scale, the text "Nije bilo bola" is positioned under the face at 0, and "Najjači bol" is positioned under the face at 10.

Označite kvadratić pored slike koja najbolje opisuje tok vašeg bola:

## Uporan bol sa blagim kolebanjima



1

#### Uporan bol sa napadima snažnog bola



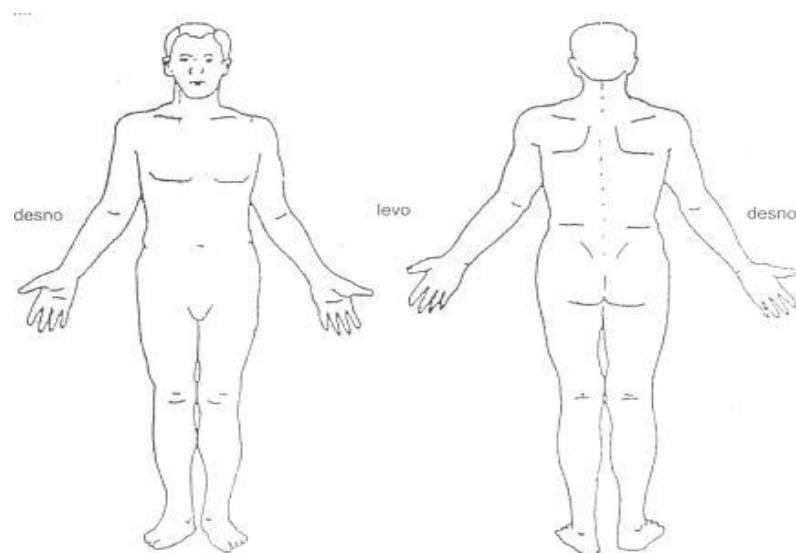
1



□

Česti napadi snažnog bola uz bol između napada

**Molimo označite glavnu oblast tijela u kojoj osjećate bol**



**Da li se bol širi i u druge oblasti Vašeg tijela?**

Da  Ne

Ako je odgovor potvrđan, molimo ozonačite strelicom pravac u kojem se bol širi

**Da li imate osećaj pečenja (nalik žarenju koprive) u označenoj oblasti?**

nimalo  jedva primetno  blago  umjereno  snažno  veoma   
snažno

**Da li imate osećaj trnjenja ili bockanja u oblasti u kojoj osećate bol (nalik žmarcima ili strujanjem)?**

nimalo  jedva primetno  blago  umjereno  snažno  veoma   
snažno

**Da li je blagi dodir (npr. odjeće, čebeta) na ovu oblast bolan?**

nimalo  jedva primetno  blago  umjereno  snažno  veoma   
snažno

**Da li imate iznenadne napade snažnog bola u oblasti u kojoj osećate bol, nalik električnim udarima?**

nimalo  jedva primetno  blago  umjereno  snažno  veoma   
snažno

**Da li hladnoća ili toploća (npr. topla voda pri kupanju) na ovoj oblasti povremeno stvaraju bol?**

nimalo  jedva primetno  blago  umjereno  snažno  veoma   
snažno

**Da li imate osećaj obamrlosti u oblasti koju ste označili?**

nimalo  jedva primetno  blago  umjereno  snažno  veoma   
snažno

**Da li blagi pritisak na oblast koju ste označili, npr. pritisak prstom, izaziva bol?**

nimalo  jedva primetno  blago  umjereno  snažno  veoma   
snažno

#### **POPUNJAVA LJEKAR**

nimalo	jedva primetno	blago	umjereno	snažno	veoma
					snažno
<input type="checkbox"/> x 0 = 0	<input type="checkbox"/> x 1 = <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> x 2 = <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> x 3 = <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> x 4 = <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> x 4 = <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

Ukupni zbir   od 35

**Molimo upišite ispod ukupni zbir iz upitnika o bolu:**

Ukupni zbir

**Molimo da ovom zbiru dodate brojeve naznačene u nastavku, u zavisnosti od označenog načina ispoljavanja i širenja bola. Potom izračunajte konačni zbir:**



