

УНИВЕРЗИТЕТ ОДБРАНЕ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Оливера Јованикић

ИСПИТИВАЊЕ ЕФИКАСНОСТИ РАЗЛИЧИТИХ ЛОКАЛНИХ
АНЕСТЕТИКА ПРИМЕЊЕНИХ ПЕРИНЕУРАЛНОМ
ИНФИЛТРАЦИЈОМ ПОД КОНТРОЛОМ УЛТРАЗВУКА У
ЛЕЧЕЊУ НЕУРОПАТСКОГ БОЛА

докторска дисертација

Београд 2017.

UNIVERSITY OF DEFENCE

MEDICAL FACULTY

Olivera Jovanikić

INVESTIGATION OF THE EFFICACY OF VARIOUS LOCAL
ANESTHETICS APPLIED BY ULTRASOUND-GUIDED
PERINEURAL INFILTRATION IN THE NEUROPATHIC PAIN
TREATMENT

doctoral thesis

Belgrade, 2017

ПОДАЦИ О МЕНТОРУ И ЧЛАНОВИМА КОМИСИЈЕ

Ментор:

Доцент пуковник др сци мед Топлица Лепић, неуролог

Универзитет одбране, Медицински факултет Војномедицинске Академије

КОМИСИЈА:

ПРЕДСЕДНИК КОМИСИЈЕ

Потпуковник доцент др сци мед Горан Павличевић, неурохирург

Универзитет одбране, Медицински факултет Војномедицинске Академије

ЧЛАН

Пуковник у пензији, доцент др сци мед Милић Вељовић, анестезиолог

Универзитет одбране, Медицински факултет Војномедицинске Академије

ЧЛАН

Професор др сци мед Драган Машуловић, интервентни радиолог

Медицински факултет Универзитета у Београду

ИСПИТИВАЊЕ ЕФИКАСНОСТИ РАЗЛИЧИТИХ ЛОКАЛНИХ АНЕСТЕТИКА
ПРИМЕЊЕНИХ ПЕРИНЕУРАЛНОМ ИНФИЛТРАЦИЈОМ ПОД КОНТРОЛОМ
УЛТРАЗВУКА У ЛЕЧЕЊУ НЕУРОПАТСКОГ БОЛА

Резиме

Први циљ истраживања је био да се уради валидација и културолошка адаптација седам скала којима се дијагностикује и анализира неуропатски бол, и оцењује ефикасност примењене терапије: да се утврди њихова сензитивност, специфичност, позитивна и негативна предиктивна вредност. Следећи циљ - да се утврди значајност разлика у неуропатском болу и пратећим позитивним неуролошким симптомима, променама у расположењу пацијента пре/ после лечења/ након месец дана после лечења. Трећи циљ је био утврђивање степена значајности разлике у резултатима лечења бола у односу на врсту локалног анестетика: анестетик дугог, средње дугог и кратког дејства; бележене су и компликације, нежељени ефекти терапије.

Истраживање је било клиничка, проспективна, рандомизована, двоструко слепа, студија лечења 108 пацијената са хроничним медикаментно - резистентним неуропатским болом: спроведено је у јануару - марту 2016.године, у Клиници за неурохирургију ВМА. Валидација и културолошка адаптација скала учињене су током децембра 2015.године.

Критеријуми укључивања у студију су били: вредност скорa на *LANSS* скали ≥ 12 или *DN4* >4 или вредност скале *pain DETECT* ≥ 19 ; трајање бола дуже од три месеца; објективна потврда оштећења периферног нервног система по типу дијабетичне неуропатије или радикулопатије; старост пацијента > 18 година; јачина бола по *VAS* скали ≥ 30 мм ; гликемија ≤ 16 ммол/л; *HbA1C* није већи од 200% од горње нормалне вредности; потврђена болна дијабетична неуропатија доњих екстремитета од стране неуролога у складу са важећим препорукама EFNS водича из 2010.године; неподношљиви нежељени ефекти терапије бола, због чега је терапија морала бити прекинута; ментални и интелектуални статус омогућује разумевање студије; писани пристанак за истраживање. Допунским анализама и прегледима су искључени други облици периферне неуропатије.

Критеријуми за искључивање из студије били су: исхемијско обољење срца и/или мозга, аритмија, хеморагијска дијатеза, (обавезна анализа коагулационог статуса-INR и АРТТ пре терапије), психијатријско обољење, епилепсија, органско обољење ЦНС-а,

постојање три и више фактора ризика за развој инzulта и акутног инфаркта миокарда, алергије при претходној примени локалног анестетика, алергија на пеницилин, нерегулисана артеријска хипертензија.

За процену исхода лечења коришћене су визуелна аналогна скала (*VAS*); скала оцене неуропатских симптома и знакова Универзитета у Лидсу- (*LANSS*); скала четири питања о неуропатском болу (*DN4*); скала *pain DETECT*; скала неуропатског бола (*NPS*); скала описа симптома неуропатског бола (*NPSI*); скала описа депресије (*BDI*); скала задовољства лечењем бола (*PTSS*).

Три локална анестетика су коришћена у терапији : 1% раствор лидокаин –хлорида; 10% раствор прокаин-хлорида; 0,25% левобупивакаин-хлорид. Сваки пацијент добијао је само једну врсту анестетика током терапије (формиране три групе по 36 пацијената). Истраживање је било двоструко слепо-бочице са раствором анестетика, припремане су и означене словом и бројевима у Институту за фармацију ВМА. Анестетик је апликован перинеурално под контролом ултразвука у две регије: доњи ингвинални блок лумбалног плексуса и субглутеални блок исхијадичног нерва.

Поред *VAS* скале сви пацијенти су на почетку, на крају лечења и након месец дана попуњавали скале *LANSS*, *DN4*, *pain DETECT*, *NPS*, *NPSI*, *BDI*, и *PTSS*.

За статистичку анализу валидација скала коришћене су: *Area Under Curve (AUROC)*, сензитивност и специфичност, позитивна предиктивна вредност, негативна предиктивна вредност, *Youden's index*, *Likelihood Ratio*, *Diagnostic odds ratio* и Кронбах алфа тест. За статистичку анализу неуропатског бола и ефекта лечења, позитивне неуролошке симптоме, промене у расположењу и задовољство лечењем коришћени су: Колмогоров-Смирнов и Шапиро –Вилков тест, Фридманова АНОВА, Краскал-Волисов, Ман Витнијев, Мек Немаров тест и Виклоксонов тест рангова.

Све коришћене скале су показале високу сензитивност, специфичност, позитивну и негативну предиктивну вредност и статистички значајну усаглашеност у односу на *VAS*. Групе пацијената су формиране без статистички значајне разлике према полу, старости, јачини и дужини трајања леченог бола, односу дијабетична/ радикулопатска неуропатија. Блокада је трајала просечно $5,04 \pm 1,48$ мин, терапијски ефекат се развијао након $3,75 \pm 2,62$ мин; скоро да није коригован правац игле током блокаде ($1,03 \pm 0,165$ корекција).

Сви пацијенти, након лечења и након једног месеца од завршетка терапије, имали су смањење бола за преко 30% по *VAS* скали, при чему је одличан резултат постигнут код 92,5% а добар код 7,41% пацијената (*VAS, LANSS, DN4, NPS, NPSI, pain DETECT*; $p < 0,001$); Позитивни неуролошки симптоми (парестезије, дизестезије, спонтани бол, алодинија, хиперпатија, хипералгезија) су статистички високо значајно смањени примењеним лечењем (мерено скалама *LANSS, DN4, NPS, NPSI, pain DETECT*), што се одразило високо значајно на промену расположења (*BDI* скала) и задовољство лечењем (скала *PTSS*). Локални анестетик дугог дества је био статистички високо значајно ефикаснији од локалног анестетика средњег и кратког дејства: према броју блокада примењених за обезбољавање, интензитету бола пре/после лечења/месец дана након лечења (све скале) и разлици у интензитету бола пре/после лечења/месец дана након терапије. Захваљујући извођењу блокада у реалном времену (ултразвучна контрола) није било нежељених ефеката (потребна је мања доза лека) нити озбиљних компликација.

Кључне речи: Минимално инвазивна терапија хроничног бола, ултразвучна контрола, локални анестетици

Научна област : Медицина

Ужа научна област: хронични бол

САДРЖАЈ

1.	УВОД	11
1.1.	Дефиниција бола	11
1.2.	Класификација	12
1.3.	Значај неуропатског бола и етиологија	12
1.4.	Патофизиологија неуропатског бола	17
1.4.1.	Патофизиологија дијабетичне неуропатије	24
1.4.2.	Промене у сигналима бола	25
1.4.3.	Промене у јонским каналима	26
1.4.4.	Промене у ноцицептивним неуронима другог реда	27
1.4.5.	Инхибиторне промене у модулацији бола	27
1.4.6.	Механизми модулације бола	28
1.5.	Клиничка слика неуропатског бола и најважнији симптоми	30
1.5.1.	Тестови сензибилитета у класичном прегледу пацијента са хроничним болом	30
1.6.	Прелазак акутног бола у хроничан бол	31
1.7.	Дијагноза и процена интензитета бола	33
1.7.1.	Неурофизиолошке технике	37
1.7.2.	Биопсија коже	37
1.7.3.	Конфокална микроскопија рожњаче	37
1.8.	Лечење неуропатског бола	38
2.	РАДНА ХИПОТЕЗА	45
3.	ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА	46
4.	МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ	47
4.1.	Тип студије	47
4.2.	Место и период истраживања	47
4.3.	Селекција испитаника	47
4.3.1.	Снага студије и величина узорка	48
4.3.2.	Критеријуми за укључивање у истраживање	48
4.3.3.	Критеријуми за искључивање из истраживања	49
4.4.	Мерења	50

4.4.1. Инструменти мерења- скале и скорови	50
4.4.1.1. Визуелна аналогна скала (VAS)	50
4.4.1.2. Скала оцене неуропатских симптома и знакова Универзитета у Лидсу- (The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs- LANSS)	50
4.4.1.3.Скала неуропатског бола француских аутора: Четири питања о неуропатском болу(DN4)	51
4.4.1.4.Скала painDETECT (PD-Q)	52
4.4.1.5.Скала неуропатског бола (Neuropathic Pain Scale-NPS)	53
4.4.1.6.Скала описа симптома неуропатског бола (Neuropathic pain symptom inventory-NPSI)	54
4.4.1.7. Скала описа депресије (Beck Depression Inventory-BDI)	55
4.4.1.8.Скала задовољства лечењем бола - Упитник о исходу лечења бола (Pain Treatment Satisfaction Scale- PTSS, Pain Outcomme Treatment Questionnaire)	56
4.5. Опис технике извођења блокада	56
4.5.1. Доњи ингвинални блок лумбалног плексуса (блокада „3 у 1“)	57
4.5.2. Блокада ишијадичног нерва	58
4.5.2.1.Субглутеални блок	58
4.6. Праћење пацијената и оцена резултата	59
4.7. Превођење скала и културолошка адаптација	62
4.7.1.1.Оцена добијених превода скала	63
4.8. Статистичка обрада резултата	63
4.8.1. Статистичка анализа валидације скала	63
4.8.2. Статистичка анализа неуропатског бола и ефекта лечења на бол, позитивне неуролошке симптоме, промене у расположењу и задовољство лечењем	64
4.8.3. Одређивање статистичке значајности разлике у резултатима лечења неуропатског бола према примењеном локалном анестетику	65
4.9. Етички аспект истраживања	66
5. РЕЗУЛТАТИ	67
5.1. Статистичка валидација и културолошка адаптација скала	67
5.1.1. Скале за идентификацију неуропатског бола LANSS, DN4, pain DETECT	67

5.1.1.1. Скала оцене неуропатских симптома и знакова Универзитета у Лидсу - The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs LANSS	67
5.1.1.2. Четири питања из неуропатског бола Douleur neuropathique 4 questions -DN4 скала	69
5.1.1.3. Скала детекције неуропатског бола- pain DETECT (PD-Q)	71
5.1.2. Скале за мерење јачине и одређивање квалитета и компоненти бола, пратећих стања и задовољства лечењем NPS, NPSI, BDI, PTSS	73
5.2. Статистичка анализа неуропатског бола и ефекта лечења на бол, позитивне неуролошке симптоме, промене у расположењу и задовољство лечењем	76
5.2.1. Демографске карактеристике пацијената у истраживању	76
5.2.2. Претходна терапија бола: врсте, нежељени ефекти	79
5.2.3. Демографске карактеристике пацијената у групама формираним према локалном анестетику, који је у терапији бола примењиван у свакодневним серијама перинеуралних инфилтрација, под контролом ултразвука	81
5.2.4. Претходна терапија бола код пацијената у различитим групама у истраживању	83
5.3. Ефекти примењеног лечења мерени јачином бола током истраживања	89
5.3.1. Вредности скала VAS, DN4, LANSS, NPS, NPSI, pain DETECT	89
5.4. Ефекти примењеног лечења мерени позитивним неуролошким симптомима током истраживања	93
5.5. Ефекти примењеног лечења мерени бројем блокада током истраживања	101
5.6. Ефекти примењеног лечења мерени разликом вредности скала пре и након лечења	113
5.7. Постојање неуропатског бола- промена квалитета бола према налазима скала LANSS, DN4, pain DETECT	116
5.7.1. Нестајање компоненте неуропатског бола према налазу скала LANSS DN4(сви испитаници)	116
5.7.2. Нестајање компоненте неуропатског бола према налазу скале pain DETECT (сви испитаници)	118

5.8.	Промена квалитета бола – нестајање неуропатске компоненте бола применом ултразвучно навођене минимално инвазивне терапије, анализа по групама пацијената према примењеном анестетику	119
5.8.1.	LANSS скала	119
5.8.2.	DN4 скала	122
5.8.3.	pain DETECT скала	122
5.9.	Задовољство пацијената лечењем: значајност разлика PTSS скорa и разлика BDI скорa пре и после лечења и 1 месец након лечења	123
5.10.	Утицај спроведеног лечења бола на позитивне неуролошке симптоме	132
5.11.	Компликације лечења спроведеног у истраживању	155
5.12.	Нежељени ефекти примењеног лечења	157
6.	ДИСКУСИЈА	159
6.1.	Резултати валидације и културолошке адаптације скала	159
6.1.1.	Валидација скала LANSS, DNA4, pain DETECT	159
6.1.1.1.	Превођење скала	159
6.1.1.2.	AUROC (Area Under ROC Curve)	161
6.1.1.3.	Специфичност и Сензитивност (Осетљивост)	162
6.1.1.4.	Позитивна и негативна предиктивна вредност	163
6.1.1.5.	Тест односа сличности (Likelihood Ratio Test)	164
6.1.1.6.	Јуденсов индекс (Younden's index)	165
6.1.1.7.	Diagnostic odds ratio – однос дијагностичке шансе	166
6.1.2.	Валидација скала NPS, NPSI	173
6.1.2.1.	Коефицијент Кронбах алфа	173
6.2.	Анализа неуропатског бола и ефекта лечења на бол, позитивне неуролошке симптоме, промене у расположењу и задовољство лечењем	176
6.2.1.	Демографске карактеристике пацијената	176
6.2.2.	Јачина болног синдрома међу испитаницима	177
6.2.3.	Патофизиолошки механизми бола у испитиваним групама	177
6.2.4.	Ефикасност терапије неуропатског бола	178
6.2.5.	Задовољство пацијента лечењем: значајност разлика PTSS скорa и	

разлика VDI skora pre i posle lečenja i jedan mesec nakon završetka lečenja	184
6.2.6. Utičaj sprovedenog lečenja bola na pozitivne neуролошке simptome	185
6.3. Актуелност истраживања	187
7. ЗАКЉУЧАК	191
8. ЛИТЕРАТУРА	193
9. ПРИЛОЗИ	209

1. У В О Д

1.1. Дефиниција бола

Право човека да не трпи бол једно је од основних људских права од 2004. године, залагањем Међународне асоцијације за проучавање бола – IASP (International Association for the Study of Pain) (1).

Зато је обавеза сваког лекара да без одлагања обезболи пацијента, и што пре прекине његову патњу.

Правни разлог није једини због кога сваки пацијент у савременој медицинској науци што пре мора да се обезболи: акутни бол може прећи у хронични.

Хронични бол се јако тешко лечи и најчешће се не може уклонити у потпуности: у њему започети патолошки процеси самообнављају бол, самопојачавају, проширују болно подручје, стварају нове симптоме временом, погоршавајући стално и прогресивно опште стање. У хроничном болу комбинација фармаколошких средстава у терапији је толико индивидуална да се најчешће проналази од случаја до случаја, системом покушаја и грешке, са балансирањем између смањења бола и нежељених ефеката у лечењу медикаментима. Сви облици фармаколошког лечења бола су неефикасни код 20 до 40% пацијената (non-responders) или се развијају неприхватљиви споредни ефекти (2,3).

Дефиниција бола која је у наше доба најшире прихваћена у IASP је из 1979.године, и једна је од првих дефиниција бола Џ. Џ. Бонике, једног од оснивача науке о болу: бол је «непријатно емоционално и осећајно искуство повезано са правом или могућом повредом ткива, или искуство чији је узрок то оштећење или повреда»(1). Бол је субјективан, непријатан осећај, који настаје због оштећења ткива, али може бити и осећај, предвиђање (опажање), као резултат претходног искуства, да оштећење предстоји **или да настане услед психолошких узрока**. Он се јавља у готово свим повредама и болестима.

Бол може бити акутни и то је сигнални, заштитни (физиолошки) механизам, који треба да упозори организам на опасност, да би благовремено реаговао и отклонио опасност која болни надражај изазива(2). Међутим, ако се болни надражај не може отклонити или одстранити, ако бол дуго траје непрекидно или са малим прекидима, акутни бол може прећи у хроничан бол.

Хроничан бол је бол који траје непрекидно или са мањим прекидима дуже од три месеца и може трајати годинама(3-5). Хроничан бол више нема сигналну, заштитну (физиолошку) функцију, и започиње низ патолошких процеса у којима сам себе појачава и проширује се, што све додатно оптерећује оболелог(2). Хроничан бол је дијагноза сама по себи и у оквиру ICD-10 се означава са R52(R52.1 и R52.2)(6).

1.2. Класификација

Класификација хроничног бола у Светској Здравственој Организацији појављује се први пут 2015.године у оквиру најновијег International Classification Disease (ICD)-11 бета предлога(6). У ICD-11 бета по први пут је уврштено цело поглавље о хроничном болу.

Структура овог поглавља је приказана у Прилогу 1.

Хроничан бол је веома чест и значајно погоршава квалитет живота у свим сегментима не само оболелог већ и целе његове породице, па чак и околине. То је једна од основних разлика по којој се хроничан бол разликује од других хроничних болести. Посебна група хроничних болова представљају хронични болови неуропатског порекла (у оквиру ICD-10 се означава са М 79.2) (6).

Неуропатски бол (НБ), IASP дефинише као: «...непријатно емоционално и чулно искуство изазвано примарним оштећењем или дисфункцијом соматосензорног нервног система.»(1,7).

1.3. Значај неуропатског бола и етиологија

Неуропатски бол је саставни део група клиничких симптома који описују болести(7). Претходно цитирана фундаментална дефиниција неуропатског бола настала је 1994.године у IASP(8). Оперативна група – Група са специјалним интересовањем за неуропатски бол (Special Interest Group on Neuropathic Pain- NeuPSIG), која је формирана на иницијативу IASP, 2008.године је приметила потребу да се разликује неуропатски бол од ноцицептивног бола који настаје индиректно у неуролошким поремећајима и болним стањима са секундарним неуропластичним променама у ноцицептивном систему. Група

NeuPSIG је предложила нову дефиницију неуропатског бола у којој је изостављен израз „дисфункција“: „Неуропатски бол је бол који се јавља као директна последица лезије или болести која утиче на соматосензорни систем“ (9).

Изостављање термина "дисфункција" искључује могућност да стања у којима су недовољно дефинисане промене у нервном систему и стања без познате лезије соматосензорног дела нервног система буду класификована као неуропатски бол.

Ова лако модификована дефиниција неуропатског бола је предложена и усвојена 2012.године од стране Комитета за таксономију у IASP(IASP Taxonomy Committee): „Неуропатски бол је бол чији је узрок лезија или болест соматосензорног нервног система“(8,10).

Неопходан предуслов за развој неуропатског бола је повреда или болест/ лезија соматосензорног дела нервног система. Лезија/повреда може бити у централном (мозак/кичмена мождина) или периферном нервном систему.

Термин лезија се користи у случају постојања повреде(оштећења) соматосензорног дела нервног система или када дијагностичка испитивања (снимања, неурофизиолошке дијагностичке методе, лабораторијски тестови, биопсија итд.) откривају постојање неправилности(11).

Термин болест обично значи да је основни узрок лезије познат (генетске абнормалности, инзулт, дијабетес итд.).

Термин соматосензорни део нервног система односи се на део нервног система који доноси и има у себи информације о телу, укључујући и унутрашње органе, а не информације из спољашње средине (вид, слух, мирис, укус)(8,11). Соматосензорни систем је део нервног система који нормално омогућава доживљај додира, притиска, бола, температуре, положаја тела или делова тела, покрета, вибрација (8,11).

Велики број механичких, метаболичких, токсичних или инфламаторних агенаса може да оштети неуроне или њихове продужетке. Постојање неуропатског бола захтева од лекара допунске анализе и прегледе, којима ће се на основу већ утврђених критеријума, потврдити лезија или болест соматосензорног дела нервног система (оштећења соматосензорних неурона у периферном или централном нервном систему)(7,11).

Етиолошка/анатомска класификација неуропатског бола по IASP(7) дата је у Прилогу 2.

Неуропатски бол се тешко лечи. Он може бити присутан у чистом облику, али много чешће у комбинацији са другим типовима бола- ноцицептивним, механичким, инфламаторним итд.(5,12). Зато је неопходно познавање посебних упитника и начина идентификације неуропатског бола у мешовитом болу(12-16).

У основи, лечење неуропатског бола није хируршко: лечи се комбинацијом неколико лекова у неколико етапа (3-4 корака)(17-20). Тек уколико лековита терапија буде исцрпљена, приступа се минимално инвазивним процедурама, а у случају да су и оне неефикасне, врши се уградња неуростимулационих уређаја у периферни или централни нервни систем, на дефинисаним местима.

У клиничкој пракси, у свету, се веома често након неколико неуспешних интервенција на кичменом стубу приступа лечењу неуропатског бола: најпре конзервативно, а затим и минимално инвазивним процедурама или операцијама(13-15).

Неуропатски бол се неадекватно дијагностикује и неадекватно лечи и у свету и код нас(1,13,17). Једно цело заседање Европског парламента 2014.године са једином темом током заседања било је посвећено здравственом систему у лечењу бола (1). Година 2014. и 2015. проглашена је годином која је посвећена неуропатском болу, да би се нагласио значај његовог препознавања, превенције, лечења, и социоекономске тежине овог проблема (1,8).

Канадска асоцијација за проучавање и лечење хроничног неуропатског бола(ХНБ) сматра да се у годишњем периоду на само једног пацијента са овом дијагнозом потроши око 11 200 канадских долара(17), а према подацима италијанске асоцијације за лечење и проучавање ХНБ, на лечење постхерпетичне неуралгије у Европској Унији се годишње потроши око 46 милиона евра(19). Зато се последњих година посвећује посебна пажња дијагностиковању и правилном лечењу неуропатског болног синдрома.

Код нас, у Србији не постоје посебни центри за лечење хроничног бола: рутински се свакодневно, у клиничкој пракси не примењују упитници за откривање неуропатског бола, нису чак ни регистровани неки лекови, који се сматрају првом линијом у лечењу овог типа хроничног бола (17-22).

Хроничан неуропатски бол се често среће у клиничкој пракси: сматра се да између 5% и чак 20% опште популације пати због хроничног неуропатског бола који значајно угрожава квалитет свих сегмената живота пацијента и његових чланова породице, и има велике економске последице у друштву (6,11,23,24). Према подацима центара за лечење

бола, класични периферни неуропатски болни синдроми - болна дијабетична неуропатија и постхерпетична неуралгија - јављају се са инциденцом од 13% свих пацијената, а неуропатска компонента бола може се дијагностиковати код максимално 35% свих болних синдрома (23,24). Централни неуропатски бол се јавља у око 30% свих повреда кичмене мождине, у око 20% пацијената са дијагнозом мултипле склерозе, и 1,5% пацијената оболелих од možданог удара (23,24).

Процена инциденце и преваленце неуропатског бола у општој популацији је тешка због недостатка једноставних дијагностичких критеријума за велика епидемиолошка истраживања у општој популацији. Недавни развој једноставних алата за скрининг у облику упитника(25) помогао је у извођењу неколико великих епидемиолошких истраживања у различитим земљама (Уједињено Краљевство, Сједињене Државе, Француска и Бразил) и пружио је вредне нове информације о општој преваленцији неуропатских болова(4). Користећи скрининг алате као што су упитници Четири питања о неуропатском болу (Douleur Neuropathique 4 -DN4) (27) или Скала процене неуропатских симптома и знакова Универзитета у Ледсу (The Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs- LANSS) (28), процењена је учесталост хроничног бола са неуропатским карактеристикама на распон од 7-10% (29,30).

Хроничан неуропатски бол је чешћи код жена (8% у односу на 5,7% код мушкараца) и код пацијената > 50 година старости (8,9% у односу на 5,6% код оних <49 година старости), а најчешће је локализован у пределу доњег дела леђа и доњих екстремитета, врата и горњих екстремитета(30).

Лумбалне и цервикалне болне радикулопатије су вероватно најчешћи узрок хроничног неуропатског бола. У складу са тим подацима, анкета од око 12.000 пацијената са хроничним болом и са оба типа бола и ноцицептивним и неуропатским, које наводе специјалисти за бол у Немачкој, показала је да 40% свих пацијената доживљава барем неке карактеристике неуропатских болова (као што су печење, утрнулост и трњење); Посебно су погођени болесници са хроничним боловима у леђима и радикулопатијом у доњим екстремитетима(31).

Инциденца неуропатског бола се вероватно повећава у складу са глобалним старењем популације, повећањем инциденце дијабетес мелитуса и побољшањем преживљавања након хемотерапије оболелих од канцера.

Хроничан неуропатски бол се доводи у везу и са постојањем и тзв. FBSS (Failed Back Surgery Sindrome) - синдрома неуспешне хирургије кичменог стуба.

Неурохирурзи изводе различите операције у различитим сегментима кичменог стуба, да би смањили или елиминисали бол у врату, леђима, рукама или ногама који је изазван компресијом на спиналне нерве (4,32,33,34): уклањање кости (ламинектомије или фораминомотије), уклањање интервертебралног дискуса (дисцектомије), фузије једног или више сегмената кичменог стуба (инструментална хирургија или коштана фузија – PLIF - posterior lumbar interbody fusion или ALIF - anterior lumbar interbody fusion), различите друге оперативне интервенције такозване инструменталне хирургије кичменог стуба.

Често се са једном или више хируршких интервенција не постигне ни један жељени циљ – таква ситуација је позната као постламинектомијски синдром или FBSS(4,32,33). Сваке године, 10-40%, просечно око 20% Американаца који су оперисани у неком сегменту кичменог стуба, и после једне или више операција, имају и даље неки степен бола у врату, леђима, рукама или ногама (4,32,33); у Британији је то око 6-12000 нових случајева сваке године, што је отприлике исти број пацијената као и број оболелих од реуматоидног артритиса (4,32,33).

Бол који остаје након хируршког лечења значајно смањује квалитет живота пацијента и целе његове породице, и представља велики социјални, медицински и економски проблем (4,33).

Различити фактори могу изазвати настанак неуропатске компоненте бола у кичменом стубу пре операције и довести до FBSS након оперативног лечења: најчешће, нервни коренови, који су ослобођени од компресије хируршким захватом, једноставно се не опорављају потпуно након првобитног оштећења и остају извор хроничног неуропатског бола (33). У другим случајевима оживљено ткиво, настало у процесу зарастања, окружује нервни корен и представља извор нове компресије, оштећења нервног корена и хроничног неуропатског бола. Као сасвим ретки узроци FBSS, помињу се болни дискални сегмент изнад фузије, псеудоартроза, оштећење нервног корена током хируршке интервенције, хируршка интервенција на погрешном нивоу (4,34).

У основи схватања проблема FBSS и његовог лечења, најчешће лежи схватање неуропатског бола -механизама настанка, патофизиологије, принципа лечења (4,33).

Зато је идентификација неуропатског бола и његово правилно лечење од изузетног значаја у лечењу бола у кичменом стубу.

Типични неуропатски бол чине такви синдроми као што су: постхерпетична неуралгија, комплексни регионални болни синдром (CRPS), периферна неуропатија и фантомски бол (35).

Постоји преко 100 типова периферне неуропатије (36), а најсличнија неуропатији у болу након неуспешних интервенција на кичменом стубу је - дијабетична неуропатија (5). Дијабетична неуропатија је веома честа- чак 60 до 80% пацијената са дијабетесом оба типа, могу развити овај облик неуропатског бола (5).

У циљу проучавања управо неуропатског бола његовог бољег схватања и лакше идентификације у оквиру мешовитог болног синдрома (што је у пракси веома често), изабран је као клинички модел хроничног локализованог периферног неуропатског бола модел болне дијабетичне полинеуропатије. Хроничан неуропатски бол (ХНБ) у дијабетичној неуропатији настаје као последица оштећења периферног нервног система у дијабетесу(17).

Дијабетична неуропатија може послужити као добар клинички модел за проучавање и истраживање терапије неуропатског бола у болу након неуспешних операција на кичменом стубу (FBSS синдром). Као и у FBSS, он је праћен абнормалним кожным сензацијама и дисфункцијом мишића.

Као модел мешовитог бола у FBSS одабран је модел радикулопатије са компонентом неуропатског бола, која је доказана на савремен начин.

1.4. Патофизиологија неуропатског бола

Неуропатски бол се увек комплексно развија и резултат је дејства већег броја фактора(23).

Као могући патофизиолошки механизми настанка, развоја и одржавања периферног хроничног неуропатског бола помињу се (20,21,35, 37-40):

- хемијска екситација неноцицептора (активација хемијским материјама рецептора који нормално нису укључени у провођење бола) ,

- повећање броја неурона-ноцицептора, и других аферентних неурона који су укључени у провођење бола и ван места повреде услед непрекидног болног надражаја (recruitment),
- ексцитотоксичност,
- активирање (отварање и повећање броја) натријумових канала (Na1.8, Na1.9, Na1.7, Na1.3, Na1.1 и Na1.6)
- ектопично спонтано окидање ноцицептора,
- деаферентација,
- централна сензитизација (одржавање периферног улаза болних стимулуса),
- укљученост симпатичких неурона у стално провођење болних импулса,
- антидромичка (губитак спроводљивости у супротном смеру) неурогена инфламација.

Сматра се да је највероватније више ових механизма укључено у настанак и постојање хроничног неуропатског бола код једног пацијента(16-18, 20-23).

Ноцицепција је термин који је увео Шарл Скот Шерингтон, од *nocere* лат. -наудити, да би означио разлику између физиолошког процеса (нервног провођења) и бола (субјективан доживљај).

Провођење бола није само просто спровођење импулса од периферије до кортикалних центара у мозгу. Пренос бола или ноцицепција је комплексан феномен и укључује више фаза које се могу груписати у три основна процеса:

- 1) активирање специјализованих завршетака периферних нерава
- 2) спровођење ноцицептивних импулса до кичмене мождине
- 3) пренос импулса од кичмене мождине до виших центара и центара у кортексу.

Ови процеси омогућавају локализацију и перцепцију бола. У свакој од ових фаза, ноцицептивни импулси могу бити супримирани локалним интернеуронима или нисходним инхибиторним влакнима, али и модулирани различитим неуротрансмитерима и неуромодулаторима. Било које абнормалности периферних и централних путева за пренос бола, укључујући патолошку активацију, или развој неравнотеже између активације и инхибиторних путева, може повећати озбиљност акутног бола и допринети развоју перзистентног(хроничног) бола(41,42).

Провођење болних импулса- ноцицепција почиње са активацијом периферних рецептора за бол - ноцицептора, који се налазе скоро у свим органима и ткивима у телу.

Ноцицептори су периферни завршеци псеудоуниполарних неурона, чије се ћелијско тело налази у ганглионима дорзалних коренова спиналних нерава. Централни нервни завршетак ноцицептора завршава се у кичменој моздини и преноси ноцицептивне импулсе у дорзални рог кичмене моздине на истој страни (41,42). Ноцицептори преносе ноцицептивни импулс или из спољашње средине (нпр. коже, слузница) или унутрашње средине (тј. зглобова, црева). Они се могу активирати ноцицептивним факторима, од којих је већина механичке, хемијске, или термичке природе. Активација ноцицептора под дејством ових фактора започиње активацијом Ca^{2+} волтажно зависних канала када долази до стварања почетног „ генератор потенцијала“. Када се одређени праг достигне стварањем бројних „ генератор потенцијала“ у ноцицептору, у његовом аксону настаје деполаризација отварањем волтажно зависних натријумских (Na^{+} или Nav) канала и акциони потенцијал се спроводи централно ка неурону другог реда ноцицептивног система(41,42).

Влакна која спроводе ноцицептивне стимулусе могу бити немијелинизована и мијелинизована влакна. Ноцицептивна нервна влакна се разликују према њиховом степену миелинизације, пречнику и брзини спровођења.

Влакна А-делта(A- δ) су мијелинизована и проводе акционе потенцијале брзином 6 до 30м/с ка централном нервном систему. Она су одговорна за "први бол" или "брзи бол", за брзу (у току 1 секунде) добру локализацију ноцицептивног стимулуса, осећај дискриминације (оштрине, разликовање и осећај за боцкање) који је кратког трајања. Перцепција првог бола упозорава на стварне или потенцијалне повреде ткива и иницира рефлекс повлачења (уклањања) (41,42).

Много спорије спроводе ноцицептивне надражаје немијелинизовани аксони, Ц-влакана, брзином од око 2м /с. Немијелинизована Ц-влакна (називају се и полимодална-ноцицептивна влакна) формирају одговор на механичке, термалне, и хемијске повреде. Ова Ц влакна посредују у осећају "секундарног бола“ и одложеној реакцији на повреду у току секунди до минута и која се описује као дифузни осећај паљења или избодености која се одржава током дужег времена(8,43).

Већи мијелинизовани А-бета(A β) аксони, који реагују на максимално лагани додир и/или покрет, обично не учествују у стварању осећаја бола, осим у патолошким стањима (41,42).

Многобројни рецептори на примарно аферентним нервима укључени су у специфично провођење ноцицептивних стимулуса. Ванилоидне рецепторе (Vanilloid receptors-VRI) и ванилоиду сличне рецепторе-1 (Vanilloid like receptors-1: VRI-like1) ексцитира и топлота. Јонске канале који су осетљиви на ванилоид и киселе јоне такође стимулишу и механички стимулуси. Инотропни пуринергички P_{X2} рецептори се ексцитирају и истезањем и модулацијом и падом рН средине. На промену температуре реагују рецептори под називом пролазни рецепторни потенцијали (Transient receptor potencial channel- TRP) канала. Важан и широко проучен TRP канал је назван рецептор TRPV-1(Transient receptor potencial channel subfamily V member 1). Капсаицин и други TRPV-1 блокатори прво активирају, а онда деактивирају ноцицепторе за дужи временски период. Ова једињења могу обезбедити дугорочну блокаду функције ноцицептора и продужену супресију акутног бола(42,43).

Бројни инфламаторни и штетни медијатори су укључени у преношење периферног бола (41): локални васкуларни медијатори (брадикинини, хистамин, серотонин, цитокини, АТФ), медијатори трауме (H⁺, K⁺, PGE), неурални медијатори (епинефрин, норепинефрин), пептиди (Cholecystokinin- CCK, Calcitonin gene related peptide- CGRP, субстанца P)(42,43).

Скоро сва сензорна аферентна влакна се завршавају у дорзалним роговима кичмене мождине. Немијелинизована Ц - влакна ноцицептора завршавају се углавном у ламини 2 (substantia gelatinosa). Мала мијелинизована А-δ влакна ноцицептора завршавају се у ламини 1 дорзалних рогова. Терминални завршеци примарних аферентних неурона у кичменој мождини преносе ноцицептивне сигнале путем неколико неуротрансмitera укључујући глутамат и субстанцу P(42,43).

У ноцицептивним путевима углавном су два типа неурона другог реда:

- 1) ноцицептор- специфични неурони који реагују искључиво на улазне импулсе из А-δ и Ц- влакана,
- 2) неурони широког динамичког опсега-(ВДР) који реагују на ноцицептивне и неноцицептивне стимулусе (41,44,45). Вишефреквентна стимулација активира N-метил-D-аспартатне (NMDA) рецепторе, постепено повећава пражњење у ВДР неуронима и одржава експлозију у њиховој активности, која се назива "wind-up". У овој ситуацији, ВДР неурони постају преосетљиви (sensitised), способни на прејаку реакцију и преносе

нормалне одговоре осећаја за додир као болан стимулус (41,45). Ове промене се називају централна сензитизација (сензибилизација) и одговорне су за секундарну хипералгезију која повећава интензитет акутног бола .

Повратни (бочни) интраспинални путеви спајају основне ноцицептивне афферентне неуроне, мотонеуроне и аутономне еферентне неуроне. Активација ових путева доводи до рефлексних скелетних мишићних одговора (мишићни сплнтинг / спазам) и аутономних одговора (повећање васкуларног тонуса, хипертензија, тахикардија, активирање надбубрега) (46). Један број неуротрансмитера, неуромодулатора и њихових рецептора је укључено у неуротрансмисију у дорзалним роговима кичмене мождине. Они се обично класификују у две групе.

1. екситаторни трансмитери који се ослобађају из примарних аферентних ноцицептора или интернеурона у кичменој мождини.
2. инхибиторни трансмитери који се ослобађају из интернеурона у кичменој мождини или супраспиналних извора.

Најчешће је више од једног неуротрансмитера ослобођено истовремено. Аспартат и глутамат су екситаторне аминокиселине укључене у пренос бола(44,45). Глутамат је главни екситаторни неуротрансмитер у ЦНС-у, и доводи до брзе, краткотрајне деполаризације неурона другог реда. Пептиди као што је супстанца Р и неурокинин су одговорни за одложену дуготрајну деполаризацију. Екситаторне аминокиселине делују на разне рецепторе, који углавном укључују рецепторе α -амино-3-хидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионичне киселине (eng. АМПА- АМПА), рецептори N-диметил-D-аспартат (eng.NMDA), каниатски рецептори , метаботропни рецептори глутамата. Екситаторне аминокиселине активирају АМПА рецепторе, који доводе до уласка натријума у ћелију, ћелијске деполаризације и брзе активације NMDA рецептора(44,46).

Супстанца Р и други пептиди се везују за неурокининске рецепторе, доводе до активације секундарних гласника (месенџера), што води у промену синтезе протеина, активацију генома и спору активацију NMDA рецептора. Активација NMDA рецептора је повезана са мобилизацијом Ca^{2+} и изазива велику и продужену деполаризацију код већ делимично деполаризованих неурона. Повећање унутарћелијског калцијума доводи до активације и покретања вишеструких путева ослобађања секундарних месенџера, укључујући PGs, инозитол трифосфата (IP3), циклични гуанозин-монфосфата (cGMP),

еикосаноида, азот монооксида и протеин киназе С (44,45). Упорна патолошка активација ових путева доводи до централне сензибилизације и потенцијалног стања хроничног бола. Метаботропни глутаматни рецептори су фамилија рецептора који су спојени са G-протеином. Иако они изгледа нису укључени у акутни бол, постоје убедљиви докази да играју модулаторну улогу у ноцицептивној обради, централној преосетљивости (сензитизацији) и понашању у болу(44,45).

Аферентни импулси који улазе у дорзални рог кичмене мождине су супримирани и модулирани инхибиторним механизмима. Инхибиција се обавља преко локалних инхибиторних интернеурона и нисходних путева из великог мозга и можданог стабла(43).

Габергички и глицинергички интернеурони су укључени у тоничну инхибицију улазних ноцицептивних стимулуса и губитак ових неурона води у развој хроничног и неуропатског бола (45). Ендогени опијати и нор-адреностимулаторни путеви су такође укључени у инхибиторну модулацију бола(43).

Неколико асцедентних путева је одговорно за пренос ноцицептивних импулса из дорзалних рогова у супраспиналне центре. То су спиноталамички (tr. spinothalamicus), спиноретикуларни (tr. spinoreticularis), спиномезенцефалични (tr.spinomesencephalicus) и спинолимбички тракт (tr.spinolimbicus). Спиноцервикоталамички пут и пост-синаптичке дорзалне колумне су такође укључени у ноцицепцију(41,42,43,45).

Међу свим путевима, спиноталамички тракт се сматра примарним путем доживљаја бола (41). Аксони формирају спиноталамички тракт (СТТ) и долазе у неколико региона таламуса где се сигнали бола разилазе у широка подручја церебралног кортекса.

Спиноталамички тракт је подељен на два тракта: бочни нео-спиноталамички тракт (нСТТ) и више медијални палео-спиноталамички тракт (ПСТТ)(41).

Нео-спиноталамички тракт се пројектује директно до неоталамуса. Неоталамус је веома соматотопички организован регион са ћелијама које преносе ноцицептивне импулсе директно у соматосензорну кору великог мозга у области за брзу перцепцију и локализацију бола, и брзо повлачење од штетног стимулуса. Бочни тракт такође има удела у осећају и разликовању јачине за сензитивне особине бола, као што су печење или напади бола(41,45).

Палео-спиноталамички тракт је спори мултисинаптички пут који се завршава у ретикуларном активирајућем систему (РАС), периакведукаталној сивој маси (Паг), и

средњем таламусу. Медијални таламус није соматотопички организован, и његове ћелије пројектују бол на фронтални и лимбички кортекс. Палео-спиноталамички тракт остварује осећај продуженог акутног бола и хроничног бола, и одговоран је за дифузни, непријатни осећај и патњу дуго након повреде. Ноцицептивни импулси који су пренесени путем палео-спиноталамички тракта доводе до перзистентног супраспиналног одговора који утиче на циркулацију, дисање, и ендокрину функцију, јер је у његовој основи емоционални одговор (као што је страх, анксиозност, беспомоћност) и одговор понашањем по типу наученог избегавања (41,45).

Бројна истраживања су такође показала, да су ексцитаторни путеви možданог стабла много значјанији за одржавање хроничног бола (развој хроничног бола и у одсуству болног стимулуса), него за његов настанак (9).

Нисходни нервни путеви инхибирају доживљај бола и еферентни одговор на бол. Мождана кора, хипоталамус, таламус и центри možданог стабла (периакведуктална сива маса, *pc. raphe magnus* и *locus coeruleus*) упућују десцендентне аксоне у možдано стабло и кичмену možдину који модулирају пренос бола у дорзалном рогу. Ови аксонски завршеци или инхибирају отпуштање ноцицептивних неуротрансмитера из аферентних неурона првог реда, или умањују реакцију неурона на ноцицептивне стимулусе (41,45).

Неколико неуротрансмитера имају важну улогу у модулацији преноса бола, укључујући ендogene опијате (енкефалини, динорфини), гама-аминобутерну киселину (eng.GABA-ГАБА), и норепинефрин. Периакведуктална сива маса је енкефалинергично једро možданог стабла одговорно за морфином- и за стимулацијом изазвану аналгезију и представља примарни контролни центар за десцендентну (нисходну) модулацију бола (9). Десцендентни аксони из периакведукталне сиве масе завршавају се у једрима ретикуларне формације možданог стабла, укључујући *pc. raphe magnus*, и затим се спуштају у дорзалне рогове, где формирају синапсе са WDR (Wide dynamic range neurons –WDR) неуронима и инхибирају WDR неуроне али и друге неуроне (41,45). Аксони из *pc. raphe magnus* се завршавају у дорзалним роговима, где ослобађају серотонин и норадреналин. Аксони који се спуштају из *locus coeruleus*-а модулирају ноцицептивни пренос у дорзални рог пре свега путем ослобађања норепинефрина и активације постсинаптичких алфа-2-адренергичких рецептора. ГАБА-ергични и енкефалинергични интернеурони у дорзалним роговима такође врше локалну супресију трансмисије бола (45).

Стварање осећаја акутног бола је веома комплексан процес који укључује многе неуронске структуре, неуротрансмитере и неуромодулаторе.

Пренос болних импулса из специјализованих нервних завршетака у кортикалне центре је комплексан феномен, и укључује више фаза, неуротрансмитера, неуромодулатора, медијатора запаљења, ексцитаторних и инхибиторних путева. Прелазак из акутног у хроничан бол је још комплекснији и мање проучен процес. И поред тога, јасно је да процес периферне и централне сензитизације игра важну улогу у патолошком настанку хроничног бола.

1.4.1. Патопфизиологија дијабетичне неуропатије

Под дијабетичном неуропатијом се најчешће подразумева постојање дисталне симетричне сензоримоторне полинеуропатије, у којој настаје симетрична дегенерација малих кожных сензитивних нервних влакана, мијелинизованих А- δ и немијелинизованих Ц-влакана(5).

Основни фактор у патогенези дијабетичне неуропатије је хипергликемија – лоша контрола нивоа глукозе у крви је основни фактор ризика за настанак неуролошких тегоба (20,21,35). Основна последица хипергликемије је убрзавање процеса стварања коначних продуката процеса гликозилације тзв. advanced glycosilation ends products (AGEs продукти). Они изазивају оштећење ткива, укључујући и периферне нерве. Постоје два пута формирања AGEs.

Први је класични пут гликозилације, а други оксидативни пут (5).

У гликозилацији моносахариди (глукоза, фруктоза, или галактоза), и аминокиселина хемоглобина формирају реверзибилно HbA1c (Amadori product), који се након тога користи да формира иреверзибилно AGEs.

Други пут се одвија у присуству оксидативног стреса или реактивних кисеоничних радикала, чија реактивна дикарбонилна компонента реагује са липидима, протеинима и ДНК да формира AGEs (47). Хипергликемија убрзава стварање AGEs на оба начина. Тако се у дијабетесу накупља AGEs у ћелијама као што су мијелинизовани и немијелинизовани неурони, Шванове ћелије и зидови малих крвних судова (34,47). Настаје дисфункција ендотела, убрзава се процес атеросклерозе и развија хронична вазоконстрикција- процеси

који оштећују неуроне смањењем крвног протока. Продукт AGEs директно оштећује функцију неурона модификујући протеине тако да оштећује виталне ћелијске процесе (њен потенцијал регенерације), и започиње унутарћелијску сигналну каскаду која повећава продукцију слободних кисеоничних радикала и експресију проинфламаторних цитокина (34,40, 47). Када AGEs реагује са својим рецептором (Receptor for AGE-RAGE), активирају се бројни сигнални унутарћелијски путеви и изазива ДНК транскрипцију појачивача активације В лимфоцита фактора (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells NK-KB). Овај NK-KB фактор изазива експресију проинфламаторних цитокина интерлеукина 6 (IL6) и фактора туморске некрозе α (TNF- α), као и експресију RAGE (21,22). Интензивнија интеракција AGEs и RAGE, активација NK-KB и продукција кисеоничних слободних радикала, учествују у сталном упалном процесу, који оштећује периферне неуроне (34,47), изазива бол, и најважније, активира микроглију (37).

1.4.2. Промене у сигнаlima бола

Периферна неуропатија оштећује електричне особине сензитивних нерава, што води у дисбаланс између централних ексцитаторних и инхибиторних сигнала, јер су оштећени инхибиторни интернеурони и десцендентни контролни системи. Пренос сензитивних сигнала и дезинхибиција се мења на нивоу неурона у дорзалним роговима кичмене мождине. На периферији се развија повећање ексцитације која се усмерава у кичмену мождину и мозак где се развија и фацилитација и губитак инхибиције. Оштећење електричних особина периферних нерава у периферној неуропатији измешта сензорне путеве у стање хиперексцитабилности. Последице ланчане промене током времена које су изазване сталном салвом импулса са периферије у ЦНС доприносе да стање неуропатског бола постане хронично(8).

Ектопична активност у примарним аферентним влакнима може имати кључну улогу у патофизиологији неуропатског бола након повреде периферног нерва. Пацијенти са болном дијабетичном полинеуропатијом и трауматском повредом периферних нерава показују потпуни губитак ипсилатералног спонтаног и изазваног бола када је код њих изведен блок периферног нерва (лидокаином који блокира волтажне зависне натријумске канале) (48). Слично томе, блокада ганглиона дорзалног корена помоћу интрафораминалне

эпидуралне примене лидокаина доводи до ослобађања од болних и не-болних сензација код пацијената са фантомским болом(49). Микронеурографска истраживања су такође идентификовала спонтану активност - првенствено у Ц влакнима - која се односи на бол, што указује на потенцијални периферни механизам неуропатског бола(50,51).

Хиперекситабилност која је основа неуропатског бола резултат је промена у функцији и експресији јонских канала, промена у ноцицептивној функцији неурона другог реда и промене функције инхибиторних интернеурона. (8,43).

1.4.3. Промене у јонским каналима

Неуропатија изазива промене у јонским каналима (натријумским, калцијумским и калијумским) у захваћеним нервима, и може захватити све врсте аферентних влакана што онда утиче на сензитивно провођење (сигнализацију) у кичменој мождини и мозгу. На пример, повећана експресија и функција натријумових канала на завршцима сензитивних нерава у кичменој мождини (одражава се повећаном експресијом $\alpha 2\delta$ субјединице калцијумских канала) води у повећање ексцитабилности, преноса сигнала и ослобађања неуротрансмитера. Кључна улога натријумових канала показује губитак или развој бола код људи са наслеђеним каналопатијама(52). Истовремено, евидентан је и губитак калијумских канала који нормално модулирају неуронску активност. Ако се аферентно влакно одвоји од периферије услед повреде или лезије, постојаће губитак осећаја. Међутим, остаци влакана на месту повреде могу генерисати ектопичну активност (на пример, неуром у аферентним Ц влакнима), и тако потиче бол из " утрнулог " (неосетљивог) подручја(53). Остала интактна влакна су хиперекситабилна, тзв. раздражени ноцицептори(54). Као резултат, пацијент може осећати сталан бол, утрнутост и изазвани бол. Измењени улазни импулси у кичмену мождину удружени са повећаном функцијом калцијумског канала (преко веће експресије у нервном завршетку) воде у повећано ослобађање неуротрансмитера и повећани ексцитаторни синаптички пренос у ноцицептивном неуронском луку(43).

1.4.4. Промене у ноцицептивним неуронима другог реда

Појачана ексцитабилност неурона кичмене мождине доводи до појачаног одговора на многе типове надражаја, што омогућава да аферентна механосензитивна А β и А δ влакна ниског прага активирају ноцицептивне неуроне другог реда (који преносе сензорне информације у мозак) и прошире њихова рецептивна поља тако да дати стимулус ексцитира више ноцицептивних неурона другог реда, стварајући тзв. централну сензибилизацију(сензитизацију)(55,56). Пражњење периферних аферентних влакана са истовременим ослобађањем ексцитаторних аминокиселина и неуропептида доводи до постсинаптичних промена у ноцицептивним неуронима другог реда, као што је вишак сигнала NMDA и AMPA рецептора. Ове промене у неуронима другог реда објашњавају физичку алодинију и одражавају се на појачану сензорну таламичку неуронску активност, што је потврђено подацима из истраживања на животињама(57) и човеку(58). Хиперексцитабилност је такође узрокована губитком инхибиторних интернеурона који ослобађају GABA, која се ослобађа на спиналном нивоу у каскади ексцитаторних потенцијала(59). Поред тога, мање су познате функционалне промене у не-неуронским ћелијама унутар кичмене мождине, као што су микроглије и астроцити, који доприносе развоју хиперсензитивности(60, 43).

1.4.5.Инхибиторне промене у модулацији бола

Поред промена у неуронима при преносу болних импулса, код пацијената са неуропатским болом су дисфункционални инхибиторни интернеурони и десцедентни модулаторни контролни системи. Дисфункција интернеурона доприноси укупном дисбалансу између десцедентних инхибиција и ексцитација, тако да неуропатија води ка помаку у ексцитацију која доминира. Мозак добија измењене и абнормалне сензорне поруке. Измењени сензорни импулси из кичмене мождине у таламус и кортекс и паралелне путеве у лимбичкој регији објашњавају снажан доживљај бола и анксиозност, депресију и проблеме са спавањем, који се стварају као резултат болних порука са периферије и који доминирају лимбичком функцијом(8,41-43).

Области централног нервног система као што су цингуларни кортекс и амигдала су такође укључене у овакво стање и коморбидитете неуропатског бола(61). Пројекције из ових подручја и можданог кортекса модулирају нисходне контролне путеве који полазе из

периакведукталне сиве масе (примарни контролни центар за нисходну модулацију бола) до можданог стабла, а затим делују на сигнале у кичменој мождини. Норадренергичке инхибиције, посредоване преко α_2 -адренергичких рецептора у кичменој мождини, су ослабљене у неуропатичном болу, а постаје доминантна појачана серотонинска сигнализација путем 5-ХТ₂ и 5-ХТ₃ серотонинских рецептора(61).

Норадренергички систем посредује у дифузним штетним инхибиторним контролама (Diffuse noxious inhibitory controls - DNICs), на основу животињског модела о модулацији бола код људи (human conditioned pain modulation CPM), у којој један бол инхибира други преко нисходних путева. Нормални механизми DNICs (и CPM) су изгубљени или барем делимично оштећени код пацијената са неуропатијом. Животиње код којих су вештачки активирани норадренергичке инхибиције (DNICs) знатно су смањиле хиперсензибилност након неуропатије без обзира на идентичне нивое оштећења нерва, што објашњава предност употребе лекова који утичу на моноамински систем да би се побољшао механизам DNICs код пацијената блокирањем нисходних фацитација(62).

1.4.6. Механизми модулације бола

Неки пацијенти са неуропатским болом осећају умерен бол, док други осећају исцрпљујући бол. Пацијенти показују и веома велику варијабилност у одговору на различите фармаколошке (имајући у виду тип лека и дозу) и не-фармаколошке облике лечења. Кључни фактор у овој варијабилности може бити начин на који се порука о болу модулира у ЦНС. Сигнал бола се може увећати или смањити док се креће из места улаза (дорзални ронови кичмене мождине), преноси у ЦНС и док стиже у церебрални кортекс (област која је кључна за свесни доживљај). Различити путеви и сметње могу мењати почетну корелацију између обима периферне патологије и обима доживљаја синдрома бола. Већина пацијената са неуропатским болом изражава про-ноцицептивни профил модулације болова - то јест, поруке о болу се увећавају у ЦНС(63). Перцепција бола може бити дезинхибирана захваљујући смањеној нисходној ендогеној инхибицији, која се испољава као мање ефикасна CPM, олакшана кроз сензибилизацију асцендентних путева бола, што се испољава клинички повећаном временском сумацијом болних стимулуса или

на оба начина. Временска сумација је повећана у неуропатском и не-неуропатском болу, али пацијенти са неуропатским болом испољавају већи степен повећања(63).

Показано је да је хумана модулација бола- СРМ мање ефикасна код пацијената са различитим синдромима бола него код здравих у контролној групи(64).

Перспектива коришћења механизма модулације бола има највећу примену у индивидуалном приступу у лечењу бола. Студије су показале да профил модулације болова може предвидети развој и обим хроничних постоперативних болова(65-67). Ако се ови налази потврде и у већим студијама, може се претпоставити да пацијенти који изразе фацилитирајући про-ноцицептивни профил могу бити третирани лековима који смањују фацилитацију (нпр. габапентин) и да се пацијенти који изражавају инхибиторни про-ноцицептивни профил могу третирати леком који повећава инхибиторни капацитет (нпр. инхибитори поновног преузимања серотонин-норадреналина- дулоксетин) (65).

Пацијентима који имају мање ефикасну СРМ и побољшану временску сумацију можда ће бити потребна комбинација третмана.

Промењени профил модулације болова код пацијента **може се обрнути ка нормали када се бол лечи**, као што је показано са операцијама артропластике код пацијената са остеоартритисом; када се оболели зглоб замени и већина пацијената неће осећати бол **а централни и периферни процеси се нормализују(48,68,69)**.

На модулацију бола јако утиче аналгезија изазвана очекивањем, у којој промене услед веровања и жеље пацијената(70) утичу на исход лечења неуропатског бола. Аналгезија изазвана очекивањима утиче на клинички бол у синдрому иритабилног црева(71-73), идиопатском и неуропатском болу(74). Петерсен и сар. (75,76) тестирали су аналгезију изазвану очекивањима код пацијената који су након торакотомије развили неуропатски бол. Пацијенти су добили лидокаин на сугерисан начин – када је речено: "Управо Вам је дат лек који снажно смањује бол" или несугерисан начин – када је речено: "Ово је само контролна супстанца за активан лек, који добијате другом приликом"(78). Ово истраживање је јасно показало велико смањење трајног бола, интензитета максималног напада бола и површине хипералгезије код пацијената у првој групи, што је у складу и са другим претходним истраживањима на ту тему(74,75). Ови налази указују на клинички значајан механизам инхибирања ендогеног бола код пацијената са

неуропатским болом. Такви ефекти морају бити смањени у клиничким истраживањима и појачани у свакодневnoj клиничкој пракси.

1.5. Клиничка слика неуропатског бола и најважнији симптоми

Најбитније за постављање дијагнозе неуропатског бола је разјашњавање узрока који је у основи бола, и детаљан опис болног синдрома, нарочито степена изражености компоненте неуропатског бола, насупрот ноцицептивном болу, при коме су неуронске структуре нетакнуте.

Дијагноза неуропатског бола се темељи пре свега на утврђивању постојања претходних болести и повреда, нарочито, повреда које су укључивале трауме нерва, а где год је могуће и на објективној демонстрацији постојања лезије у нервном систему, у комбинацији са врстом соматосензорних симптома који су типични за неуропатски бол (78,79,80)). Потпун неуролошки преглед је фундаментално важан и неопходан да утврди било какав неуролошки дефицит (моторни, сензитивни, или аутономни). Посебно је значајно испитивање сензибилитета и дефицита, да би се дефицит утврдио и открило постојање било којих позитивних симптома сензитивне иритације (81).

1.5.1. Тестови сензибилитета у класичном прегледу пацијента са хроничним болом

Класично испитивање различитих типова сензибилитета омогућава разликовање неуропатског од ноцицептивног бола.

У Прилогу 3 су наведени дефиниција и прегледи којима се утврђују негативни и позитивни неуролошки симптоми у неуропатском болу(81).

Негативни симптоми су заправо више непријатни и нису толико сами по себи болни.

Карактеристични симптоми који захтевају лечење су позитивни неуролошки симптоми. То су парестезије (мравињање жмарци, трнци) по кожи, дизестезије (болне парестезије) и изазвани бол (81). Многи пацијенти са хроничним неуропатским болом пате

од спонтаног, ничим изазваног бола, који је карактеристичан као осећај печења, и може бити доста константан (хроничан спонтани бол).

Електрична струјања (прободи) могу такође бити изненадни и спонтани(типично за тригеминалну неуралгију, акутни и хроничан бол који прати херпес зостер, фантомски бол и бол у патрљку, бол након механичке повреде нерва).

За полинеуропатију је карактеристичан више осећај стезања или притиска у екстремитету/ делу(81).

Осећај мравињања и дизестезије су класични симптоми полинеуропатије. Неки пацијенти описују болни свраб, синдром немирних ногу или грчеве мишића (81). Поред спонтаног бола, често је присутан изазвани бол, који може бити веома непријатан. Овај бол настаје дејством спољашњих стимулуса. У случају алодиније, неболни стимулус (додир, спољашња топлота или хладноћа), примењен на другом суседном делу тела изазива бол (81). Механичка алодинија је типична за постхерпетичну неуралгију, и полинеуропатију која се брзо развија, алодинија хладним је типична за посттрауматску неуропатију, неке полинеуропатије, у акутној фази лечења оксалиплатином, као и у централном болу након инзулта (79-81).

Хипералгезија је термин који означава настанак интензивног бола као одговора на стимулус сувише малог интензитета да изазове бол.

1.6. Прелазак акутног бола у хроничан бол

Прелазак акутног бола у хроничан неуропатски бол је веома сложен процес, резултат дисфункције спроводних путева од ноцицептора (82), ганглиона дорзалних коренова и кичмене мождине (83), до таламуса (84) и мождане коре (85).

Микроглија су ћелије 5-12% од свих ћелија у ЦНС-у, које нормално постоје у стању мировања и обављају својим наставцима мониторинг стања у околини. Када микроглија детектује оштећења у околним неуронима (нпр. периферним нервима), започне процес пролиферације, формира густе гроздове и поприма амебоидну форму, да може да започне фагоцитозу ћелијских остатака и страног материјала. У тим условима микроглија започиње сигналну ступњевиту каскаду: активирани аденозин-трифосфат (АТФ) реагује са пуринергичким рецепторима- нпр. P2X4(неопходно за развој механичке алодиније након

повреде нерава) (5). Активација АТР и TNF- α води у фосфорилацију и активацију митогеном-активираних протеин-киназа (Mitogen-activated protein-kinases MAPKs), укључујући: екстраћелијска сигнал регулишућа-киназа (ERK), Jun-N-терминална-киназа (JNKs), као и p38-митогеном- активирана протеин-киназа(p38-mitogen-activated protein-kinase (p38-MAPK)). Хронична узлазна регулација пуринергичких P2X4 рецептора и активација митогеном-активираних протеин-киназа (MAPKs) се сматрају двома кључним компонентама у настанку хроничног неуропатског бола (83,86,87).

Активирана микроглија лучи BD неуротрофни фактор(Brain-derived(BD) neurotrophic factor), који стимулише раст и диференцијацију неурона и синапси. У патолошком стању, овај фактор из микроглије, повећава ексцитабилност ноцицептивних неурона, смањује трансмисију инхибиторних габергичких неурона, доводи до абнормалног процесинга у болној трансмисији , што води у алодинију и хипералгезију.

Осим тога, микроглија ослобађа инфламаторне цитокине (TNF - α , интерлеукин-бета IL-1 β , интерлеукин-6 IL-6) што води у неуропатски бол, јер се тиме појачава активација микроглије, настаје инфилтрација неутрофилним фагоцитима, оштећење Шванових ћелија, аксона и активности ноцицептора, неурона у ганглионима дорзалних коренова и дорзалним роговима кичмене мождине (85,88,89). Активирање ћелије микроглије са акумулираним проинфламаторним цитокинима и пуринергичким рецепторима, доводи до активације и пролиферације астроцита дорзалних рогова сиве масе кичмене мождине (82), и дисфункције неурона под утицајем BD неуротрофног фактора, TNF - α , IL-1 β , IL-6 (82,90,91). Активација астроцита много дуже траје од микроглије и захтева сталну, неисцрпну хиперексцитабилност неурона, постојање неуротоксичности и инфламације, што карактерише неуропатски бол (85,92).

Наведене промене -пролиферација микроглије, активација и пролиферација астроцита су промене у структури (морфологији) нервног система. Ове промене настају због постојања хроничног неуропатског бола; потврђене су између четврте и шесте године непрекидног трајања хроничног бола (82,90,91). Промене у структури нервног система потврђене су прегледом магнетном резонанцом (МРИ) болесника са вишегодишњим хроничним неуропатским болом на апарату јачине 15-17 Т: апарат има такву резолуцију да се добија анатомска и хистолошка грађа ЦНС и служи искључиво у истраживачке сврхе (12,93).

Неуропатски хроничан бол је веома комплексан и прогресиван процес, у чијој основи постоје многобројни механизми одржавања, развоја, прогресије бола, код истог пацијента. Највероватније да се терапијом може превентивно деловати да се бол у акутној и субакутној фази не претвори у хроничан бол, када представља независан прогресиван процес и дијагнозу сам по себи (91-93,94).

Без обзира на бројне и сасвим различите механизме у основи хроничног неуропатског бола постоји јасна корелација клиничке слике, патофизиолошких механизма који су у основи и врсте терапијског принципа који треба применити (93-96).

1.7. Дијагноза и процена интензитета бола

У циљу постављања адекватне дијагнозе неуропатског бола и својевременог лечења овог типа бола група NeuPSIG је још 2008 године створила тростепени систем градације дијагнозе неуропатског бола(97):

1. могући неуропатски бол
2. вероватни неуропатски бол
3. сигурни неуропатски бол

Могући неуропатски бол је дијагноза која се поставља само на основу анамнезе, и две чињенице:

- да постоји потврђена повреда/лезија или обољење нервног система
- да дистрибуција бола одговара анатомском профилу повреде/лезије или обољења нервног система.

У постављању дијагнозе могућег неуропатског бола од велике су помоћи упитници за идентификацију и квантификацију неких особина неуропатског бола.

Вероватни неуропатски бол је дијагноза која се поставља на основу детаљног испитивања свих облика сензибилитета у болном подручју и његовој околини. Постојање специфичних облика испада и поремећаја сензибилитета у анатомској дистрибуцији бола и/или непосредној околини потврђује постојање вероватног бола.

Сигурни неуропатски бол захтева спровођење дијагностичких потврдних тестова, испитивања, снимања и анализа којима се утврђује болест или лезија соматосензорног дела нервног система.

Утврђивање већ могућег неуропатског бола захтева започињање његовог лечења на адекватан начин и спровођење испитивања сензибилитета и адекватних дијагностичких потврдних тестова, испитивања, снимања и анализа (8,97).

Бол је оно што пацијент каже да га боли. Бол је субјективан осећај и не постоји објективна метода која би измерила његово постојање и јачину. На доживљај бола утиче и комплетно предходно искуство, васпитање, припадност нацији, религији, средини, као што је то још Ц.Ц. Боника, показао у својим првим експерименталним истраживањима након II Светског рата (1).

Анализа клиничке слике бола - његове дистрибуције, квалитета, особина, испољавања у времену и промена под утицајем терапије представља мерљиву хетерогеност међу пацијентима са идентичном дијагнозом (95). Ове разлике хроничног неуропатског бола одражавају разлике у механизмима које леже у основи болног синдрома и могу бити предиктори одговора на лечење (12,95,98,99).

Опис болног синдрома од стране самог пацијента је од изузетне важности. Анализира се (100-103):

1. почетак бола и његово трајање,
2. његова локализација и дистрибуција- болно подручје на коме је распрострањен,
3. квалитет бола
4. његова јачина,
5. фактори који га појачавају или ублажавају,
6. понашање бола током времена или секундарни симптоми и знаци,
7. постојање пробоја бола,
8. поремећај уобичајених дневних активности, сна, исхране, поремећаји у активностима на радном месту, током бављења хобијем.
9. поремећај расположења и емоција

10. бележи се претходна терапија: лекови, дозе, начин примене, шема давања, ефикасност, нежељена дејства, развој толеранције и/или зависности. Прати се терапијски одговор.

У опису неуропатског бола веома је значајно присуство следећих карактеристика (81-87):

1. осећај жарења, печења
2. осећај парестезија (трњења)
3. постојање пароксизама (атака) бола
4. постојање оштрих болова
5. постојање болова попут струје
6. постојање осетљиве коже или чак раница по кожи
7. постојање изненадних напада бола
8. постојање дубоког, тупог бола, као да боли кост.

У неуролошком прегледу, осим постојања алодиније и хипералгезије, детаљно се испитује постојање дефицита у осећају додира, бола, температуре, вибрације (видети Табелу 2) (35,79,96-104). Анализира се често и кожна температура, сувоћа коже, маљавост и раст ноктију, промене у нормалној боји коже, а такође се наводи да се најраније може детектовати дијабетична полинеуропатија уз помоћ корнеалне конфокалне микроскопије, квантитативних сензорних тестова, утврђивањем интраепидермалне густине нервних влакана из биоптата коже, електронском микроскопијом (5,35,104).

Веома је битно нагласити да је меморија за бол и његову јачину веома кратка и слаба: **бол се најкраће памти** (1,4,32,105,106).

Зато је прецизно вођење документације од непроцењивог значаја за клиничку праксу и истраживања о болу: бол се процењује и анализира уз помоћ великог броја општих и специфичних скала за бол .

За процену **јачине бола** најчешће се користе скале:

Визуелна аналогна скала (Visual Analog Scale-VAS)(32,99,105,107),

Вербална скала интензитета бола (Verbal Pain Intensity Scale)(12,32,99,105),

Нумеричка скала интензитета бола (Numeric Pain Intensity Scale)(99).

Постоје скале на основу којих се потврђује **присуство неуропатске компоненте** у мешовитом болу (нпр. код бола у колелу или доњем делу леђа):

Скала неуропатског бола (Neuropathic Pain Scale-NPS)(108),
Упитник неуропатског бола (Neuropathic Pain Questionnaire -NPQ)(99,108),
Списак симптома неуропатског бола (Neuropathic Pain Symptom Inventory-NPSI)(108),
Скала неуропатских симптома и знакова Универзитета у Лидсу (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs -LANSS)(109),
Скала неуропатског бола француских аутора (Douleur Neuropathic)(110-114),
Скала pain DETECT (4).

Скалама се оцењују сви симптоми, потврђује дијагноза и врста неуропатског бола, дефинишу све карактеристике бола, оцењује ефикасност примењене терапије: скале NPS, NPSI, NPQ, LANSS (32,99,105-114).

Од мале су помоћи у анализи бола, постављању дијагнозе и оцени резултата лечења допунска испитивања: анализе крви, снимања компјутеризованом томографијом и магнетном резонанцом, електромиографија периферних нерава, квантитативно испитивање осећаја, биопсија епидермиса (12,17,32,99,79,105,107). Резултати ових испитивања имају ограничену вредност, јер веома често нормалан налаз не искључује постојање неуропатског болног синдрома.

Уколико постоји сумња на неуропатски бол, тежи се да се документује лезија неурофизиолошким испитивањима или снимањем ЦНС-а. Ноцицептивна влакна чије оштећење доводи до неуропатских синдрома, данас се у клиничкој пракси још увек не могу снимити, јер припадају по својој структури немијелинизованим или делимично мијелинизованим влакнима, па су мањег пречника, и добити њихову слику још увек није могуће. Класични неуроимидинг може приказати дебела мијелинизована влакна. Специјални облици полинеуропатије малих влакана, која чини око 10% свих дијабетичних полинеуропатија, нарочито на почетку болести, нису видљиви за савремене неуроимидинг технике. Зато је значајно да се чак и када је налаз на неуроимидингу неспецифичан, учини детаљан преглед сензибилитета код свих пацијената код којих се сумња на полинеуропатију, да би се добила информација и о функцији малих нервних влакана (Табела 2). Постоје и специјални тестови којима се испитује функција финих малих влакана: квантитативни термо тест у квантитативном тесту осећаја(Quantitative sensory testing -QST) (21) или анализа ласером изазваних болних потенцијала (Laser-evoked potentials-LEP)(21).

1.7.1. Неурофизиолошке технике

Стандардне неурофизиолошке технике- студије нервне проводљивости периферних нерава, тригеминални рефлекс и соматосензорни евоцирани потенцирани – све су А β - влакнима посредоване и због тога не пружају информације о ноцицептивним путевима. Међутим, оне су корисне за идентификацију оштећења дуж соматосензорних путева и широко се користе за процену болести периферног и централног нервног система које доводе до неуропатског бола(115). Електрични стимулуси на периферији ексцитирају пре свега дебела, мијелинизована, А α и А β влакна (не-ноцицептивна) влакна са најнижим електричним прагом . Разрађене су посебне технике за побољшање селективности електричних стимулуса за путеве бола, као што су селективни блокови великих влакана (116-117) и интра-неурална или интра-епидермална стимулација (118-119), али наведени неурофизиолошки тестови нису ушли у рутинску клиничку примену.

1.7.2. Биопсија коже

Биопсија коже за процену епидермалне инервације сматра се најосетљивијом методом за дијагностиковање неуропатија малих влакана(128). Ова техника је корисна јер кожа има широко распрострањене не-миелинизоване завршетке Ц-влакана, са релативно неколико малих мијелинизованих влакана А δ који губе свој мијелински омотач и достижу епидермис као не-мијелинизовани слободни нервни завршеци(129,130). Међутим, однос између података о биопсији коже и неуропатског бола је још увек нејасан. Једна студија на 139 пацијената са периферном неуропатијом сугерише да је делимичан недостатак интраепидермалних нервних влакана, као што је процењено на основу биопсије коже, повезан са изазваним болом(131).

1.7.3. Конфокална микроскопија рожњаче

Као неинвазивна *in vivo* техника, конфокална микроскопија рожњаче се може користити за квантификацију оштећења нервних влакана рожњаче (малих мијелинизованих А δ и немијелинизованих Ц влакана) код пацијената са периферним

неуропатијама(132,133)84, 85. Међутим, ова техника има неколико ограничења, као што су високи трошкови и смањена доступност у већини клиничких центара. Поред тога, и даље је нејасно да ли нека стања (као што су синдром сувог ока и Сјогренов синдром, очне болести или претходна операција ока) утичу на конфокалне варијабле рожњаче(134). Ниједна студија није поуздано истраживала удруженост између варијабли корнеалне конфокалне микроскопије и неуропатског бола.

1.8. Лечење неуропатског бола

Без обзира на темељно проучавање неуропатског бола, велики број механизма који су укључени у настанак и његово одржавање, његова еволуција, активирање у болном процесу других, здравих делова нервног система чини и његову терапију веома тешком (105,110,111,113). Због тога се лечењу приступа мултидисциплинарно, и стално развијају нови лекови, нови водичи у терапији и нове минимално инвазивне методе лечења неуропатског бола (94-96,98,104,105,114)

За лечење неуропатског бола постоји велики број различитих протокола, препоручених од стране водећих удружења земаља, асоцијација и федерација које се болом баве. Као прва линија терапије најчешће се предлаже примена антидепресива и антиконвулзива или локална примена лекова, често у комбинацији са опиоидима, који су самостално обично друга или трећа линија лечења(135-138). Јединствени начин лечења ХНБ не постоји, нити јединствена комбинација медикамената код истог облика бола.

У пракси се најчешће примењују самостално или у различитим комбинацијама трициклични антидепресиви, нестероидни антиреуматици, антиконвулзанти, опијати и њихови синтетски деривати(12,17,32,94-96,98,104,105,139,140).

Велику улогу у развоју хроничног неуропатског бола имају натријумски волтажне зависни канали - значајно је њихово активирање, отварање и нарочито повећање броја у условима сталног болног надражаја (17,32,94-96,98,104,105,139-142). Управо стални болни надражај повећава и укупни број и број отворених волтажне зависних натријумских канала у хроничном неуропатском болу (104,105,141). То са своје стране повећава број ексцитираних неурона и ван места повреде и примарног процеса који је започео бол, што се назива *recruitment* (141). Волтажне зависни канали за натријум значајни су и у процесу

прекида централне сензитизације - сталне болне стимулације са периферије у ЦНС- веома битног процеса за одржавање и ширење хроничног неуропатског бола.

Неколико лекова који имају нове механизме деловања су у клиничком развоју лечења периферног неуропатског бола: агенси за селективно блокирање подтипова натријумских канала, нарочито Nav1.7 антагониста114 и ЕМА401, нови антагонист ангиотензина типа II за који је утврђено да је ефикасан у фази II клиничког испитивања у постхерпетичној неуралгији(143). Иако су још увек у претклиничкој фази, студије показују обећавајуће резултате лечења неуропатског бола матичним ћелијама(144,145).

Медикаментно лечење неуропатског бола је често неефикасно(142) - велики је број пацијената који не реагују на примењено лечење или осете неподношљиве нежељене ефекте (136,146). Тада се примењује интервентно лечење, које се дефинише као «инвазивна процедура, која укључује ослобађање лека у циљно подручје» (136,146). Инвазивне процедуре се примењују и као додатно лечење пацијената са рефрактарним неуропатским болом, да би бол постао подношљив, а количина и доза медикамената коју изима пацијент мања (147,148).

Лечење неуропатског бола углавном се фокусира на лечење симптома јер се узрок бола ретко може излечити; лечење стања, као што је дијабетес мелитус, обично није довољно за ублажавање неуропатског бола. Пацијенти са неуропатским болом углавном не реагују на аналгетике као што су ацетаминофен, нестероидни антиреуматици или слаби опиоиди као што је кодеин. Традиционални приступ лечења пацијента са неуропатским болом је започети лечење конзервативним фармаколошким и комплементарним терапијама пре интервентних процедура, као што су блокови нерава, ганглиона и плексуса и хируршко лечење-неуромодулација. Међутим, ограничена ефикасност лекова, старење популације пацијената, полифармација код старијих пацијената и нежељени ефекти повезани са применом медикамената доводе до повећане употребе интервентне терапије. Интервентно лечење, као што су блокови нерава или хируршке процедуре које ослобађају лекове у циљане области или модулишу специфичне неуронске структуре, пружају алтернативну стратегију лечења код селекционисаних пацијената са рефракторним неуропатским болом(149,150). Недостају клиничке студије које помажу лекару у оптималној секвенци терапије код одређеног пацијента.

Последњих година истраживања иду у правцу прецизирања препорука о броју

инвазивних процедура, дози и врсти лекова који се могу на овај начин применити (136-138,146).

У оквиру IASP група NeuPSIG, у својој важећој препоруци о интервентном лечењу хроничног неуропатског бола наглашава да су потребна будућа истраживања и прецизирања алгоритма интервентног лечења бола (146).

У лечењу хроничног неуропатског бола се често користе локални анестетици: они су прва линија лечења према препоруци Мауо клинике (151), водича Европског Удружења неуролога (EFNS)(138), немачке (136) и италијанске (152,153) школе лечења бола, док у Британији важи препорука да је то друга линија лечења хроничног неуропатског бола(136,154). Од 1998. године у САД, за лечење хроничног неуропатског бола локални анестетици се користе у облику фластера или гела (136,155). У терапији постхерпетичног неуропатског бола примена локалних анестетика у XXI веку одобрена је у око 50 земаља, а у 9 земаља - за лечење локализованог периферног неуропатског бола (136). У Србији примена фластера са локалним анестетикима још увек није одобрена. Анестетици се локално примењују за лечење акутног бола током хируршких захвата и постоперативно(154).

Аналгетски ефекат локалних анестетика остварује се блокадом натријумских волтажно зависних канала, са супресијом ектопичних пражњења у деловима ноцицептивног система и оштећеног периферног нервног система (155,156). Нека истраживања на животињама и људима потврђују централно дејство ресорбованог анестетика везивањем за NMDA рецепторе(154). Количина ресорбованог локалног анестетика, која се примењује у терапији хроничног неуропатског бола је веома мала, и не постоји могућност развоја нежељених ефеката од стране централног нервног и кардиоваскуларног система (136,151).

У лечењу пацијената са хроничним неуропатским болом локални анестетици се могу применити у облику минимално инвазивних процедура - перинеуралним инфилтрацијама, према препорукама NeuPSIG, Мауо клинике, Европске Федерације националних удружења неуролога (European Federation of Neurological Societies-EFNS) немачке, италијанске и британске школе (136,138,151,154).

Да би се анестетик што прецизније доставио у непосредну околину периферног нерва или сплета, и смањио ризик од повреде нерва, сплета, крвних судова у њиховој

непосредној околини, користи се ултразвук (УЗ) (154). Примена УЗ у блокадама омогућава безбедно и прецизније давање лека, и побољшава ефекат деловања лека за око 30% (154).

Примена локалног анестетика у блокадама, омогућује да се испита ефекат локалних анестетика различите дужине дејства, да се утврди минимално ефикасна доза за лечење хроничног неуропатског бола, и да се одреди минималан број блокада, потребних за обезбољавање пацијента, јер је фармакокинетика локалног анестетика у блокадама значајно боље предвидива: сматра се да локални анестетик из фластера продире апсорпцијом на дубину до око свега 5 мм (136).

У фластерима се примењује само једна врста локалног анестетика, док је у интервенцијама блокадом могуће применити било који течни локални анестетик.

У терапији хроничног неуропатског бола постоје и перорални антагонисти натријумових канала – то су истовремено и антиепилептици(141), који се и код нас широко користе.

У чему је онда смисао увођења локалних анестетика у терапију хроничног неуропатског бола?

Шта је њихова основна предност?

Познато је да су антиепилептици лекови са великим бројем нуспојава због своје познате токсичности. Њихова хронична примена често је праћена развојем озбиљних нежељених појава које захтевају прекид терапије.

Цена производње и дистрибуције антиепилептика који се користе у лечењу хроничног неуропатског бола је изразито висока и представља често проблем у набављању, адекватном дозирању и за пацијента и за друштво у коме се лечи. Овај економски податак је од не малог значаја када се има у виду да се ради о дуготрајној, хроничној терапији и заступљеност неког од облика хроничног неуропатског бола у 3-18% популације (140).

Осим тога, када се говори о ефикасности у превенцији преласка акутног и субакутног у хронични бол, до сада нема података о томе да антиепилептици могу превенирати прелазак акутног у хронични неуропатски бол.

Антиепилептици не утичу на хемодинамику и проток крви у екстремитету.

Са друге стране локални анестетици имају симболичну цену.

Њихова широка свакодневна примена у локалној анестезији у хируршким и стоматолошким процедурама потврђује практично безбедну примену.

Клиничке студије показују висок степен ефикасности у лечењу неких подтипова акутног неуропатског бола. Драгоценост особина локалних анестетика је способност превенирања преласка акутног у хронични неуропатски бол (151-153).

Када се говори о дијабетичној неуропатији, она је увек праћена и добро познатом дијабетичном васкулопатијом. Симпатиколитички ефекат локалног анестетика доводи до побољшања циркулације и повећања протока крви у екстремитету при локалној примени.

Примена локалног анестетика у виду медикаментног фластера и гела, у циљу терапије, дијагностике и превенције развоја хроничног неуропатског бола одобрена је у 50 земаља данас, али нажалост још увек није у Србији (140).

Да ли постоји начин за примену локалних анестетика у дијагностици, превенцији и терапији хроничног неуропатског бола и у Србији?

Примена локалних анестетика у у дијагностици, превенцији и терапији хроничног неуропатског бола данас је проширена и на локалну блокаду периферних нерава, ганглиона, плексуса и симпатичких ганглиона. То је минимално инвазивна процедура, која омогућава чак и бољу контролу примењене дозе и јаснију фармакокинетику (157-161). Тако добијени резултати су више предвидиви, а распон доза које се могу применити већи (157-161).

Примена УЗ у блокади различитих нервних структура, повећава ефикасност примењеног локалног анестетика још за око 30%, пре свега због тачније апликације око нервне структуре (162-164). Примена УЗ, међутим захтева познавање УЗ анатомије, обученост за извођење УЗ прегледа периферних нерава и одређену вештину при извођењу блокаде, јер је ширина снопа УЗ сонде у којој се блокада изводи 1мм(162- 166).