0

Uporan bol sa blagim kolebanjima



-1    ako je označeno

Uporan bol sa napadima snažnog bola



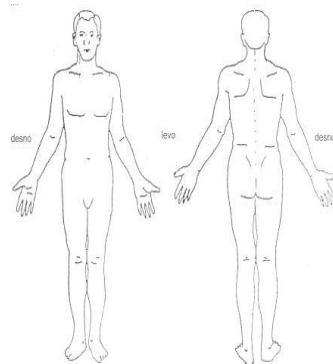
+1    ako je označeno

Napadi snažnog bola bez prisustva  
bola između napada



Česti napadi snažnog bola uz prisustvo  
bola između napada

+1 ako je označeno



Bol se širi

+2 ako je označeno Da

### **Ukupni zbir □□**

## **REZULTAT PROCJENE PRISUSTVA NEUROPATSKE KOMPONENTE BOLA**

negativan	nejasan	pozitivan
-----------	---------	-----------

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 **12 13 14 15 16 17 18 19** 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 **38**

**0-12**

Mala vjerovatnoća  
prisustva  
neuropatske  
komponente bola  
(<15%)

**13-18**

Nejasan rezultat,  
neuropatska  
komponenta bola  
može biti prisutna

**19-38**

Velika vjerovatnoća prisustva neuropatske  
komponente bola (> 90%)

**DODATAK 4 - DOULEUR NEUROPATHIQUE EN 4 QUESTIONS (DN4) –  
DN4 UPITNIK ZA ZA ISPITIVANJE PRISUSTVA NEUROPATSKOG BOLA**

Molim da odgovorite sa da ili ne na svaku stavku od sledeća četiri pitanja.

**RAZGOVOR SA BOLESNIKOM**

**Pitanje 1:**

**Da li bol ima jednu ili više sledećih karakteristika?**

Gorenje (paljenje)	DA	NE
Bolna hladnoća	DA	NE
Električni (strujni udar)	DA	NE

**Pitanje 2:**

**Da li je bol povezan sa jednim ili više sledećih simptoma u istom području?**

Trnci	DA	NE
Peckanje i bockanje	DA	NE
Utrnulost	DA	NE
Svrab	DA	NE

**PREGLED BOLESNIKA**

**Pitanje 3:**

**Da li je bol lociran u područje gdje neurološki pregled može da otkrije jednu ili više sledećih karakteristika?**

Smanjen osjećaj dodira (hipoestezija)	DA	NE
Smanjen osjećaj dodira na ubod iglicom	DA	NE

**Pitanje 4:**

**Može li u bolnom području bol biti uzrokovani ili povećan:**

Pokretom četkice?	DA	NE
-------------------	----	----

**Izračunavanje ukupnog zbira:**

Odgovor DA = 1 poen

Odgovor NE = 0 poena

**UKUPAN ZBIR** (maksimalno 10): \_\_\_\_.

Ako je rezultat  $\geq 4$ , neuropatski mehanizam bola je prisutan.

**DODATAK 5 - THE NUMERICAL RATING SCALE (NRS) –  
NUMERIČKA SKALA ZA PROCJENU JAČINE BOLA**

0 nema bola,

1-3 blag bol,

4-6 umjeren bol

7-10 jak (težak) bol

## **DODATAK 6 - STANDARDNA ZDRAVSTVENA ANKETA (SF-36)**

**UPUTSTVO:** Ova anketa ispituje Vaše stavove o sopstvenom zdravlju. Podaci će Vam pomoći da utvrdimo kako se osjećate i koliko ste sposobni za vaše uobičajene aktivnosti.

Odgovorite na svako pitanje zaokruživanjem odgovarajućeg odgovora. Ukoliko niste sigurni kako da odgovorite na pitanja, molimo Vs da zaokružite najpribližniji odgovor.

1. Uopšteno, da li biste rekli da je Vaše zdravlje:

(zaokružiti jedan broj)

Odlično----- 1

Vrlo dobro----- 2

Dobro----- 3

Slabo----- 4

Loše----- 5

2. U poređenju sa stanjem od prije godinu dana kako biste uopšteno ocijenili vaše zdravlje sada:

(zaokružiti jedan broj)

Mnogo je bolje sada nego prije jedne godine----- 1

Nešto je boje sada nego prije jedne godine----- 2

Skoro je isto kao prije jedne godine----- 3

Nešto je lošije sada nego prije jedne godine----- 4

Mnogo je lošije sada nego prije jedne godine----- 5

3. Sledеće stavke odnose se na aktivnosti koje ste mogli da obavljate tokom jednog prosječnog dana: Da li vas vaše zdravlje sada ograničava u ovim aktivnostima? Ako da, koliko?