Примена перинеуралних блокада локалним анестетикима у терапији хроничног неуропатског бола је релативно јефтина метода, скоро без нуспојава и токсичности медикамената, лака за извођење и потпуно безбедна под контролом УЗ (162-166,105, 167-180).

Данашња истраживања иду у правцу дефинисања минималне довољне примењене дозе различитих локалних анестетика, укупних ефеката и појединачних ефеката на

компоненте неуропатског бола у различитим облицима хроничног неуропатског бола(167-168). Недовољно су проучени симпатиколитички ефекти локалних анестетика при њиховој перинеуралној апликацији (114). Осим терапијског ефекта, апликација локалног анестетика у околини нервне структуре служи у дијагностичке сврхе (разликовање централног и периферног бола, искључивање одређене компоненте бола, потврда дијагнозе типа бола и терапије која би била од помоћи)(162-168). Тест блокаде се примењују за предвиђање ефикасности ове терапије и утврђивање учесталости и дозе која ће се у третману примењивати код конкретног пацијента.

Постоје довољне теоријске и практичне основе да се предложи истраживање ефеката различитих локалних анестетика- перинеуралних блокада под контролом УЗ, на хроничан неуропатски бол у екстремитету са хроничним неуропатским болом.

У Србији тренутно не постоји специјализација о болу. Нема ни једне специјализоване установе или Центра за бол, а тек је у зачетку формирање Кабинета за бол у водећим терцијарним установама.

Примена упитника и скала за бол у свакодневној пракси је ограничена на појединце у већим центрима, а веома су ретки стручњаци који изводе преглед периферних нерава ултразвуком. Најзначајнији корак у терапији бола - анализа хроничног бола, код нас, се не може урадити, јер нема валидираних скала за бол на српском језику. Не може се оценити јачина и квалитет бола, а такође ни успешност лечења пацијента. Није развијена примена ни скала за депресију у хроничном болу, нити за задовољство лечењем које су прошле валидацију и културолошку адаптацију (општеприхваћени термин за одређени поступак превођења скала). Примена валидираних скала у овом раду на српском језику, даће могућност клиничару да открије неуропатску компоненту у мешовитом болу, што је веома битно за лечење, јер се овај тип бола не лечи операцијом, већ се примењује специфично лечење.

Осим валидације и културолошке адаптације скала, ово истраживање се бави и тренутно **најактуелнијим проблемом** у области инвазивног лечења неуропатског бола по **препоруци NeuPSIG и IASP - израдом алгоритма лечења са различитим лековима.** Терапија лидокаинским, капсаицинским и ЕМЛА фластерима, ЕМЛА гелом још је сасвим у зачетку, делом и због чињенице, да ови лекови/ облици лекова- још увек нису регистровани у Србији. Због тога би перинеурална примена локалних анестетика под

контролом УЗ у терапији хроничног неуропатског бола значајно допринела терапији овог облика болног синдрома у Србији и учинила доступном ову савремену терапију великом броју болесника са болном дијабетичном неуропатијом и другим облицима хроничног неуропатског бола који повољно реагује на ову врсту лечења.

Модел болне дијабетичне неуропатије је изабран у раду, јер се ради о неуропатском болу, који се веома често среће у пракси. Радикулопатски бол је изабран, јер је то чест и мешовити бол, код кога се неуропатска компонента бола често превиди, а лечење ове компоненте није хируршко.

2. РАДНА ХИПОТЕЗА

Локални анестетици дугог дејства за разлику од локалних анестетика средње дугог и кратког дејства, у значајно већој мери утичу на интензитет и квалитет резистентног хроничног неуропатског бола, позитивне симптоме, расположење и ниво задовољства пацијента лечењем.

3. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

1. Урадити валидацију и културолошку адаптацију скала за дијагностику интензитета и квалитета неуропатског бола, процену ефикасности терапије и утврдити њихову сензитивност, специфичност, позитивну и негативну предиктивну вредност.
2. Утврдити значајност разлика у анализи неуропатског бола и пратећим позитивним неуролошким симптомима, променама у расположењу пацијента пре и након лечења анестетицима, као и након једног месеца после лечења.
3. Утврдити степен значајности разлике у резултатима лечења неуропатског бола у односу на врсту локалног анестетика (анестетик дугог дејства 0,25% левобупивакаин-хлорид, анестетик средње дугог дејства 1% лидокаин-хлорид и анестетик кратког дејства- 1% прокаин-хлорид) .
4. Забележити појаву компликација и нежељених ефеката терапије, дефинисати узроке и факторе ризика за њихов настанак.

4. МЕТОДЕ И ИСПИТАНИЦИ

4.1. Тип студије

Истраживање је било клиничка, проспективна, рандомизована, двоструко слепа, студија лечења пацијената са хроничним резистентним неуропатским болом. Истраживање је организовано као комбинација кохортне и трансверзалне студије: пацијенти су праћени у времену и вршен је пресек стања после дефинисаног временског интервала (пре лечења, после лечења и један месец након завршетка лечења).

4.2. Место и период истраживања

Истраживање је спроведено у целини у Војномедицинској Академији на Клиници за неурохирургију, у периоду од јануара до марта 2016.године. Валидација и културолошка адаптација скала учињена је раније, током децембра 2015.године.

4.3. Селекција испитаника

Формирана је група од 108 пацијената- сви са сигурним хроничним неуропатским болом (дужина трајања бола између три месеца и шест година) на доњим екстремитетима. Дијагноза хроничног неуропатског бола је потврђена према важећим стандардима Европске Федерације Неуролошких Асоцијација (European Federation of Neurological Societies- EFNS) из 2010.године(1):

- вредност скорa на LANSS скали ≥ 12 (Скала оцене неуропатских симптома и знакова Универзитета у Лидсу The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs - LANSS)(1) или DN4 >4 (Четири питања из неуропатског бола Douleur neuropathique 4 questions -DN4)(2) или вредност скале pain DETECT ≥ 19 (3). Све скале су примењене код сваког пацијента. Осим наведених скала код свих пацијента у циљу анализе бола и испитивања ефеката терапије примењене су и скале NPS, NPSI, BDI, PTSS.

- трајање бола дуже од три месеца
- објективна потврда оштећења периферног нервног система по типу дијабетичне неуропатије или радикулопатије.

4.3.1. Снага студије и величина узорка

Величина узорка је одређена на основу параметра: утврђено је да постоји сигуран хронични неуропатски бол. У обзир је узета статистичка грешка 1. типа од 0,05 ($\alpha=5\%$), уз снагу теста од 0,8 (80%). За израчунавање је коришћен комерцијални статистички програм GPower 3.1. На основу почетне идеје да се испитаници методом случајног избора лече са три различита локална анестетика - формиране су три независне групе. Уз очекивану умерену разлику између ове три групе, применом АНОВА теста утврђен је минимални број испитаника у свакој групи 36, што укупно чини 108 испитаника.

4.3.2. Критеријуми за укључивање у истраживање

У серију су укључени пацијенти:

- старији од 18 година,
- оба пола
- са хроничним, периферним, локализованим, сигурним неуропатским болом у доњим екстремитетима, јачим по VAS скали од 30мм -без обзира на примењено медикаментно лечење, који траје дуже од три месеца и не дуже од шест година:

- 1) код пацијената са дијабетичном неуропатијом, гликемија није прелазила 16ммол/л,
- 2) HbA1C није био већи од 200% од горње нормалне вредности;
- 3) болна дијабетична неуропатија доњих екстремитета, била је потврђена од стране неуролога у складу са важећим препорукама EFNS водича из 2010.године (1),
- 4) гликемија је одређивана четири пута дневно;
- 5) у случајевима са овим типом бола и радикулопатијом на ДЕ, радикулопатија је била потврђена клиничким, неуролошким и ЕМНГ прегледом са верификацијом неуропатске компоненте бола скалама LANSS, DN4, pain DETECT(2-4);

- са хроничним, периферним, локализованим, неуропатским болом код којих се развијају неподношљиви нежељени ефекти терапије бола, због чега је терапија бола морала бити прекинута;

- чији је ментални и интелектуални статус такав да разумеју учешће у студији и могу да дају писани пристанак за истраживање.

Биохемијске анализе које су морале имати нормалне вредности (услов за укључивање у студију): комплетна крвна слика, седиментација, протеинограм, ниво витамина В12 у крви, ниво витамина D3 у крви, ниво С3 и С4 компоненте комплемента у крви, вредности тумор маркера у крви(β 2 микроглобулин, СЕА, α FP, CYFRA 21, NSE, СА72.4, СА 125, СА15.3, СА19.9, за мушкарце PSA, free PSA), вредности INR и АРТТ, ензима јетре (AST; ALT; GGT; LDH), урее, креатинина и мокраћне киселине у крви, нивоа амилазе у урину, вредности липидног статуса (ниво триглицерида, HDL и LDL холестерола у крви). Вредности кетона у урину су биле увек мање од два плуса (на почетку лечења, на крају лечења и један месец након тога). Прегледом крвних судова доплерсонографијом или MSCT ангиографијом доњих екстремитета, искључено је сужење крвних судова доњих екстремитета веће од 30%.

4.3.3. Критеријуми за искључивање из истраживања

- исхемијско обољење срца и/или мозга,
- аритмија,
- хеморагијска дијатеза, (обавезна анализа коагулационог статуса - INR и АРТТ пре терапије),
- психијатријско обољење,
- епилепсија,
- органско обољење ЦНС-а,
- постојање три и више фактора ризика за развој инзулта и акутног инфаркта миокарда,
- алергије при претходној примени локалног анестетика,
- алергија на пеницилин, због могуће унакрсне алергијске реакције на прокаин,
- нерегулисана артеријска хипертензија.

Допунским анализама и прегледима су искључени други облици периферне неуропатије.

4.4. Мерења

4.4.1. Инструменти мерења- скале и скорови

4.4.1.1. Визуелна аналогна скала (VAS)

То је најчешће коришћена скала којом се мери интензитет бола код пацијента. Пацијент на дужи дужине 10цм сам одређује јачину бола који осећа. Почетак дужи је једнак нули тј. стању без икаквог бола, а други крај дужи има оцену десет, тј. најјачи бол који се може замислити. Резултат VAS се мери лењиром у милиметрима.

4.4.1.2. Скала оцене неуропатских симптома и знакова Универзитета у Лидсу- (The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs- LANSS)

Скала се састоји из два дела(2).

Први део од пет питања попуњава пацијент самостално и односи се на особине бола, изгледа коже, постојање различитих облика алодиније, спонтаног бола, измењеног доживљаја температуре коже.

Други део ове скале чини тестирање осећаја: пореди се осећај пацијента у болном подручју и безболном подручју на супротној страни или суседно неболно подручје тела.

Тестирају се два осећаја:

1. присуство механичке алодиније- додир комадићем ватом
2. праг осећаја за боцкање – боцкање се врши врхом игле од 23G.

Свако питање или тест има две могућности : ДА и НЕ (ЛАНСС скала је биномна скала). Сваки одговор има појашњење шта тачно значи ДА и шта НЕ у конкретном случају.

Сва значења НЕ доносе нула поена, док се одговори ДА код тестова и питања која описују неуропатски бол оцењују различито у зависности од питања оценом 1 (питање пет), 2 (питање четири), 3 (питање три и тест измењеног прага осећаја боцкања) или 5 (питање један, два и тест на алодинију).

Максимална оцена бола у овој скали је 24. Уколико је резултат <12, вероватно да неуропатски механизми не доприносе настанку бола. Ако је резултат ≥ 12 , вероватно је да неуропатски механизми доприносе развоју бола код пацијента.

4.4.1.3. Скала неуропатског бола француских аутора: Четири питања о неуропатском болу(DN4)

Скала се састоји од само четири питања(3).

Прво питање се односи на особине бола : понуђене су три особине- печење, болан осећај хладноће и бол попут електричних удара.

Друго питање је о пратећим симптомима у болној регији : понуђене су четири могућности постојања пратећих симптома- чупања, прободи и севања, утрнулост(губитак осећаја), непријатна утрнулост.

Треће питање је резултат испитивања осећаја у болном пределу - осећаја додира и осећаја лаког боцкања.

Четврто питање се односи на механичку алодинију - појаву или изазивање бола додиром четкицом.

Прва два питања попуњава пацијент самостално, друга два заједно са лекаром.

Ова скала је биномна: одговори у свим понуђеним ситуацијама су ДА или НЕ.

Сваки одговор ДА доноси један поен, НЕ нула поена, максималан резултат у овој скали је 10.

Уколико је укупан резултат(збир свих поена у скали) ≥ 4 , бол је највероватније неуропатски.

4.4.1.4. Скала painDETECT (PD-Q)

Чланови немачког друштва за истраживање бола формирали су скалу којом се може утврдити постојање неуропатске компоненте бола и преминација неуропатске компоненте у укупном болу, тј. потврдити да је бол код конкретног пацијента неуропатски.

Скала се састоји од три дела(4).

У првом делу, пацијент оценом од 0 до 10 (нула, стање без бола, десет стање максималног бола које пацијент може замислити), оцењује бол у тренутку испитивања, најјачи бол у току протекле четири недеље и просечан бол у току протекле четири недеље.

У другом делу, пацијент одређује којем типу од четири понуђена облика припада бол који он осећа:

1. први облик бола је сталан, упоран бол са малим колебањима у интензитету (постојање таквог бола доноси нула поена),
2. други облик бола је сталан, упоран бол са нападима снажног бола (постојање таквог бола одузима од резултата један поен),
3. трећи облик бола су само напади снажног бола али без икаквог бола између напада (постојање таквог бола доноси један поен),
4. четврти облик бола се карактерише честим и снажним нападима бола са постојањем јаког бола између напада (постојање таквог бола доноси један поен).

Трећи део PD-Q скале се односи на квантификацију особина бола и придружених симптома: осећаја печења, осећаја трњења или боцкања, алодиније на благи додир (нпр. одеће, ћебета), постојања напада снажног бола(налик електричним ударима), осећаја обамрлости у болној регији и механичке алодиније(нпр. притисак прстом). Свака

особина бола или симптом се квантификује као: нимало, једва приметно, благо, умерено, снажно и веома снажно, што редом доноси нула, један, два, три, четири и пет поена.

Посебно се оцењује постојање ширења бола, што доноси два поена у укупном резултату.

Резултат теста се добија сабирањем свих поена из другог и трећег дела и евентуалне констатације да се бол шири.

Уколико је резултат оцене бола скалом 0-12 поена, такав бол нема неуропатску компоненту.

Бол има нејасно порекло и механизам настанка уколико је резултат оцене бола скалом 13-18 поена.

А бол ће бити изазван доминантно неуропатским механизмима уколико је резултат оцене таквог бола овом скалом 19-38 поена.

4.4.1.5. Скала неуропатског бола (Neuropatic Pain Scale-NPS)

Скала се састоји од десет питања која се односе на то колико је бол оштар, јак, палећи (жарећи), туп, колики је у болном подручју осећај хладноће, преосетљивости, утрнулости, колико је бол непријатан(5).

Осмо питање дефинише три облика бола:

- сталан бол и понекад напади (нагли скок јачине бола),
- један облик бола све време и
- повремени бол са периодима без бола између атака бола.

У осмом питању се у првом и трећем облику бола тражи од пацијента да наведе описно особине сталног бола, атака бола и повремениог бола.

Десето питање се односи на осећај дубоке компоненте бола и површног бола.

Сваком питању, осим броја осам, придодата је скала на којој пацијент означава јачину свог осећаја на који се питање односи: нула је без бола, десет је најјачи осећај бола који пацијент може да замисли.

Максималан резултат скале је 100 поена.

Резултат скале је збир свих поена свих питања, осим осмог. На овај начин су у истраживању праћене, током времена, и одређене компоненте неуропатског бола.

4.4.1.6. Скала описа симптома неуропатског бола (Neuropathic pain symptom inventory-NPSI)

Скала се састоји од дванаест питања која су груписана у четири дела(6).

Први део се односи на то како се осећа бол- као печење, стезање(стисак), притисак, електрични удар, увијање(зашрафљивање). То је прво, друго, треће, пето и шесто питање и њима су придодате скале које осећај квантификују од нула(нема осећаја) до десет (најгори осећај бола који се може замислити).

Други део- питање четири и седам, односи се на трајање бола током 24 часа и број напада атака бола у последњих 24 часа: понуђени одговори су класификовани у пет нумеричких интервала.

Трећи део- питање осам и девет, односе се на постојање и квантификацију механичке алодиније: лаким додиром- питање осам, и притиском- питање девет. Уз свако питање придодата је скала за квантификацију осећаја алодиније од нула- нема таквог осећаја до десет- најјачи такав осећај који се може замислити према мишљењу пацијента.

Четврти део ове скале односи се на абнормалне сензације у току последњих 24 часа: питање једанаест - на осећај шиљака и игли, а питање дванаест - на осећај чупања. Сваком питању је придодата скала за квантификацију ових осећаја од нула- нема таквог осећаја до десет- најјачи такав осећај који се може замислити према мишљењу пацијента.

Резултат питања један у овој скали квантификује површни спонтани бол.

Половина збира скорова у питању два и три даје резултат који квантификује дубоки спонтани бол.

Половина збира скорова у питању пет и шест даје резултат који квантификује бол у атацима.

Трећина збира скорова у питањима осам, девет и десет даје резултат који квантификује изазвани бол.

Половина збира скорова у питањима једанаест и дванаест даје резултат који квантификује осећај парестезија и дизестезија.

Укупан резултат у овој скали је збир скорова за површни спонтани бол, дубоки спонтани бол, бол у атацима, изазвани бол и осећај парестезија/ дизестезија.

4.4.1.7. Скала описа депресије (Beck Depression Inventory-BDI)

Скала се састоји од двадесет и једног питања(7).

Свако питање се односи појединачно на следеће осећаје код пацијента: туга, песимизам, неуспеси у прошлости, губитак осећаја задовољства, осећај кривице, осећај кажњености, одсуство љубави према себи, самокритичност, суицидне мисли и жеље, плачљивост, узбуђеност, губитак интересовања, неодлучност, осећај бескорисности, губитак енергије, промене у спавању, раздражљивост, промене у апетиту, потешкоће у концентрисању, умор или исцрпљеност, губитак интересовања за секс.

Уз свако питање су понуђена четири одговора: од нормалног стања (нула поена), преко блажих и средње тешких облика поремећаја (један и два поена), до најтежег степена поремећаја (три поена).

Максималан резултат скале је 63 поена. Резултат скале је збир свих поена сваког од 21 питања.

Скала се тумачи на следећи начин:

0-10 поена	нормално стање успона и падова
11-16	благи поремећај расположења
17-20	гранична клиничка депресија
21-30	лака депресија
31-40	тешка депресија
41-63	екстремна депресија

4.4.1.8. Скала задовољства лечењем бола - Упитник о исходу лечења бола (Pain Treatment Satisfaction Scale- PTSS, Pain Outcome Treatment Questionnaire)

Упитник-скала је дизајнирана да са различитих аспеката одговори о задовољству пацијента примењеним начином лечења бола(8).

Она се састоји од пет питања која се односе на чињеницу колико је пацијент задовољан укупним лечењем, односом особља(срдачношћу, љубазношћу, поштовањем, спремношћу да саслушају), компетентношћу особља, лакоћом заказивања и временом лечења, као и да ли ће овај начин лечења препоручити онима које познаје и који имају бол као проблем.

Свако питање има придодату скалу од нула до десет поена: нула- нема задовољства до десет-потпуно задовољство.

Укупан резултат се добија збиром резултата свих питања.

4.5. Опис технике извођења блокада

Лечење сигурног хроничног резистентног неуропатског бола је спроведено перинеуралним инфилтрацијама- блокадама периферних нерава доњих екстремитета са локалним анестетикима под контролом ултразвука (УЗ): на апарату Toshiba Aplio 5000 са линеарном сондом јачине 7-18MHz, у програму за периферне нерве и мишиће у В- моду и колор доплер моду. Методом случајног избора пацијентима је у блокадама апликован:

1% раствор лидокаин –хлорида или

1% раствор прокаин-хлорида или

0,25% левобупивакаин-хлорид.

Један пацијент је добијао увек само једну врсту анестетика, током целе терапије. Тако су формиране три групе пацијената (N= 36, укупно N=108). Истраживање је било

двоструко слепо, јер су бочице са готовим растворима анестетика, припремане у Институту за фармацију ВМА и означаване са латинским словима и бројевима.

Блокаде су увек извођене под контролом ултразвука, у строго стерилним условима на доњим екстремитетима:

- „ три у један“ блокада-доњи (каудални) блок лумбалног плексуса(увек само 3ml раствора анестетика у једној блокади),
- и блокада ишијадичног нерва у субглутеалној регији (увек само 5 ml раствора анестетика).

4.5.1. Доњи ингвинални блок лумбалног плексуса (блокада „3 у 1“)

Пацијент лежи на леђима. Десноруки лекар је са стране пацијента са које се изводи блокада, а леворуки лекар са супротне стране. Монитор ултразвучног апарата је на супротној страни пацијента од лекара, да би у једној линији били монитор, место извођења блока (игла) и очи лекара (9-12).

У ингвиналној регији, испод *lig.inguinale-Poupart* се палпира феморална артерија и тачно изнад феморалне артерије постави се сонда попречно на ток артерије. У доплер моду се идентификује феморална артерија и латерално од ње округла, некомпресибилна структура, хетерогене ехогености са хиперехогеним рубом-сноп нерава са заједничким омотачем (на дубини од око 1,5-5cm)(9-12).

Омотач садржи три нерва:

- феморални,
- обтураторни и
- кожни латерални феморални нерв,

због чега се блокада зове „3 у 1“(9-12). Нерви се одвајају после 2,5-3,5cm заједничког пута. Блокада се изводи субепинеурално. Структура која се састоји од три нерва - хетерогене ехогености се постави у центар екрана померањем сонде ултразвучног апарата. Игла са празним шприцем се уводи тачно испод средине сонде (техника *in-plane*) на дубину која се очитава и прати у реалном времену на екрану(9-12). Пробна

аспирација шприца је обавезна, да би се искључила повреда крвног суда. Затим се убризгава под контролом ока у реалном времену 3ml локалног анестетика. После извођења блокаде, пацијент држи савијену ногу у колену и куку 5-10 минута(9-12).

4.5.2. Блокада ишијадичног нерва

Блокада ишијадичног нерва се често користи, јер се овај највећи живац тела (ширине око 10-20mm) може блокирати на разним нивоима : трансингвинално(предњи блок), трансглутеално, субглутеално, парасакрално, поплитеално(9).

У нашем истраживању је примењен само субглутеални блок.

4.5.2.1. Субглутеални блок

Пацијент лежи на боку, супротно од оног који се блокира (9,13-17) . Лекар седи код извођења блока увек иза леђа пацијента код кога је горња нога , која се блокира, савијена у зглобу кука и колена(9). Ултразвучни апарат мора бити постављен са супротне стране: очи лекара, игла коју држи и уводи, и монитор ултразвучног апарата морају бити у једној линији. Почетни услови на ултразвучном апарату: 4-6 cm дубина рада; фреквенција сонде 8-12 MHz, линеарна(мањи пацијенти) или закривљена (дебљи и већи пацијенти)(9,13-17).

Први начин

Сонда се поставља хоризонтално у средину глутеалне бразде на месту где се велики глутеални мишић завршава. На дубини од око 3-5 cm на задњој површини m. adductor magnus, идентификује се хиперехогена, троугласта, некомп्रेसибилна структура ширине 10-20mm, испод које се налази m. biceps femoris, m. semimembranosus/ semitendinosus (13-15). Да би се живац разликовао од околног ткива, сонда се ротира у истој позицији у

кранијално-каудалном правцу – тилтинг сонде (the tilting transducer)(9,13-15). Тилтинг и промена притиска сондом на ткиво, током скенирања је суштинска за идентификацију нерва на овој локализацији. Сонда се поставља тако, да се слика нерва на монитору налази у центру екрана. Игла се уводи испод тачно средине сонде (in-plane техника), на дубину према измереној вредности на екрану. У околину нерва се апликује 5ml локалног анестетика, под контролом ока у реалном времену(9,13-15).

Други начин

У пределу поплитеалне јаме се на дубини од 2-4cm суперфицијелно и постериорно идентификују тибидјална и перонеална компонента ишијадичног нерва. То су хетерогене ехогености, саћасте, некомп्रेसибилне структуре, са хиперехогеним омотачем(9,13-15). Сонда се проксимално помера, идентификује место рачве ишијадичног нерва и проксимално „испрати“ ишијадични нерв све до субглутеалне регије. У пределу глутеалне бразде, сонда се поставља тако, да се слика нерва на монитору налази у центру екрана. Игла се уводи испод тачно средине сонде (in-plane техника), на дубину према измереној вредности на екрану. У околину нерва се апликује 5ml локалног анестетика, под контролом ока у реалном времену (9,13-15).

4.6. Праћење пацијената и оцена резултата

Анализирани су:

- ширење бола;
- интензитет и квалитет бола: нумеричке вредности визуелне аналогне скале (VAS), NPS, NPSI, pain DETECT, DN4, LANSS; оцена је вршена пре и после лечења, месец дана након терапије; сваки пацијент је самостално попуњавао сваку од скала;
- тип бола (четири дефинисана типа)- вредношћу pain DETECT скалом пре терапије
- присуство алодиније (неуролошким прегледом) пре и после терапије;
- квалитет и анализа бола – мерено је постојање и интензитет: јачине бола, оштрине

бола, жарења, печења, свраба, чупања, убода, кидања, електричних пробода, трњења, боцкања, осећаја промене температуре коже, промене у пребојености коже, измењености прага осећаја за лак додир и боцкање, измењености осећаја додира и притиска, утрнулости, преосетљивости коже, доживљаја непријатности бола, реакција болног дела тела на додир са хладним или топлим. Ови параметри су изражени кроз нумеричке вредности скала VAS, NPS, NPSI, rain DETECT; оцена је вршена пре и после лечења, као и месец дана након терапије; сваки пацијент је самостално попуњавао сваку од скала;

- укупно трајање бола током 24 часа; број атака бола током 24 часа – вредности у скали rain DETECT- процена је вршена пре и после терапије, месец дана после лечења;
- максимална јачина бола током последње четири недеље, просечна јачина бола током последње четири недеље- нумеричке вредности у скали rain DETECT; процена је вршена пре и после терапије, месец дана после лечења;
- расположење пацијента и промене у активностима дневног живота: нумеричка вредност скале депресије пацијента (BDI) – скалу је попуњавао самостално сваки пацијент пре лечења, после лечења и месец дана после терапије;
- задовољство пацијента лечењем: Скала задовољства пацијента лечењем бола - Pain Teratment Satisfaction Scale (PTSS), коју је попуњавао пацијент после завршене терапије и месец дана након лечења;
- позитивни неуролошки симптоми : оцењивани су неуролошким прегледом на почетку, на крају лечења и после једног месеца од завршетка лечења; парестезије и дизестезије (питање 11 и 12 у скали NPSI), спонтани бол (питање 2 и 3 у скали NPSI), алодинија (питање 6 у скали LANSS, питање 6 у скали NPS, питање 8 и 9 у скали NPSI), хипералгезија (питање 7 у скали LANSS) – такође пре и после лечења и месец дана после завршетка терапије;
- ефикасност лечења локалним анестетикима: поређене су вредности скала - VAS, DN4, LANSS, NPS, NPSI, rain DETECT пре и после терапије, после једног месеца од терапије. формиране су групе пацијената на основу врсте локалног анестетика који је примењиван у лечењу и на основу тога је такође посматрана ефикасност лечења;

Оцена је вршена на следећи начин: најпре је одређивана вредност свих наведених скала на почетку лечења, на крају терапије и месец дана након тога. Затим је утврђено за колико

процената је бол смањен.

Начин оцене резултата смањења бола и симптома:

- **одличан резултат : јачина бола је смањена за 50 и више процената,**
- **добар резултат: јачина бола је смањена за 30-49%**
- **незадовољавајући резултат: бол је умањен за 29% или мање процената (1).**

На крају терапије:

реагује на терапију: јачина бола лечењем је смањена за преко 30% ,
не реагује на лечење: јачина бола лечењем је смањена за 30% и мање.

Анализа и бележење свих наведених параметара је вршена пре и после лечења и месец дана након завршетка терапије(последње у низу блокада), код сваког пацијента.

Након дијагностике и прве анализе бола, спроведено је двоструко слепо клиничко лечење минимално инвазивном апликацијом (перинеуралне инфилтрације) локалних анестетика различите дужине дејства, под контролом улразвука. Пре сваке инфилтрације је пацијент одређивао интензитет бола који осећа на сваком доњем екстремитету понаособ на VAS скали, и када је вредност падала испод 30мм, примењиване су још две инфилтрације ради утврђивања позитивног ефекта обезбољавајуће терапије, али не више од укупно 10 инфилтрација.

Током лечења бележени су нежељени ефекти, компликације, нусефекти лечења, дужина процедуре, време од извођења блока до почетка осећаја трњења, број корекција правца игле.

Анализа неуропатског бола је вршена у сваком подручју које је болно понаособ: свака болна регија има своје карактеристике бола и другачије реагује на спроведено лечење.

4.7. Превођење скала и културолошка адаптација

Валидација је процес који је дефинисан још у XX. веку(18-20).

Добијене су дозволе за валидацију и културолошку адаптацију електронским путем од аутора свих скала, у оквиру израде докторске тезе.

Поступак валидације скала у овом истраживању се састојао од превода шест скала са енглеског на српски језик од стране две особе: једне особе која није лекар по професији и друге особе која је по професији лекар.

Затим су две верзије превода на српски језик сваке скале обједињене у један превод. Обједињена верзија сваке скале је затим преведена са српског на енглески језик од стране особе која није лекар, и није до сада знала за постојање ових скала. Добијени превод на енглески језик је упоређен са оригиналном верзијом скале и поново је коригована верзија на српском језику.

У циљу утврђивања постојања неуропатског бола или компоненте неуропатског бола за потребе овог истраживања валидиране су и адаптиране за српски језик скале:

- Скала оцене неуропатских симптома и знакова Универзитета у Лидсу (The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS)),
- Четири питања из неуропатског бола (Douleur neuropathique 4 questions (DN4)) енглеске верзије аутора.

Превод Скале детекције неуропатског бола (rain DETECT (PD-Q)) преузет је у постојећој верзији чији је превод организовао и подржао Pfizer.

У циљу праћења ефеката терапије неуропатског бола или компоненте неуропатског бола за потребе овог истраживања валидиране су и адаптиране за српски језик скале:

- Скала неуропатског бола (Neuropathic pain scale (NPS)),
- Скала описа симптома неуропатског бола (Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI)),
- Скала описа депресије (Back Depression Inventory(BDI)),
- Скала задовољства лечењем (Patient treatment satisfaction scale (PTSS)).

Циљ валидација у овом истраживању је не само превод скала на српски језик, већ и

очување изворног смисла у преводу у свим нијансама значења, узимајући све специфичности српског језика на који су се преводиле скале (19,20).

Истовремено са валидацијом је вршена и културолошка адаптација.

4.7.1.1. Оцена добијених превода скала

Валидација је обављена на групи од 60 пацијената у двоструко слепој студији: сви пацијенти су имали дијагнозу хроничног бола, али ни пацијент нити лекар који је валидацију скала вршио, нису знали да ли пацијент има неуропатски бол или неки други облик хроничног бола.

Сваки пацијент је попуњавао свих шест превода скала самостално, а делове који су се односили на тестирање сензибилитета лекар.

Затим је извршена статистичка анализа података.

4.8. Статистичка обрада резултата

Сви прикупљени подаци су дати као средња вредност и вредност стандардне девијације, а такође су у табелама навођене и максималне, минималне вредности, испитиваних параметара.

За ниво статистичке значајности узимано је $p < 0,05$, а високе статистичке значајности $p < 0,001$.

4.8.1. Статистичка анализа валидације скала

За скале које тестирају биномно обележје посматрања (постоји или не постоји

неуропатски бол)- LANSS, DN4, pain DETECT валидације је учињена у односу на вредност VAS скале и коришћени су :

Area Under Curve (AUROC)(21,22),

Сензитивност и Специфичност (23,24),

Позитивна предиктивна вредност (25,26),

Негативна предиктивна вредност (25,26),

Youden's index (27,28),

Likelihood Ratio (28),

Diagnostic odds ratio (29,30).

Валидација скала **NPS, NPSI, BDI, PTSS** обављена је Кронбах алфа тестом у односу на VAS скалу и међусобне вредности скала(31).

4.8.2. Статистичка анализа неуропатског бола и ефекта лечења на бол, позитивне неуролошке симптоме, промене у расположењу и задовољство лечењем

Тестирање нормалности расподеле података обављено је Колмогоров-Смирнов тестом и Шапиро –Вилковим тестом.

У свим случајевима, када расподела података није била нормална, значајност разлике је испитивана Фридмановом АНОВОМ.

Поређење резултата у паровима (подаци из група формираних на основу примене различитих локалних анестетика) вршено је Ман-Витнијевим тестом.

За поређење значајности разлика у фреквенцама резултата пре/после терапије/ један месец по завршетку лечења, коришћен је Мек Немар-ов тест.

За тестирање значајности разлика у промени квалитета бола (губитак компоненте неуропатског бола према резултатима скала за његову идентификацију) коришћен је Мек Немаров тест.

Бележени су позитивни неуролошки симптоми у адекватним питањима скала нумеричким вредностима у распону од 0 до 10. Вредности су посматране у целој групи (N=108)- пре лечења/после лечења/ један месец након престанка лечења, и разлике тестиране Фридмановим тестом, јер је тест нормалности расподеле показао да нормалне расподеле нема.

Затим су исти подаци посматрани по групама (N= 36), формираним према различитим локалним анестетикима примењеним у лечењу. Значајност разлике између ових група тестирана је Вилкоксоним тестом рангова.

За поређење значајности разлика у вредностима BDI и PTSS скала- коришћен је Вилкоксон тест рангова, а разлика између група формираних на основу примене различитих локалних анестетика коришћен је Краскал-Волисов тест.

Поређење значајности разлика у позитивним неуролошким симптомима пре/после лечења/ и месец дана по завршетку терапије тестирано је Фридмановом АНОВОМ и Вилкоксоним тестом рангова.

Прикупљени подаци су обрађени у SPSS програму за Windows.

4.8.3. Одређивање статистичке значајности разлике у резултатима лечења неуропатског бола према примењеном локалном анестетику

У односу на врсту локалног анестетика (анестетик дугог дејства 0,25% левобупивакаин-хлорид, анестетик средње дугог дејства 1% лидокаин-хлорид и анестетик кратког дејства- 1% прокаин-хлорид) којим је пацијент лечен током целог истраживања (избор анестетика је био случајан) формиране су три групе пацијената.

Разлика у ефикасности лечења различитим локалним анестетикима у групама, посматрана је на два начина.

Први начин: на основу броја блокада које су примењиване ради обезбољавања (нормалност података тестирана Краскал-Волисовим тестом; парови су поређени Ман-Витнијевим тестом).

Други начин. Поређена је по групама значајност разлике у вредностима интензитета испитиваног бола пре/после лечења/ месец дана након терапије. Интензитет бола је мерен скалама: VAS, LANSS, DN4, painDETECT, NPS, NPSI. Нормалност расподеле добијених података је тестирана Колмогоров-Смирнов тестом и Шапиро-Вилковим тестом. Затим је учињена Фридманова АНОВА, за одређивање опште значајности вредности свих скала по групама на основу примењених анестетика.

Такође, поређење ефикасности терапије различитим локалним анестетикима је урађено на још један начин:

- од сваке вредности скале пре терапије је одузета вредност исте скале после завршетка лечења
- од сваке вредности скале пре терапије је одузета вредност исте скале после једног месеца од завршетка лечења
- затим добијене разлике су поређене по групама према примењеном локалном анестетику(примењен је Мек Немаров тест).

Бележене су све компликације, нежељени ефекти, нусефекти, број корекција правца игле током извођења процедура.

4.9. Етички аспект истраживања

Етички Комитет Војномедицинске Академије у Београду, дозволио је спровођење овог истраживања на својој седници 30. новембра 2015.године.

Сваком пацијенту је пре започињања истраживања био објашњен циљ и сврха истраживања, начин његовог извођења.

Учешће пацијената је било добровољно и непрофитабилно, и сваки пацијент је могао у било ком тренутку и без додатног објашњења да одустане од учешћа у истраживању.

Осигурана је тајност и заштита података.

Сваки пацијент је потписивао писани информисани пристанак. Формулар пристанка је одобрио Етички Комитет ВМА на истој седници.

5. РЕЗУЛТАТИ

5.1. Статистичка валидација и културолошка адаптација скала

Ради статистичке валидације и културолошке адаптације скала 60 болесника са сигурним хроничним болом различите етиологије (тригеминална неуралгија, периферне неуропатије различите етиологије(дијабетичне, посттрауматске, после хемотерапије, после херпес зостер инфекције, после хируршке интервенције), компресивне радикулопатије) је попунило усаглашени превод на српски језик скала LANSS, DN4, NPS, NPSI, BDI, PTSS делом самостално, а делом уз помоћ лекара у делу где се обавља преглед.

5.1.1. Скале за идентификацију неуропатског бола LANSS, DN4, pain DETECT

Скале LANSS, DN4, pain DETECT идентификују неуропатски бол, анализирају и симптоме који прате неуропатски бол, а скала pain DETECT квантификује бол и најважније карактеристике неуропатског бола.

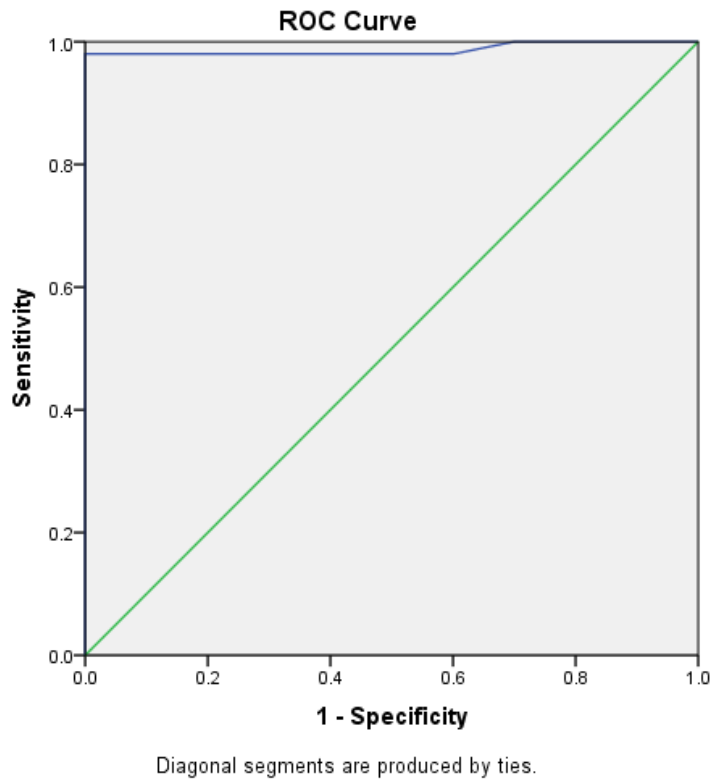
5.1.1.1. Скала оцене неуропатских симптома и знакова Универзитета у Лидсу - *The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs LANSS*

Валидација ЛАНСС скале је спроведена на 60 пацијената. Сви пацијенти су могли да прочитају и разумеју упитник. У просеку попуњавање упитника је захтевало 8,3минута (опсег попуњавања ове скале међу испитаницима је био 5,4-12,1минута). Нико од пацијената није замолио за помоћ при попуњавању скале, сва питања скале била су попуњена.

Табела1. Вредности LANSS скале у валидацији и културолошкој адаптацији

Вредности LANSS скале	Фреквенција
≥ 12 постоји сигуран неуропатски бол	
< 12 не постоји сигуран неуропатски бол	
ДА	50
НЕ	10
Укупно	60

Применом LANSS упитника преведеног на српски језик од 60 пацијената са хроничним болом 50 је имало неуропатски бол, 10 пацијената имало је бол чији је механизам настанка другачији на основу резултата LANSS скале.