(zaokružiti jedan broj u svakom redu)

AKTIVNOSTI		Da, mnogo ograničava	Da, pomalo ograničava	Ne, uopšte ne ograničava
a.	Naporne aktivnosti kao što su trčanje, dizanje teških predmeta, učešće u teškim sportovima	1	2	3
b.	Umjerene aktivnosti kao što su pomjeranje stola, guranje usisivača, vožnja biciklom, rad u bašti	1	2	3
c.	Dizanje ili nošenje stvari sa pijace	1	2	3
d.	Penjanje stepenicama nekoliko spratova	1	2	3
e.	Penjanje stepenicama jedan sprat	1	2	3
f.	Savijanje, čučanje, saginjanje	1	2	3
g.	Hodanje više od 1 kilometar	1	2	3
h.	Hodanje nekoliko stotina metara	1	2	3
i.	Hodanje stotinjak metara	1	2	3
j.	Samostalno kupanje ili oblačenje	1	2	3

4. Tokom poslednje 4 nedelje da li ste imali neki od sledećih problema u poslu ili drugim redovnim dnevnim aktivnostima kao rezultat narušenog fizičkog zdravlja?

(zaokružiti jedan broj u svakom redu)

	Da	Ne
a. Smanjivanje vremena potrošenog na rad ili u drugim aktivnostima	1	2
b. Ostvarili ste manje nego što ste željeli	1	2
c. Bilo je nekih vrsta poslova ili drugih aktivnosti koje niste bili u stanju da obavljate	1	2
d. Imali ste teškoća u obavljanju posla ili drugih aktivnosti (npr. trebalo je uložiti više napora)	1	2

5. Tokom poslednje 4 nedelje da li ste imali neki od sledećih problema u poslu ili drugim redovnim dnevnim aktivnostima kao rezultat bilo kakvog narušavanja emocionalnog zdravlja (kao što su osjećanja depresije ili zabrinutosti)?

(zaokružiti jedan broj u svakom redu)

	Da	Ne
a. Smanjivanje vremena potrošenog na poslu ili udrugim aktivnostima	1	2
b. Ostvarili ste manje nego što ste željeli	1	2
c. Niste uradili posao ili drugu aktivnost tako pažljivo kao obično	1	2

6. Tokom poslednje 4 nedelje do kog su opsega vaše fizičko zdravlje ili emocionalni problemi otežavali vaše uobičajene društvene aktivnosti u porodici, sa prijateljima, susjedima ili drugima?

(zaokružiti jedan broj)

Nisu uopšte	1
Pomalo	2
Umjereno	3
Prilično	4
Izuzetno	5

7. Da li ste osjećali tjelesnu bol i ako jeste u kolikoj mjeri tokom poslednje 4 nedelje?

(zaokružiti jedan broj)

Bez bola	1
Vrlo blag bol	2
Blag bol	3
Umjeren bol	4
Težak bol	5
Vrlo težak bol	6

8. Tokom poslednje 4 nedelje koliko je bol uticao na vaš normalni posao (uključujući posao izvan kuće i posao u sopstvenoj kući)?

(zaokružiti jedan broj)

Nije uopšte	1
Pomalo	2
Umjereno	3
Prilično	4
Izuzetno	5

9. Sledеćа pitanja se odnose na to kako ste se osjećali i kako su vam išle stvari od ruke tokom poslednje 4 nedelje? Za svako pitanje molimo vas da date jedan odgovor koji najbliže odgovara načinu kako ste se osjećali i koliko vremena ste se tako osjećali tokom poslednje 4 nedelje?

(zaokružiti jedan broj u svakom redu)

	Sve vrijeme	Najveći dio vremena	Dobar dio vremena	Neko vrijeme	Malo vremena	Ni malo vremena
a. da li ste osjećali da ste puni života?	1	2	3	4	5	6
b. bili ste vrlo nervozna osoba?	1	2	3	4	5	6
c. osjećali ste se tako potištено da ništa nije moglo da vas razveseli?	1	2	3	4	5	6
d. osjećli ste se spokojno i smireno?	1	2	3	4	5	6
e. imali ste dosta energije?	1	2	3	4	5	6
f. osjećali ste se utučeno i snuždeno?	1	2	3	4	5	6
g. osjećali ste se iscrpljeni?	1	2	3	4	5	6
h. bili ste srećna osoba?	1	2	3	4	5	6
i. osjećali ste se umorno?	1	2	3	4	5	6

10. Tokom poslednje 4 nedelje koliko je narušavanje vašeg fizičkog ili emocionalnog zdravlja negativno uticalo na vaše društve aktivnosti (kao što su posjeta prijateljima, rođacima itd.)?