Графикон 1. ROC крива специфичности и сензитивности при различитим вредностима LANSS скале и површина испод криве (Area Under the Curve) (AUROC) крива на графикону специфичност/сензитивност за LANSS скалу

Резултати валидације LANSS у односу на резултате за VAS скалу

AUROC= 0,987±0,014; CI 95% = 0,96-1,0 за p<0,001

Сензитивност 98%; Специфичност 100%;

Younden's index: 0,98;

Позитивна предиктивна вредност: 98%

Негативна предиктивна вредност: 100%

LR+ =0,980

LR- = 0,20

DOR= 49,0

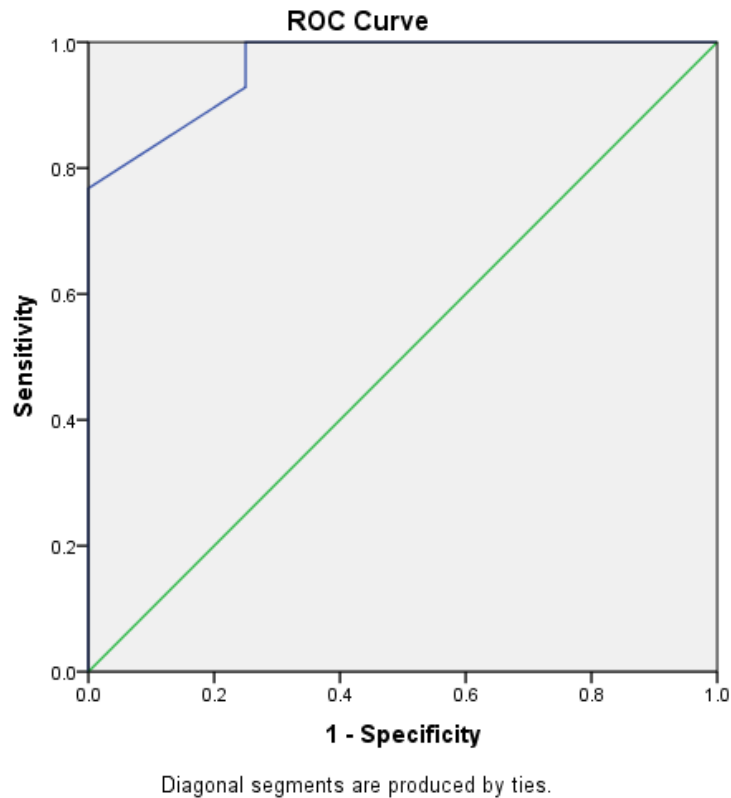
5.1.1.2. Четири питања из неуропатског бола (*Douleur neuropathique 4 questions-DN4 скала*)

Валидација DN4 скале за оцену неуропатског порекла бола је учињена на групи од 60 пацијената. Сви пацијенти су прочитали и разумели скалу. Просечно је било потребно 5,6 минута за попуњавање DN4 скале (опсег времена попуњавања ове скале међу испитаницима је био 4,5-10,2минута). Нико од пацијената није замолио за помоћ при попуњавању скале, сва питања скале била су попуњена.

Табела 2. Вредности скале DN4 у валидацији и културолошкој адаптацији превода ове скале

Вредност DN4 скале	Фреквенција
≥4 постоји сигуран неуропатски бол	
<4 не постоји сигуран неуропатски бол	
ДА	56
НЕ	4
Укупно	60

У групи од 60 пацијената, вредности скале DN4 код 56 пацијента утврђују постојање неуропатског бола, док 4 пацијента има бол другог порекла.



Графикон 2. ROC крива специфичности и сензитивности при различитим вредностима DN4 скале и површина испод криве (Area Under the Curve) AUROC крива на дијаграму специфичност/сензитивност за DN4 скалу.

Резултати валидације DN4 скале у односу на резултате VAS скале

AUROC= 0,962±0,038; CI 95% = 0,888-1,0 за p<0,002;

Сензитивност: 76,8%; Специфичност: 100%;

Younden's index: 0,768;

Позитивна предиктивна вредност: 76,8%;

Негативна предиктивна вредност: 100%;

LR+ = 0,768

LR- = 0,232

DOR= 3,31

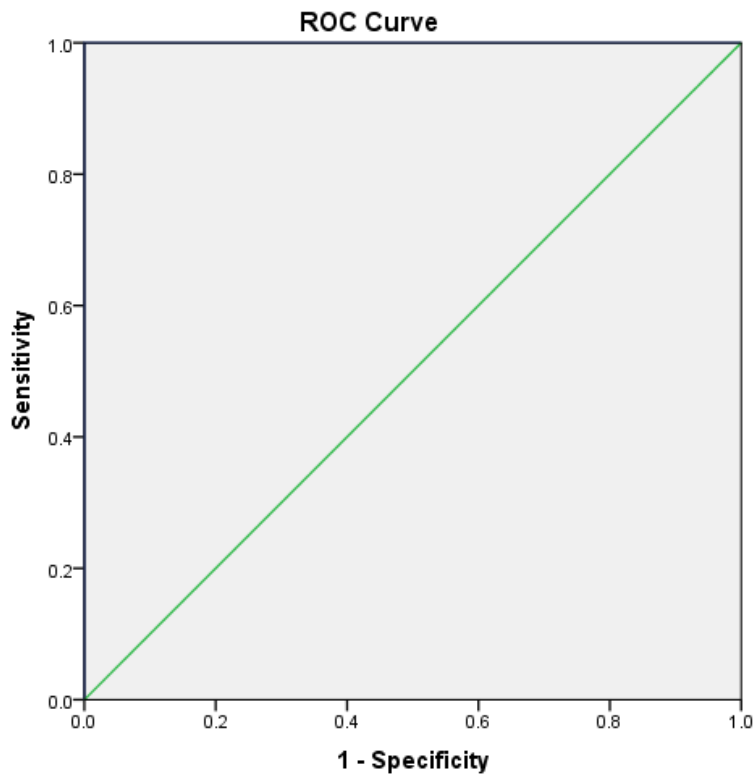
5.1.1.3. Скала детекције неуропатског бола- pain DETECT (PD-Q)

Валидација pain DETECT (PD-Q) скале за оцену неуропатског порекла бола и квантификацију компоненти бола је учињена на групи од 60 пацијената: сви су прочитали и разумели скалу. Скала је попуњена за просечно 10,6 минута (опсег времена попуњавања ове скале био је 6,5-18,2минута). Нико од пацијената није замолио за помоћ при попуњавању скале, сва питања скале су попуњена.

Табела 3. Вредности скале pain DETECT (PD-Q) у валидацији и културолошкој адаптацији превода ове скале

Вредност painDETECT скале ≥19 постоји сигуран неуропатски бол <19 не постоји сигуран неуропатски бол	Фреквенција
ДА	34
НЕ	26
Укупно	60

Од 60 пацијената са хроничним болом пременом српског превода pain DETECT (PD-Q) скале код 34 је утврђен неуропатски бол, док је 26 имало бол другог порекла.



Графикон 3. ROC крива сензитивност/специфичност и површина испод криве (Area Under the Curve) AUROC крива на графикону специфичност/сензитивност за rain DETECT скалу.

Резултати валидације rain DETECT скале у односу на резултате VAS скале

AUROC= 100±0,0; CI 95% = 1,00 за p<0,001;

Сензитивност: 100%; Специфичност: 100%;

Youden's index: 1,00;

Позитивна предиктивна вредност: 100%;

Негативна предиктивна вредност: 100%;

LR+ = 1,0

LR- = 1,0

DOR= ∞

5.1.2. Скале за мерење јачине и одређивање квалитета и компоненти бола, пратећих стања и задовољства лечењем NPS, NPSI, BDI, PTSS

Учињен је Кронбахов тест за NPS, NPSI скале у односу на VAS, DN4, LANSS, BDI, pain DETECT, PTSS скалу:

Валидација NPS скале у односу на вредности VAS скале:

Коефицијент корелације $r=0,568$;

95% CI=0,403 ; вредност теста= 0,7; $p<0,001$;

99% CI= 0,357; вредност теста=0,733 ; $p<0,001$

Валидација NPS скале у односу на вредности NPSI скале:

Коефицијент корелације $r=0,510$;

95% CI=0,336 ; вредност теста = 0,655 ; $p<0,001$;

99% CI= 0,268 ;0,698 ; $p<0,001$

Валидација NPS скале у односу на вредности DN4 скале:

Коефицијент корелације $r=0,436$;

95% CI=0,260 ;0,584; $p<0,001$;

99% CI=0,216 ;0,634 ; $p<0,001$

Валидација NPS скале у односу на вредности LANSS скале:

Коефицијент корелације $r=0,291$;

95% CI=0,076 ;0,465 ; $p<0,02$;

99% CI=0,034 ;0,541; $p<0,002$;

Валидација NPS скале у односу на вредности BDI скале:

Коефицијент корелације $r=0,332$;

95% CI=0,13 ;0,492 ; $p<0,001$;

99% CI=0,052 ;0,560 ; $p<0,001$;

Валидација NPS скале у односу на вредности rain DETECT скале:

Коефицијент корелације $r=0,406$;

95% CI= $0,249; 0,537$; $p<0,001$;

99% CI= $0,203; 0,567$; $p<0,001$

Валидација NPS скале у односу на вредности PTSS скале:

Коефицијент корелације $r= 0,025$;

95% CI= $-0,146 ; 0,117$; $p=0,799$;

99% CI= $-0,202 ; 0,173$; $p=0,799$;

Валидација NPSI скале у односу на вредности VAS скале:

Коефицијент корелације $r=0,427$;

95% CI= $0,274 ; 0,56$; $p<0,001$;

99% CI= $0,216 ; 0,612$; $p<0,001$;

Валидација NPSI скале у односу на вредности LANSS скале:

Коефицијент корелације $r=0,251$;

95% CI= $0,051; 0,428$; $p=0,009$;

99% CI= $0,006 ; 0,518$; $p=0,009$;

Валидација NPSI скале у односу на вредности DN4 скале:

Коефицијент корелације $r= 0,319$;

95% CI= $0,144; 0,481$; $p<0,001$;

99% CI= $0,125 ; 0,526$; $p<0,001$

Валидација NPSI скале у односу на вредности BDI скале:

Коефицијент корелације $r= 0,49$;

95% CI= $0,353; 0,601$; $p<0,001$;

99% CI= $0,310 ; 0,631$; $p<0,001$;

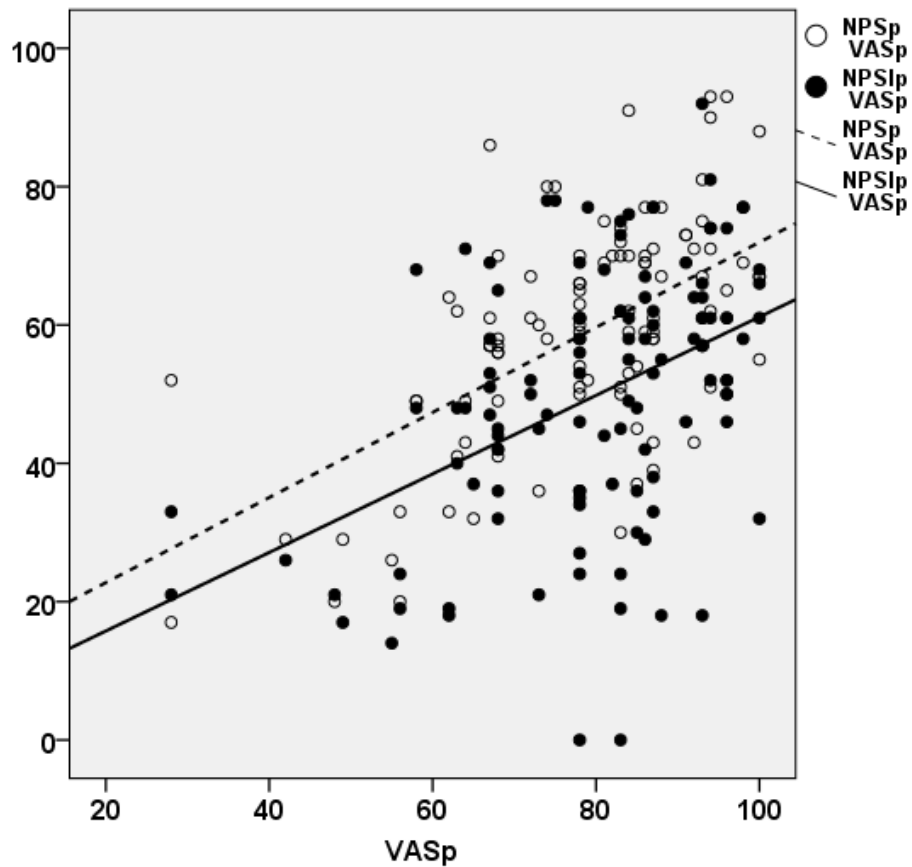
Валидација NPSI скале у односу на вредности rain DETECT скале:

Коефицијент корелације $r=0,504$;

95% CI=0,364 ;0,632 ; p<0,001;

99% CI=0,203 ;0,567 ; p<0,001;

Графикон 4. Графички приказ валидације скала NPS и NPSI у односу на VAS.



Унутрашња усаглашеност NPS и NPSI у односу на VAS, преко Кронбах теста: 0,740!

Појединачни допринос сваког теста у вредности Кронбаховог коефицијента 0,74:

Формуле које су коришћене:

Youden indeks=(Сензитивност + Специфичност – 1)

LR+ = сензитивност/(1 – специфичност)

LR- = (1-сензитивност)/специфичност

DOR = LR+/LR-

5.2. Статистичка анализа неуропатског бола и ефекта лечења на бол, позитивне неуролошке симптоме, промене у расположењу и задовољство лечењем

5.2.1. Демографске карактеристике пацијената у истраживању.

Табела 4. Дистрибуција пацијената (N= 108, >18.година) према полу

	Фреквенција	Процент	Процентуално сви случајеви	Кумулативни проценат
М	44	40.7	40.7	40.7
Ж	64	59.3	59.3	100.0
Укупно	108	100.0	100.0	

М- мушки пол пацијената; Ж- женски пол пацијената.

Нема статистички значајне разлике између полова у истраживању ($p < 0,001$).

Табела 5. Дистрибуција пацијената према периферној неуропатији у оквиру које се развио сигурни, хронични, периферни, локализовани, неуропатски бол

Дијагноза	Фреквенција	Процент	Процентуално сви случајеви	Кумулативни проценат
DN	54	50	50	50
R	54	50	50	100.0
Укупно	108	100.0	100.0	

DN- дијабетична неуропатија; R- радикулопатија са неуропатском компонентом бола.

Табела 6. Дистрибуција пацијената према дијагнози у оквиру које се развила неуропатија са хроничним, периферним, локализованим неуропатским болом

	Фреквенција	Процент	Процентуално сви случајеви	Кумулативни проценат
DM1	12	11.1	11.1	11.1
DM2	42	38.9	38.9	50
R	54	50	50	100.0
Укупно	108	100.0	100.0	

DM1- дијабетес тип један; DM2- дијабетес тип два; R- радикулопатија;

Табела 7. Пацијенти са хипертензијом у истраживању

Варијабла хипертензија	Фреквенција	процент	Процентуално сви случајеви	Кумулативни проценат
да	104	96.2	96.2	96.2
не	4	3.8	3.8	100.0
Укупно	108	100.0	100.0	

У истраживању је 104 пацијента (96,2%) имало хипертензију и свега 4 испитаника (3,8%) није имало овај коморбидитет.

Табела 8. Дистрибуција пацијената према томе да ли су пушачи

Варијабла пушач	Фреквенција	процент	Процентуално сви случајеви	Кумулативни проценат
да	90	84.9	84.9	84.9
не	18	15.1	15.1	100.0
укупно	108	100.0	100.0	

У овом истраживању о хроничном сигурном неуропатском болу 84,9% или 90 испитаника су били пушачи и свега 18(15,1%) нису имали ову штетну навику.

Табела 9. Просечне вредности гликемије и HbA1C пре терапије (GLCp, HbA1Cp), после лечења (GLCpp, HbA1Cpp), и месец дана након завршетка лечења (GLCm, HbA1Cm).

	GLC p	GLC pp	GLC 1m	HbA1Cp	HbA1Cpp	HbA1Cm
N	53	53	53	53	53	53
Mean	8.23	8.43	8.49	8.53	8.85	8.51
SD	2.771	2.461	2.224	2.478	2.872	2.090
Median	7.00	7.00	8.00	8.00	8.00	8.00
Min	6	7	6	6	7	7
Max	20	16	17	16	18	15

Mean- просечна вредност у истраживању; SD- стандардна девијација; Median – медиана; Min- најнижа вредности; Max- максимална вредност у истраживању.

Гликемија је мерена четири пута дневно и затим је добијана просечна вредност концентрације глукозе у крви, вредности гликозилираног хемоглобина у крви су одређиване два пута дневно и затим одређиван просек вредности.

5.2.2. Претходна терапија бола: врсте, нежељени ефекти

Табела 10. Претходна терапија бола која није дала резултат (VAS>30mm)

	Фреквенција	Процент	Процентуално сви случајеви	Кумулативни процент
Karb	4	3.7	3.7	3.7
Lyr	10	9.3	9.3	13.0
Lyr,Flun	2	1.9	1.9	14.8
Lyr,Neu,Mov,Amy	2	1.9	1.9	16.7
Lyr,Par	1	.9	.9	17.6
Neu	34	31.5	31.5	49.1
Neu,Lyr	36	33.3	33.3	82.4
Neu,Lyr,Karb	4	3.7	3.7	86.1
Neu,Lyr,Par	1	.9	.9	87.0
Neu,Nim,Dikl, Mov	2	1.9	1.9	88.9
Neu,Nim,Karb	2	1.9	1.9	90.7
Neu,Par	8	7.4	7.4	98.1
Neu,Valah	2	1.9	1.9	100.0
УКУПНО	108	100.0	100.0	

Karb- Karbapin; Lyr- Lyrica ; Lyr,Flun- Lyrica, Flunisan ; Lyr, Neu, Mov, Amy- Lyrica, Neurontin, Amyzol, Nimulid; Lyr, Par- Lyrica, Paracetamol; Neu- Neurontin; Neu, Lyr- Neurontin, Lyrica; Neu, Lyr, Karb- Neurontin, Lyrica, Karbapin; Neu, Lyr, Par- Neurontin, Lyrica, Paracetamol; Neu, Nim, Dikl, Mov- Neurontin, Nimulid, Diklofen, Movalis; Neu, Nim, Karb-Neurontin, Nimulid, Karbapin ; Neu, Par- Neurontin, Paracetamol; Neu, Valah- Neurontin, Valahibin;

Табела 11. Нежељени ефекти забележени приликом претходне медикаментне терапије хроничног бола, који су били разлог обустављања терапије у групи која је испитивана у истраживању.

	Фреквенција	Процент	Процентуално сви случајеви	Кумулативни процент
Amyzol-хепатогр, Луг-поспаност,Карб-хипертензија	2	1.9	1.9	1.9
бол у желуцу, гастро тегобе	2	1.9	1.9	3.7
друге ретке тегобе	4	3.7	3.7	7.4
Карб-алергија кожне манифест	2	1.9	1.9	9.3
Карб- повећ. ензима јетре, ошамућеност	1	.9	.9	10.2
Карб- повраћање, мучнина стално, Neu-ошамућеност	1	.9	.9	11.1
Карб-мучнина и нагон на повраћ	2	1.9	1.9	13.0
Карб-осећај омамљености, ошамућености, опијености	2	1.9	1.9	14.8
Карб-повећ. Ензима јетре, ошамућеност	1	.9	.9	15.7
Карб-повраћање, мучнина стално, Neu-ошамућеност	1	.9	.9	16.7
Карб-ошамућ,губитак равнотеже и концентрације	2	1.9	1.9	18.5
Без нежељених ефеката	76	70.4	70.4	88.9
Neu-повраћ. и бол у желуцу	2	1.9	1.9	90.7
Neu-вртоглавица,Луг-поспаност	2	1.9	1.9	92.6
Neu-вртоглавица	2	1.9	1.9	94.4
Neu-вртоглавица, поспаност, ошамућеност	2	1.9	1.9	96.3
Neu- повраћање, мучнина	2	1.9	1.9	98.1
Neu-поспаност, успореност и узнемиреност	2	1.9	1.9	100.0
Укупно	108	100.0	100.0	

Лек који је изазвао нежељена дејства: Карб- Karbapin; Neu- Neurontin; Lyr-Lyrica, Amyz- Amyzol.

5.2.3 Демографске карактеристике пацијената у групама формираним према локалном анестетику, који је у терапији бола примењиван у свакодневним серијама перинеуралних инфилтрација, под контролом ултразвука.

Табела 12. Број пацијената у групама према анестетику којим су лечени.

	Фреквенција	Процент	Процентуално сви случајеви	Кумулативни проценат
X1	36	33.3	33.3	33.3
Y1	36	33.3	33.3	66.7
Z1	36	33.3	33.3	100.0
Укупно	108	100.0	100.0	

X1- 5% раствор прокаин-хлорида; Y1- 1% раствор лидокаин-хлорида; Z1- 0,25% раствор левобупивакаин-хлорида.

Табела 13. Дистрибуција пацијената према полу у групама, формираним према примењеним локалним анестетикима (X1, Y1, Z1). $p < 0,001$

Анестетик	Фреквенција	Процент	Процентуално сви случајеви	Кумулативни проценат
X1	М	12	33.3	33.3
	Ж	24	66.7	100.0
	Укупно	36	100.0	100.0
Y1	М	16	44.4	44.4
	Ж	20	55.6	100.0
	Укупно	36	100.0	100.0
Z1	М	16	44.4	44.4
	Ж	20	55.6	100.0
	Укупно	36	100.0	100.0

Табела 14. Дистрибуција пацијената у групама (формираним према локалном анестетику) и периферној неуропатији у оквиру које се развио резистентни хронични, периферни, локализовани, дефинитивни неуропатски бол. $p < 0,001$

Анестетик	Фреквенција	Процент	Процентуално сви случајеви	Кумулативни процент
X1	DN	16	44.4	44.4
	R	20	55.6	100.0
	Укупно	36	100.0	100.0
Y1	DN	18	50	50
	R	18	50	100.0
	Укупно	36	100.0	100.0
Z1	DN	20	55.6	55.6
	R	16	44.4	100.0
	Укупно	36	100.0	100.0

DN- дијабетична неуропатија; R- радикулопатија.

Табела 15. Дистрибуција пацијената у оквиру група (према примењеном анестетику) према дијагнози у оквиру које се развила неуропатија са хроничним, периферним, локализованим неуропатским болом

Анестетик	Фреквенција	Процент	Процентуално сви случајеви	Кумулативни процент
X1	DM2	2	5.5	5.5
	DM1	14	38.9	44.4
	R	20	55.6	100.0
	Укупно	36	100.0	100.0
Y1	DM1	4	11.1	11.1
	DM2	14	38.9	50
	R	18	50	100.0
	Укупно	36	100.0	100.0
Z1	DM2	6	16.7	16.7
	DM1	14	38.9	55.6
	R	16	44.4	100.0
	Укупно	36	100.0	100.0

DM1- дијабетес тип 1; DM2- дијабетес тип 2; R- радикулопатија са неуропатским болом.

5.2.4. Претходна терапија бола код пацијената у различитим групама у истраживању

Табела 16. Претходна терапија хроничног бола, која није дала резултат (VAS>30mm) у групама пацијената, формираним према локалном анестетику у терапији

Анестетик / лек	Фреквенција	Процент	Процентуално сви случајеви	Кумулативни процент
Karb	2	5.6	5.6	5.6
Lyr,Flun	2	5.6	5.6	11.1
Lyr,Neu,Mov,Amy	2	5.6	5.6	16.7
Neu	11	30.6	30.6	47.2
Neu,Lyr	10	27.8	27.8	75.0
X1 Neu,Lyr,Par	1	2.8	2.8	77.8
Neu,Nim,Dikl,Mov	2	5.6	5.6	83.3
Neu,Nim,Karb	2	5.6	5.6	88.9
Neu,Par	3	8.3	8.3	97.2
Neu,Valah	1	2.8	2.8	100.0
Укупно	36	100.0	100.0	
Lyr	2	5.6	5.6	5.6
Neu	13	36.1	36.1	41.7
Neu,Lyr	18	50.0	50.0	91.7
Neu,Lyr,Karb	2	5.6	5.6	97.2
Neu,Par	1	2.8	2.8	100.0
Укупно	36	100.0	100.0	
Karb	2	5.6	5.6	5.6
Lyr	8	22.2	22.2	27.8
Lyr,Par	1	2.8	2.8	30.6
Neu	10	27.8	27.8	58.3
Z1 Neu,Lyr	8	22.2	22.2	80.6
Neu,Lyr,Karb	2	5.6	5.6	86.1
Neu,Par	4	11.1	11.1	97.2
Neu,Valah	1	2.8	2.8	100.0
Укупно	36	100.0	100.0	

Karb- Karbapin; Lyr- Lyrica ; Lyr,Flun- Lyrica, Flunisan ; Lyr, Neu, Mov, Amy- Lyrica,

Neurontin, Amyzol, Nimulid; Lyr, Par- Lyrica, Paracetamol; Neu- Neurontin; Neu, Lyr- Neurontin, Lyrica; Neur, Lyr, Karb- Neurontin, Lyrica, Karbapin; Neu, Lyr, Par- Neurontin, Lyrica, Paracetamol; Neu, Nim, Dikl, Mov- Neurontin, Nimulid, Diklofen, Movalis; Neu, Nim, Karb-Neurontin, Nimulid, Karbapin ; Neu, Par- Neurontin, Paracetamol; Neu, Valah- Neurontin, Valahibin;

Табела17. Нежељени ефекти због којих је обустављена медикаментна терапија у групама пацијената формираним према примењеном анестетику

Анестетик//лек	Фреквенција	Процент	Процентуално сви случајеви	Кумулативни процент
Амузол-хепатогр, Лур-поспаност,Карб-хипертензија	2	5.6	5.6	5.6
Бол у желуцу, гастро тегобе	3	8.3	8.3	13.9
друге ретке тегобе	2	5.6	5.6	19.4
Карб-алергија кожне манифест	2	5.6	5.6	25.0
Карб- повећ. ензима јетре, ошамућеност	1	2.8	2.8	27.8
Карб- повраћање,мучнина стално, Неу-ошамућеност	2	5.6	5.6	33.3
X1 Карб-мучн. и нагон на повраћ.	16	44.4	44.4	77.8
Карб-осећај омамљености, ошамућености,опијености	2	5.6	5.6	83.3
Карб-повећ.ензима јетре, ошамућеност	1	2.8	2.8	86.1
Карб-повраћање,мучнина стално, Неу-ошамућеност	2	5.6	5.6	91.7
Карб-ошамућ,губитак равнот. и концентрације	1	2.8	2.8	94.4
Без тегоба	2	5.6	5.6	100.0
Неу-повраћ. и бол у желуцу	36	100.0	100.0	

Табела 17. Нежељени ефекти због којих је обустављена медикаментна терапија у групама пацијената формираним према примењеном анестетику

Анестетик//лек	Фреквенција	Процент	Процентуално сви случајеви	Кумулативни процент
Neu-вртогавица, Луг-поспаност	2	5.6	5.6	5.6
Neu-вртоглавица	1	2.8	2.8	8.3
Neu-вртоглавица, поспаност, ошамућеност	1	2.8	2.8	11.1
Neu- повраћање, мучнина	1	2.8	2.8	13.9
Y1 Neu-поспаност, успореност и узнемиреност	1	2.8	2.8	16.7
Укупно	28	77.8	77.8	94.4
Amuzol-хепатогр, Луг-поспаност, Карб-хипертензија	1	2.8	2.8	97.2
Бол у желуцу, гастро тегобе	1	2.8	2.8	100.0
друге ретке тегобе	36	100.0	100.0	
Карб-алергија кожне манифестације	2	5.6	5.6	5.6
Z1 Карб- повећ. ензима јетре, ошамућеност	32	88.9	88.9	94.4
Карб- повраћање, мучнина стално, Neu-ошамућеност	2	5.6	5.6	100.0
Карб-мучнина и нагон на повраћ	36	100.0	100.0	

Лек који је изазвао нежељена дејства: Карб- Karbapin; Neu- Neurontin; Lyr-Lyrica.

Табела 18.Континуиране варијабле у групама, формираним према примењеном анестетику у лечењу.

Анестетик	Узраст	ХБ	DMt	Блокаде	VASp	VASpp	VASm	
X1	пацијенти	36	36	16	36	36	36	
	Mean	61.67	3.46	16.62	9.86	80.03	30.36	27.03
	SD	15.72	2.41	22.46	.543	12.37	9.23	7.47
	Median	66.50	3.00	9.00	10.00	82.50	30.00	28.00
	Minimum	27	.5	2.0	7	49	15	15
	Maximum	87	10.0	71.0	10	100	56	44
Y1	Пацијенти	36	36	22	36	36	36	
	Mean	64.78	3.8	10.41	7.19	76.56	28.31	27.81
	SD	14.04	1.81	5.42	2.27	13.23	7.68	6.29
	Median	67.00	4.00	9.750	7.00	78.00	28.00	30.00
	Minimum	36	.5	2.0	3	48	14	15
	Maximum	87	6.0	18.0	10	100	56	40
Z1	Пацијенти	36	36	15	36	36	36	
	Mean	64.08	2.56	5.233	4.33	80.17	21.06	19.14
	SD	10.95	1.438	3.99	.632	17.56	7.35	7.69
	Median	64.00	2.00	3.00	4.00	84.50	23.00	20.00
	Minimum	44	.5	.5	3	28	5	0
	Maximum	80	6.0	12.0	6	100	45	48

Табела 18. Континуиране варијабле у групама, формираним према примењеном анестетику у лечењу.

Анестетик	Узраст	ХБ	DMt	Блокаде	VASp	VASpp	VASm
Пацијенти	108	108	53	108	108	108	108
УКУПНО	Mean	63.51	3.271	10.82	7.13	78.92	24.66
	SD	13.65	1.982	13.46	2.66	14.52	8.13
	Median	66.00	3.000	8.000	7.00	83.00	23.50
	Minimum	27	.5	.5	3	28	5
	Maximum	87	10.0	71.0	10	100	56

(Узраст – старост пацијента; пацијенти- број пацијената у групи ХБ- дужина трајања бола; Блокаде-број блокада примењених за лечење бола локалним анестетиком; DMt- време од када је постављена дијагноза дијабетеса; VASp- вредност VASкале пре лечења; VASpp- вредност VAS скале после лечења; VASm- вредност VAS скале један месец након завршетка терапије. Mean- просечна вредност; SD – стандардна девијација; Median- медиана; Minimum- најнижа вредност у истраживању; Maximum- највећа забележена вредност.)

Табела 19. Тест нормалности расподеле података у оквиру група

Анестетик	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk			
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.	
Старост	X1	.164	36	.015	.936	36	.038
	Y1	.201	36	.001	.922	36	.015
	Z1	.126	36	.164	.935	36	.035
Трајање бола	X1	.172	36	.009	.888	36	.002
	Y1	.156	36	.027	.890	36	.002
	Z1	.178	36	.005	.911	36	.007
Трајање DM	X1	.314	16	.000	.652	16	.000
	Y1	.201	22	.021	.908	22	.043
	Z1	.355	15	.000	.713	15	.000

Табела 19. Тест нормалности расподеле података у оквиру група

Анестетик		Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
		Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
VAS пре	X1	.129	36	.135	.957	36	.168
	Y1	.127	36	.153	.971	36	.456
	Z1	.203	36	.001	.811	36	.000
VAS после	X1	.124	36	.178	.971	36	.446
	Y1	.274	36	.000	.827	36	.000
	Z1	.132	36	.115	.941	36	.054
VAS после 1 месеца	X1	.123	36	.185	.945	36	.072
	Y1	.192	36	.002	.935	36	.035
	Z1	.169	36	.011	.863	36	.000

a. Lilliefors-ова корекција значаја

Групе формиране према анестетику који је коришћен у терапији, **нису се разликовале** ни према просечној старости пацијената у групи, ни према **дужини трајања** хроничног резистентног периферног неуропатског бола, ни према **интензитету бола** који је измерен VAS скалом на почетку истраживања.

Подаци показују да осим што је неуропатски бол био резистентан, био је у свим групама јак (meanVAS у границама 70-100) и трајао је просечно око три године, пре него што је започето лечење у истраживању.

Ове карактеристике болног синдрома у свакој од поређених група готово су униформне, што је посебно значајно у истраживању.

Већина параметара нема нормалну расподелу, и примењена је непараметарска статистика.

5.3.Ефекти примењеног лечења мерени јачином бола током истраживања

5.3.1. Вредности скала VAS, DN4, LANSS, NPS,NPSI, pain DETECT

Табела 20. Вредности скала VAS и DN4 у целој групи (N=108) пре терапије(p), после терапије (pp) и након једног месеца од завршетка лечења (m)

	VASp	VASpp	VASm	DN4 p	DN4pp	DN4 m
N	108	108	108	108	108	108
Mean	78.92	26.57	24.66	7.29	2.71	2.42
SD	14.52	8.99	8.13	1.71	1.65	1.03
Median	83.00	27.00	23.50	7.00	2.50	2.50
Minimum	28	5	0	3	0	0
Maximum	100	56	48	10	9	5

p- вредности скале пре лечења, pp- вредности скале непосредно по завршетку терапије, m- вредност скале месец дана након завршетка терапије. N – број испитаника у групи; Mean средња вредност; SD- стандардна девијација; Median- медиана; Minimum- најмања забележена вредност; Maximum- највећа забележена вредност.

Табела 21. Вредности скала LANSS и NPS у целој групи (N=108) пре терапије (p), после терапије (pp) и након једног месеца од завршетка лечења (m)

	LANSSp	LANSSpp	LANSSm	NPSp	NPSpp	NPSm
N	108	108	108	108	108	108
Mean	18.35	6.28	6.19	58.99	13.69	12.36
SD	4.02	2.96	2.90	15.72	7.19	6.25
Median	18.00	7.00	8.00	60.00	12.50	11.00
Minimum	10	0	0	17	0	0
Maximum	24	13	13	93	35	28

p- вредности скале пре лечења, pp- вредности скале непосредно по завршетку терапије, m- вредност скале месец дана након завршетка терапије. N – број испитаника у групи; Mean средња вредност; SD- стандардна девијација; Median- меидиана; Minimum- најмања забележена вредност; Maximum- највећа забележена вредност.

Табела 22. Вредности скала NPSI и pain DETECT (PD-Q)у целој групи (N=108) пре терапије (p), после терапије (pp) и након једног месеца од завршетка лечења (m)

	NPSIp	NPSIp	NPSIm	PD-Qpp	PD-Qpp	PD-Qm
N	108	108	108	108	108	108
Mean	49.20	11.69	10.69	23.60	7.41	7.01
SD	19.29	8.46	8.09	6.08	3.61	3.82
Median	50.50	10.00	8.50	24.00	7.00	7.00
Minimum	0	0	0	0	0	0
Maximum	92	39	34	35	18	18

p- вредности скале пре лечења, pp- вредности скале непосредно по завршетку терапије, m- вредност скале месец дана након завршетка терапије. N – број испитаника у групи; Mean средња вредност; SD- стандардна девијација; Median- медиана; Minimum- најмања забележена вредност; Maximum- највећа забележена вредност.

Сви пацијенти и након лечења и након једног месеца од завршетка терапије имали су смањење бола за преко 30%- **лечење је било ефикасно;**

- **одличан** ефекат терапије (>50% смањења бола) испољило је **92,59% пацијената,**
- **добар** ефекат терапије (31-49% бола је смањено) испољило је **7,41% пацијената** из целе групе(подаци за јачину бола мерену VAS скалом).

Нормалност расподеле података је тестирана Kolmogorov-Smirnov-им и Shapiro-Wilk-овим тестом- расподела података није по типу нормалне. Зато је општа значајност одређена Friedman-овим ANOVA тестом.

Табела 23. Општа значајност (тестирана Фридмановим АНОВА тестом) између средње вредности парова пре (p) и после (pp) лечења и месец дана након терапије (m)

Скала	Вредност Chi-Square	SD	p
VAS	166,58	2	p<0,001
DN4	191,25	2	p< 0,001
LANSS	194,60	2	p< 0,001
NPS	172,98	2	p< 0,001
NPSI	158,0	2	p< 0,001
Pain DETECT	173,54	2	p< 0,001

SD-стандардна девијација

Када постоји општа значајност (у датом случају код просечне вредности јачине бола, мереног свим скалама) између јачине болова пре, после и месец дана након лечења, може се применити Wilcoxon-ов тест значајности рангова:

Табела 24. Тестирање значајности разлике у јачини бола пре, после лечења и месец дана након завршетка терапије.

Скала	Z pp-p	p	Z m-p	p	Z m-pp	p
VAS	-9,02	p<0,001	-9,02	p<0,001	-2,60	p=0,009
DN4	-8,91	p<0,001	-9,08	p<0,001	-1,90	p<0,058
LANSS	-9,03	p<0,001	-9,04	p<0,001	-0,615	p=0,538
NPS	-9,02	p<0,001	-9,02	p< 0,001	-2,99	p<0,001
NPSI	-9,00	p<0,001	-8,99	p<0,001	-3,1	p<0,001
pDETECT	-8,98	p<0,001	-8,98	p<0,001	-1,94	p=0,53

Вредности скала VAS, LANSS, DN4, NPS, NPSI, pain DETECT за укупан интензитет бола показују да се бол смањило **статистички високо значајно** ($p<0,001$) након лечења. Тренд смањења интензитета бола се одржавао током првог месеца праћења пацијента.

Није било статистички значајне разлике између вредности интензитета бола након лечења и након једног месеца од терапије када је бол био мерен и анализиран скалама VAS, LANSS, DN4, pain DETECT, али су скале NPS, NPSI регистровале високо значајну промену бола након једног месеца од завршетка лећења ($p<0,001$).

5.4.Ефекти примењеног лечења мерени позитивним неуролошким симптомима током истраживања

Табела 25. Јачина парестезија/дизестезија (питање 11 и 12 на скали NPSI) и дубоког спонтаног бола (питање 2 и 3 на скали NPSI) пре терапије (р) после лечења (рр) и месец дана након лечења (m)

	пар/диз (p11+p12)p	пар/диз (p11+p12) pp	пар/диз (p11+p12)m	Спонтни бол (p2+p3)	Спонтани бол (p2+p3) pp	Спонтани бол (p2+p3) m
N	53	53	53	53	53	53
Mean	9.92	1.32	.98	10.06	2.64	2.08
SD	5.295	1.741	1.658	6.024	2.550	2.093
Median	11.00	.00	.00	10.00	2.00	2.00
Minimum	0	0	0	0	0	0
Maximum	20	6	6	20	8	7

пар/диз – парестезије и дизестезије; p11+p12- питање 11 и 12 ; p2+p3- питање 2 и 3; Mean-средња вредност; SD- стандардна девијација; Minimum- најмања вредност; Maximum- највећа вредност.

Табела 26. Јачина механичке алодиније (питање 6 на скали LANSS и питање 6 на скали NPS) пре терапије (р) после лечења (рр) и месец дана након лечења(m)

	LANSSp6	LANSSp6pp	LANSSp6m	NPSp6	NPS p6 pp	NPS p6 m
N	53	53	53	53	53	53
Mean	4.62	3.49	3.30	4.77	1.51	1.58
SD	1.333	2.317	2.391	3.361	1.463	1.473
Median	5.00	5.00	5.00	5.00	2.00	2.00
Minimum	0	0	0	0	0	0
Maximum	5	5	5	10	5	6

Mean- средња вредност; SD- стандардна девијација; Minimum- најмања вредност; Maximum- највећа вредност.

Табела 27. Јачина изазваног бола (питање 8 и 9 на скали NPSI) пре терапије (р) после лечења (рр) и месец дана након лечења (m)

	NPSI p8	NPSIp8pp	NPSI p8m	NPSIp9	NPSIp9 pp	NPSIp9m
N	53	53	53	53	53	53
Mean	5.45	2.04	1.77	6.11	2.13	1.87
SD	2.978	1.605	1.540	2.853	1.481	1.481
Median	6.00	2.00	2.00	7.00	2.00	2.00
Minimum	0	0	0	0	0	0
Maximum	10	7	5	10	6	5

Mean- средња вредност; SD- стандардна девијација; Minimum- најмања вредност; Maximum- највећа вредност.

Табела 28. Праг осећаја за додир (питање 7 на скали LANSS) пре терапије (р) после лечења (рр) и месец дана након лечења(m)

	LANNS p7p	LANSS p7pp	LANSS p7m
N	53	53	53
Mean	2.89	1.92	2.04
SD	.577	1.452	1.414
Median	3.00	3.00	3.00
Minimum	0	0	0
Maximum	3	3	3

Mean- средња вредност; SD- стандардна девијација; Minimum- најмања вредност; Maximum- највећа вредност.

Табела 29. Испитивање корелације нивоа гликемије, гликозилираног хемоглобина и вредности скала парестезија/дизестезија (питање 11 и 12 у NPSI), дубоког спонаног бола (питање 2 и 3 NPSI) механичке алодиније (питање 6 LANSS и 6 NPS), изазваног бола (питање 8 и 9 NPSI) и поремећаја прага осећаја додира (питање 7 LANSS)

ПРЕ ЛЕЧЕЊА

		GLC p	par/diz (p11+p12)	spont bol (p2+p3)	LANSS p6	NPS p6	NPSI p8+p9	LANNS p7
Spearman's test	Коефиц. Корелације	1.000	.085	.223	.024	.178	.218	-.267
	GLC p	.	.545	.108	.864	.202	.118	.054
	N	54	54	54	54	54	54	54
	Коефиц. Корелације	.085	1.000	.515**	-.089	.110	.120	-.026
	par/diz (p11+p12)	.545	.	.000	.526	.431	.392	.854
	N	54	54	54	54	54	54	54
	Коефиц. Корелације	.223	.515**	1.000	.131	-.071	-.026	-.150
	spont bol (p2+p3)	.108	.000	.	.349	.615	.856	.285
	N	54	54	54	54	54	54	54
	Коефиц. Корелације	.024	-.89	.131	1.000	.297*	.203	-.057
	LANSS P6	.864	.526	.349	.	.031	.145	.687
	N	54	54	54	54	54	54	54
Коефиц. корелације	.178	.110	-.071	.297*	1.000	.413**	-.052	
NPS p6	.202	.431	.615	.031	.	.002	.710	
N	54	54	54	54	54	54	54	

Табела 29. Ипитивање корелације нивоа гликемије, гликозилираног хемоглобина и вредности скала парестезија/дизестезија (питање 11 и 12 у NPSI), дубоког спонаног бола (питање 2 и 3 NPSI) механичке алодиније (питање 6 LANSS и 6 NPS), изазваног бола (питање 8 и 9 NPSI) и поремећаја прага осећаја додира (питање 7 LANSS)

		GLC p	par/diz (p11+p12)	spont bol (p2+p3)	LANSS p6	NPS p6	NPSI p8+p9	LANNS p7	
Spearman's test	NPSI	Коефиц. Корелације	.218	.120	-.026	.203	.413**	1.000	.039
	p8+p9	P	.118	.392	.856	.145	.002	.	.780
		N	54	54	54	54	54	54	54
	LANNS	Коефиц. Корелације	-.267	-.026	-.150	-.057	-.052	.039	1.000
	7p	P	.054	.854	.285	.687	.710	.780	.07
		N	54	54	54	54	54	54	54

** . Корелација је високо значајна за ниво $p < 0.001$.

* . Корелација је начајна за ниво $p < 0.05$.