(zaokružiti jedan broj)

Sve vrijeme	1
Najveći dio vremena	2
Neko vrijeme	3
Malo vremena	4
Nimalo vremena	5

11. Koliko je za vas TAČNA ili POGREŠNA svaka od sledećih tvrdnji

(zaokružiti jedan broj u svakom redu)

	Potpuno tačna	Uglavnom tačna	Ne znam	Uglavnom pogrešna	Potpuno pogrešna
a. izgleda da se razbolim lakše nego drugi ljudi	1	2	3	4	5
b. isto sam tolikog zdravlja kao bilo ko koga znam	1	2	3	4	5
c. mislim da će mi se zdravlje pogoršati	1	2	3	4	5
d. zdravlje mi je odlično	1	2	3	4	5

## DODATAK 7 - HAMILTONOVA SKALA ZA PROCJENU DEPRESIVNOSTI

1.	DEPRESIVNO RASPOLOŽENJE – tuga, beznađe, bespomoćnost, bezvrijednost	0	1	2	3	4
2.	OSJEĆANJE KRIVICE – samooptuživanje, ideje krivice i/ili kazne, sumanutost krvice, optužujući i potkkazujući glasovi (halicinacije)	0	1	2	3	4
3.	SUICID – doživljaj bezvrijednosti života, suicidalne ideje ili pokušaj	0	1	2	3	4
4.	RANA INSOMNIJA – teškoće usnivanja	0	1	2		
5.	TEŠKOĆE PROSNIVANJA – iscrpljujuće spavanje, poremećen san, buđenje tokom noći	0	1	2		
6.	KASNA INSOMNIJA – rano buđenje	0	1	2		
7.	RAD I AKTIVNOST – osjećaj nesposobnosti, zamora ili slabosti, gubitak interesovanja, redukcija aktivnosti	0	1	2	3	4
8.	RETARDACIJA – uspoorenost mišljenja i govora, poremećaj koncentracije, snižena motorna aktivnost	0	1	2	3	4
9.	AGITACIJA – “zanimaju” se rukama, krši ruke, lomi nokte	0	1	2	3	4
10.	ANKSIOZNOST – napetost, iritabilnost, zabrinutost, uplašeno iščekivanje i strahovi	0	1	2	3	4
11.	TJELESNA ANKSIOZNOST - fiziološki korelati kao: gastrintestinalni, kardiovaskularni, respiratorni, urinarni, znojenje	0	1	2	3	4
12.	TJELESNI GASTROINTESTINALNI SIMPTOMI – gubitak apetita	0	1	2		
13.	OPŠTI TJELESNI SIMPTOMI - osjećaj težine, bolovi, gubitak energije, laka zamorljivost	0	1	2		
14.	GENITALNI SIMPTOMI – gubitak libida, poremećaj menstrualnog ciklusa	0	1	2		

15.	HIPOHONDRIJAZA – preokupacija zdravljem, zahtjevi za pomoć, hipohondrična sumanutost	0	1	2	3	4
16.	GUBITAK TJELESNE TEŽINE – per anamnesis i mjeranjem	0	1	2		
17.	UVID U BOLEST – prihvata da je depresivan i bolestan, poriče da je depresivan	0	1	2		
18.	DNEVNA VARIJACIJA RASPOLOŽENJA – simptomi najizraženiji ujutru ili uveče	0	1	2		
19.	DEPERSONALIZACIJA I DEREALIZACIJA – osjećanje nestvarnosti, nihilističke ideje itd.	0	1	2	3	4
20.	PARANOIDNOST – sumnjičavost, ideje odnosa, sumanutosti proganjanja	0	1	2	3	4
21.	OPSESIVNO-KOMPULSIVNA SIMPTOMATOLOGIJA	0	1	2		

## **DODATAK 8 - HAMILTONOVA SKALA ZA PROCJENU ANKSIOZNOSTI**

Naziv	Ne postoji	Slabo	umjereni	Ozbiljno	Izraženo
1. Anksiozno raspoloženje	0	1	2	3	4
2. Napetost	0	1	2	3	4
3. Strahovi	0	1	2	3	4
4. Nesanica	0	1	2	3	4
5. Intelektualne teškoće	0	1	2	3	4
6. Depresivno raspoloženje	0	1	2	3	4
7. Somatski (mišićni simptomi)	0	1	2	3	4
8. Somatski (senzorni) simptomi	0	1	2	3	4
9. Kardiovaskularni simptomi	0	1	2	3	4
10. Respiratorni simptomi	0	1	2	3	4
11. Gastrointenstinalni simptomi	0	1	2	3	4
12. Genitourinarni simptomi	0	1	2	3	4
13. Neurovegetativni simptomi	0	1	2	3	4
14. Ponašanje pacijenta tokom intervjuja	0	1	2	3	4
<b>UKUPNI ZBIR</b>					

**DODATAK 9 - OXFORD STROKE CLASSIFICATION (BAMFORD  
CLASSIFICATION) - OKSFORDSKA SKALA ZA KLASIFIKACIJU  
MOŽDANOGL UDARA**

**1. Veliki kortikalni infarkt u području a. cerebri medije ili a. cerebri anterior (Total  
Anterior Circulation Stroke - TACS)**

Zahvaćni su svo troje:

1. jednostrana slabost koja zahvata lice, ruku i nogu (i/ili senzorni poremećaj)
2. homonimna hemianopsija
3. poremećaj viših cerebralnih funkcija (vizuospacijalni poremećaj)

**2. Kortikalni moždani udar u području a. cerebri medije ili a. cerebri anterior (Partial  
Anterior Circulation Syndrome - PACS)**

Ispunjena su dva od sledeća tri kriterijuma:

1. jednostrana slabost koja zahvata lice, ruku i nogu (i/ili senzorni poremećaj)
2. homonimna hemianopsija
3. poremećaj viših cerebralnih funkcija (vizuospacijalni poremećaj)

**3. Moždani udar u stražnjoj cirkulaciji (Posterior Circulation Syndrome - POCS)**

ispunjen je jedanod sledeća tri kriterijuma:

1. sindrom malog mozga ili moždanog stabla
2. gubitak svijesti
3. izolovana homonimna hemianopsija

**4. Subkortikalni moždani udar u području malih krvnih sudova (Lacunar Syndrome –  
LACS)**

ispunjen je jedan od sledeća tri kriterijuma:

1. jednostrana slabost (i/ili senzorni deficit) koji zahvataju luce i ruku, ruku i nogu ili svo troje
2. čisti senzorni moždani udar
3. ataksična hemipereza

**DODATAK 10 – THE NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH STROKE  
SCALE (NIHSS SCALE) – NIHSS skala za procjenu jačine moždanog udara**  
**(dodatak 10)**

1.a Stanje svijesti (skorovati „3“ kada ne postoje reakcije na bol osim automatizma)	0 – budan 1 – somnolentan, budi se na laku stimulaciju 2 – sopor 3 – koma
1.b Stanje svijesti – pitanja (koji je mjesec; koliko je star; ne pružati verbalnu ili neverbalnu pomoć) (kod kome, sopora ili afazije bez razumijevanja skorovati „2“; kod intubacije, teške dizartrije, gorovne barijere, ali bez afazije skorovati „1“)	0 – tačno odgovara 1 – na 1 tačno odgovara 2 – netačno odgovara
1.c Stanje svijesti – nalozi (otvaranje/zatvaranje očiju, otvaranje/zatvaranje šake) (ukoliko postoji amputacija, drugi razlozi fizičke nemogućnosti izvođenja naloga, dati drugu jednostavnu radnju; kod kome skorovati „3“)	0 – tačno izvršava 1 – jedan tačno izvršava 2 – netačno izvršava oba nalogu
2. Pokreti bulbusa (kod besvjesnog stanja uočiti refleksne pokrete očiju) (kod izolovanih lezija III, IV, VI skorovati „1“)	0 – normalni 1 – paraliza pogleda 2 – paraliza i devijacija pogleda
3. Širina vidnog polja (kada nema saradnje, provjeriti sa naglim upadom prsta u vidno polje; kod kome skorovati „3“; kod postojanja neglekta skorovati „1“)	0 – normalno 1 – parcijalna hemianopsija 2 – potpuna hemianopsija 3 – sljepilo
4. Mimična motorika (kod potpune unilateralne centralne lezije skorovati „2“; kod kome, bilateralne centralne lezije, kod uni- i bilateralne periferne paralize skorovati „3“)	0 – normalna 1 – minimalna pareza 2 – parcijalna pareza 3 – kompletna paraliza