Нема значајне корелације нивоа гликемије, нивоа гликозилираног хемоглобина и изражености парестезија, дизестезија, спонтаног бола, механичке алодиније, изазваног бола и измењености прага осећаја мерено одекватним скалама и питањима.

Табела 30. Ипитивање корелације нивоа гликемије, гликозилираног хемоглобина и вредности скала парестезија/дизестезија (питање 11 и 12 у NPSI), дубоког спонаног бола (питање 2 и 3 NPSI) механичке алодиније (питање 6 LANSS и 6 NPS), изазваног бола (питање 8 и 9 NPSI) и поремећаја прага осећаја додира (питање 7 LANSS) после лечења

		GLC pp	par/diz pp (p11+p12)	spont bol (p2+p3)pp	LANSSpp 6p	NPS p6 pp	NPSIpp 8p	NPSIpp 9 p	LANSSpp 7p
Spearman's test	Коеф корелац	1.000	.123	.053	.164	.057	.372**	.047	.050
	GLC pp								
	P	.	.380	.708	.240	.687	.006	.737	.722
	N	53	53	53	53	53	53	53	53
	Коеф корелац	.123	1.000	.440**	.030	-.100	-.031	.378**	.177
	par/diz pp (p11+p12)								
	P	.380	.	.001	.832	.477	.824	.005	.204
	N	53	53	53	53	53	53	53	53
	Коеф Корелац	.053	.440**	1.000	.251	.249	.327*	.621**	.244
	spont bol (p2+p3)pp								
	P	.708	.001	.	.070	.073	.017	.000	.079
	N	53	53	53	53	53	53	53	53
	Коеф Корелац	.164	.030	.251	1.000	.314*	.161	.127	.108
	LANSSpp 6p								
	P	.240	.832	.070	.	.022	.251	.367	.440
N	53	53	53	53	53	53	53	53	
Коеф Корелац	.057	-.100	.249	.314*	1.000	.532**	.477**	.132	
NPS pp p6									
P	.687	.477	.073	.022	.	.000	.000	.346	
N	53	53	53	53	53	53	53	53	

Табела 30. Испитивање корелације нивоа гликемије, гликозилираног хемоглобина и вредности скала парестезија/дизестезија(питање 11 и 12 у NPSI), дубоког спонтаног бола (питање 2 и 3 NPSI), механичке алодиније (питање 6 LANSS и 6 NPS), изазваног бола (питање 8 и 9 NPSI) и поремећаја прага осећаја додира (питање 7 LANSS) после лечења

		GLC pp	par/diz pp (p11+p12)	spont bol (p2+p3)pp	LANSSpp 6p	NPS p6 pp	NPSIpp 8p	NPSIpp 9 p	LANSSpp 7p
Spearman's test	Коеф корелације	.372**	-.031	.327*	.161	.532**	1.000	.493**	.001
	NPSIpp 8p								
	P	.006	.824	.017	.251	.000	.	.000	.992
	N	53	53	53	53	53	53	53	53
	Коеф корелације	.047	.378**	.621**	.127	.477**	.493**	1.000	.064
	NPSIpp 9p								
	P	.737	.005	.000	.367	.000	.000	.	.649
	N	53	53	53	53	53	53	53	53
	Коеф корелације	.050	.177	.244	.108	.132	.001	.064	1.000
LANSS pp 7p									
P	.722	.204	.079	.440	.346	.992	.649	.	
N	53	53	53	53	53	53	53	53	

** . Корелација је високо значајна уколико је $p < 0.01$

* . Корелација је значајна уколико је $p < 0.05$.

Само једна је корелација значајна- означена је црвеном бојом: нема корелације нивоа гликемије, гликозилираног хемоглобина и губитка осећаја парестезија, спонтаног бола, изазваног бола и нивоа механичке алодиније након завршеног лечења испитаника.

Табела 31. Испитивање корелације нивоа гликемије, гликозилираног хемоглобина и вредности скала парестезија/дизестезија (питање 11 и 12 у NPSI), дубоког спонтаног бола (питање 2 и3 NPSI), механичке алодиније (питање 6 LANSS и 6 NPS), изазваног бола (питање 8 и 9 NPSI) и поремећаја прага осећаја додира (питање 7 LANSS) 1 месец после завршетка терапије.

		GLC 1	NPSI 11+12	NPSI 2+3	LANSS 6	NPS 6	NPSI 8	NPSI 9	LANSS 7	
Spearman's test	GLC 1m	Коефицијент корелације	1.000	-.107	-.020	.102	.112	.237	-.085	-.104
		P	-.	0.446	0.888	0.466	0.423	0.087	0.543	0.459
		N	53	53	53	53	53	53	53	53
	Парест/ дизест	Коефицијент корелације	-0.107	1.000	0.521**	0.170	0.090	0.062	0.234	0.228
		P	0.446	-.	0.000	0.224	0.520	0.657	0.091	.0100
		N	53	53	53	53	53	53	53	53
	NPSI 2+3	Коефицијент корелације	-0.020	0.521**	1.000	0.103	0.321*	0.219	0.515**	0.312*
		P	0.888	0.000	-.	0.465	0.019	0.115	0.000	0.023
		N	53	53	53	53	53	53	53	53
	LANSS6	Коефицијент Корелације	0.102	0.170	0.103	1.000	0.302*	0.295*	0.213	0.019
		P	.466	.224	.465	.	.028	.032	.125	.891
		N	53	53	53	53	53	53	53	53
	NPS 6	Коефицијент корелације	0.112	0.090	0.321*	0.302*	1.000	0.405**	0.565**	0.069
		P	.423	.520	.019	.028	.	.003	.000	.621
		N	53	53	53	53	53	53	53	53
	NPSI 8	Коефицијент Корелације	0.237	0.062	0.219	0.295*	0.405**	1.000	0.498**	-0.122
		P	0.087	.657	.115	.032	.003	.	.000	.383
		N	53	53	53	53	53	53	53	53

Табела 31. Испитивање корелације нивоа гликемије, гликозилираног хемоглобина и вредности скала парестезија/дизестезија (питање 11 и 12 у NPSI), дубоког спонаног бола (питање 2 и3 NPSI) механичке алодиније (питање 6 LANSS и 6 NPS), изазваног бола (питање 8 и 9 NPSI) и поремећаја прага осећаја додира (питање 7 LANSS) 1 месец после завршетка терапије.

		GLC 1	NPSI	NPSI	LANSS	NPS 6	NPSI	NPSI	LANSS	
			11+12	2+3	6		8	9	7	
Spearman's test	NPSI9	Коефицијент	-.085	.234	.515**	.213	.565**	.498**	1.000	.241
		Корелације								
		P	0.543	0.091	0.000	0.125	0.000	0.000	-.	0.082
	N	53	53	53	53	53	53	53	53	
	LANSS 7	Коефицијент	-.104	.228	.312*	.019	.069	-.122	.241	1.000
		корелације								
P		.459	.100	.023	.891	.621	.383	.082	.	
N	53	53	53	53	53	53	53	53		

** . Корелација је високо значаја за $p < 0,01$; * . Корелација је значајна за $p < 0,05$

Нема значајних корелација посматраних параметара.

Ниво гликемије и гликозилираног хемоглобина ни након месец дана од завршетка лечења не показује значајну корелацију са дубоким спонтаним болом, парестезијама/дизестезијама, механичком алодинијом, изазваним болом, и нивоом прага за осећај додира.

5.5. Ефекти примењеног лечења мерени бројем блокада током истраживања

Број блокада којима је постигнуто обезбољавање ($VAS < 30\text{mm}$) по групама испитаника који су лечени различитим анестетикима је посебно анализиран, као показатељ ефикасности различитих анестетика.

Табела 32. Број блокада које су биле потребне за обезбољавање у различитим групама леченим различитим анестетикима

Анестетик	N	Mean	SD	Median	Minimum	Maximum
X1	36	9.86	.543	10.00	7	10
Y1	36	7.19	2.266	7.00	3	10
Z1	36	4.33	.632	4.00	3	6
Укупно	108	7.13	2.655	7.00	3	10

Mean-просечан број блокада; SD- стандардна девијација; Median- медиана; Minimum- најмањи број блокада; Maximum- највећи број блокада.

Табела 33. Тест нормалности расподеле података у оквиру група

Анестетик	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Старост	X1	.164	36	.936	36	.038
	Y1	.201	36	.922	36	.015
	Z1	.126	36	.935	36	.035
Трајање бола	X1	.172	36	.888	36	.002
	Y1	.156	36	.890	36	.002
	Z1	.178	36	.911	36	.007
Трај DM	X1	.314	16	.652	16	.000
	Y1	.201	22	.908	22	.043
	Z1	.355	15	.713	15	.000
Бр блокада	X1	.518	36	.284	36	.000
	Y1	.170	36	.903	36	.004
	Z1	.395	36	.722	36	.000
VASпре	X1	.129	36	.957	36	.168
	Y1	.127	36	.971	36	.456
	Z1	.203	36	.811	36	.000
VASпосле	X1	.124	36	.971	36	.446
	Y1	.274	36	.827	36	.000
	Z1	.132	36	.941	36	.054
VAS 1 мес	X1	.123	36	.945	36	.072
	Y1	.192	36	.935	36	.035
	Z1	.169	36	.863	36	.000

a. Lilliefors-ова корекција значаја

Краскал-Волис тест (непараметарска ANOVA): Chi-Square= 76,04; SD = 2; p<0,001.

Постоји значајна разлика између просечног броја блокада у различитим групама.

Најмањи број блокада за постизање ефекта обезбољавања (просечно 4-5) био је потребан у групи где је коришћен раствор анестетика Z1.

Табела 34. Статистичка значајност разлике броја блокада примењених за обезбољавање пацијента према примењеном анестетику

Анестетици који се пореде	Mann-Witni тест	Wilcoxon W	Z вредност	P
X1: Y1	165.500	831.500	-5.610	p<0,001
X1: Z1	205.500	871.500	-5.625	p<0,001
Y1: Z1	124.000	666.000	-7.848	p<0,001

Постоји високо значајна разлика у броју блокада којим се постиже обезбољавање код анестетика различите дужине дејства (у свим случајевима поређења p<0,001). Најефикаснији је анестетик Z1, нешто мање је ефикасан анестетик Y1 и највише блокада је било примењено у групи леченој анестетиком X1.

Већина параметара нема нормалну расподелу, и примењена је непараметарска статистика:

Краскал-Волисовим тестом – поређени су параметри између три групе формиране према примењеном анестетику (црвено и болд означене су вредности p<0,001).

Табела 35. Тестирање постојања разлика између група третираних различитим анестетиком у погледу старосне структуре, трајања бола, јачине бола пре започињања лечења, након лечења, и месец дана по завршетку терапије

	СТАРОСТ	Трајање бола	Трајање дијабета	Број блокада	VASпре	VASпосле	VAS 1 м после
Chi-Square	.787	8.434	6.081	76.045	3.745	25.703	27.636
SD	2	2	2	2	2	2	2
P	.675	.015	.048	.000	.154	.000	.000

Нема значајне разлике између група у односу на старосну структуру група, трајање бола код пацијената пре лечења и трајање дијабетеса код дијабетичара. Групе се нису разликовале према јачини бола код пацијената пре започињања терапије, али је након лечења постојала високо значајна разлика ($p < 0,001$) у интензитету бола (мерено VAS скалом); овакав однос ($p < 0,001$) интензитета бола између група одржавао се и месец дана након завршетка лечења.

Краскал –Волис тест не даје податке између којих група постоји високо значајна разлика .

За утврђивање значајности разлика, учињена је Post-hoc анализа (Mann-Whitney и Wilcoxon W тест) , поређењем парова група формираних према примењеном локалном анестетику.

Табела36. Утврђивање значајности разлика између групе Y1:Z1 у просечном трајању бола и дијабетеса, у просечном броју блокада и јачини бола након лечења и један месец после завршетка лечења.

	Трајање бола	Трајање дијабета	Број блокада	VAS после	VAS 1 месец
Mann-Whitney U	386.500	81.000	165.500	261.500	229.500
Wilcoxon W	1052.500	201.000	831.500	927.500	895.500
Z	-2.987	-2.628	-5.610	-4.379	-4.727
P	.003	.009	.000	.000	.000

VAS после- просечна вредност VAS скале после завршетка лечења; VAS 1 месец- просечна вредност VAS скале један месец после завршеног лечења.

Високо значајна разлика ($p < 0,001$) постоји између група лечених Z1 и Y1 анестетиком ог у броју примењених блокада, јачини бола (вредности VAS скале) одмах након завршетка лечења и 1 месец након лечења. Постоји значајна разлика ($p < 0,05$) између група када се посматра дужина трајања болног синдрома.

Табела37. Утврђивање значајности разлика између групе Y1: X1 у просечном трајању бола и дијабетеса, у просечном броју блокада и јачини бола након лечења и један месец после завршетка лечења.

	Трајање бола	Трајање дијабета	Број блокада	VAS после	VAS 1 месец
Mann-Whitney U	539.500	160.000	205.500	541.500	557.500
Wilcoxon W	1205.500	296.000	871.500	1207.500	1223.500
Z	-1.233	-.475	-5.625	-1.206	-1.024
p	.217	.635	.000	.228	.306

VAS после- просечна вредност VAS скале после завршетка лечења; VAS 1 месец- просечна вредност VAS скале један месец после завршеног лечења.

Групе лечене локалним анестетиком X1 и Y1, се готово **не разликују** према трајању бола и дијабетеса пре лечења, јачини бола који је измерен VAS скалом након терапије и 1 месец после лечења. Постоји **високо значајна разлика** ($p < 0,001$) између ових анестетика у **броју блокада** којим се постиже обезбољавање.

Табела 38. Утврђивање значајности разлика између групе Z1: X1 у просечном трајању бола и дијабетеса, у просечном броју блокада и јачини бола након лечења и један месец после завршетка лечења.

	Трајање бола	Трајање дијабета	Број блокада	VAS после	VAS 1 месец
Mann-Whitney U	517.500	85.000	.000	269.000	272.500
Wilcoxon W	1183.500	205.000	666.000	935.000	938.500
Z	-1.493	-1.427	-7.848	-4.283	-4.243
Asymp. Sig. (2-tailed)	.135	.154	.000	.000	.000

VAS после- просечна вредност VAS скале после завршетка лечења; VAS 1 месец- просечна вредност VAS скале један месец после завршеног лечења.

Анестетик Z1 је високо значајно ефикаснији од анестетика X1: мањи број блокада се мора применити за обезбољавање ($p < 0,001$); смањење интензитета бола мерено VAS скалом је високо значајно веће ($p < 0,001$). Групе пацијената лечене овим анестетикима се не разликују по трајању бола и дијабетеса пре лечења.

Урађена је анализа нормалности расподеле свих података – свих добијених вредности скала (VAS, DN4, LANSS, NPS, NPSI) помоћу Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk-ов теста и показано је да већина података нема нормалну расподелу.

Учињена је Friedman-ова ANOVA, за одређивање опште значајности вредности скала по групама на основу примењених анестетика:

Табела 39. Одређивање опште значајности разлике у вредностима VAS скале (Friedman тест)

Анестетик	Chi-Square	p
X1	54,99	$p < 0,001$
Y1	56,86	$p < 0,001$
Z1	56,86	$p < 0,001$

Табела 40. Поређења вредности VAS пре (p) и после лечења (pp) и након једног месеца (m) од завршетка терапије, по групама на основу анестетика који је примењен. (Wilcoxon Signed Ranks Test)

Анестетик		VASpp - VASp	VASm - VASp	VASm - VASpp
X1	Z	-5,233^b	-5.233^b	-0,214 ^c
	p	0,000	0,000	0,830
Y1	Z	-5.234^b	-5.234^b	-2.323^b
	p	0,000	0,000	0,020
Z1	Z	-5.235^b	-5.233^b	-2.410^b
	p	0,000	0,000	0,016

b. Based on positive ranks. c. Based on negative ranks.

Разлика у ефикасности анестетика различите дужине дејства је високо значајна($p<0,001$). Скала VAS региструје значајно смањење бола током 1 месеца праћења ($p<0,05$)

Табела 41. Одређивање опште значајности разлике у вредностима DN4 скале (Friedman тест)

Анестетик	Chi-Square	p
X1	63,12	$p<0,001$
Y1	66,89	$p<0,001$
Z1	65,36	$p<0,001$

Табела 42. Поређења вредности DN4 скале пре(p) и после лечења(pp) и након једног месеца(m) од завршетка терапије, по групама на основу анестетика који је примењен. (Wilcoxon Signed Ranks Test)

Анестетик		DN4pp - DN 4 p	DN4 m – DN 4 p	DN4 m - DN4pp
X1	Z	-4.981^b	-5.288^b	-3.341^b
	p	0,000	0,000	0,001
Y1	Z	-5.265^b	-5.260^b	-2.130^c
	p	0,000	0,000	0,033
Z1	Z	-5.268^b	-5.270^b	-.535^b
	P	0,000	0,000	.593

b. Based on positive ranks.

c. Based on negative ranks.

Разлика у ефикасности различитих анестетика је високо значајна ($p<0,001$). Скала DN4 не региструје даљу промену у интензитету бола током једног месеца праћења.

Табела 43. Одређивање опште значајности разике у вредностима LANSS скале (Friedman тест)

Анестетик	Chi-Square	p
X1	65,87	p<0,001
Y1	64,0	p<0,001
Z1	65,97	p<0,001

Табела 44. Поређења вредности LANSS скале пре(р) и после лечења(рр) и након једног месеца(т) од завршетка терапије, по групама на основу анестетика који је примењен. (Wilcoxon Signed Ranks Test)

Анестетик		LANSSpp - LANSSp	LANSSM – LANSSp	LANSSM - LANSSpp
X1	Z	-5.243^b	-5.242^b	-2.285^b
	p	.000	.000	.022
Y1	Z	-5.243^b	-5.246^b	-1.521 ^c
	p	.000	.000	.128
Z1	Z	-5.244^b	-5.247^b	-.206 ^b
	p	.000	.000	.837

b. Based on positive ranks.

c. Based on negative ranks.

Разлика у ефикасности анестетика различите дужине дејства је високо значајна (p<0,001). Скала LANSS не региструје даљу промену у интензитету бола током једног месеца праћења.

Табела 45. Одређивање опште значајности разлике у вредностима NPS скале (Friedman тест)

Анестетик	Chi-Square	P
X1	60,06	p<0,001
Y1	57,12	p<0,001
Z1	56,46	p<0,001

Табела 46. Поређења вредности NPS скале пре (p) и после лечења (pp) и након једног месеца (m) од завршетка терапије, по групама на основу анестетика који је примењен. (Wilcoxon Signed Ranks Test)

Анестетик		NPSpp - NPSp	NPSm - NPSp	NPSm - NPSpp
X1	Z	-5.234^b	-5.233^b	-2.504^b
	p	.000	.000	.012
Y1	Z	-5.233^b	-5.234^b	-.306 ^b
	p	.000	.000	.760
Z1	Z	-5.233^b	-5.234^b	-2.154^b
	p	.000	.000	.031

b. Based on positive ranks.

c. Based on negative ranks.

Разлика у ефикасности анестетика различите дужине дејства је високо значајна (p<0,001). Скала NPS региструје даљу значајну промену у интензитету бола током једног месеца праћења (p<0,05).

Табела 47.Одређивање опште значајности разлике у вредностима NPSI скале (Friedman тест)

Анестетик	Chi-Square	P
X1	54,32	p<0,001
Y1	58,84	p<0,001
Z1	52,79	p<0,001

Табела 48. Поређења вредности NPS скале пре(р) и после лечења(рр) и након једног месеца(т) од завршетка терапије, по групама на основу анестетика који је примењен. (Wilcoxon Signed Ranks Test)

Анестетик		NPSIpp - NPSIp	NPSIm - NPSIp	NPSIm - NPSIpp
X1	Z	-5.185^b	-5.185^b	-4.260^b
	P	.000	.000	.000
Y1	Z	-5.233^b	-5.234^b	-1.032 ^c
	P	.000	.000	.302
Z1	Z	-5.217^b	-5.188^b	-.487 ^b
	P	.000	.000	.626

b. Based on positive ranks.

c. Based on negative ranks.

Разлика у ефикасности различитих анестетика је високо значајна (p<0,001).

Скала NPSI не региструје даљу промену у интензитету бола током једног месеца праћења.

Табела 49. Одређивање опште значајности разлике у вредностима pain DETECT (PD-Q) скале (Friedman тест)

Анестетик	Chi-Square	P
X1	61,78	p<0,001
Y1	56,55	p<0,001
Z1	61,62	p<0,001

Табела 50. Поређења вредности NPS скале пре (p) и после лечења (pp) и након једног месеца (m) од завршетка терапије, по групама на основу анестетика који је примењен. (Wilcoxon Signed Ranks Test)

Анестетик		PD-Qp – PD-Qpp	PD-Qm – PD-Qp	PD-Qm – PD-Qpp
X1	Z	-5.238^b	-5.236^b	-3.390^b
	P	.000	.000	.001
Y1	Z	-5.166^b	-5.169^b	-1.253 ^b
	P	.000	.000	.210
Z1	Z	-5.239^b	-5.236^b	-2.188^c
	P	.000	.000	.029

b. Based on positive ranks.

c. Based on negative ranks.

Разлика у ефикасности различитих анестетика је високо значајна (p<0,001). Скала pain DETECT региструје даљу значајну промену у интензитету бола током једног месеца праћења (p<0,05).

Табела 51. Поређење вредности свих скала између група на почетку истраживања (Kruskal Wallis тест).

Скала на почетку истраживања	Chi-Square	p
VASp	3,745	0,154
DN4 p	6.957	0,031
LANSSp	9.831	0,007
NPSp	0,565	0,754
NPSIp	0,958	0,619
pDETECTp	2,654	0,265

Групе формиране према врсти локалног анестетика који је примењен у лечењу су се међусобно разликовале само у интензитету бола када је он мерен скалама LANSS и DN4 на почетку истраживања. Јачина бола на почетку је била иста у групама када је бол мерен скалама VAS, NPS, NPSI, pain DETECT.

5.6. Ефекти примењеног лечења мерени разликом вредности скала пре и након лечења

Разлика у терапијској ефикасности анестетика различите дужине дејства је утврђена и на **још један начин**- поређене су између група (формираних према анестетицима примењеним у лечењу свих пацијената у групи):

- **разлике** вредности скале пре терапије(p) и после завршетка лечења(pp);
- **разлике** вредности скале пре терапије(p) и после месец дана од завршетка лечења(m).

Табела 52. Значајност разлика вредности скале пре (p) и после лечења (pp) и разлика вредности скале пре лечења (p) и месец дана након завршетка лечења (m) (Kruskal Wallis Test)

	VASr P/PP	VAS rP/ M	DN4r P/PP	DN4 rP/ M	LANS SrP/PP	LANS Srp/M	NPSr P/PP	NPSr P/M	NPSIr P/PP	NPSI rP/M	pDete ctP/PP	PDete ctP/M
Chi - Squ are	17.05 5	16.0 6	7.82	8.54	21.53	11.95	6.76	3.38	4.66	4.47	14.86	19.8
SD	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
p.	.000	.000	.020	.014	.000	.003	.034	.185	.097	.107	.001	.000

Краскал –Волис тест не даје податке између којих група постоји високо значајна разлика.

Табела 53. Тестирање значајности разлика вредности скале пре (p) и после лечења (pp) и разлика вредности скале пре лечења (p) и месец дана након завршетка лечења (m) (Kruskal Wallis Test)

	VAS PP	VAS M	DN4 PP	DN4 M	LANSS PP	LANSS M	NPS PP	PD-Q PP	PD-Q M
Mann- Whitney	320.0	314.50	457.000	550.50	283.00	422.500	443.50	432.500	528.000
U									
Wilcoxon	986.0	980.50	1123.00	1216.5	949.00	1088.50	1109.5	1098.500	1194.00
W									
Z	-3.696	-3.758	-2.209	-1.131	-4.136	-2.562	-2.304	-2.433	-1.355
P	.000	.000	.027	.258	.000	.010	.021	.015	.175

Постоји високо значајна разлика између група када се јачина бола мери VAS,

Табела 54. Тестирање нивоа значајности разлика вредности скале пре (р) и после лечења (рр) и разлика вредности скале пре лечења (р) и месец дана након завршетка лечења (m) између група лечених X1 и Z1

	VAS P/PP	VAS P/M	DN4 P/PP	DN4 P/M	LANSS P/PP	LANSS P/M	NPS P/PP	PD-Q P/PP	PD-Q P/M
Mann-Whitney U	640.5	531.50	609.500	394.500	634.000	555.500	639.500	496.000	360.000
Wilcoxon W	1306.5	1197.5	1275.50	1060.50	1300.00	1221.50	1305.50	1162.00	1026.00
Z	-.085	-1.313	-.444	-2.942	-.159	-1.051	-.096	-1.717	-3.250
P	.933	.189	.657	.003	.874	.293	.924	.086	.001

Табела 55. Тестирање нивоа значајности разлика вредности скале пре (р) и после лечења (рр) и разлика вредности скале пре лечења (р) и месец дана након завршетка лечења (m) између група лечених Y1 и Z1

	VAS P/PP	VAS P/M	DN4 P/PP	DN4 P/M	LANS P/PP	LANSS P/M	NPS P/PP	PD-Q P/PP	PD-Q P/M
Mann-Whitney U	343.00	394.000	424.500	500.000	304.50	366.000	454.000	323.50	280.00
Wilcoxon W	1009.0	1060.00	1090.50	1166.00	970.50	1032.00	1120.00	989.50	946.00
Z	-3.438	-2.863	-2.574	-1.702	-3.888	-3.202	-2.186	-3.664	-4.155
P	.001	.004	.010	.089	.000	.001	.029	.000	.000

Разлике у степену смањења бола под утицајем примењене терапије сматрају се високо значајним када је $p < 0,001$ и значајним за $p < 0,05$.

5.7. Постојање неуропатског бола- промена квалитета бола према налазима скала LANSS, DN4, pain DETECT

Променом у квалитету бола сматра се престанак неуропатског бола (VAS <30мм).

5.7.1. Нестајање компоненте неуропатског бола према налазу скала LANSS и DN4 (сви испитаници)

У свим следећим табелама важи следећа ознака:

Постојање неуропатске компоненте бола Да - означено као 1;

Одсуство неуропатске компоненте бола Не- означено је као нула.

Табела 56. Постојање компоненте неуропатског бола у болу испитаника према вредности LANSS скале

	пре лечења	процент пре лечења	после терапије	процент после лечења	1 месец након лечења	процент 1 месец после лечења
0	2	1.9	107	99.1	106	98.1
1	106	98.1	1	0.01	2	1.9
Укупно	108	100.0	108	100.0	108	100.0

За поређење значајности разлика постојања неуропатске компоненте бола према вредности LANSS скале код испитаника употребљен је McNemar тест (модификација hi-квадрат теста)

Табела 57. Тестирање значајности разлике у постојању неуропатске компоненте бола код испитаника пре и после лечења (McNemar тест) према вредностима LANSS скале

	LANSS p & LANSSpp	LANSS p & LANSS m	LANSSpp & LANSS m
N	108	108	108
Chi-Square	103.010	102.010	
P	.000	.000	
P*			1.000 ^c

b. Continuity Corrected; P* Binomial distribution used.

Мерено LANSS скалом, промена квалитета бола је високо значајна ($p < 0,001$), и одржава се током месеца праћења.

Табела 58. Постојање компоненте неуропатског бола у болу испитаника према вредности DN4 скале

	пре лечења	процент пре лечења	после терапије	процент после лечења	1 месец после лечења	процент 1 месец после лечења
0	1	.9	87	80.6	94	87.0
1	107	99.1	21	19.4	14	13.0
Укупно	108	100.0	108	100.0	108	100.0

Табела 59. Тестирање значајности разлике у постојању неуропатске компоненте бола код испитаника пре и после лечења (McNemar тест) према вредностима DN4 скале

	DN4p(пре) & DN4pp(после)	DN4p(пре) & DN4m(1 месец после)	DN4pp(после) & DN4m(1 месец после)
N	108	108	108
Chi-Square	84.012	91.011	
P	.000	.000	
Exact Sig. (2-tailed)			.118 ^c

b. Continuity Corrected; c. Binomial distribution used.

Мерено DN4 скалом, квалитет бола се високо значајно мењао ($p < 0,001$) под утицајем терапије, и остајао исти током једног месеца праћења.

5.7.2. Нестајање компоненте неуропатског бола према налазу скале rain DETECT (сви испитаници)

Табела 60. Постојање компоненте неуропатског бола у болу испитаника према вредности rain DETECT скале

	пре лечења	процент пре лечења	после терапије	Процент после терапије	1 месец након лечења	процент 1 месец након лечења
0	16	14.8	108	100.0	108	100.0
1	92	85.2	0	0	0	0
Укупно	108	100.0	108	100.0	108	100.0

Табела 61. Тестирање значајности разлике у постојању неуропатске компоненте бола код испитаника пре (p) и после лечења (pp) и један месец након завршетка терапије (m) (McNemar тест) према вредностима rain DETECT скале

	pDETECTp & pDETECTpp	pDETECTp & pDETECTm
N	108	108
Chi-Square ^b	90.011	90.011
P	.000	.000

Мерено скалом rain DETECT, промена квалитета бола је високо значајна ($p < 0,001$), и одржава се током месеца праћења.

5.8. Промена квалитета бола – нестајање неуропатске компоненте бола применом ултразвучно навођене минимално инвазивне терапије, анализа по групама пацијената према примењеном анестетику

5.8.1. LANSS скала

Табела 62. Постојање компоненте неуропатског бола у болу испитаника различитих група, лечених различитим анестетицима према вредности LANSS скале

Анестетици	пре лечења	процент пре лечења	после лечења	процент после лечења	1 месец после лечења	процент 1 месец после лечења
X1-1	36	100.0	0	0	1	2.8
X1-0	0	0	36	100.0	35	97.2
Y1-1	36	100.0	1	2.8	1	2.8
Y1-0	0	0	35	97.2	35	97.2
Z1-1	2	5.6	0	0	0	0
Z1-0	34	94.4	36	100	36	100.0

Табела 63. Тестирање значајности разлике у постојању неуропатске компоненте бола код испитаника пре (p) и после лечења (pp) и један месец након завршетка терапије (m) (McNemar тест) према вредностима pain DETECT скале (McNemar –ов тест).

Анестетик		LANSS p & LANSSpp	LANSS p & LANSS m	LANSSpp & LANSS m
X1	N	36	36	36
	Chi-Square	34.028	33.029	
	P	.000	.000	
	Exact Sig. (2-tailed)			1.000
Y1	N	36	36	36
	Chi-Square	33.029	33.029	
	P	.000	.000	
	Exact Sig. (2-tailed)			1.000
Z1	N	36	36	
	Chi-Square	32.029	32.029	
	P	.000	.000	

Постоји високо значајна разлика ($p < 0,001$) у промени квалитета бола мереног LANSS скалом у зависности од примењеног анестетика у лечењу.

5.8.2. DN4 скала

Табела 64. Постојање компоненте неуропатског бола у болу испитаника различитих група, лечених различитим анестетицима према вредности DN4 скале

Анестетици	пре лечења	процент пре лечења	После лечења	процент после лечења	1 месец после лечења	процент 1 месец после лечења
X1-1	35	97,2	5	2,8	6	16,7
X1-0	1	2,8	31	97,2	30	83,3
Y1-1	36	100,0	14	2,8	5	13,9
Y1-0	0	0	22	97,2	31	86,1
Z1-1	36	100,0	2	5,6	3	8,3
Z1-0	0	0	34	94,4	33	91,7

5.8.3. pain DETECT скала

Табела 65. Тестирање значајности разлике у постојању неуропатске компоненте бола код испитаника пре (p) и после лечења (pp) и један месец након завршетка терапије (m) (McNemar тест) према вредностима pain DETECT скале (McNemar –ов тест).

Анестетици	DN4p & DN4pp	DN4p & DN4m	DN4pp & DN4m
X1	N	36	36
	Chi-Square	28.033	27.034
	P	.000	.000
	Exact Sig. (2-tailed)		1.000
Y1	N	36	36
	Chi-Square		29.032
	P		.000
	Exact Sig. (2-tailed)	.000 ^c	.004
Z1	N	36	36
	Chi-Square	32.029	31.030
	P	.000	.000
	Exact Sig. (2-tailed)		1.000

Постоји високо значајна разлика ($p < 0,001$) у промени квалитета бола између група формираних лечењем различитим анестетиком, мереног DN4 скалом у зависности од примењеног анестетика у лечењу.

Табела 66. Постојање компоненте неуропатског бола у болу испитаника различитих група, лечених различитим анестетикима према вредности pain DETECT скале

Анестетици	пре лечења	процент пре лечења	После лечења	процент после лечења	1 месец после лечења	процент 1 месец после лечења
X1-1	30	83,3	0	0	0	0
X1-0	6	16,7	36	100	36	100
Y1-1	29	80,6	0	0	0	0
Y1-0	7	19,4	36	100	36	100
Z1-1	33	91,7	0	0	0	0
Z1-0	3	8,3	36	100	36	100

Табела 67. Тестирање значајности разлике у постојању неуропатске компоненте бола код испитаника пре (p) и после лечења (pp) и један месец након завршетка терапије (m) (McNemar тест) према вредностима pain DETECT скале (McNemar –ов тест).

Анестетик		pDETECTp & pDETECTpp	pDETECTp & pDETECTm
X1	N	36	36
	Chi-Square	28.033	28.033
	P	.000	.000
Y1	N	36	36
	Chi-Square	27.034	27.034
	P	.000	.000
Z1	N	36	36
	Chi-Square	31.030	31.030
	P.	.000	.000

Постоји високо значајна разлика ($p < 0,001$) у промени квалитета бола, мереног pain DETECT скалом у зависности од примењеног анестетика у лечењу.

5.9. Задовољство пацијената лечењем: значајност разлика PTSS скорa и разлика BDI скорa пре и после лечења и 1 месец након лечења

Табела 68. Вредности скала BDI и PTSS код свих пацијената у истраживању.

	BDIp	BDIpp	BDIm	PTSSpp	PTSSm
N	108	108	108	108	108
Mean	28.53	8.89	7.94	49.70	49.82
SD	7.449	4.313	4.761	.777	.577
Median	29.00	8.00	7.00	50.00	50.00
Minimum	7	0	0	46	47
Maximum	42	23	18	50	50

Mean- средња вредност скале ; SD - стандардна девијација; Median – медиана; Minimum – најмања вредност скале; Maximum - највећа вредност скале.

Табела 69. Вредности скала BDI и PTSS код свих пацијената у истраживању у групама које су формиране према примењеним анестетицима

Анестетици	BDIp	BDIpp	BDIm	PTSSpp	PTSSm	
X1	N	36	36	36	36	
	Mean	29.11	10.94	10.47	49.58	49.64
	SD	5.159	4.336	3.676	.906	.867
	Median	28.00	10.00	11.00	50.00	50.00
	Minimum	16	6	4	47	47
	Maximum	39	23	18	50	50
Y1	N	36	36	36	36	
	Mean	26.17	9.56	8.06	49.72	49.94
	SD	9.650	3.917	4.991	.849	.333
	Median	29.00	10.00	7.50	50.00	50.00
	Minimum	7	0	0	46	48
	Maximum	42	16	18	50	50

Табела 69. Вредности скала BDI и PTSS код свих пацијената у истраживању у групамакоје су формиране према примењеним анестетицима

Анестетици	BDIp	BDIpp	BDIm	PTSSpp	PTSSm
N	36	36	36	36	36
Mean	30.31	6.17	5.31	49.81	49.89
SD	6.369	3.212	4.139	.525	.319
Median	29.00	6.00	5.00	50.00	50.00
Minimum	18	2	0	48	49
Maximum	42	15	18	50	50

Mean- средња вредност скале ; SD- стандардна девијација; Median – медиана; Minimum – најмања вредност скале; Maximum- највећа вредност скале.

Табела 70.Одређивање опште значајности разлике у вредностима скале BDI пре (p), после лечења (pp) и месец дана након терапије (m) (Friedman-ov - тест опште значајности) - сви пацијенти

N	108
Chi-Square	174.814
SD	2
P	.000

Постоји високо значајна промена вредности скале BDI после лечења и одржава се током једног месеца праћења.

Табела 71. Одређивање нивоа значајности скале BDI пре (p) и после лечења (pp) и месец дана након завршетка терапије (m) -Вилкоксонев тест рангова- сви пацијенти

	BDIpp - BDIp	BDIm - BDIp	BDIm - BDIpp
Z	-8.942	-9.026	-2.919
P	.000	.000	.004

Постоји високо значајна промена расположења после примењеног лечења, и та се промена одржава и током једномесечног праћења пацијената.

Табела 72. Поређење вредности PTSS скорa после лечења и месец дана након терапије(два времена -Wilkoksonov тест рангова)- сви пацијенти

	PTSSm - PTSSpp
Z	-2.563
P	.010

Постоји значајна разлика у вредности скорa задовољства пацијента лечењем током периода праћења. ($p < 0,05$).

Табела 73. Општа значајност разлика у вредности BDI скале пре (p), после лечења (pp) и месец дана након лечења (m), у групама формираним према примењеном анестетику (Friedman Test)

X1	N	36
	Chi-Square	59.522
	SD	2
	P	.000
Y1	N	36
	Chi-Square	61.053
	SD	2
	P	.000
Z1	N	36
	Chi-Square	61.008
	SD	2
	P	.000

Општа значајност постоји код све три групе, између вредности пре (p) и после лечења(pp) и месец дана након завршетка терапије(m).

Табела 74.Одређивање нива значајности разлике у просечним вредностима BDI скале пре (р) и после лечења (pp) и месец дана након завршетка терапије (m) између група формираних применом различитих анестетика (Вилкоксон тест рангова).

Анестетик		BDIpp - BDIp	BDIm - BDIp	BDIm - BDIpp
X1	Z	-5.240^b	-5.240^b	-.680 ^c
	p	.000	.000	.496
Y1	Z	-5.090^b	-5.238^b	-2.769^b
	p	.000	.000	.006
Z1	Z	-5.237^b	-5.234^b	-2.616^b
	p	.000	.000	.009

Постоји високо значајна разлика у промени расположења пацијента, пре и после лечења, мерено скалом BDI, и та се разлика одржава током 1 месеца.

Табела 75. Поређење вредности PTSS скале после лечења (pp) и један месец након завршетка лечења (m), између група, формираних лечењем различитим локалним анестетикима (Вилкоксон тест рангова)

Анестетици		PTSSm - PTSSpp
X1	Z	-1.000 ^b
	p	.317
Y1	Z	-2.000^b
	p	.046
Z1	Z	-1.089 ^b
	p	.276

Постоји разлика између група лечених различитим анестетиком у степену промене PTSS скале.

Табела 76. Просечне вредности скале PTSS у групама формираним према примењеним анестетицима

Анестетик	N	Mean
X1	36	48.75
Y1	36	60.68
Z1	36	54.07
Укупно	108	

Mean- просечна вредност скале

Табела 77. Одређивање значајности разлике у вредностима PTSS скале између група у којима су примењени различити анестетици (Kruskal Wallis тест)

	Mean
Chi-Square	2.633
SD	2
p.	.268

Mean- просечна вредност скале

Нема значајних разлика у вредности PTSS скале између поређених група.

Утврђене су :

- разлике вредности BDI скале пре(p) и после терпије(pp),
- разлике вредности BDI скале пре терапије(p) и један месец по завршетку лечења(m).

Добијене разлике су поређене по формираним групама.

Табела 78. Просечне вредности разлика (разл) вредности BDI скала пре и после терапије (p-pp) и пре трапије и један месец по завршетку лечења (p-m)- сви пацијенти из истраживања

Анест	N	Mean Rank	
разлBDI _{p-pp}	X1	36	65.29
	Y1	36	32.04
	Z1	36	66.17
	Total	108	
разлBDI _{p-m}	X1	36	64.14
	Y1	36	33.50
	Z1	36	65.86
	Total	108	

Mean Rank- просечна вредност

Табела 79. Одређивање значајности разлике у просечним вредностима разлика вредности BDI скала пре и после терапије (p-pp) и пре трапије и један месец по завршетку лечења (p-m)- сви пацијенти из истраживања (Kruskal Wallis Test)

	Разл BDI _p BDI _{pp}	Разл BDI _p BDI _m
Chi-Square	27.889	24.437
SD	2	2
p	.000	.000

Постоји високо значајна разлика у вредностима разлика скале BDI пре/после лечења и пре/један месец после лечења.

Табела 80. Одређивање значајности разлике у разликама вредности BDI скале пре и после терапије (p-pp) и пре трапије и један месец по завршетку лечења (p-m)- између група лечених X1:Y1 анестетиком

	Разл BDIpIBDIpp	Разл BDIpIBDI _m
Mann-Whitney U	278.000	288.000
Wilcoxon W	944.000	954.000
Z	-4.176	-4.063
p	.000	.000

Постоји високо значајна разлика у вредностима разлика скале BDI пре/после лечења и пре/један месец после лечења између група лечених X1 и Y1 анестетиком .

Табела 81. Одређивање значајности разлике у разликама вредности BDI скале пре и после терапије (p-pp) и пре трапије и један месец по завршетку лечења (p-m)- између група лечених Y1:Z1 анестетиком

	Разл BDIpIBDIpp	Разл BDIpIBDI _m
Mann-Whitney U	629.500	635.000
Wilcoxon W	1295.500	1301.000
Z	-.209	-.147
Asymp. Sig. (2-tailed)	.834	.883

Нема значајне разлике у вредностима BDI скале између групе лечене анестетиком Y1 и Z1.

Табела 82. Одређивање значајности разлике у разликама вредности BDI скале пре и после терапије (р-рр) и пре трапије и један месец по завршетку лечења (р-т)- између група лечених Z1:X1 анестетиком

	Разл BDI _p IBDI _{pp}	Разл BDI _p IBDI _m
Mann-Whitney U	209.500	252.000
Wilcoxon W	875.500	918.000
Z	-4.951	-4.469
p	.000	.000

Постоји значајна разлика у вредностима BDI скале између групе лечене Z1:X1 анестетиком.

Табела 83. Просечне вредности разлика у вредностима PTSS скале - после лечења и месец дана након завршетка терапије- сви пацијенти у истраживању

Анестетик	N	Mean Rank
Y1	36	56.25
Z1	36	55.47
X1	36	51.78
Укупно	108	

Mean Rank- просечна вредност

Табела 84. Тест значајности разлика у разликама вредности скале PTSS после лечења и месец дана након завршетка терапије- сви пацијенти у истраживању (Kruskal Wallis тест).

	PTSS _{pp}
Chi-Square	1.099
SD	2
p	.577

Нема значајне разлике у вредности PTSS скале после лечења и месец дана после завршетка терапије.

Табела 85. Просечне вредности разлика (Разл) у вредностима скале PTSS после лечења (pp) и 1 месец након завршетка терапије (m), између група формираних према коришћеним анестетицима

Анестетик	N	Mean Rank
Y1	36	57.44
Z1	36	53.07
X1	36	52.99
Укупно	108	

Табела 86. Поређење значајности разлика (Разл) у вредностима скале PTSS после лечења (pp) и 1 месец након завршетка терапије (m), између група формираних према коришћеним анестетицима (Kruskal-Wallis тест)

	Разл PTSSppIPTSSm
Chi-Square	2.318
SD	2
p	.314

Нема значајне разлике у вредностима скале задовољства пацијента лечењем након терапије и након месец дана од завршетка лечења.

5.10. Утицај спроведеног лечења бола на позитивне неуролошке симптоме

Табела 87. Квантификација осећаја парестезија и дизестезија (питање 11 и 12 у NPSI скали) пре лечења, после лечења (pp) и један месец по завршетку лечења (m)

	par/diz(p11+p12)	pp	M
N	108	108	108
Mean	8.31	1.38	1.05
SD	5.166	1.913	1.679
Median	8.00	.00	.00
Minimum	0	0	0
Maximum	20	9	6

Mean- средња вредност; SD – стандардна девијација; Median- медиана; Minimum најмања вредност; Maximum- највећа вредност.

Табела 88. Квантификација осећаја спонтаног бола (питање 2 и 3 у NPSI скали) пре лечења, после лечења (pp) и један месец по завршетку лечења (m)

	спон бол (p2+p3)	pp	m
N	108	108	108
Mean	9.53	2.74	2.52
SD	5.740	2.566	2.349
Median	9.00	2.00	2.00
Minimum	0	0	0
Maximum	20	9	10

Mean- средња вредност; SD – стандардна девијација; Median- медиана; Minimum најмања вредност; Maximum- највећа вредност.

Табела 89. Квантификација алодиније (питање 6 LANSS скала, питање 6 NPS скала, питање 8 и 9 NPSI скала) пре лечења, после лечења (pp) и један месец по завршетку лечења (m)

	LANSS p6	LANSS p6pp	LANSS p6m	NPS p6	NPS p6 pp	NPS p6 m	NPSI p8	NPSI p8pp	NPSI P8m	NPSI p9	NPSI p9 pp	NPSI p9m
N	108	108	108	108	108	108	108	108	108	108	108	108
Mean	4.35	3.19	2.89	4.17	1.33	1.31	4.69	1.83	1.67	5.38	1.82	1.61
SD	1.687	2.41	2.48	3.14	1.38	1.34	3.28	1.68	1.50	3.02	1.56	1.48
Median	5.00	5.00	5.00	4.00	1.00	1.00	6.00	2.00	2.00	6.00	2.00	2.00
Min	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Max	5	5	5	10	5	6	10	7	5	10	6	5

Mean- средња вредност; SD – стандардна девијација; Median- медиана; Minimum најмања вредност; Maximum- највећа вредност.

Табела 90. Квантификација хипералгезије (питање 7 LANSS скала)

	LANNSp7p	LANSS p7pp	LANSS p7M
N	108	108	102
Mean	2.92	1.89	1.94
SD	.495	1.455	1.441
Median	3.00	3.00	3.00
Minimum	0	0	0
Maximum	3	3	3

Mean- средња вредност; SD – стандардна девијација; Median- медиана; Minimum најмања вредност; Maximum- највећа вредност.

Табела 91. Квантификација парестезија и дизестезија (питање 11 и 12 у NPSI скали) по групама леченим различитим анестетикима пре (p) после лечења (pp) и један месец након завршетка терапије (m).

Анестетик	par/diz (p11+p12)	pp	m	
X1	N	36	36	30
	Mean	7.53	2.14	2.00
	SD	4.942	2.257	1.948
	Median	8.50	2.00	2.00
	Minimum	0	0	0
	Maximum	18	9	6
Y1	N	36	36	36
	Mean	9.33	1.39	.64
	SD	5.308	1.856	1.496
	Median	8.50	.00	.00
	Minimum	0	0	0
	Maximum	19	8	6
Z1	N	36	36	36
	Mean	8.08	.61	.67
	SD	5.217	1.202	1.287
	Median	8.00	.00	.00
	Minimum	0	0	0
	Maximum	20	4	4
Укупно	N	108	108	102
	Mean	8.31	1.38	1.05
	SD	5.166	1.913	1.679
	Median	8.00	.00	.00
	Minimum	0	0	0
	Maximum	20	9	6

Mean- средња вредност; SD – стандардна девијација; Median- медиана; Minimum најмања вредност; Maximum- највећа вредност.

Табела 92. Квантификација спонтаног бола (питање 2 и 3 у NPSI скали) по групама леченим различитим анестетикима пре (p) после лечења (pp) и један месец након завршетка терапије (m).

Анестетик		спонт бол (p2+p3)	Pp	m
X1	N	36	36	30
	Mean	9.72	3.33	3.37
	SD	5.322	2.808	2.442
	Median	9.00	2.00	4.00
	Minimum	0	0	0
	Maximum	20	9	10
Y1	N	36	36	36
	Mean	11.42	3.25	2.56
	SD	5.709	2.511	2.360
	Median	12.50	4.00	2.00
	Minimum	0	0	0
	Maximum	18	9	10
Z1	N	36	36	36
	Mean	7.44	1.64	1.78
	SD	5.624	2.016	2.058
	Median	8.00	.50	1.00
	Minimum	0	0	0
	Maximum	17	6	6
Укупно	N	108	108	102
	Mean	9.53	2.74	2.52
	SD	5.740	2.566	2.349
	Median	9.00	2.00	2.00
	Minimum	0	0	0
	Maximum	20	9	10

Mean- средња вредност; SD – стандардна девијација; Median- медиана; Minimum најмања вредност; Maximum- највећа вредност.

Табела 93. Квантификација алодиније (питање 6 LANSS скала, питање 6 NPS скала, питање 8 и 9 NPSI скала) по групама леченим различитим анестетикима пре (p) после лечења (pp) и један месец након завршетка терапије (m).

Анестетик	LANSS p6	LANSS p6pp	LANSS p6m	NPS p6	NPS p6 pp	NPS p6 m	NPSI p8	NPSI p8pp	NPSI P8m	NPSI p9	NPSI p9pp	NPSI p9m	
X1	N	36	36	30	36	36	30	36	36	30	36	36	
	Mean	4.58	3.47	2.83	3.97	1.50	1.47	4.11	1.72	1.63	5.47	2.11	1.83
	SD	1.402	2.336	2.520	3.64	1.59	1.73	3.40	1.84	1.40	2.97	1.67	1.57
	Media	5.00	5.00	5.00	3.00	1.50	1.00	4.00	2.00	2.00	6.00	2.00	2.00
	Min	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Max	5	5	5	10	5	6	9	7	4	10	6	5
Y1	N	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	
	Mean	3.75	3.19	2.92	4.31	1.61	1.50	4.33	2.06	1.47	5.25	2.03	1.81
	SD	2.196	2.436	2.500	3.18	1.46	1.20	3.49	1.94	1.76	3.19	1.64	1.58
	Media	5.00	5.00	5.00	5.00	2.00	2.00	5.50	2.00	.50	6.00	2.00	2.00
	Min	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Max	5	5	5	10	5	4	10	7	5	9	6	5
Z1	N	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	36	
	Mean	4.72	2.92	2.92	4.22	.89	1.00	5.64	1.72	1.89	5.42	1.33	1.22
	SD	1.162	2.500	2.500	2.59	.919	1.01	2.78	1.16	1.30	2.96	1.24	1.24
	Media	5.00	5.00	5.00	4.00	1.00	1.00	6.00	2.00	2.00	6.00	1.00	1.00
	Min	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Max	5	5	5	10	3	3	9	4	4	10	3	4
Укупно	N	108	108	102	108	108	102	108	108	102	108	108	
	Mean	4.35	3.19	2.89	4.17	1.33	1.31	4.69	1.83	1.67	5.38	1.82	1.61
	SD	1.687	2.413	2.481	3.14	1.38	1.33	3.28	1.67	1.50	3.01	1.55	1.48
	Media	5.00	5.00	5.00	4.00	1.00	1.00	6.00	2.00	2.00	6.00	2.00	2.00
	Min	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Maxi	5	5	5	10	5	6	10	7	5	10	6	5

Mean- средња вредност; SD – стандардна девијација; Median- медиана; Minimum најмања вредност; Maximum- највећа вредност.

Табела 94. Квантификација хипералгезија (питање 7 LANSS скала) по групама леченим различитим анестетикима пре (p) после лечења (pp) и један месец након завршетка терапије (m).

Анестетик	LANNS p7p	LANSS p7pp	LANSS p7m	
X1	N	36	36	30
	Mean	3.00	2.42	2.70
	SD	.000	1.204	.915
	Median	3.00	3.00	3.00
	Minimum	3	0	0
	Maximum	3	3	3
Y1	N	36	36	36
	Mean	2.75	2.25	2.25
	SD	.841	1.317	1.317
	Median	3.00	3.00	3.00
	Minimum	0	0	0
	Maximum	3	3	3
Z1	N	36	36	36
	Mean	3.00	1.00	1.00
	SD	.000	1.434	1.434
	Median	3.00	.00	.00
	Minimum	3	0	0
	Maximum	3	3	3
Укупно	N	108	108	102
	Mean	2.92	1.89	1.94
	SD	.495	1.455	1.441
	Median	3.00	3.00	3.00
	Minimum	0	0	0
	Maximum	3	3	3

Mean- средња вредност; SD – стандардна девијација; Median- медиана; Minimum најмања вредност; Maximum- највећа вредност.

Табела 95. Одређивање опште значајности у вредностима које квантификују парестезије и дизестезије (питање 11 и 12 у NPSI скали) - сви пацијенти у истраживању (Friedman-ов тест)

	Mean Rank
par/diz (p11+p12)	2.86
Pp	1.65
M	1.50

N	108
Chi-Square	156.290
SD	2
P	.000

Постоји општа значајност разлика за вредности 11 и 12 питања NPSI скале ($p < 0,001$)

Табела 96. Одређивање нивоа значајности разлике у вредностима које квантификују парестезије и дизестезије (питање 11 и 12 у NPSI скали) - сви пацијенти у истраживању (Wilcoxon-ов тест рангова)

	после лечења - пре	1 месец после - пре завршеног лечења	1 месец - после завршене терапије
Z	-8.153	-8.155	-2.570
P	.000	.000	.010

Осећај парестезија и дизестезија, квантификован преко питања 11 и 12 у NPSI скали се високо значајно разликује ($p < 0,001$) пре и после лечења, пре и после 1 месеца од завршетка терапије и после терапије и 1 месец након завршетка лечења.

Табела 97. Одређивање опште значајности у вредностима које квантификују спонтани бол (питање 2 и 3 у NPSI скали)- сви пацијенти у истраживању (Friedman-ов тест)

	Mean Rank
Спонт бол(р2+р3)	2.85
Рр	1.63
М	1.52

N	108
Chi-Square	146.333
SD	2
P	.000

Постоји општа значајност разлика за вредности питања 2 и 3 у NPSI скали ($p < 0,001$)

Табела 98. Одређивање нивоа значајности разлике у вредностима које квантификују спонтани бол (питање 2 и 3 у NPSI скали) - сви пацијенти у истраживању (Wilcoxon-ов тест рангова)

	После-пре терапије - спонтани бол (р2+р3)	после 1 месец и после завршетка лечења - спонтани бол (р2+р3)	после 1 месец и пре лечења спонтани бол (р2+р3)
Z	-8.340	-8.148	-1.987
P	.000	.000	.047

Постоји висока значајност у смањењу спонтаног бола након терапије ($p < 0,001$), што се одржава током једног месеца праћења ($p < 0,001$).

Табела 99. Одређивање опште значајности разлика између вредности које квантификују алодинију у LANSS скали, питање 6: пре (p), после (pp) лечења и један месец након завршетка лечења (m) (Friedman –ов тест)

	Mean Rank
LANSS p6	2.26
LANSS p6pp	1.90
LANSS p6m	1.84

Mean Rank- просечна вредност.

N	108
Chi-Square	51.103
SD	2
P	.000

Постоји општа значајност разлика за вредности питања 6 у LANSS скали (p<0,001)

Табела 100. Одређивање нивоа значајности разлика између вредности које квантификују алодинију у LANSS скали- питање 6: пре (p), после (pp) лечења и један месец након завршетка лечења (m) (Wilcoxon –ов тест рангова)

	LANSS p6pp – LANSSp6	LANSS p6m – LANSS p6	LANSS p6m – LANSS p6pp
Z	-5.000	-5.385	-2.000
P	.000	.000	.046

Постоји високо значајно (p<0,001) смањење интензитета алодиније мерено скалом LANSS под утицајем лечења. Овај ефекат се одржава током једног месеца праћења стања пацијената(p<0,001).

Табела 101. Одређивање опште значајности између вредности у NPS скали питање 6 које квантификују алодинију пре (p), после (pp) лечења и један месец након завршетка лечења (m) (Friedman–ов тест)

	Mean Rank
NPSp6	2.74
NPS p6 pp	1.65
NPS p6 m	1.61

Mean Rank- средња вредност

N	108
Chi-Square	125.370
SD	2
P	.000

Постоји општа значајност разлика за вредности питања 6 у NPS скали ($p < 0,001$)

Табела 102. Одређивање нивоа значајности разлика између вредности које квантификују алодинију у NPS скали питање 6: пре (p), после (pp) лечења и један месец након завршетка лечења (m) (Wilcoxon-ов тест рангова)

	NPS p6 pp - NPSp6	NPS p6 m - NPSp6	NPS p6 m - NPS p6 pp
Z	-7.869	-7.475	-.200
P	.000	.000	.841

Постоји високо значајно ($p < 0,001$) смањење интензитета алодиније мерено скалом NPS под утицајем лечења. Разлика се одржава током једног месеца праћења стања пацијената.

Табела 103. Одређивање опште значајности између вредности у NPSI скали питање 8 које квантификују алодинију пре (p), после (pp) лечења и један месец након завршетка лечења (m) (Friedman-ов тест)

	Mean Rank
NPSI p8	2.76
NPSIp8pp	1.64
NPSI p8m	1.59

N	108
Chi-Square	131.018
SD	2
p.	.000

Постоји општа значајност разлика за вредности питања 8 у NPSI скали ($p < 0,001$)

Табела 104. Одређивање нивоа значајности разлика између вредности које квантификују алодинију у NPSI скали питање 8: пре (p), после (pp) лечења и један месец након завршетка лечења (m) (Wilcoxon-ов тест рангова)

	NPSIp8pp - NPSI p8	NPSI p8m - NPSI p8	NPSI p8m - NPSIp8pp
Z	-7.908	-7.712	-1.278
P	.000	.000	.201

Постоји високо значајно ($p < 0,001$) смањење интензитета алодиније мерено скалом NPSI под утицајем лечења. Разлика се одржава током једног месеца праћења стања пацијената.

Табела 105. Одређивање опште значајности између вредности у NPSI скали питање 9 које квантификују алодинију пре (p), после (pp) лечења и један месец након завршетка лечења (m) (Friedman –ов тест)

	Mean Rank
NPSIp9	2.79
NPSIp9 pp	1.65
NPSIp9m	1.56

Mean Rank- просечна вредност

N	108
Chi-Square	132.644
SD	2
P	.000

Постоји општа значајност разлика за вредности питања 9 у NPSI скали (p<0,001)

Табела 106. Одређивање нивоа значајности разлика између вредности које квантификују алодинију у NPSI скали питање 8: пре (p), после (pp) лечења и један месец након завршетка лечења (m) (Wilcoxon –ов тест рангова)

	NPSIp9 pp - NPSIp9	NPSIP9m - NPSIp9	NPSIP9m - NPSIp9 pp
Z	-8.290^b	-7.974^b	-1.866 ^b
P	.000	.000	.062

Постоји високо значајно (p<0,001) смањење интензитета алодиније мерено скалом NPSI под утицајем лечења. Разлика се одржава током једног месеца праћења пацијената.

Табела 107. Одређивање опште значајности између вредности у LANSS скали питање 7 које квантификују хиперпатију пре (p), после (pp) лечења и један месец након завршетка лечења (m) (Friedman-ов тест)

	Mean Rank
LANNSp7p	2.33
LANSS p7pp	1.82
LANSS p7m	1.85

N	108
Chi-Square	55.190
SD	2
P	.000

Постоји општа значајност разлика за вредности питања 7 у LANSS скали (p<0,001)

Табела 108. Одређивање нивоа значајности разлика између вредности које квантификују хиперпатију у LANSS скали питање 7: пре (p), после (pp) лечења и један месец након завршетка лечења (m) (Wilcoxon –ов тест рангова)

	LANSS p7pp - LANNSp7p	LANSS p7m - LANNSp7p	LANSS p7m - LANSS p7pp
Z	-5.925^b	-5.578^b	-.577^c
P	.000	.000	.564

Постоји високо значајно (p<0,001) смањење интензитета хиперпатије мерено скалом LANSS под утицајем лечења. Разлика се одржава током једног месеца праћења стања пацијената.

Табела 109. Одређивање опште значајности између вредности у NPSI скали питање 11 и 12 које квантификују парестезије и дизестезије пре (p), после (pp) лечења и један месец након завршетка лечења (m) по групама, формираним према примењеним анестетицима у лечењу (Friedman-ов тест)

Анестетик		Mean Rank
X1	par/diz (p11+p12)	2.78
	pp	1.67
	m	1.55
Y1	par/diz (p11+p12)	2.89
	pp	1.75
	m	1.36
Z1	par/diz (p11+p12)	2.89
	pp	1.53
	m	1.58

X1	N	36
	Chi-Square	39.271
	SD	2
	P	.000
Y1	N	36
	Chi-Square	58.357
	SD	2
	P	.000
Z1	N	36
	Chi-Square	61.520
	SD	2
	P	.000

Постоји општа значајност разлика за вредности питања 11 и 12 у NPSI скали (p<0,001).

Табела 110. Одређивање нивоа значајности разлика између вредности које квантификују хиперпатију у NPSI скали питање 11 и 12 које квантификују парестезије и дизестезије: пре (p), после (pp) лечења и један месец након завршетка лечења (m), по групама, формираним према примењеним анестетикима у лечењу (Wilcoxon-ов тест рангова)

Анестетик		пре –после лечења par/diz (p11+p12)	Један месец после-пре лечења - par/diz (p11+p12)	Један месец после – одмах после лечења par/diz (p11+p12)
X1	Z	-4.244	-4.293	-.809
	P	.000	.000	.419
Y1	Z	-4.942	-4.941	-3.039
	P	.000	.000	.002
Z1	Z	-4.944	-4.944	-1.000
	P	.000	.000	.317

Постоји високо значајна разлика ($p < 0,001$) у смањењу парестезија и дизестезија, у зависности од примењеног анестетика у лечењу; разлика се одржава током 1 месеца.

Табела 111. Одређивање опште значајности између вредности у NPSI скали питање 2 и 3 која квантификују спонтани бол пре (p), после (pp) лечења и један месец након завршетка лечења (m) по групама, формираним према примењеним анестетикима у лечењу (Friedman-ов тест)

Анестетик		Mean Rank
X1	спонтани бол (p2+p3)(p)	2.93
	pp	1.57
	m	1.50
Y1	спонтани бол (p2+p3)(p)	2.92
	pp	1.69
	m	1.39
Z1	спонтани бол (p2+p3)(p)	2.72
	pp	1.61
	m	1.67

X1	N	36
	Chi-Square	45.308
	SD	2
	P	.000
Y1	N	36
	Chi-Square	57.424
	SD	2
	P	.000
Z1	N	36
	Chi-Square	45.156
	SD	2
	P	.000

Постоји општа значајност разлика за вредности питања 2 и 3 у NPSI скали ($p < 0,001$).

Табела 112. Одређивање нивоа значајности разлика између вредности које квантификују спонтани бол у NPSI скали питање 2 и 3: пре (p), после (pp) лечења и један месец након завршетка лечења (m), по групама, формираним према примењеним анестетикима у лечењу (Wilcoxon-ов тест рангова)

Анестетик		pp - p	m - p	m - pp
X1	Z	-5.022 ^b	-4.690 ^b	-.667 ^b
	P	.000	.000	.505
Y1	Z	-5.021 ^b	-5.018 ^b	-2.996 ^b
	P	.000	.000	.003
Z1	Z	-4.470 ^b	-4.473 ^b	-1.155 ^c
	P	.000	.000	.248

Постоји високо значајна разлика ($p < 0,001$) у смањењу спонтаног бола, у зависности од примењеног анестетика у лечењу; разлика се одржава током 1 месеца.

Табела 113. Одређивање опште значајности између вредности у скали LANSS питање 6 које квантификује алодинију пре (p), после (pp) лечења и један месец након завршетка лечења (m) по групама, формираним према примењеним анестетцима у лечењу (Friedman-ов тест)

Анестетик	Mean Rank	
X1	LANSS p6	2.30
	LANSS p6pp	1.90
	LANSS p6m	1.80
Y1	LANSS p6	2.14
	LANSS p6pp	1.97
	LANSS p6m	1.89
Z1	LANSS p6	2.36
	LANSS p6pp	1.82
	LANSS p6m	1.82

Mean Rank- просечна вредност

X1	N	30
	Chi-Square	16.800
	SD	2
	P	.000
Y1	N	36
	Chi-Square	9.333
	SD	2
	P	.009
Z1	N	36
	Chi-Square	26.000
	SD	2
	p.	.000

Постоји општа значајност разлика за вредности питања 6 у LANSS скали (p<0,001)

Табела 114. Одређивање нивоа значајности разлика између вредности које квантификују алодинију у скали LANSS питање 6: пре (p), после (pp) лечења и један месец након завршетка лечења (m), по групама, формираним према примењеним анестетикима у лечењу (Wilcoxon-ов тест рангова)

Анестетик		LANSSp6pp - LANSSp6	LANSSp6m - LANSSp6	LANSSp6m - LANSSp6pp
X1	Z	-2.828	-3.162	-1.414 ^b
	P	.005	.002	.157
Y1	Z	-2.000	-2.449	-1.414 ^b
	P	.046	.014	.157
Z1	Z	-3.606	-3.606	.000 ^c
	P	.000	.000	1.000

Постоји високо значајна разлика ($p < 0,001$) у смањењу алодиније (мерено LANSS скалом), у зависности од примењеног анестетика у лечењу. Разлика се одржава током 1 месеца праћења.

Табела 115. Одређивање опште значајности између вредности у скали NPS питање 6 које квантификује алодинију пре (p), после (pp) лечења и један месец након завршетка лечења (m) по групама, формираним према примењеним анестетикима у лечењу (Friedman-ов тест)

Анестетик		Mean Rank
X1	NPSp6	2.63
	NPS p6 pp	1.72
	NPS p6 m	1.65
Y1	NPSp6	2.68
	NPS p6 pp	1.69
	NPS p6 m	1.63
Z1	NPSp6	2.89
	NPS p6 pp	1.54
	NPS p6 m	1.57

Mean Rank- средња вредност

X1	N	30
	Chi-Square	29.781
	SD	2
	P	.000
Y1	N	36
	Chi-Square	38.042
	SD	2
	P	.000
Z1	N	36
	Chi-Square	58.533
	SD	2
	p.	.000

Постоји општа значајност разлика за вредности питања 6 у NPS скали ($p < 0,001$)

Табела 116. Одређивање нивоа значајности разлика између вредности које квантификују алодинију у скали NPS питање 6: пре (p), после (pp) лечења и један месец након завршетка лечења (m), по групама, формираним према примењеним анестетицима у лечењу (Wilcoxon-ов тест рангова).

Анестетик		NPS p6 pp - NPSp6	NPS p6 m - NPSp6	NPS p6 m - NPS p6 pp
X1	Z	-4.214	-3.386	-.420
	P	.000	.001	.675
Y1	Z	-4.529^b	-4.545	-1.069
	P	.000	.000	.285
Z1	Z	-4.953	-4.957	-1.043
	P	.000	.000	.297

Постоји високо значајна разлика ($p < 0,001$) у смањењу алодиније (мерено NPS скалом), у зависности од примењеног анестетика у лечењу; разлика се одржава током 1 месеца праћења.

Табела 117. Одређивање опште значајности између вредности у скали NPSI питање 8 које квантификује алодинију пре (p), после (pp) лечења и један месец након завршетка лечења (m) по групама, формираним према примењеним анестетицима у лечењу (Friedman-ов тест)

Анестетик	Mean Rank	
X1	NPSI p8	2.75
	NPSIp8pp	1.63
	NPSI p8m	1.62
Y1	NPSI p8	2.67
	NPSIp8pp	1.81
	NPSI p8m	1.53
Z1	NPSI p8	2.88
	NPSIp8pp	1.49
	NPSI p8m	1.64

Mean Rank- средња вредност

X1	N	30
	Chi-Square	38.456
	SD	2
	P	.000
Y1	N	36
	Chi-Square	40.622
	SD	2
	P	.000
Z1	N	36
	Chi-Square	54.673
	SD	2
	p.	.000

Постоји општа значајност разлика за вредности питања 8 у NPSI скали ($p < 0,001$)

Табела 118. Одређивање нивоа значајности разлика између вредности које квантификују алодинију у скали NPS питање 6: пре (p), после (pp) лечења и један месец након завршетка лечења (m), по групама, формираним према примењеним анестетицима у лечењу (Wilcoxon-ов тест рангова)

Анестетик		NPSIp8pp - NPSI p8p	NPSI p8m - NPSI p8p	NPSI p8m - NPSIp8pp
X1	Z	-4.388	-4.119	-.558
	P	.000	.000	.577
Y1	Z	-4.432	-4.425	-2.901
	P	.000	.000	.004
Z1	Z	-4.954	-4.876	-1.414
	P	.000	.000	.157

Постоји високо значајна разлика ($p < 0,001$) у смањењу алодиније (мерено NPSI скалом, 8. питање), у зависности од примењеног анестетика у лечењу; разлика се одржава током 1 месеца праћења.

Табела 119. Одређивање опште значајности између вредности у скали NPSI питање 9 које квантификује алодинију пре (p), после (pp) лечења и један месец након завршетка лечења (m) по групама, формираним према примењеним анестетицима у лечењу (Friedman-ов тест)

Анестетик		Mean Rank
X1	NPSIp9p	2.82
	NPSIp9 pp	1.62
	NPSIp9m	1.57
Y1	NPSIp9p	2.72
	NPSIp9 pp	1.72
	NPSIp9m	1.56
Z1	NPSIp9p	2.85
	NPSIp9 pp	1.60
	NPSIp9m	1.56

Mean Rank- просечна вредност

X1	N	36
	Chi-Square	38.362
	SD	2
	P	.000
Y1	N	36
	Chi-Square	41.280
	SD	2
	P	.000
Z1	N	36
	Chi-Square	53.712
	SD	2
	P	.000

Постоји општа значајност разлика за вредности питања 9 у NPSI скали (p<0,001)

Табела 120. Одређивање нивоа значајности разлика између вредности које квантификују алодинију у скали NPS питање 9: пре (p), после (pp) лечења и један месец након завршетка лечења (m), по групама, формираним према примењеним анестетицима у лечењу (Wilcoxon-ов тест рангова)

Anestetik		NPSIp9 pp - NPSIp9p	NPSIp9m - NPSIp9p	NPSIp9m - NPSIp9 pp
X1	Z	-4.964	-4.442	-.546
	P	.000	.000	.585
Y1	Z	-4.621	-4.599	-1.713
	P	.000	.000	.087
Z1	Z	-4.878	-4.797	-.966
	P	.000	.000	.334

Постоји високо значајна разлика (p<0,001) у смањењу алодиније (мерено NPSI скалом, 9. питање), у зависности од примењеног анестетика у лечењу; разлика се одржава током 1 месеца праћења.

Табела 121. Одређивање опште значајности између вредности у скали LANSS питање које квантификује хипералгезију пре (p), после (pp) лечења и један месец након завршетка лечења (m) по групама, формираним према примењеним анестетцима у лечењу (Friedman-ов тест)

Анестетик	Mean Rank	
X1	LANNSp7p	2.13
	LANSS p7pp	1.88
	LANSS p7m	1.98
Y1	LANNSp7p	2.17
	LANSS p7pp	1.92
	LANSS p7m	1.92
Z1	LANNSp7p	2.67
	LANSS p7pp	1.67
	LANSS p7m	1.67

Mean Rank- средња вредност

X1	N	30
	Chi-Square	7.600
	SD	2
	P	.022
Y1	N	36
	Chi-Square	7.200
	SD	2
	P	.027
Z1	N	36
	Chi-Square	42.667
	SD	2
	P	.000

Постоји општа значајност разлика за вредности питања у LANSS скали ($p < 0,001$).

Табела 122. Одређивање нивоа значајности разлика између вредности које квантификују хипералгезију у скали LANSS питање 7: пре (р), после (рр) лечења и један месец након завршетка лечења (m), по групама, формираним према примењеним анестетикима у лечењу (Wilcoxon –ов тест рангова)

Анестетик	LANSS p7pp - LANNSp7p	LANSS p7m - LANNSp7p	LANSS p7m - LANSS p7pp
X1	Z	-2.646^b	-1.732 ^b
	P	.008	.083
Y1	Z	-2.121^b	-2.121^b
	P	.034	.034
Z1	Z	-4.899^b	-4.899^b
	P	.000	.000

Постоји високо значајна разлика ($p < 0,001$) у смањењу хипералгезије (мерено LANSS скалом), у зависности од примењеног анестетика у лечењу; разлика се одржава током 1 месеца праћења.

5.11. Компликације лечења спроведеног у истраживању

Табела 123. Број и врста компликација које су се развиле у минимално инвазивној терапији хроничног бола која је примењена у истраживању

Врста компликације	Број пацијената	процент
Утрнулост	62	57,4
Локални хематом	83	76,85
Пареза једног/ више мишића	4	3,7

Табела 124. Број и врста укупних компликација које су се развиле у минимално инвазивној терапији хроничног бола која је примењена у истраживању према локалном анестетику

Анестетик	Утрнулост (број)	Утрнулост (процент)	Локални хематом (број)	Локални хематом (процент)	Пареза мишића/више мишића(3-4) (број)	Пареза мишића/више мишића(3-4) (процент)
X1	14	12,96	28	25,92	0	0
Y1	27	25	30	27,78	0	0
Z1	21	19,44	25	23,14	4	3,7
Укупно	62	57,41	83	76,85	4	3,7

Табела 125.Одсуство озбиљних компликација минимално инвазивне терапије хроничног медикаментно резистентног бола у подгрупама формираних према локалном анестетику који је примењиван

Анестетик	Број пацијената	Процент	Валидни процент	Кумулативни процент
X1 Не	36	100.0	100.0	100.0
Y1 Не	36	100.0	100.0	100.0
Z1 Не	36	100.0	100.0	100.0

Озбиљних компликација током лечења није било. Међу свим другим компликацијама најчешћа је била локални хематом на месту убода, што нема већи клинички значај с обзиром да се ради о доњем екстремитету и регији која је покривена одећом. Ова компликација је постојала у 76,85%, није зависила од примењеног анестетика и не може се избећи применом Power mod-а пре апликације лека на екрану доплера ради идентификације површних вена коже.

На другом месту је била присутна утрнулост, за коју пацијенти наводе да је веома пријатна

(57,41%) и најчешће се развијала при примени раствора лидокаина(25%).

Најређа компликација је била пролазна пареза мишићних група која траје исто колико и фармаколошко дејство локалног анестетика услед неселективне блокаде импулса у моторној компоненти нерва на који се локални анестетик апликује. Овај нежељени и веома непријатни ефекат се може потпуно избећи смањивањем примењене дозе, као и површном апликацијом лека: топографија влакана периферних нерава је таква да се површно налазе сензитивна влакна а да су дубоко распоређена моторна влакна, те је локални анестетик потребно апликовати ближе површини коже.

5.12. Нежељени ефекти примењеног лечења

Табела 126. Нежељени ефекти терапије хроничног бола, блокадама периферних нерава под контролом ултразвука локалним анестетикима

Анестетик	Утрнутост језика (2-3 min)	Процент	Колапс	Процент
X1	0	0	0	0
Y1	3	2,7	2	1,85
Z1	0	0	0	0

Нежељени ефекти терапије неуропатског бола локалним анестетикима, везани су искључиво за примену лидокаина и испољили су се у истраживању као утрнутост језика (2,7%) и колапсно стање (1,85%). Због тога се пацијентима обавезно скреће пажња да пре лечења доручкују.

Просечно трајање процедуре било је $5,04 \pm 1,48$ min.

За настанак утрнулости- развоја блока код пацијента просечно је било потребно $3,75 \pm 2,62$ min (толико је потребно за почетак лечења).

Практично није било потребно кориговати правац игле током процедуре ($1,03 \pm 0,165$ корекција).

6. ДИСКУСИЈА

6.1. Резултати валидације и културолошке адаптације скала

6.1.1. Валидација скала LANSS, DNA4, pain DETECT

Валидација је добро дефинисан поступак крајем XX. и почетком XXI. века којим се утврђује клиничка вредност превода једне скале (1,2,3). За валидацију је потребно осим одличног познавања, до нијанси, два језика која се при превођењу користе, још и одлично познавање области на коју се скала односи (1,4).

Валидација није само обичан превод скале, већ и очување у преводу на други језик изворног смисла, суштине, свих нијанси значења, са узимањем у обзир свих специфичности језика на који се преводи скала (2,3).

Термин културолошка адаптација подразумева преношење суштине у облику који је прихватљив за сваког пацијента без обзира на образовање, степен интелигенције, културу, специфичности географског подручја, начина размишљања пацијента који припада језичком говорном подручју на који се скала преводи. Отуда постоје валидације за португалски португалски језик и бразилски португалски језик, за канадски француски, марокански француски и француски француски језик, кинески мандарински и официјелни кинески језик (1).

6.1.1.1. Превођење скала

Најпре се врши двоструко независно превођење: директно и обратно (1-4). Директно - са оригинала на језик који се преводи. Обрнуто, добијени превод се поново преводи на језик оригинала. Први превод врше две особе – једна је лекар а друга није. Поновни превод на језик са кога је скала преведена, врши једна особа није стручњак из

области на коју се скала односи, али одлично познаје оба језика и њен матични језик је језик на који се скала преводи. Она такође не треба да познаје скалу, коју ће преводити(1,4).

Кулуролошка адаптација је преношење преводом суштине скале у облику који је прихватљив за сваког пацијента, без обзира на образовање, степен интелигенције, културу, специфичности географског подручја, начина размишљања пацијента који припада језичком говорном подручју, на који се скала преводи.

Оригинал скале и обрнути превод се упоређују, и означе места која се значајно разликују. Та места се затим посебно разматрају од стране већег броја особа које се баве облашћу из које је скала. Добија се на тај начин коначна верзија превода скале (1,4).

Након добијања превода скале врши се статистичка обрада резултата добијених применом скале у пракси.

У нашем истраживању је валидација свих скала учињена на истој групи од 60 пацијената са хроничним болом, међу којима су били пацијенти код којих је на основу анамнезе, историје болести и детаљног клиничког прегледа, неуролог у Кабинету за неурологију Поликлинике ВМА дијагностиковао неуропатски бол.

Валидација је била двоструко слепа: ни пацијент, ни лекар који је учествовао у добијању података из групе у истраживању нису знали да ли пацијент има клиничку дијагнозу хроничног неуропатског бола или је то хронични бол другог порекла.

Затим су све вредности за сваку скалу обрађене у односу на Visual Analogue Scale (VAS)- Визуалну Аналогну Скалу.

За валидацију скала које оцењују јачину и постојање неуропатског бола (компоненте неуропатског бола у мешовитом болу) одређени су следећи параметри:

Area Under Curve (AUROC),

Сензитивност,

Специфичност,

Позитивна предиктивна вредност,
Негативна предиктивна вредност,
Јуденсов индекс (Youden's index),
Тест односа сличности (Likelihood Ratio- LR),
Однос дијагностичке шансе (Diagnostic odds ratio- DOR).

6.1.1.2. AUROC (Area Under ROC Curve)

ROC крива енг.*receiver operating characteristic*, радна карактеристика пријемника представља график који одређује квалитет бинарне класификације (у нашем истраживању постоји неуропатски бол или не постоји) . Крива одражава однос између подскупа из заједничког скупа са истим именитељем, који носи истраживану ознаку(енг. *true positive rate*, TPR, или *осетљивост* алгоритма класификације), и подскупа из заједничког скупа са истим именитељем, који не носи истраживану ознаку(енг. *false positive rate*, FPR, величина 1-FPR се назива *специфичност* алгоритма класификације) при варирању прага за правило које се испитује (Confidence Interval- CI, интервал поверења)(5).

ROC крива се још назива и крива грешке. Анализа биномне класификације са применом ROC-кривих назива се **ROC-анализа (5,6)**.

Квантитативну интерпретацију ROC криве даје показатељ *AUCROC* (енг *area under ROC curve*, *површина испод ROC-криве*) — површина која је ограничена ROC-кривом и осом подскупова лажних позитивних класификација. Што је већи показатељ AUCROC, утолико је квалитетнији класификатор, при чему вредност 0,5 показује неупотребљивост изабране методе бинарне класификације обележја посматрања (класификатор одговара случајном погађању)(5,6).

ROC-криве су први пут примењене у САД на почетку Другог Светског рата, након напада јапанских авиона на Перл Харбор 1941. године, да би се обрадили радиолокациони сигнали и што прецизније препознали јапански авиони (5).

Касније се ROC-криве широко примењују у медицинској дијагностици, пре свега у медицини доказа (статистичкој обради), посебно у епидемиологији и радиологији (за тестирање нове опреме и метода)(5,6).

У случају нормиране варијабле површина испод криве (*AUC* — *Area Under Curve*, *AUROC* — *Area Under Receiver Operating Characteristic*) је једнака вероватноћи да ће класификатор дати предност случајно изабраној позитивној вредности над случајно изабраном негативном . Параметар *AUC* је тесно повезан са значајем Манн—Витнијевим *U*-критеријумом, који је показатељ чињенице да ли се позитивним елементима придаје већи значај, него негативним. Величина *AUC* је повезана и са критеријумом Викоксоновог теста (5,6).

Вредности *AUROC* у нашем истраживању показале су високу вредност: $0,987 \pm 0,014$ за *LANSS* скалу; $0,962 \pm 0,038$ за *DN4* скалу; 100 ± 0 за *rain DETECT* скалу за висок критеријум – *CI*=95% и ниво значајности $p < 0,001$.

Према параметру *AUROC* све скале у нашем истраживању (*LANSS*, *DN4*, *rain DETECT*) имају веома низак степен грешке у утврђивању постојања неуропатског бола; најмању грешку има скала *rain DETECT*.

6.1.1.3. Специфичност и Сензитивност (Осетљивост)

Осетљивост и специфичност су статистичке мере за извођење бинарног теста класификације, које су познате у статистици као функције класификације (7,8).