5.a Motorika – počinje se sa neparetičnom stranom – leva ruka (test tonjenja – kod sedećih bolesnika podići ekstendiranu ruku za $90^\circ$ , a kod ležećih bolesnika za $45^\circ$ od kreveta; glasno ili prstima brojati sekunde) (kod kome skorovati „4“; kod amputacije i slično skorovati „0“)	0 – bez tonjenja posle 10 s 1 – pronacija i tonjenje u 10 s, ali ne dotiče krevet 2 – ruka tone do kreveta, ali moguć otpor 3 – ruka pada, nema otpora, minimalan pokret 4 – bez pokreta
5.b Motorika – desna ruka (test tonjenja – kao kod leve ruke)	0 – bez tonjenja posle 10 s 1 – pronacija i tonjenje u 10 s, ali ne dotiče krevet 2 – ruka tone do kreveta, ali moguć otpor 3 – ruka pada, nema otpora, minimalan pokret 4 – bez pokreta
6.a Motorika – počinje se sa neparetičnom stranom – leva noga (test tonjenja – podignuti ekstendirano nogu za $30^\circ$ od kreveta; glasno ili prstima brojati sekunde) (kod kome skoravati „4“; kod amputacije i slično skorovati „0“)	0 – bez tonjenja posle 5 s 1 – tonjenje unutar 5–10 s, noga ne dotiče krevet 2 – nogu tone, ali moguć otpor 3 – nogu pada, nema otpora, minimalni pokret 4 – bez pokreta
6.b Motorika – desna noga (test tonjenja – kao kod lijeve noge)	0 – bez tonjenja posle 5 s 1 – tonjenje unutar 5–10 s, noga ne dotiče krevet 2 – nogu tone, ali moguć otpor 3 – nogu pada, nema otpora, minimalni pokret 4 – bez pokreta

7. Ataksija ekstremiteta (test prst–nos–prst i petakoljeno, skoruju se obe strane) (kod hemipareze postojanje ataksije se ocjenjuje kada je izraženija nego što je postojeća slabost; kod amputacije, hemiplegije i kome skorovati „0“)	0 – ne postoji 1 – postoji na ruci ili nozi 2 – i na ruci i na nozi Zahvaćen ekstremitet: – leva ruka – desna ruka – leva noga – desna noga
8. Senzibilitet (ako bolesnik ne sarađuje, ocjenjuje se reakcija na bol; ako postoji senzitivna polineuropatija, ne ocjenjuje se) (kod sopora ili afazije skoruje se „0“ ili „1“, kod lezija moždanog stabla, kvadriplegije i kome skorovati „2“)	0 – noramlan 1 – lakši ispad, spontana utrnulost 2 – teži ispad, postoji hipestezija
9. Govor (ocjenjuje se spontani govor, razumijevanje naloga, imenovanje predmeta i čitanje; ako postoji neka slika u sobi, da je opiše; ako je intubiran i slično, traži se da piše) (kod kome skorovati „3“)	0 – nema afazije 1 – blaga do umjerena disfazija (oskudijeva u riječima, složenije naloge ne razume) 2 – teška disfazija (fragmentovan govor, znatno otežana komunikacija i razumijevanje) 3 – globalna afazija, mutističnost
10. Dizartrija (kod intubacije ili slično skorovati „0“, kod mutizma ili kome skorovati „3“)	0 – ne postoji 1 – blaga do umjerena 2 – teška (govor nerazumljiv)
11. Fenomen neglekta (istovremeno vizuelna, auditivna ili taktilna stimulacija sa obe strane) (kod kome skorovati „2“)	0 – ne postoji 1 – parcijalni neglekt (auditivni, vizuelni, taktilni ili tjelesni) 2 – potpuni neglekt za sve modalitete

**DODATAK 11 - THE NEUROPATHY IMPAIRMENT SCORE OF LOWER LIMB  
(NISS-LL SCORE) – NISS-LL SKOR ZA PROCJENU STEPENA TEŽINE  
NEUROPATIJE NA DONJIM EKSTREMITETIMA**

**ISPITIVANJE MIŠIĆNE SNAGE:**

Ispituju se obostrano sledeće mišićne grupe na donjim ekstremitetima da bi se procijenila motorna aktivnost donjih ekstremiteta:

1. Fleksija natkoljenice
2. Ekstenzija naktoljenice
3. Fleksija koljena
4. Ekstenzija koljena
5. Dorzalna fleksija stopala
6. Plantarna fleksija stopala
7. Ekstenzija palca stopala
8. Fleksija palca stopala

**Ocenjivanje mišićne snage**

- |      |                                             |
|------|---------------------------------------------|
| 0.   | Normalna                                    |
| 1.   | 25% slabost                                 |
| 2.   | 50% slabost                                 |
| 3.   | 75% slabost                                 |
| 3.25 | moguć pokret protiv gravitacije             |
| 3.25 | moguć pokret ako je gravitacija eliminisana |
| 3.75 | treperenje mišića, bez pokreta              |
| 4    | Paraliza                                    |

Način skorovanja:

0-4 poena za svaku mišićnu grupu na jednoj strani, a ispitivanje se vrši obostrano

Rang vrijednosti 0-64 (normalan nalaz-potpuna paraliza mišića na donjim ekstremitetima)

**ISPITIVANJE MIŠIĆNIH REFLEKSA:**

Ispituje se patelarni i Ahilov refleks obostrano.