Сензитивност- осетљивост (такође је позната и као права позитивна стопа) мери проценат позитивних одговора које ће се правилно идентификовати као такве(нпр, проценат болесних људи који су исправно идентификовани као баш такво стање). Специфичност (такође позната и као права негативна стопа) мери проценат негативних одговора који су тачно идентификовани (на пример, проценат здравих људи који су исправно идентификовани да немају услов за болест) (7,8).

Тако осетљивост квантификује избегавање лажних негативних одговора, а специфичност лажних позитивних одговора. За било који тест, обично постоји компромис између ова два параметра. Савршен предиктор би се описао као 100% осетљив (нпр болесни су идентификовани сви као болесници) и 100% специфичан (нпр нема здравих који су идентификовани као болесни); међутим, теоретски било које предвиђање ће имати минималну грешка познату као стопа грешке Баиес (7,8).

У валидацији скала LANSS, DN4, pain DETECT, у нашем истраживању све три скале имају висок проценат сензитивности и специфичности (редом): 98% и 100% LANSS, 76,8% и 100% DN4, 100% и 100% pain DETECT.

6.1.1.4. Позитивна и негативна предиктивна вредност

Позитивна и негативна предиктивна вредност (PPV и NPV редом) су пропорције позитивних и негативних резултата у статистици и дијагностичким тестовима који су прави позитивни и прави негативни резултати, односно PPV и NPV описују перформансе дијагностичког теста или других статистичких мера (9,10). Висок резултат се може тумачити као показатељ тачности такве статистике; PPV и NPV нису суштинске за тест; оне такође зависе од преваленце и могу бити изведене коришћењем Бајесове теореме.

У проналажењу информација PPV се често статистички назива прецизност.

Позитивна предиктивна вредност се дефинише као однос броја правих позитивних случајева и укупних позитивних случајева (9,10). Она може да се израчуна из сензитивности, специфичности и преваленце:

$$PPV = \frac{\text{сензитивност} \times \text{преваленца}}{(\text{сензитивност} \times \text{преваленца} + (1 - \text{специфичност}) \times (1 - \text{преваленца}))}$$

Негативна предиктивна вредност се дефинише као однос броја правих негативних случајева и укупног броја негативних случајева(9,10). Она може да се израчуна уколико су познате сензитивност, специфичност и преваленца:

$$NPV = \frac{\text{специфичност} \times (1 - \text{преваленца})}{(\text{специфичност} \times (1 - \text{преваленца}) + (1 - \text{сензитивност}) \times \text{преваленца})}$$

У нашем истраживању вредности PPV и NPV редом су биле: 98% и 100% (LANSS скала), 76,8% и 100% (DN4 скала), rain DETECT 100% и 100%. Скала rain DETECT је имала највећу пропорцију правих позитивних и правих негативних резултата у дијагностици неуропатског бола тј. највећа статистичка прецизност постигнута је коришћењем скале rain DETECT у дијагностици неуропатског бола.

6.1.1.5. Тест односа сличности (Likelihood Ratio Test)

Тест односа сличности (енг *likelihood ratio test, LR*) —је статистички тест који се користи за проверу ограничења параметара статистичког модела, оцењених на основу изабраних података. То је један од три базична теста за проверу ограничења, заједно са тестом множилаца Лагранжа и Вајлдовим тестом.

Вредности теста LR биле су LR+ и LR- редом: 0,98 и 0,20 за LANSS скалу; 0,768 и 0,232 за DN4 скалу; 1,0 и 1,0 за rain DETECT скалу.

У нашем истраживању добијене вредности LR+ и LR- за све три скале показују високу употребну вредност скала, а најмања ограничења у употреби има rain DETECT скала.

6.1.1.6. Јуденсов индекс (Younden's index)

Јуден статистика- J статистика (назива се и Јуденсов индекс) је једна статистичка метода која процењује перформансу дихотомног дијагностичког теста. Вредност Јуденсовог индекса је генерализација на нивоу мултиклас случај; он процењује вероватноћу да се донесе информисана одлука (11,12).

$$J = \text{Сензитивност} + \text{Специфичност} - 1$$

Графички, Јуденсов индекс је разлика између стопе правих позитивних случајева и стопе лажно позитивних случајева. Према својој графичкој дефиницији Јуденсов индекс је вертикална удаљеност између ROC криве и прве симетрале (или линије среће)(12).

Јуденсов индекс се често користи у комбинацији са ROC анализом. Индекс се дефинише за све тачке једне ROC криве, а максимална вредност индекса може се користити као критеријум за избор оптималне cut-off вредности, од тренутка када дијагностички тест више не даје само нумерички већ и дихотомни резултат. Индекс је графички представљен као висина изнад случајне линије, а такође је еквивалентан површини испод криве сведеној на једну оперативну тачку (11,12).

Веома значајан и веома користан индекс који се користи у оквиру ROC анализе и никада самостално. Има распон вредности од -1 до +1 и што је ближи јединици тест који се испитује је бољи.

У случају валидације LANSS скале, у нашем истраживању Јуденсов индекс је био 0,98; за DN4 скалу 0,768; за pain DETECT скалу 1,0. Према Јуденовом индексу најбољи тест за идентификацију неуропатског бола је pain DETECT.

6.1.1.7. Diagnostic odds ratio – однос дијагностичке шансе

У медицинским тестирањима бинарног обележја посматрања, однос дијагностички шансе (енг. Diagnostic Odds Ratio - DOR) је мера ефикасности дијагностичког теста. Дефинисан је као степен односа у биномном тесту, да би тест био позитиван (13,14).

Вредност овог показатеља се креће од нуле до бесконачности, али за корисне тестове је већи од један, и више вредности дијагностичког одс коефицијента указују на бољи учинак теста. Уколико је вредност теста мања од један, указује да се тест може побољшати једноставним окретањем исхода теста - тест је у погрешном правцу, док је вредност тачно један значи да ће тест једнако вероватно да предвиди позитиван исход без обзира на прави услов - тест не даје никакве информације (13,14).

У нашем поступку валидације скала LANSS, DN4 и pain DETECT су имале вредност DOR редом: 49,0; 3,31; ∞. Скала pain DETECT показује највишу ефикасност као дијагностички тест за идентификацију неуропатског бола.

Сви наведени параметри су коришћени за валидацију скала LANSS, DN4 и pain DETECT које идентификују неуропатски бол или компоненту неуропатског бола (дихотомо обележје).

Преводи свих скала су показали високе вредности сензитивности и специфичности, позитивне и негативне предиктивне вредности, позитивног и негативног теста односа сличности, док су вредности Јуденовог индекса и односа дијагностичке шансе показале одличну употребну вредност свих валидираних скала за дијагностику неуропатског бола или неуропатске компоненте бола.

Ниво значајности је био $p < 0,001$ - висока значајност у свим случајевима.

Највиши степен и вредност свих наведених статистичких параметара показала је rain ДЕТЕСТ скала: она је била најспецифичнија, најсензитивнија, најпрецизнија, најпоузданија, са најмањим степеном ограничења клиничке употребе, најприменљивија у клиничкој пракси.

Резултати различитих аутора о вредностима AUROC, сензитивности, специфичности, позитивној предиктивној вредности, негативној предиктивној вредности, Јуденсовом индексу (Younden's index), тесту односа сличности (Likelihood Ratio- LR), односу дијагностичке шансе (Diagnostic odds ratio- DOR) наведени су у следећој табели.

Табела1. Резултати валидације скала LANSS, DN4, PD-Q других аутора са закључцима

Аутор	95% CI	закључак аутора
Abdallah FW(15)	<p><u>DN4:</u> Сензитивност = 90% Специфичност= 60%</p> <p>AUROC = 0.771 (0.627 до 0.914)</p>	<p>ДН4 је добра скала за истраживање и клиничку примену у идентификацији хроничног неуропатског бола(ХНБ) након ресекције тумора дојке;</p> <p>Ниска специфичност се може објаснити пре ограничењима у критеријумима IASP за искључивање ХНБ, него унутрашњим ДН4 ограничењима</p>
Markman JD(16)	<p><u>DN4:</u> Сензитивност = 62% Специфичност = 44%</p> <p><u>LANSS:</u> Сензитивност = 38% Специфичност = 75%</p> <p><u>Комбинација више упитника:</u> Сензитивност = 20% Специфичност = 58% ППВ = 16.7%</p>	<p>Упитници за идентификацију неуропатског бола (НБ) имају ниску дијагностичку тачност у утврђивању неуропатских симптома и знакова код пацијената са FBSS</p> <p>Варијабилност стопа НБ међу упитницима може се приписати различитој сензитивности и ефикасности терминологије сваког упитника</p>
Mick G(17)	<p><u>DN4</u> Сензитивност = 51.6% Специфичност = 79.0% ППВ = 51.4% НПВ = 79.2%</p>	<p>Добра дијагностичка метода у примарној пракси за искључивање локализованог НБ; Брза алтернатива другим сложенијим методама</p>
Bryce TN(18)	<p><u>SCIP:</u> Сензитивност = 72% Специфичност = 78% AUROC = 0.77</p>	<p>Реално може да разликује неуропатски и неуропатски бол</p>

Табела1. Резултати валидације скала LANSS, DN4, PD-Q других аутора са закључцима

Аутор	95% CI	закључак аутора
Pérez C(19)	<u>DN4</u> Сензитивност = 88% Специфичност = 88%	DN4 је најизбалансирана скала у погледу осетљивости и специфичности PD-Q је имала већу специфичност од DN4 и мању осетљивост
	<u>LANSS</u> Сензитивност= 68% Специфичност= 93%	LANSS је имала већу специфичност од DN4 и мању осетљивост PD-Q је имала веома ниску осетљивост, упркос
	<u>PD-Q</u> Сензитивност= 18% Специфичност = 98%	доброј специфичности: можда због тога што се развила код пацијената са боловима у леђима
Sadler A(20)	<u>LANSS</u> Сензитивност = 76% Специфичност = 94% ППВ = 0.87 НПВ = 0.89	Сензитивност LANSS и DN4 је слична LANSS има већу специфичност у дијагностиковању НБ и популацији са хроничним болом и након операције
	<u>DN4</u> Сензитивност = 76% Специфичност = 70% ППВ= 0.57 НПВ = 0.85	
Tampin B(21)	<u>LANSS</u> Сензитивност = 22% Специфичност = 88% ППВ = 0.44	LANSS има ограничену способност да открије пацијенте са болом у врату и горњим екстремитетима који се клинички дефинише као НБ
	НПВ = 0.31 LR+ = 1.83 LR- = 0.89 DOR = 2.0 AUROC = 0.73 (0.64 to 0.81)	Већу сензитивност има PD-Q скала а већу специфичност LANSS Сензитивност LANSS скале је била знатно нижа од других мера тачности

Табела1. Резултати валидације скала LANSS, DN4, PD-Q других аутора са закључцима

Аутор	95% CI	закључак аутора
Tampin B(21)	<p><u>PD-Q</u> Сензитивност = 64% Специфичност= 62% ППВ = 0.42 НПВ = 0.80 LR+ = 1.68 LR- = 0.58 DOR = 2.9 AUROC = 0.63 (0.53 to 0.73)</p>	<p>PD-Q има ограничену способност да открије пацијенте са болом у врату и горњим екстремитетима који се клинички дефинише као НБ Већу сензитивност има PD-Q скала а већу специфичност LANSS</p>
Gauffin J(22)	<p><u>PD-Q:</u> Сензитивност = 79% Специфичност = 53% ППВ = 0.46 (0.36 to 0.57) LR+ = 1.7 (1.33 to 2.17) AUROC = 0.69 (0.60 to 0.77) Youden's index = 17</p>	<p>PD-Q нема довољан дијагностички капацитет за утврђивање постојања НБ код фибромијалгије</p>
Rayment C(23)	<p><u>PD-Q:</u> Сензитивност = 53% Специфичност = 77% ППВ = 0.33 НПВ = 0.89</p>	<p>Сензитивност PD-Q је ниска код пацијената са НБ, морале би се развити и клинички потврдити нове методе за утврђивање овог стања код популације пацијената на симптоматској терапији и локално узрапредовалим карциномом</p>
Naroun OM(24)	<p><u>DN4:</u> Сензитивност = 100% Специфичност = 45% <u>LANSS:</u> пацијенти Сензитивност = 85% процењују као Специфичност = 42%</p>	<p>DN4 скала има већу сензитивност од LANSS када се примењују у утврђивању НБ код пацијената са лепром. Специфичност обе скале је значајно нижа, што указује на чињеницу да су склони да ненеуропатске болове НБ</p>

Табела1. Резултати валидације скала LANSS, DN4, PD-Q других аутора са закључцима

Аутор	95% CI	закључак аутора
Smart KM(25)	<p><u>DN4</u> Сензитивност = 86 % (0.78 to 0.92) Специфичност =96% (0.93 to 0.98) ППВ = 0.86 (0.78 to 0.92) LR+ = 21.6 (12.8 to 36.2) DOR = 150.9 (69.4 to 328.1)</p>	<p>Наведени симптоми и знаци у скали имају добру осетљивост и специфичност за идентификацију НБ. Овај дијагностичка скала је корисна код пацијената који се ослањају на физиотерапију, разумну физичку активност код којих постоји периферни НБ</p>
Spallone V(26)	<p><u>DN4:</u> Сензитивност = 80% Специфичност = 92% ППВ = 0.82 НПВ = 0.91 LR+ = 9.6 LR- = 0.22 = 0.94 (0.90 to 0.97)</p> <p><u>DN4 Интервју:</u> Сензитивност = 84% Специфичност = 84% ППВ = 0.71 НПВ = 0.92 LR+ = 5.3 LR- = 0.19 AUROC = 0.93 (0.89 to 0.96)</p>	<p>И комплетан ДН4 и његов упитник- први део без физичког прегледа се лако изводе у односу на клиничка испитивања за прецизно идентификовање НБ код пацијената са дијабетичком неуропатијом. Тај први део DN4 има незнатно нижу специфичност од целе DN4 скале, што указује на то да се може добро AUROC користити за прву процену у клиничкој пракси</p> <p>DN4 не успева да идентификује ~ 20% пацијената са НБ - стога не искључује стање НБ, али нуди смернице за даљу дијагностичку процену</p>
Lasry-Levy E(27)	<p><u>DN4:</u> Сензитивност = 100% Специфичност = 92%</p>	<p>ДН4 има савршену осетљивост и високу специфичност за идентификацију случајева НБ код пацијената са лепром</p>

Табела 1. Резултати валидације скала LANSS, DN4, PD-Q других аутора са закључцима

Аутор	95% CI	закључак аутора
Hallstrom Н(4)	<p><u>DN4:</u></p> <p>Сензитивност = 93%</p> <p>Специфичност = 75%</p> <p>AUROC = 0.86</p> <p><u>LANSS:</u></p> <p>Сензитивност = 36%</p> <p>Специфичност = 100%</p> <p>AUROC = 0.81</p> <p><u>PD-Q:</u></p> <p>Сензитивност = 68%</p> <p>Специфичност = 83%</p> <p>AUROC = 0.71</p>	<p>ДН4 скала има најбоље резултате осетљивости, специфичности и AUROC</p> <p>Само је ДН4 поуздана за идентификацију НБ код болесника са повредом кичмене мождине</p> <p>Специфичност LANSS није дискриминисала више од 50% оних са НП, због чега је њена способност за процену болесника са повредом кичмене мождине и НБ ипак ниска</p>

6.1.2. Валидација скала NPS, NPSI

За валидацију скала које описују и квантификују појединачне карактеристике болног синдрома, ефекат терапије, бола примењен је Кронбах алфа тест у односу на VAS.

6.1.2.1. Коефицијент Кронбах алфа

Овај коефицијент показује унутрашњу усаглашеност карактеристика, које описују исти објекат. Тест није показатељ хомогености објекта. Он се користи за формирање скала и тестова и за проверу сигурности теста

Први пут је коефицијент тако назван 1951.године по Ли Кронбаху, мада је независно од његових истраживања 1949.године већ била позната формула за проверу сигурности теста, а Луис Гутман је користио исту формулу 1945.године под називом ламбда два коефицијент(28).

Коефицијент Кронбах алфа може имати вредност од 1 до $-\infty$, али се интерпретирају само позитивне вредности. Ако тест има вредност 1, резултати два или више тестова су идентични.

Интерпретација вредности Кронбах алфа коефицијента (28):

$\leq 0,5$ тест не даје довољно сигурне резултате да би се могао примењивати;

0,5-0,6 резултати теста имају лошу сигурност

0,6-0,7 резултати теста су сумњиве сигурности

0,7-0,8 сигурност теста је довољна

0,8-0,9 добра сигурност теста

0,9-1,0 веома добра сигурност теста

Вредности унутрашње усаглашености скале NPS, NPSI у односу на VAS показују **добру сигурност теста.**

Највећи је значај NPSI скале, уколико би се она изузела из валидације Кронбах алфа коефицијентом, вредност коефицијента би опала на знатно нижу вредност.

Ниво значајности резултата је $p < 0,001$ - висок ниво значајности.

У овом првом делу овог истраживања на групи од 60 пацијената на већ описани начин потврђена је и дефинисана клиничка вредност превода скала LANSS, DN4, pain DETECT за идентификацију неуропатског бола . Дефинисана је и клиничка примељивост скала NPS, NPSI за оцену ефеката терапије и анализу бола.

Резултати валидације и скала за оцену јачине и идентификацију неуропатског бола, и скала за анализу квалитета бола и ефеката терапије, у складу су са резултатима одређивања истих параметара за исте скале водећих стручњака у овој области (4,16,17,19-23,28-35).

Највећи степен сигурности и прецизности у идентификацији неуропатског бола показује pain DETECT скала, а примена комбинације скала NPS, NPSI, VAS за процену ефеката терапије и у анализи бола је сигурна.

Остварен је први циљ истраживања, (валидација и културолошка адаптација скала за бол) који је био неопходан, да би се могао спровести други део истраживања-лечење резистентног неуропатског бола перинеуралним инфилтрацијама локалним анестетикима различите дужине дејства под контролом ултразвука.

Табела 2. Резултати валидације скала NPS, NPSI, BDI,PTSS других аутора са закључцима

Аутор	95% CI	закључак аутора
Rog DJ(36).	0,33; 0,64	á коефицијент=0,49; NPS је добра скала за оцену централног НБ у мултиплој склерози и корелира са исходом лечења
Padua L(37)	0,78; 0,93	á коефицијент= 0,79. NPSI је скала која добро оцењује неуропатске симтоме и ефикасност лечења у периферном НБ
de Andrade DC(38)	0,45;0,65	á коефицијент=0,67. NPSI је адекватна скала за оцену стања пацијената са централним и периферним НБ и добро детектује неуропатске симптоме
Matsubayashi Y(39)	0,23; 0,68	á коефицијент=0,86. NPSI је врло поуздан и валидан упитник за оцену бола
Lee EH(40)	0,68;0,71	á коефицијент=0,89 је корисна метода за мерење тежине депресивног синдрома код младих
Suija K(41)	0,78;0,75	á коефицијент=0,62; BDI скала је валидна за дијагностиковање степена депресије код старих пацијената
Wywrich KW(42)	0,67;0,81	á коефицијент=0,89; PTSS скала је реалан инструмент за клиничку процену задовољства лечењем

6.2. Анализа неуропатског бола и ефекта лечења на бол, позитивне неуролошке симптоме, промене у расположењу и задовољство лечењем

У другом делу истраживања формирана је група од 108 пацијената - сви са потврђеним неуропатским болом на доњим екстремитетима ($\text{LANSS} \geq 12$ или $\text{DN4} \geq 4$ или $\text{pain DETECT} \geq 19$) од стране неуролога са Клинике за неурологију ВМА, по важећим светским стандардима.

6.2.1. Демографске карактеристике пацијената

У групи је било 44 мушкараца и 64 жене, пресечне старости $63,51 \pm 13,65$ године.

Припадност полу је значајан податак у терапији бола. Пол мења доживљај бола услед разлика у психосоцијалним механизмима, хормоналном статусу и активности, функцији опиоидног система, функцији NMDA рецептора због чега је потребан другачији приступ у лечењу бола код мушкараца и жена (32).

У оквиру истраживања 54 пацијента је имало дијабетичну неуропатију и исто толико неуропатску компоненту бола у радикулопатском болу на доњим екстремитетима.

У оквиру других болести које се регистроване у испитиваној групи, доминирала је хипертензија (96,2%), али је та дијагноза без значаја за ово истраживање.

Међу свим пацијентима 84,9% пацијената су били пушачи, али су допунским испитивањима већ искључени болни синдроми васкуларне (исхемијске) генезе.

Групе формиране према примењеном анестетику у овом истраживању, нису се значајно разликовале према процентуалној заступљености полова нити према просечној старости пацијената.

Групе се нису разликовале ни према просечној дужини трајања болног синдрома пре лечења у овом истраживању.

6.2.2. Јачина болног синдрома међу испитаницима

Просечна јачина бола на почетку истраживања била је такође слична у свим групама.

Бол је у свим групама био јак према важећој класификацији према вредности на VAS скали:

- вредност од 0-4 је благ бол
- вредност од 5-6 је умерен бол
- вредност од 7-10 је јак бол (43).

6.2.3. Патолофизиолошки механизми бола у испитиваним групама

Основни узрок неуропатског бола били су дијабетична неуропатија - 54 пацијента и радикулопатија - 54 пацијената. У групама формираним према примењеном локалном анестетику број пацијената са дијабетичном неуропатијом и радикулопатијом се није статистички значајно разликовао – групе су и према овом значајном параметру униформне.

Неуропатија је констатована у оквиру клиничке слике радикулопатије - 54 пацијената, дијабетеса типа 1 – 12 пацијената или дијабетесу типа 2 – 42 пацијента.

6.2.4. Ефикасност терапије неуропатског бола

Сви пацијенти су претходно медикаментно лечени због неуропатског бола различитим медикаментима и њиховим комбинацијама током $3,2 \pm 1,98$ година (просечно по групама током $3,4 \pm 2,4$ године; $3,7 \pm 1,8$ година; $2,5 \pm 1,4$ године) .

Принцип лечења неуропатског бола је веома индивидуалан: доза, комбинација лекова, одговор на терапију, дужина купирања болног синдрома разликују се од пацијента до пацијента. Зато је при лечењу хроничног неуропатског бола, веома важно стрпљење и лекара и пацијента.

Комбинација средстава у терапији је толико индивидуална да се најчешће проналази од случаја до случаја, системом покушаја и грешке, са балансирањем између смањења бола и нежељених ефеката. За пуно испољавање ефекта терапије потребно је две до четири недеље, пре него што се лек одбаци као неефикасан, јер промене у ЦНС-у нису никада тако брзе, што је неопходно најавити и нагласити пацијенту. Сувише брзо укидање лека, може довести до губитка драгоценог лека који је могао помоћи (34).

Ефекат лечења је неопходно пажљиво документовати, јер се бол најлакше заборавља, а дневник бола помаже и да се рано детектује развој ефекта толеранције на лек, као и да се индиректно прати ефекат лечења преко других области живота као што су сан, расположење итд. (34).

Реалан циљ је смањење бола од 30 до 50%, са побољшањем квалитета сна, очувањем друштвене активности и способности да се одржавајудруштвени односи, као и да пацијент остане активан у сфери која му је основно занимање. Потпуна слобода од бола је ретко остварљива (34).

Сви фармаколошки третмани су неефикасни код 20 до 40% пацијената (non responders) или се развијају неприхватљиви споредни ефекти. У отвореном разговору морају прво да се нагласе терапијски циљеви и нарочито да се посвети пажња и нагласи

која су очекивања нереална и тиме предухитре разочарења код пацијената са неуропатским болом.

Чак и када неуропатски бол траје већ дуго, први приоритет је да се спроведе третман основног **узрока настанка** неуропатског бола, као што је нпр. оптимизација дијабетеса или декомпресивна операција у случају компресивне радикулопатије.

Карактеристично је да је фармаколошки третман доста сличан код хроничних болних синдрома различитих етиологија (45- 47).

Данас се користе четири системске терапије различитог начина деловања *per oss / transdermalno*(33-35).

- Антиконвулзанти који модификују Ca^{2+} канале на пресинаптичком нивоу. Пример: Pregabalin, Gabapentin.
- Блокатори Na^{+} канала са примарним селективним ефектом на аферентне и неуроне ЦНС-а. Пример: Carbamazepine, Lamotrigine.
- Трициклични антидепресиви као што је Amitryptiline и антидепресиви са селективним блокирањем поновног преузимања серотонина и неорадреналина, као што је Duloxetine и Venlafaxine; блокирање преузимања ових неуротрансмитера у десензитивисаним инхибиторним путевима.
- Опијати који активирају μ рецепторе у мозгу и кичменој мождини.

Лекови се најчешће комбинују, са пажљивим балансирањем између обезбољавања и појачавања нежељених ефеката, међу којима су најчешће вртоглавица и нестабилност (44).

Нежељени системски ефекти лекова се заобилазе **топичком применом агенаса** као што су локални анестетици у облику фластера и капсаицин; они локално делују на влакна за бол, на месту где су апликовани, без системских нежељених ефеката (33-35).

Наведене четири системске терапије формирају основу лечења неуропатског бола.

У терапији неуропатског бола, при избору лекова и њихових комбинација морају да се узимају у обзир и коморбидитети и узимање других лекова.

У овом истраживању је био претходно најчешће прописиван Neurontin, самостално (34 пацијента), или у комбинацији са другим лековима Lyrica (без других лекова 36 пацијената, са Karbarinom 4 пацијента, Paracetamolom 8 пацијената, Nimulidom i Karbarinom 2 пацијента), нестероидни антиреуматици (без Karbarina-2 пацијента или са њим -2 пацијента) i Paracetamol (10 пацијената). Друга по учесталости у лечењу бола била је Lyrica: без других лекова у терапији код 10 пацијената, са антидепресивима у комбинацији (Flunisan -2 пацијента, Amyzol -2 пацијента), или у комбинацији са Paracetamolom (1пацијент).

Сви пацијенти су имали неподношљив бол и након лечења VAS > 30mm, или неподношљиве нежељене ефекте примењених медикамената: доминирале су тегобе и дисфункције или одступања у лабораторијским анализама везане за гастроинтестинални тракт, вестибуларни систем, поремећаје сензоријума.

Зато је примењено минимално интервентно лечење - ослобађање лека у циљно подручје (45,46).

Смисао локалне апликације је у заобилажењу системских нежељених ефеката, који су неизбежни код хроничне примене лекова, и што је најважније код локалне терапије, деловањем директно на месту оштећења нервне структуре, покушава се супресија патофизиолошких механизма, који омогућавају настанак и развој хроничног бола (47-51). Минимално инвазивна терапија пружа могућност за узрочну, патофизиолошку терапију неуропатског бола и превенцију развоја неуропатског бола(44,52).

Ово истраживање је **спроведено према препорукама NeuPSIG(45):** у лечењу хроничног неуропатског бола, када су исцрпљене могућности конзервативног лечења примењено је минимално инвазивно лечење; апликовани су локални анестетици. Изабрана су три локална анестетика, сваки са различитом дужином дејства и према томе формиране три групе пацијената. Није било значајне разлике између група у интензитету бола код пацијената на почетку истраживања, мерено свим скалама (осим LANSS).

На овај начин у истраживању је локалним анестетикима лечен бол најприближнији

по јачини у различитим групама. Методом случајног избора је примењиван увек само један анестетик у једној групи и код једног пацијента:

- локални анестетик кратког дејства – 5% раствор прокаин хлорида (X1)
- локални анестетик средње дугог дејства – 1% раствор лидокаин-хлорида (Y1)
- локални анестетик дугог дејства – 0,25% раствор левобупивакаин –хлорида (Z1).

Остварени су услови двоструко следе студије, јер су раствори направљени у Сектору за фармацију Војномедицинске академије и означени словима и бројевима у заградама.

Анестетик је примењиван под контролом ултразвука (ултразвучно навођење апликације лека), у реалном времену, са визуализацијом структура које се обезбољавају и које морају остати нетакнуте током интервентне процедуре. Такође је био визуализован и сам поступак давања лека, и његова дистрибуција око нерава.

Сви пацијенти након лечења и након једног месеца од завршетка терапије имали су смањење бола за преко 30% - лечење је било ефикасно код свих пацијената!

Терапијски ефекат је био следећи:

одличан ефекат - 92,59%

добар ефекат – 7,41%.

Под добрим терапијским ефектом сматра се смањење јачине бола по VAS скали за између 31-49%, а одличан терапијски резултат је смањење јачине бола по VAS скали за >50% (49).

Тиме је доказан један од постулата радне хипотезе, и први део другог циља истраживања.

У обради података о интензитету бола мерено скалама VAS, DN4, LANSS, NPS, NPSI, pain DETECT пре терапије, после терапије и након месец дана од завршетка лечења, најпре је проверена нормалност расподеле података (Колмогорв-Смирнов и Шапиро-Вилков тест). Како критеријуми нормалности нису били задовољени примењена је

Фидманова АНОВА за одређивање опште значајности.

Смањење бола примењеним лечењем је било високо значајно ($p < 0,001$) у мерењима свим примењеним скалама. Интересантан је добијени податак у овом истраживању **да се тренд смањења бола одржавао и на контроли месец дана након завршетка терапије**, највероватније због тога што локални анестетици делују механизмом блокаде оних Na канал који посредују у механизму централне сензитизације, одн. доприносе процесу деексцитације центра за бол, супримирајући њихову хроничну иритацију сталном салвом ноцицептивних надражаја (48).

Због тога што се већ приликом извођења истраживања значајно разликовао број блокада по врстама локалних анестетика, означених словом и бројем у Сектору за фармацију ВМА, учињена је анализа броја блокада по локалним анестетикима и са високом значајношћу ($p < 0,001$) констатована је већа ефикасност анестетика дугог дејства, интермедијарна ефикасност анестетика средње дугог дејства и најмања ефикасност анестетика кратког дејства. **Тиме је доказан један од постулата радне хипотезе, остварен је и трећи циљ истраживања.**

Ефикасност анестетика је тестирана и поређена на још два начина:

Тестирана је значајност Фридмановим тестом за вредности јачине бола сваке примењене скале, пре, после лечења и месец дана након завршетка терапије, а осим тога тестирана је и значајност разлика у висини бола пре и после лечења, као и месец дана након терапије, за сваку примењену скалу.

Сваком примењеном скалом са високом значајношћу $p < 0,001$, је доказана ефикасност терапије и највећа ефикасност анестетика дугог дејства (остварен је трећи циљ истраживања, потвршена је радна хипотеза).

У складу са постављеном радном хипотезом, **испитивана је промена квалитета бола примењеном терапијом, одн. нестајање компоненте неуропатског бола у вредностима скала LANSS, DN4, pain DETECT.**

Модификацијом хи-квадрат теста Mc Nemar тестом, утврђена је висока значајност

$p < 0,001$ разлике расподеле бинарног обележја (да- има неуропатски бол, не- нема неуропатски бол) пре и после примењене терапије за вредности све три скале којима је неуропатски бол дијагностикован (LANSS, DN4, pain DETECT).

Примењена терапија је високо значајно мењала квалитет бола, одн. под њеним утицајем је бол из неуропатског прелазио у ненеуропатски облик и тиме је доказан још један део радне хипотезе и другог циља истраживања.

Иста врста анализе је учињена по групама, односно тестирана је врста локалног анестетика како утиче на квалитет бола.

Сви локални анестетици су након локалне примене у минимално инвазивној терапији високо значајно мењали квалитет бола.

6.2.5. Задовољство пацијента лечењем: значајност разлика PTSS скорa и разлика BDI скорa пре и после лечења и један месец након завршетка лечења

Вредностима примењене BDI скале мерени су ефекти терапије на расположење пацијента, радну способност, а посредно и на јачину бола. Скала је примењивана пре лечења, после терапије и месец дана након завршетка лечења. Фридманов тест опште значајности тестирао је разлику (није било нормалне расподеле података за BDI скалу) и утврдио високо значајну разлику $p < 0,001$ у вредностима BDI скале пре и после лечења, и значајну разлику $p < 0,05$ после терапије и месец дана након тога. **Тако је доказан још један део радне хипотезе и другог циља истраживања.**

Затим је испитивано задовољство пацијента лечењем. Добијене су високе просечне вредности скорa у свим групама у истраживању, а овај тренд задовољства лечењем се одржавао и један месец после завршетка лечења (није било значајности разлике у подацима PTSS скорa после лечења и месец дана након тога), чиме је доказан још један део радне хипотезе у истраживању.

6.2.6. Утицај спроведеног лечења бола на позитивне неуролошке симптоме

Позитивни неуролошки симптоми су веома карактеристични за неуропатски бол, а могу се и квантификовати одређеним питањима скала:

- Парестезије и дизестезије- питања 11 и 12 у NPSI скали
- Спонтани бол – питање 2 и 3 у NPSI скали
- Алодинија- питање 6 у LANSS скали, питање 6 у NPS скали, питање 8 и 9 у NPS скали
- Хипералгезија- питање 7 у LANSS скали.

Тестирана је значајност разлике у вредностима одговора на наведена питања пре и после терапије и један месец након завршетка лечења. Добијени резултати показују постојање **високо значајне разлике у вредностима које квантификују позитивне неуролошке симптоме.**

Тиме је доказан још један део радне хипотезе, да примењена терапија високо значајно утиче на смањење позитивних неуролошких симптома и ПОТПУНО је остварен други циљ овог истраживања.

Исти тренд вредности BDI скале одржавао се и један месец након завршетка терапије.

Тестирањем ефеката терапије на позитивне неуролошке симптоме по групама, (Вилкоксонов тест рангова) утврђено је да је најефикаснији у лечењу позитивних неуролошких симптома био анестетик са дугим дејством, док је мање ефикасан био анестетик средње дугог дејства или кратког дејства.

Тиме је доказана радна хипотеза У ПОТПУНОСТИ.

ПОТПУНО је остварен трећи циљ истраживања.

У складу са постављеним циљевима истраживања очекиване су и компликације и нежељени ефекти лечења, али их **није било, без обзира да је у истраживању извршено преко 700 блокада . Испуњен је последњи, четврти циљ истраживања.**

Потврђено да је метода извођења блокада под контролом ултразвука у реалном времену веома прецизна и високо безбедна метода.

ПОТВРЂЕНА ЈЕ У ПОТПУНОСТИ радна хипотеза овог истраживања.

Остварени су **СВИ ЦИЉЕВИ** постављени пред овим истраживањем.

6.3. Актуелност истраживања

Лечење неуропатског бола је често неефикасно и најчешће је ограничено развојем нежељених ефеката (31,34,40). Због тога се истражују нове методе са локалном применом лекова, на местима нервних структура које инервишу подручје у коме је бол локализован (48).

Локална примена лекова у терапији неуропатског бола може бити неинвазивна - топичка, у облику гела или фластера и инвазивна - блокаде различитих нервних структура и инстилације лекова у природне шупљине у којима се нервне структуре налазе (44,47,53).

Неинвазивне методе су прве почеле да се развијају од 1998.године, кад је први пут у САД направљен гел и фластер 5% раствором лидокаин-хлорида намењен лечењу акутног бола. Данас постоји још и гел и фластер који садржи комбинацију 2,5% прилокаин-хлорида и 2,5% лидокаин-хлорида(46). Они су једина препорука ФДА за терапију неуропатског бола у постхерпетичној неуралгији, а поред САД најдуже искуство у њиховој примени имају италијанска и немачка школа лечења хроничног неуропатског бола- осам година. Међутим, фластери и гел, осим у САД, регистровани су у још 50 земаља, у земљама Европске Уније тек од 2008.године(54,59,60). Осим тога да нису увек званично доступни пацијентима, фластери и гел садрже само лидокаин и прилокаин од локалних анестетика, а из фластера или гела, локални анестетици продиру на дубину од свега 5мм, због чега су практично без ефекта код гојазних пацијената или у регијама где су циљне-нервне структуре на већој дубини(54).

Инвазивна примена лекова у терапији хроничног неуропатског бола добија на значају тек последњих неколико година, јер омогућава примену већег броја различитих лекова: високе дозе витамина D и D3, различитих локалних анестетика, магнезијума, гентамицина – са или без кортикостероида, у различитим концентрацијама, дозама, са већом процизношћу и много мањим бројем компликација(55,56).

Смањење примењене дозе, а нарочито смањење компликација омогућила је примена ултразвука у контроли извошења блокада: приказ структуре и само извошење блока, одвија се у реалном времену, због чега је број повреда нервних структура и великих

крвних судова смањена за око 30%(55,57,58). Иако су La Grange i sar. **први пут применили ултразвук** у контроли блокаде брахијалног плексуса још 1978.године(49), до 2002.године објављено је само два рада на ту тему, а тек следеће године број радова је повећан на 43(57). **Примена ултразвучне контроле блокова доњих екстремитета** почела је да се развија значајно касније – у Немачкој, земљи са једном од најјачих асоцијација за клиничку примену ултразвука, ова метода се примењује на доњим екстремитетима тек последњих 6-7 година(55,58, 59).

Зато у својој важећој препоруци о интервентном лечењу неуропатског бола **NeuPSIG препоручује** да се протоколи извођења блокада периферних нерава и плексуса боље истраже, дефинише њихово место, дозе лекова који се примењују и протоколи извођења(45).

Истраживања на ову тему нема много, објављене серије су веома мале, недовољне за озбиљније закључке, јер се ради о веома актуелној теми, која се тек развија(45).

Иако се блокови са локалним анестетикима већ дуго примењују за лечење акутног бола током хируршке интервенције, примена блокова са локалним анестетикима у лечењу хроничног бола и нарочито неуропатског бола, није дуга. Такође, у лечењу акутног бола током операције локални анестетици се примењују и са циљем развоја моторне парализе екстремитета, због чега се примењују 60-200 пута веће дозе од оних које су примењене у овом истраживању и за које је доказано да су довољне за лечење амбулантних пацијената са неуропатским болом (55,58). Појава моторне парализе код лечења амбулантних пацијената са неуропатским болом није пожељна, јер иако је пролазна, врло је узнемиравајућа за пацијента, чак и кад је упозорен да се може развити и да ће проћи. Моторна слабост захтева хоспитализацију амбулантног пацијента, праћење, а уколико се ради о блокадама мишића грудног коша, и мониторинг виталних функција током најмање два сата. Моторна слабост због свега тога није пожељна и представља нежељени ефекат, а можда чак и компликацију.

Током овог истраживања није било ниједне компликације, нежељеног ефекта нити нусефекта, јер је примењена доза локалног анестетика од свега неколико милилитара. Ефекат губитка бола постигнут је свакодневним понављањем блокада (кумулативни аналгетски ефекат локалног анестетика(55)), као и применом локалног анестетика

директно на површину нервне структуре која проводи бол, захваљујући примени ултразвука и познавању ултразвучне анатомије нерва и регије у којој се блокада даје. Због тога ефекат губитка бола настаје одмах, истовремено са клиничким осећајем утрнулости код пацијента, јер су сензитивна влакна у једном нерву распоређена увек заједно.

Поређењем три групе локалних анестетика различите дужине дејства показана је већа ефикасност локалног анестетика са дугим дејством: потребан је мањи број блокова за губитак бола и постиже се веће смањење бола него при примени локалног анестетика средње дугог или кратког дејства ($p < 0,001$). Овај ефекат је можда последица дуже деаксцитације носисептивних супраспиналних система и самим тим успостављања баланс између ноцицептивних система и активности антиноцицептивних путева(55).

О већој ефикасности локалног анестетика дугог дејства може се говорити са сигурношћу још и зато, што су три групе лечене различитим локалним анестетикима имале веома сличне просечне вредности VAS на почетку истраживања, а веома су сличне и према полу, старосној доби пацијената, броју пацијената са дијабетесом и радикулопатијом у свакој групи.

Познато је да је механизам дејства локалних анестетика и антиепилептика веома сличан – да су циљно место дејства волтажне зависни натријумови канали. За испољавање пуног ефекта дејства антиепилептика потребна је стална примена лека током 4 недеље(44), због чега је, поновна оцена ефикасности терапије у овом истраживању урађена управо након овог периода. И зато не изненађује чињеница, да је ефикасност терапије у овом истраживању, чак и мало већа након четири недеље (у апсолутним вредностима), без друге прописиване терапије.

На основу искуства овог истраживања може се истаћи, да су недостаци ове методе без сумње инвазивност, потреба пацијента за свакодневним доласком, што је нарочито тешко уколико пацијент станује на већој удаљености. Метода захтева посебну обученост – знање ултразвучног прегледа периферних нерава, познавање ултразвучне анатомије и одређену спретност, јер нпр.уколико се примењује in-plane техника, која је извођена у овом истраживању, игла се све време мора налазити у снопу ултразвучне сонде ширине 1 мм.

На основу клиничког искуства, у овом раду је предложен оригинални протокол

свакодневне примене минималне дозе локалног анестетика – свега 3 ml за блок „3 у 1“ односно 5ml за субглутеални блок ишијадичног нерва, чиме је искључена могућност развоја нежељених ефеката или нусефеката, нарочито развоја пролазне парализе мишићних група, која захтева обсервацију и хоспитализацију пацијента након блока. Употребом ултразвучне контроле при извођењу блокада, у овом истраживању није било компликација (повреда нерва или крвног суда). Поређењем локалних анестетика различите дужине дејства доказано је да је анестетик дугог дејства најефикаснији и постиже губитак бола код пацијента након мањег броја блокова. Са друге стране, овај протокол лечења захтева свакодневни долазак пацијента, представља инвазивну и болну процедуру, на коју сви пацијенти радо пристају, јер осећају олакшање већ након првих блокада. Због тога се ова метода може применити у лечењу неуропатског бола тек након исцрпљивања свих медикаментних терапија.