1. Patelarni refleks
2. Ahilov refleks

### **Ocjenvivanje mišićnih refleksa**

- |   |          |
|---|----------|
| 0 | Normalan |
| 1 | Smanjen  |
| 2 | Odsutan  |

#### Način skorovanja:

0-2 poena se mogu dobiti za svaki mišićni refleks na jednom strani.

Rang vrijednosti 0-8 (normalan nalaz-potpuno odsustvo mišićnih refleksa)

Skorovanje prilagođeno godinama: smanjenje Ahilovog refleksa se smatra normalno u dobi od 50-69 godina i skoruje se sa 0, a odsustvo refleksa u dobi iznad 70 godina se smatra normalno i skoruje se sa 0.

### **ISPITIVANJE SENZIBILITETA:**

Ispituje se sledeći modaliteti senzibiliteta na dorzalnoj strani distalnog članka palca stopala obostrano.

1. Dodir i pritisak
2. Ubod igлом
3. Vibracije (ispituju se pomoću zvučne viljuške 165 Hz)
4. Položajni senzibilitet

### **Ocjenvivanje senzibiliteta**

- |   |          |
|---|----------|
| 0 | Normalan |
| 1 | Smanjen  |
| 2 | Odsutan  |

#### Način skorovanja:

0-2 poena po svakom modalitetu, rang vrijedosti 0-16 (normalan nalaz-odsustvo svih senzacija na velikom prstu stopala)

## **DODATAK 12 - RANKINOVA SKALA ONESPOSOBLJENOSTI**

0. Bez simpotma
1. Bez značajne onespostobljenosti. Uprkos postojećim simptomima sposoban da izvede sve uobičajene aktivnosti i obaveze
2. Blaga onesposobljenost. Nije u mogućnosti da obavlja sve ranije aktivnosti, ali je sposoban da se stara o svoji potrebama bez tuđe pomoći.
3. Umjerena onesposobljenost. Zashtijeva tuđu pomoć, ali je sposoban da hoda bez tuđe pomoći.
4. Umjerenog teška onesposobljenost. Ne može da hoda bez tuđe pomoći i da zadovolji osnovne lične higijenske i druge potrebe bez tuđe pomoći.
5. Teška onesposobljenost. Vezabn za postelju, inkontinent i zahtijeva stalnu zdravstvenu njegu i nadzora.
6. Mrtav

## SPISAK SKRAĆENICA

DM	Diabetes mellitus	Šećerna bolest
DPN	Diabetic polyneuropathy	Dijabetična polineuropatija
PF	Physical functioning	Fizičko funkcionisanje
RP	Role physical	Fizičko funkcionisanje i obavljanje dužnosti
BP	Bodily pain	Tjelesni bol
GH	General health	Opšte zdravlje
V	Vitality	Vitalnost
SF	Social functioning	Socijalno funkcionisanje
RE	Role emotional	Emocionalno funkcionisanje
MH	Mental health	Mentalno zdravlje
PCS	Physical composite score	Kompozitni skor fizičkog zdravlja
MCS	Mental composite score	Kompozitni skor mentalnog zdravlja
EMNG	Electromyoneurography	Elektromioneurografija
m/sec		metar/sekundi
mV		milivolt
QST	Quantitative sensory testing	Kvantitativno senzorno testiranje
CIDP	Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy	Hronična inflamatorna demijelinizaciona polineuropatija
LANSS	The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs	upitnik za dijagnostiku neuropatskog bola
PD-Q	Pain DETECT Questionnaire	PD-Q upitnik za dijagnostiku bola
DN4	Douleur neuropathique en 4 question	DN4 upitnik za dijagnostiku neuropatskog bola
VAS	Visual Analog Scale	Vizuelna analogna skala procjene jačine bola
VRS	Verbal Rating Scale	Verbalna skala procjene jačine bola
LEP	Laser-evoked potentials	Laserski evocirani potencijali
CT	Computed tomography	Kompjuterizovana tomografija
NMR	Nuclear magnetic resonance	Nuklearna magnetna rezonanca
CLBP	Chronic low back pain	Hronični bol u donjem dijelu leđa
CPS	Central poststroke pain	Centralni bol poslije moždanog udara

QoL	Quality of life	Kvalitet života
HamD		Hamiltonova skala za procjenu depresivnosti
HamA		Hamiltonova skala za procjenu anksioznosti

## **BIOGRAFIJA**

Dr Zoran Vukojević rođen je 10.01.1964. god. u mjestu Stratinska, opština Banja Luka. Osnovnu školu je završio u Trnu (opština Laktaši) 1978. godine, a srednju Medicinsku školu u Banja Luci 1982. godine. Medicinski fakultet u Banja Luci je završio 31.01.1989. godine sa prosječnom ocjenom 8,20. Radio je u Domu zdravlja Bosanska Krupa od 1990.-1992 godine, a od 01.04.1994. godine je stalno zaposlen u Neurološkoj klinici UKC Republike Srpske. Specijalizaciju iz Neurologije je završio sa odličnim uspjehom u Klinici za neurologiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu 1998. godine. U istoj ustanovi je završio edukaciju iz Kliničke elektromioneurografije i edukaciju iz primjene botulinskog toksina kod neuroloških oboljenja.

Na Medicinskom fakultetu u Banja Luci je 24.12.2010. godine odbranio magistarsku tezu pod nazivom: "Korelacija kliničkog i elektromioneurografskog nalaza u procjeni kvaliteta života kod dijabetične neuropatije."

Stalno je zaposlen u Neurološkoj klinici UKC Republike Srpske na Odjeljenju za neuromišićne bolesti sa opštom neurologijom, a uže oblasti kojima se bavi su neuromišićne bolesti, klinička elektromioneurografija, neuropatski bol i primjena botulinskog toksina kod neuroloških oboljenja. Jedan je od osnivača Kabineta za primjenu botulinskog toksina kod neuroloških oboljenja u decembru mjesecu 2010. godine, i to je prvi i za sada jedini takav kabinet u Bosni i Hercegovini.

Od 1998. godine je angažovan na katedri za Neurologiju pri Medicinskom fakultetu u Banja Luci, a trenutno je u svojstvu Višeg asistenta.

Učesnik je više kongresa i simpozijuma u Republici Srpskoj i inostranstvu.

Autor je više radova objavljenih u domaćim i stranim časopisima, a izdvaja se rad iz odbranjene magistarske teze koji je objavljen u Vojnosanitetskom pregledu.

Član je Udruženja neurologa Republike Srpske, Udruženja neurologa Bosne i Hercegovine, Srpskog Udruženja za periferni nervni sistem i Evropskog udruženja neurologa  
Govori engleski i njemački jezik.

Oženjen je i otac dvoje djece.

U Banja Luci, maj 2017. god.

Mr sc. med. dr Zoran Vukojević, neurolog

## **Izjava 1**

### **IZJAVA O AUTORSTVU**

**Izjavljujem  
da je doktorska disertacija**

„Procjena kvaliteta života kod bolesnika sa centralnim, perifernim i mješovitim tipom hroničnog neuropatskog bola“

"Assessment of quality of life in patients with central, peripheral and mixed type of chronic neuropathic pain"

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da doktorska disertacija, u cjelini ili u dijelovima, nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

U Banjoj Luci, maj 2017.

Potpis doktoranta

---

## Izjava 2

### **Izjava kojom se ovlašćuje Univerzitet u Banjoj Luci da doktorsku disertaciju učini javno dostupnom**

Ovlašćujem Univerzitet u Banjoj Luci da moju doktorsku disertaciju pod naslovom „Procjena kvaliteta života kod bolesnika sa centralnim, perifernim i mješovitim tipom hroničnog neuropatskog bola“

koja je moje autorsko djelo, učini javno dostupnom.

Doktorsku disertaciju sa svim prilozima predao sam u elektronском формату погодном за trajно архивирање.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u digitalni repozitorijum Univerziteta u Banjoj Luci mogu da koriste svi koji poštaju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio.

1. Autorstvo

2. Autorstvo-nekomercijalno

3. Autorstvo - nekomercijalno - bez prerade

4. Autorstvo - nekomercijalno - dijeliti pod istim uslovima

5. Autorstvo - bez prerade

6. Autorstvo - dijeliti pod istim uslovima

U Banjoj Luci, maj 2017.

Potpis doktoranta

### **Izjava 3**

#### **Izjava o identičnosti štampane i elektronske verzije doktorske disertacije**

Ime i prezime autora                  Zoran Vukojević

Naslov rada                  „Procjena kvaliteta života kod bolesnika sa centralnim,  
perifernim  
i mješovitim tipom hroničnog neuropatskog bola“

Mentor                  Prof. dr Dragana Lavrnić

Ijavljujem da je štampana verzija moje doktorske disertacije identična elektronskoj verziji  
koju sam predao za digitalni repozitorijum Univerziteta u Banjoj Luci.

Potpis doktoranta

U Banjoj Luci, maj 2017. godine

---