7. ЗАКЉУЧАК

На основу клиничког, проспективног, кохортног, двоструко слепог, рандомизованог истраживања о ефикасности локалног анестетика у лечењу хроничног медикаментно резистентног неуропатског бола, које је спроведено од 14.01.2016.године до 15.03.2016.године могу се извести следећи закључци:

1. Скалама LANSS; DN4; pain DETECT, NPS,NPSI, BDI; PTSS (чија је валидација и културолошка адаптација у овом истраживању урађена) може се дијагностиковати неуропатски бол, утврдити његов интензитет и квалитет, оценити ефикасност терапије.
2. У овом раду је одређена сензитивност, специфичност, позитивна и негативна предиктивна вредност, Јуденсов индекс, тест односа сличности и однос дијагностичке шансе српског превода скала LANSS; DN4; pain DETECT, NPS,NPSI, BDI; PTSS, и на основу резултата се може закључити да је превод веома поуздан.
3. Лечење неуропатског бола локалним анестетицима доводи до високо статистички значајног смањења јачине неуропатског бола, пратећих позитивних неуролошких симптома и промена у расположењу пацијента; ове промене су присутне не само непосредно по завршетку лечења, већ се одржавају и након једног месеца од завршетка терапије.
4. Резултати лечења неуропатског бола различитим локалним анестетиком(анестетик дугог дејства 0,25% левобупивакаин-хлорид, анестетик средње дугог дејства 1% лидокаин-хлорид и анестетик кратког дејства- 1% прокаин-хлорид) се високо статистички разликују: анестетик дугог дејства се примењује у мањем броју

блокада и постиже веће смањење бола у односу на анестетик средње дугог дејства и нарочито анестетик кратког дејства

5. Минимално инвазивна процедура лечења бола под контролом ултразвука своди на минимум (0%) могућност развоја озбиљних компликација, као и појаву нежељених ефеката, јер се лек апликује у минималној дози и директно на циљну анатомску структуру.

8. ЛИТЕРАТУРА

УВОД

1. Kopf A. and Patel N.B. Ed. Management in neuropathic pain. In: Guide to Pain Management in Low-Resource Settings. IASP® • SEATTLE; 2010. Berlin
2. Ray Al, Rhonwyn U, Francis MC. Pain as a Perceptual Experience. In : Deer TD, editor. Treatment of Chronic Pain by Interventional Approaches. New York Heidelberg Dordrecht London. Springer; 2015.p1-15.
3. Cappelleri J, Bienen EJ, Koduru V, Sadosky A. Measurement properties of pain DETECT by average pain severity. Clinico Economics and Outcomes Research 2014;6:497-504.
4. Chan CW, Peng P. Failed back surgery syndrome. Pain Med. 2011; 12(4):577-606.
5. Dobson JL, McMillan J, Li L. Benefits of exercise intervention in reducing neuropathic pain. Frontiers in cellular neuroscience 2014; 8(102): 1-9.
6. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. A classification of chronic pain for ICD-11.Pain. 2015 Jun; 156(6): 1003–7.
7. Merskey H, Bogduk N., editors. Classification of Cronic Pain. 3rd ed. Seattle (WA):IASP Press; 2002.
8. Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, Baron R, Bennett DLH, Bouhassira D et al. Neuropathic pain: an updated grading system forresearch and clinical practice Pain 2016; 157(8): 1599-1606.
9. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, GriffinJW, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. Neurology 2008;70:1630–5.
10. Jensen TS, Baron R, Haanpaa M, Kalso E, Loeser JD, Rice AS, et al. A new definition of neuropathic pain. Pain 2011;152:2204–5.
11. Sinatra RS,Jahr JS, Watkins-Pitchford JM, editors. In:The Essence of Analgesia and Analgesics.United Kingdom: Cambridge University Press; 2011. p. 30-37.
12. Deranovic DV, Hrabac P, Skegro D, Smiljanic R, Dobrota S, Prkacin I, et al.The impact of neuropathic pain and other comorbidities on quality of life in patients with diabetes. Health and Quality of Life Outcomes 2014; 12: 171-8.
13. Cappelleri JC, Koduru V, Bienen EJ, Sadosky A. A cross-sectional study examining the psychometric properties of the pain DETECT measure in neuropathic pain. J Pain Res. 2015;8:159-67.
14. Huffman C, Stacey BR, Tuchman M, Burbridge C, Li C, Parsons B, et al. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of patients with painful diabetic peripheral neuropathy and pain on walking. Clin J Pain. 2015; 6: 125-29.
15. Sakai Y, Ito K, Hida T, Ito S, Harada A. Neuropathic pain in elderly patients with chronic low back pain and effects of pregabalin: a preliminary study. Asian Spine J. 2015; 9(2): 254-62.
16. Ferreira-Valente MA, Pais-Ribeiro JL, Jensen MP. Validity of four pain intensity rating scales. Pain. 2011;152(10):2399-404.
17. Moulin DE, Boulanger A, Clark AJ, Clarke H, Dao T, Finley GA, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: Revised consensus statement from the Canadian Pain Society. Pain Res Manag 2014; 19(6):328-35.
18. Carroll IR, Younger JW, Mackey SC. Pain quality predicts lidocaine analgesia amnog patients with suspected neuropathic pain. Pain Med 2010;11(4): 617-21.

19. Brod M, Blum SI, Bushnell DM, Ramasamy A. Development and validation of the Diabetic Peripheral Neuropathic Pain Impact (DPNPI) measure, a patient-reported outcome measure. *Qual Life Res.* 2015; 24(12): 3001-14.
20. Schreiber AK, Nones CF, Reis RC, Chichorro JG, Cunha JM. Diabetic neuropathic pain: Physiopathology and treatment. *World J Diabetes.* 2015;6(3):432-44.
21. Zheng C, Ou W, Shen H, Zhou Z, Wang J. Combined therapy of diabetic peripheral neuropathy with breviscapine and mecobalamin: a systematic review and a meta-analysis of Chinese studies. *Biomed Res Int.* 2015;6:807-56.
22. Kopf A. and Patel N.B. Ed. Management in neuropathic pain. In: *Guide to Pain Management in Low-Resource Settings.* IASP® • SEATTLE; 2010. Berlin.
23. Ludwig J, Baron R. Neuropathischer Schmerz. *MMW Fortschr Med* 2005; 147(49–50): 76–8.
24. McDermott AM, Tölle TR, Rowbotham DJ, Schaefer CP, Dukes EM. The burden of neuropathic pain: results from a cross-sectional survey. *Eur J Pain* 2006; 10(2): 127–35.
25. Bouhassira D, Attal N. Diagnosis and assessment of neuropathic pain: the saga of clinical tools. *Pain.* 2011; 152:74–83.
26. Torrance N, Smith BH, Bennett MI, Lee AJ. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J Pain.* 2006; 7: 281–9.
27. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, Cunin G, Fermanian 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.
28. Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain.* 2001; 92:147–157.
29. van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain.* 2014; 155:654–662.
30. 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.
31. Freynhagen R, et al. Screening of neuropathic pain components in patients with chronic back pain associated with nerve root compression: a prospective observational pilot study (MIPORT). *Curr Med Res Opin.* 2006; 22:529–537.
32. Park CH, Jung SH, Han CG. Effect of intravenous lidocaine on the neuropathic pain of failed back surgery syndrome. *Korean J Pain* 2012; 25(2): 94-98.
33. Thomson S. Failed back surgery syndrome – definition, epidemiology and demographics *British Journal of Pain.* 2013; 7 (1): 56-59.
34. Ngyen DV, Shaw LC, Grant MB. Inflammation in the pathogenesis of microvascular complications in diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2012; 3:170-7.
35. Lolignier S, Eijkelkamp N, Wood JN. Mechanical allodynia. *Eur J Physiol* 2015; 467: 133-9
36. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Peripheral neuropathy fact sheet. 2013; Available from: http://www.ninds.nih.gov/disorders/peripheralneuropathy/detail_peripheralneuropathy.htm

37. Ellis JJ, Sadosky AB, Ten Eyck LL, Mudumby P, Cappelleri JC, NdehiL, et al. A retrospective, matched cohort study of potential drug-drug interaction prevalence and opioid utilization in a diabetic peripheral neuropathy population initiated on pregabalin or duloxetine. *BMC Health Serv Res.* 2015;15:159.
38. Zheng C, Ou W, Shen H, Zhou Z, Wang J. Combined therapy of diabetic peripheral neuropathy with breviscapine and mecobalamin: a systematic review and a meta-analysis of Chinese studies. *Biomed Res Int.* 2015;6:807-56.
39. Pang B, Zhao LH, Zhou Q, Zhao TY, Wang H, Gu CJ, et al. Application of berberine on treating type 2 diabetes mellitus. *Int J Endocrinol.* 2015;9:057-94.
40. Akamine T, Koyanagi S, Kusunose N, Hashimoto H, Taniguchi M, Matsunaga N, et al. Dosing time-dependent changes in the analgesic effect of pregabalin on diabetic neuropathy in mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 2015;354(1):65-72.
41. Sinatra RS, Bigham M. The anatomy and pathophysiology of acute pain. In: Grass JA, ed. *Problems in Anesthesiology.* Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997.
42. Hudspith MJ, Siddall PJ, Munglani R. Physiology of pain. In: Hemmings HC, Hopkins P, eds. *Foundations of Anesthesia,* 2nd ed. Elsevier. 2000: 267–86.
43. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson A.H., Yarnitsky D, Freeman R. et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers* 2017;16(3): 17002- 47.
44. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, eds. *Clinical Anesthesia,* 5th ed. Lippincott, Williams & Wilkins, 2006: 1442–1449.
45. Sinatra R. Pain pathways and pain processing. In :Sinatra RS, deLeon-Cassasola O, Ginsberg B, Viscusi G. *Acute Pain Management.* Cambridge University Press. 2009: 3–21.
46. Benzon H. *Essentials of Pain Medicine and Regional Anesthesia,* 2nd ed. Churchill Livingstone. 2005: 3–12.
47. Jack M, Wright D. Role of advanced glycation end product and glyoxalase I in diabetic peripheral sensory neuropathy. *Transl Res* 2012; 159: 355-65.
48. Haroutounian S, et al. Primary afferent input critical for maintaining spontaneous pain in peripheral neuropathy. *Pain.* 2014; 155:1272–79.
49. Vaso A, Adahan HM, Gjika A, Zahaj S, Zhurda T, Vyshka G, Devor M. Peripheral nervous system origin of phantom limb pain. *Pain.* 2014; 155:1384–91.
50. Serra J, Bostock H, Solà R, Aleu J, García E, Cokic B, Navarro X, et al. Microneurographic identification of spontaneous activity in C-nociceptors in neuropathic pain states in humans and rats. *Pain.* 2012; 153:42–55.
51. Kleggetveit IP, Namer B, Schmidt R, Helås T, Rückel M, Ørstavik K, Schmelz M, et al. High spontaneous activity of C-nociceptors in painful polyneuropathy. *Pain.* 2012; 153:2040–47.
52. Yang Y, Wang Y, Li P, Xu Z, Li H, Ma L, Fan J, Bu D et al. Mutations in SCN9A, encoding a sodium channel alpha subunit, in patients with primary erythromalgia. *J Med Genet.* 2004; 41:171–174.
53. Tesfaye S, Boulton AJ, Dickenson AH. Mechanisms and management of diabetic painful distal symmetrical polyneuropathy. *Diabetes Care.* 2013; 36:2456–65.
54. Fields HL, Rowbotham M, Baron R. Postherpetic neuralgia: irritable nociceptors and deafferentation. *Neurobiol Dis.* 1998; 5:209–227.
55. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain.* 2011; 152: S2–S15.

56. Baron R, Hans G, Dickenson AH. Peripheral input and its importance for central sensitization. *Ann Neurol.* 2013; 74: 630–636.
57. Patel R, Dickenson AH. Neuronal hyperexcitability in the ventral posterior thalamus of neuropathic rats: modality selective effects of pregabalin. *J Neurophysiol.* 2016; 116:159–70.
58. Peyron R. Functional brain imaging: what has it brought to our understanding of neuropathic pain? A special focus on allodynic pain mechanisms. *Pain.* 2016; 157:S67–S71.
59. Gagnon M, Bergeron MJ, Lavertu G, Castonguay A, Tripathy S, Bonin RP, Perez-Sanchez J, et al. Chloride extrusion enhancers as novel therapeutics for neurological diseases. *Nat Med.* 2013; 19:1524–28.
60. Tsuda M, Beggs S, Salter MW, Inoue K. Microglia and intractable chronic pain. *Glia.* 2013; 61:55–61.
61. Navratilova E, Atcherley CW, Porreca F. Brain circuits encoding reward from pain relief. *Trends Neurosci.* 2015; 38:741–750.
62. Bannister K, Dickenson AH. What the brain tells the spinal cord. *Pain.* 2016; 157: 2148–51.
63. Yarnitsky D. Role of endogenous pain modulation in chronic pain mechanisms and treatment. *Pain.* 2015; 156:S24–S31.
64. Lewis GN, Rice DA, McNair PJ. Conditioned pain modulation in populations with chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *J Pain.* 2012; 13:936–44.
65. Yarnitsky D, Granot M, Nahman-Averbuch H, Khamaisi M, Granovsky Y. Conditioned pain modulation predicts duloxetine efficacy in painful diabetic neuropathy. *Pain.* 2012; 153:1193–98.
66. Wilder-Smith OH, Schreyer T, Scheffer GJ, Arendt-Nielsen L. Patients with chronic pain after abdominal surgery show less preoperative endogenous pain inhibition and more postoperative hyperalgesia: a pilot study. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2010; 24:119–28.
67. Petersen KK, Graven-Nielsen T, Simonsen O, Laursen MB, Arendt-Nielsen L. Preoperative pain mechanisms assessed by cuff algometry are associated with chronic postoperative pain relief after total knee replacement. *Pain.* 2016; 157:1400–6.
68. Kosek E, Ordeberg G. Lack of pressure pain modulation by heterotopic noxious conditioning stimulation in patients with painful osteoarthritis before, but not following, surgical pain relief. *Pain.* 2000; 88:69–78.
69. Graven-Nielsen T, Wodehouse T, Langford RM, Arendt-Nielsen L, Kidd BL. Normalization of widespread hyperesthesia and facilitated spatial summation of deep-tissue pain in knee osteoarthritis patients after knee replacement. *Arthritis Rheum.* 2012; 64:2907–16.
70. Colloca L, Miller FG. Role of expectations in health. *Curr Opin Psychiatry.* 2011; 24:149–155.
71. Hall KT, Tolkin BR, Chinn GM, Kirsch I, Kelley JM, Lembo AJ, et al. Conscientiousness is modified by genetic variation in catechol-O-methyltransferase to reduce symptom complaints in IBS patients. *Brain Behav.* 2015; 5:39–44.
72. Kaptchuk TJ, Kelley JM, Conboy LA, Davis RB, Kerr CE, Jacobson EE, et al. Components of placebo effect: randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome. *BMJ.* 2008; 336:999–1003.

73. Vase L, Robinson ME, Verne GN, Price DD. The contributions of suggestion, desire, and expectation to placebo effects in irritable bowel syndrome patients. An empirical investigation. *Pain*. 2003; 105:17–25.
74. Vase L, Skyt I, Hall KT. Placebo, nocebo, and neuropathic pain. *Pain*. 2016; 157:S98–S105.
75. Petersen GL, Finnerup NB, Nørskov KN, Grosen K, Pilegaard HK, Benedetti F, et al. Placebo manipulations reduce hyperalgesia in neuropathic pain. *Pain*. 2012; 153:1292–1300.
76. Petersen GL, Finnerup NB, Grosen K, Pilegaard HK, Tracey I, Benedetti F, et al. Expectations and positive emotional feelings accompany reductions in ongoing and evoked neuropathic pain following placebo interventions. *Pain*. 2014; 155:2687–98.
77. Colloca L, Lopiano L, Lanotte M, Benedetti F. Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2004; 3: 679–84.
78. Talbot S, Couture R. Emerging role of microglial kinin B1 receptor in diabetic pain neuropathy. *Exp Neurol* 2012; 234: 373-81.
79. Jensen TS, Baron R: Translation of symptoms and signs into mechanisms in neuropathic pain. *Pain* 2003;102(1–2):1–8.
80. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR: pain DETECT – a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr med Res Opin* 2006; 22(10): 1911–20.
81. Rolke R, Baron R, Maier C, Tolle TR, Treede RD, Beyer A et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): Standardized protocol and reference values. *Pain* 2006;123(3): 231–43.
82. Ren K., Doubner R. Interactions between the immune and nervous systems in pain. *Nat Med* 2010; 16: 1267-76.
83. Trang T, Beggs S, Salter MW. Brain -derived neurotrophic factor from microglia : a molecular substrate for neuropathic pain. *Neuron Glia Biol* 2011; 7: 99-108.
84. Fischer TZ, Waxman SG. Neuropathic pain in diabetes-evidence for a central mechanism. *Nat Rev Neurol* 2010; 6: 462-66.
85. Zhuo M, Wu G, Wu LJ. Neuronal and microglial mechanisms of neuropathic pain. *Mol Brain* 2011; 4: 31-4.
86. Leung L, Cahill CM. TNF- α and neuropathic pain-review. *J Neuroinflammation* 2010; 7: 27-34.
87. Wen YR., Tan PH, Cheng JK, Liu YC, Ji RR. Microglia: a promising target for treating neuropathic and postoperative pain, and morphine tolerance. *J Formos Med Assoc*. 2011; 110: 487-94.
88. Nadeau S, Filali M, Yhang J, Kerr BJ, Rivest S, Soulet D. Functional recovery after peripheral nerve injury is dependent on the proinflammatory cytokines IL-1 β and TNF: implications for neuropathic pain. *J Neurosci* .2011; 31: 12533-42.
89. Xu Q, Jaksh TL. A brief comparison of the pathophysiology of inflammatory versus neuropathic pain . *Curr Opin Anesthesiol* 2011; 24: 400-7.
90. Beurel E, Michalek SM, Jope RS. Innate and adaptive immune responses regulated by glycogen synthase kinase-3 (GSK3). *Trends Immunol*. 2010; 31: 24-31.
91. Maixner DV, Weng HR. The role of glycogen synthase kinase 3 beta in neuroinflammation and pain *J Pharma Pharmacol* .2013;1:1-3.

92. Gosselin RD, Suter MR, Ji RR, Decostered I. Glial cells and chronic pain. *Neuroscientist*. 2010; 16: 519-31.
93. Hashmi JA, Baliki MN, Huang L, Baria AT, Torbey S, Hermann KM, et al. Shape shifting pain: chronification of back pain shifts brain presentation from nociceptive to emotional circuits. *Brain* 2013; 136: 2751-68.
94. Javed S, Petropoulos IN, Alam U, Malik RA. Treatment of painful diabetic neuropathy. *Ther Adv Chronic Dis* 2015; 6(1):15-28.
95. Carrol IR, Younger JW, Mackey SC. Pain Quality predicts lidocaine analgesia among patients with suspected neuropathic pain. *Pain Med* 2010; 11(4): 617-21.
96. Tavakoli M, Asghar O, Alam U, Petropoulos IN, Fadavi H, Malik RA. Novel insights on diagnosis, cause and treatment of diabetic neuropathy: focus on painful diabetic neuropathy. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2010; 1(2): 69-88.
97. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008;70:1630-5.
98. Schreiber AK, Nones CFM, Reis RC, Chichorro JG, Cunha JM. Diabetic neuropathic pain : physiopathology and treatment. *World J Diabetes* 2015; 6(3): 432-444.
99. Benzon HT. The neuropathic pain scales. *Reg Anesthesia and Pain Med* 2005; 30(5): 417-21.
100. List T, Mojir K, Svensson P, Pigg M. A new protocol to evaluate the effect of topical anesthesia. *Anesth Prog*. 2014;61(4):135-44.
101. Ferreira-Valente MA, Pais-Ribeiro JL, Jensen MP. Validity of four pain intensity rating scales. *Pain*. 2011;152(10):2399-404.
102. Hjermstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, Caraceni A, Hanks GW, Loge JH, et al. European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC). Studies comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review. *J Pain Symptom Manage*. 2011;41(6):1073-93.
103. Kaku M, Vinik A, Simpson DM. Pathways in the diagnosis and management of diabetic polyneuropathy. *CurrDiab Rep*. 2015;15(6):609.
104. Tesfaye S, Boulton AJ, Dickenson AH. Mechanisms and management of diabetic painful distal symmetrical polyneuropathy. *Diabetes Care* 2013; 36: 2456-65.
105. Cruccu G, Sommer C, Anand P, Attal N, Baron R, Garcia-LArrea L, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment : revised 2009. *European J Neurol* 2010; 17: 1010-18.
106. Manasitirotis Ch, Papanas N, Veletza S, Maltezos E. APOE gene polymorphisms and diabetic peripheral neuropathy. *Arch Med Sci* 2012; 8(4): 583-88.
107. Nouri MN, Ahmed A, Bril V, Orszag A, Ng E, Nwe P, et al. Diabetic neuropathy and axon reflex-mediated neurogenic vasodilatation in type 1 diabetes. *PloS One* 2012; 7(4): e34807
108. Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, Alchaar H, Gautron M, Masquelier E, et al. Development and validation of the Neuropathic Pain Inventory Index. *Pain* 2004; 108: 248-257.
109. Bennett M. The LANSS Pain Scale: The Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain* 2001; 92: 147-157.
110. Robinson-Papp J, George MC, Dorfman D, Simpson DM. Barriers to Chronic Pain Measurement: A Qualitative Study of Patient Perspectives. *Pain Med*. 2015 Jul;16(7):1256-64.

111. List T, Mojir K, Svensson P, Pigg M. A new protocol to evaluate the effect of topical anesthesia. *Anesth Prog.* 2014;61(4):135-44.
112. Ferreira-Valente MA, Pais-Ribeiro JL, Jensen MP. Validity of four pain intensity rating scales. *Pain.* 2011;152(10): 2399-404.
113. Hjermstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, Caraceni A, Hanks GW, Loge JH, et al. European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC). Studies comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review. *J Pain Symptom Manage.* 2011;41(6):1073-93.
114. Yamamoto H., Sakura S, Wada M, Shido A. A prospective, randomized comparison between single- and multiple-injection techniques for ultrasound-guided subgluteal sciatic nerve block. *Anesth Analg.* 2014;119(6):1442-8.
115. Garcia-Larrea L. Objective pain diagnostics: clinical neurophysiology. *Neurophysiol Clin.* 2012; 42:187–97.
116. Zimmermann M. *Science.* 1968;160:896–8.
117. Bromm B, Treede RD. *Exp Brain Res.* 1987;67: 153–62.
118. Torebjork HE, Schady W, Ochoa JL. *Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1984;47:862–9.
119. Inui K, Tran TD, Hoshiyama M, Kakigi R. *Pain,* 2002;96:247–52.
120. Haanpää M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennett M, Bouhassira D, et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain.* 2011; 152:14–27.
121. Truini A, Galeotti F, Haanpaa M, Zucchi R, Albanesi A, Biasiotta A, Pathophysiology of pain in postherpetic neuralgia: a clinical and neurophysiological study. *Pain.* 2008; 140:405–10.
122. Truini A, et al. Differential involvement of A-delta and A-beta fibres in neuropathic pain related to carpal tunnel syndrome. *Pain.* 2009; 145:105–9.
123. Truini A, et al. Mechanisms of pain in distal symmetric polyneuropathy: a combined clinical and neurophysiological study. *Pain.* 2010; 150:516–21.
124. Truini A, Garcia-Larrea L, Cruccu G. Reappraising neuropathic pain in humans — how symptoms help disclose mechanisms. *Nat Rev Neurol.* 2013; 9:572–82.
125. Truini A, Galeotti F, Pennisi E, Casa F, Biasiotta A, Cruccu G. Trigeminal small-fibre function assessed with contact heat evoked potentials in humans. *Pain.* 2007; 132:102–07.
126. Bennett MI, Rayment C, Hjermstad M, Aass N, Caraceni A, Kaasa S. Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: a systematic review. *Pain.* 2012; 153:359–65.
127. Bouhassira D, Attal N. Diagnosis and assessment of neuropathic pain: the saga of clinical tools. *Pain.* 2011; 152:S74–S83.
128. Tesfaye S(1), Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, Lauria G, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care.* 2010; 33:2285–93.
129. Lauria G, Hsieh ST, Johansson O, Kennedy WR, Leger JM, Mellgren SI, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline on the use of skin biopsy in the diagnosis of small fiber neuropathy. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. *Eur J Neurol.* 2010; 17:903–12.
130. Nolano M, Provitera V, Caporaso G, Stancanelli A, Leandri M, Biasiotta A, et al. Cutaneous innervation of the human face as assessed by skin biopsy. *J Anat.* 2013; 222:161–69.

131. Truini A, Biasiotta A, Di Stefano G, Leone C, La Cesa S, Galosi E, et al. Does the epidermal nerve fibre density measured by skin biopsy in patients with peripheral neuropathies correlate with neuropathic pain? *Pain*. 2014; 155:828–32.
132. Papanas N, Ziegler D. Corneal confocal microscopy: recent progress in the evaluation of diabetic neuropathy. *J Diabetes Investig*. 2015; 6:381–89.
133. Ziegler D, Papanas N, Zhivov A, Allgeier S, Winter K, Ziegler I, et al. Early detection of nerve fiber loss by corneal confocal microscopy and skin biopsy in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes*. 2014; 63:2454–63.
134. Tavakoli M, Quattrini C, Abbott C, Kallinikos P, Marshall A, Finnigan J, et al. Corneal confocal microscopy: a novel noninvasive test to diagnose and stratify the severity of human diabetic neuropathy. *Exp Neurol*. 2010; 223:245–50.
135. Wulf H, Schattenschneider J, Baron R, ed. Zoster und postzosterische Neuralgie. In: Zenz M, Jurna I (Hrsg.). *Lehrbuch der Schmerztherapie*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2001; 757–68.
136. Likar R, Demschar S, Kager I, Neuwrsch S, Pipam W, Sittl R. Treatment of localized neuropathic pain of different etiologies with the 5% lidocain medicated plaster – a case series. *Intern J Gen Med* 2015; 8: 9-14.
137. Moulin DE, Boulanger A, Clark AJ, Clarke H, Dao T, Finley GA, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain : Revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag* 2014; 19(6): 328-35.
138. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, et al. European Federation of Neurological Societies(EFNS) guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010; 17(9): 1113-e88.
139. De la Calle J-L, De Andres J, Peres M, Lopez V. Add-on treatment with pregabalin for patients with uncontrolled neuropathic pain who have been referred to pain clinics. *Clin Drug Investig* 2014; 34: 833-44.
140. Likar R, Kager I, Obmann M, Pipam W, Sittl R. Treatment of localized neuropathic pain after disc herniation with 5% lidocaine mediated plaster. *Int J Gen Med* 2012; 5: 689-92.
141. Eijkelkamp N, Linley JE, Baker MD, Minett MS, Cregg R, Werdehausen R, et al. Neurological perspectives on voltage-gated sodium channels. *Brain* 2012; 135: 2585-612.
142. Kisaalita N, Staud P, Hurley P, Robinson M. Placebo use in pain management: The role of medical context, treatment efficacy, and deception in determining placebo acceptability. *Pain* 2014; 155(12): 2638-45.
143. Rice AS, Dworkin RH, McCarthy TD, Anand P, Bountra C, McCloud PI, et al. EMA401, an orally administered highly selective angiotensin II type 2 receptor antagonist, as a novel treatment for postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 clinical trial. *Lancet*. 2014; 383:1637–47.
144. Chen G, Park CK, Xie RG, Ji RR. Intrathecal bone marrow stromal cells inhibit neuropathic pain via TGF-beta secretion. *J Clin Invest*. 2015; 125:3226–40.
145. Bráz JM(1), Sharif-Naeini R, Vogt D, Kriegstein A, Alvarez-Buylla A, et al. Forebrain GABAergic neuron precursors integrate into adult spinal cord and reduce injury-induced neuropathic pain. *Neuron*. 2012; 74:663–75.
146. Dworkin RH, O' Connor AB, Kent J, Mackey SC, Raja NS, Stacey BR, et al. Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations. *Pain* 2013; 154(11): 2249-61.

147. Webster`s New World Medical Dictionary.3rd ed. Houghton Mifflin Harcourt, Jan 2009: p.275Basit A, Basit KA, Fawwad A, Shaheen F, Fatima N,Petropoulos IN, et al.Vitamin D for the treatment of painful diabetic neuropathy._BMJ Open Diabetes Res Care. 2016;4(1):e000148.
148. Stewart EA. Uterine Fibroids and Evidence-Based Medicine — Not an Oxymoron. *N Engl J Med* 2012; 366:471-73.
149. 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; 14:952–70.
150. Dworkin RH, O'Connor AB, Kent J, Mackey SC, Raja SN, Stacey BR, et al. Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations. *Pain.* 2013; 154:2249–61.
151. Prithvi RP, Erdine S. editors. Description of Specific Techniques. In: *Pain-Relieving Procedures.* Oxford, UK: Wiley-Blackwell, John Waley&Sons, Ltd; 2012; p. 93-130.
152. Golzari SEJ, Soleimanpour H,Mahmoodpoor A, Safari S, Ala A. Lidocaine and Pain Management in the Emergency Department : A Review Article. *Anesth Pain Med* 2014; 4(1): e 15444-50.
153. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, Baron R, Gourlay GK, Haanpää ML, et al. Recommendation for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo ClinProc* 2010; 85(Suppl): S3-S14.
154. Casale R, Romanenko Y, Allegri M. 5% Lidocaine medicated plaster double effect in case of orofacial localized neuropathic pain. *J Pain Research* 2014; 7: 639-43.
155. Casale R, Mattia C. Building a diagnostic algorithm on localized neuropathic pain (LNP) and targeted topical treatment focus on 5% lidocaine–medicated plaster. *Therapeutics and Clinical Management* 2014; 10: 259-68.
156. Cao X, Zhao X, Xu J, Liu Zh, Li Q.Ultrasound guided technology versus neurostimulation for sciatic nerve block : a meta-analysis. *Int J ClinExp Med* 2015; 8(1): 273-80.
157. Onysko M, Legerski P, Potthoff J, Erlandson M.Targeting neuropathic pain: consider these alternatives. *J Fam Pract.* 2015 ; 64(8): 470-5.
158. Ludwig J, Baron R. Neuropathischer Schmerz. *MMW Fortschr Med* 2005; 147(49–50): 76–8.
159. Baron R. Diagnosis and Treatment of Neuropathic Pain. *Dtsch Arztebl* 2006; 103(41): 2720–30
160. Muler-Schwefe GHH. European survey of chronic pain patients: results for Germany. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 2099-2116.
161. Sabatowski R, Hans G, Tacke I, Kapanadze S, Buchheister B, Baron R. Safety and efficacy outcomes of long –term treatment up to 4 yers with 5% lidocaine medicated plaster in patients with post-herpetic neuralgia. *Curr Med Res Opin* 2012;28:1337-46.
162. Jankovic D,Peng Ph.editor, In: *Regional Nerve Blocks in Anesthesia and PainTherapy: Regional nerve blocks and Infiltration therapy in clinical practice.* Springer International Publishing Switzerland: Springer; 2015: p.17-25.
163. Basit A, Basit KA,Fawwad A, Shaheen F, Fatima N, Petropoulos IN et al. Vitamin D for the treatment of painful diabetic neuropathy. *BMJ Open Diabetes Research and Care* 2016;4: e000148,p1-6.

164. Jankovic D, Peng Ph. editor, In: Regional Nerve Blocks in Anesthesia and Pain Therapy: Use of Local Anesthetics in Regional Anesthesia and Pain Therapy. Springer International Publishing Switzerland: Springer; 2015: p.2-16.
165. Cohen K, Shinkazh N, Frank J, Israel I, Fellner Ch. Pharmacological Treatment Of Diabetic Peripheral Neuropathy. Pharmacy and Therapeutics(P&T) 2015;40(6): 372-88.
166. Kaur S, Pandhi P, Dutta P. Painful diabetic neuropathy: an update Annals of Neurosciences 2011; 18(4): 168-76.
167. Krumova EK, Zeller M, Westermann A, Maier C. Lidocaine patch (5%) produces a selective, but incomplete block of A δ and C fibers. Pain. 2012;153(2):273-80.
168. Harvey S, Corey J, Townley K. A modification of the single-penetration, dual-injection technique for combined sciatic and saphenous nerve blocks. Reg Anesth Pain Med. 2014; 39(6): 561.
169. Liu SS, Ngeow J, John RS. Evidence basis for ultrasound-guided block characteristics: onset, quality, and duration. Reg Anesth Pain Med. 2010;35(2 Suppl): S26-35.
170. Barbosa FT, Barbosa TR, da Cunha RM, Rodrigues AK, da Silva Ramos FW, de Sousa-Rodrigues CF. Anatomical basis for sciatic nerve block at the knee level. Braz J Anesthesiol. 2015; 65(3): 177-9.
171. Kroin JS, Buvanendran A, Williams DK, Wagenaar B, Moric M, Tuman KJ, et al. Local anesthetic sciatic nerve block and nerve fiber damage in diabetic rats. Reg Anesth Pain Med. 2010 Jul-Aug;35(4):343-50.
172. Lee YF, Lin CC, Cheng JS, Chen GS. Nerve conduction block in diabetic rats using high-intensity focused ultrasound for analgesic applications. Br J Anaesth. 2015;114(5):840-6.
173. Lee YF, Lin CC, Cheng JS, Chen GS. High-intensity focused ultrasound attenuates neural responses of sciatic nerves isolated from normal or neuropathic rats. Ultrasound Med Biol. 2015; 41(1): 132-42.
174. Narouze SN, Provenzano DA. Sonographically guided cervical facet nerve and joint injections: why sonography? J Ultrasound Med. 2013; 32(11): 1885-96.
175. Karmakar MK, Li JW, Kwok WH, Hadzic A. Ultrasound-guided lumbar plexus block using a transverse scan through the lumbar intertransverse space: a prospective case series. Reg Anesth Pain Med. 2015; 40(1): 75-81
176. Salinas FV. Ultrasound and review of evidence for lower extremity peripheral nerve blocks. Reg Anesth Pain Med. 2010; 35(2 Suppl): S16-25.
177. Keplinger M, Marhofer P, Marhofer D, Schroegendorfer K, Haslik W, Zeitlinger M, et al. Effective local anaesthetic volumes for sciatic nerve blockade: a clinical evaluation of the ED99. Anaesthesia. 2015; 70(5): 585-90.
178. Athanasakis K, Petrakis I, Karampli E, Vitsou E, Lyras L, Kyriopoulos J. Pregabalin versus gabapentin in the management of peripheral neuropathic pain associated with post-herpetic neuralgia and diabetic neuropathy: a cost effectiveness analysis for the Greek healthcare setting. BMC Neurol. 2013; 13: 56.
179. Jeong JS, Shim JC, Jeong MA, Lee BC, Sung IH. Minimum effective anaesthetic volume of 0.5% ropivacaine for ultrasound-guided popliteal sciatic nerve block in patients undergoing foot and ankle surgery: determination of ED50 and ED95. Anaesth Intensive Care. 2015;43(1):92-7.
180. Srbulj J. (ed) Sveti Luka Vojno-Jesinjecki. Arhiepiskopija Beogradsko-Karlovačka; Beograd 2008, s.12-14.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

1. Cruccu G, Sommer C, Anand P, Attal N, Baron R, Garcia-LArrea L, et al. EFNS guidelines on neuropathical pain assessment: revised 2009. *European J Neurol* 2010; 17: 1010-18.
2. Bennett M. The LANSS Pain Scale: The Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain* 2001; 92: 147-57.
3. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, Cunin G, Fermanian 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.
4. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR: pain DETECT – a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr med Res Opin* 2006; 22(10): 1911–20.
5. Galer BS, Jensen MP. Development and preliminary validation of a pain measure specific toneuropathic pain: the Neuropathic Pain Scale. *Neurology*. 1997; 48(2): 332-8.
6. BouhassiraD, Attal N, Fermanian J, Alchaar H, Gautron M, Masquelier E, et al. Development and validation of the Neuropathic Pain Inventory Index. *Pain* 2004; 108(3): 248-57.
7. Lustman PJ, Clouse RE, Griffith LS, Carney RM, Freedland KE. Screening for depression in diabetes using the Beck Depression Inventory. *Psychosom Med*. 1997 Jan-Feb;59(1):24-31.
8. Evans CJ, Trudeau E, Mertzanis P, Marquis P, Peña BM, Wong J, Mayne T. Development and validation of the Pain Treatment Satisfaction Scale (PTSS): a patient satisfaction questionnaire for use in patients with chronic or acute pain. *Pain*. 2004;112(3): 254-66.
9. Szucs S, Morau D, Iohom G. Femoral nerve blockade. *Med Ultrason*. 2010; 12(2):139–44.
10. Ilfeld BM, Loland VJ, Sandhu NS, Suresh PJ, Bishop MJ, Donohue MC, et al.: Continuous femoral nerve blocks: the impact of catheter tip location relative to the femoral nerve (anterior versus posterior) on quadriceps weakness and cutaneous sensory block. *Anesth Analg* 2012; 115(3): 721–7.
11. Szucs S, Morau D, Sultan A, Iohom G, Shorten G. A comparison of three techniques (local anesthetic deposited circumferential to vs. above vs. below the nerve) for ultrasound guided femoral nerve block. *BMC Anesthesiol*. 2014; 14: 6.
12. Chan VW, Nova H, Abbas S, McCartney CJ, Perlas A, Xu DQ. Ultrasound examination and localization of the sciatic nerve: a volunteer study. *Anesthesiology*. 2006; 104(2): 309–14.
13. Liu SS, Ngeow J, John RS. Evidence basis for ultrasound-guided block characteristics: onset, quality and duration. *Reg Anesth Pain Med*. 2010; 35 (2 Suppl): S26 35.
14. Andersen HL, Andersen SL, Tranum-Jensen J: Injection inside the paraneural sheath of the sciatic nerve: direct comparison among ultrasound imaging, macroscopic anatomy, and histologic analysis. *Reg Anesth Pain Med*. 2012; 37(4): 410–4.
15. Krediet AC, Moayeri N, Bleys RL, Groen GJ. Intraneural or extraneural: diagnostic accuracy of ultrasound assessment for localizing low-volume injection. *Reg Anesth Pain Med*. 2014; 39(5): 409–13.
16. Choquet O, Noble GB, Abbal B, Morau D, Bringuier S, Capdevila X. Subparaneural versus circumferential extraneural injection at the bifurcation level in ultrasound-guided

- popliteal sciatic nerve blocks: a prospective, randomized, double-blind study. *Reg Anesth Pain Med.* 2014; 39(4): 306–11.
17. Munirama Sh, McLeod G. Ultrasound-guided femoral and sciatic nerve blocks. *BJA (Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain)* 2013; 13(4): 136-40.
 18. Park C, Lee YW, Yoon DM, Kim DW, Nam DJ, Kim DH. Cross-cultural Adaptation and Linguistic Validation of the Korean Version of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale. *J Korean Med Sci* 2015; 30: 1334-39.
 19. Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine (Phila Pa 1976)* 2000; 25: 3186-91.
 20. Guillemin F, Bombardier C, Beaton D. Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 1417-32.
 21. Margaret P S. The statistical evaluation of medical tests for classification and prediction. — New York, NY: Oxford, 2003.
 22. Obuchowski, Nancy A. Receiver operating characteristic curves and their use in radiology. *Radiology* 2003;229 (1): 3–8.
 23. Altman DG, Bland JM . Diagnostic tests. Sensitivity and specificity. 1994;*BMJ* 308(6943): 1552-8.
 24. Loong T. Understanding sensitivity and specificity with the right side of the brain. 2003; *BMJ* 327 (7417): 716–19.
 25. Altman, DG; Bland, JM. Diagnostic tests. Predictive values. 1994; *BMJ* 309 (6947): 102-9.
 26. Heston ThF. Standardizing predictive values in diagnostic imaging research. *Jl of Mag Res Imag* 2011; 33 (2): 505; author reply 506–7.
 27. Greene WH. *Econometric analysis.* New York: Pearson Education. 2003: p.1026 .
 28. Schisterman EF, Perkins NJ, Liu A, Bondel H. Optimal cut-point and its corresponding Youden Index to discriminate individuals using pooled blood samples. *Epidemiology* 2005; 16: 73–81
 29. Glas AS, Lijmer JG, Prins MH, Bossuyt PM. The diagnostic odds ratio: a single indicator of test performance. *Journal of Clinical Epidemiology* 2003; 56 (11): 1129–35.
 30. Leeflang, MM, Deeks JJ, Gatsonis C, Bossuyt PM. Cochrane Diagnostic Test Accuracy Working Group. Systematic reviews of diagnostic test accuracy. *Annals of Internal Medicine* 2008; 149 (12): 889–97.
 31. Cortina, J.M. What is coefficient alpha? An examination of theory and applications. *Journal of Applied Psychology* 1993.78: 98–104.

ДИСКУСИЈА

1. Park C, Lee YW, Yoon DM, Kim DW, Nam DJ, Kim DH. Cross-cultural Adaptation and Linguistic Validation of the Korean Version of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale. *J Korean Med Sci* 2015; 30: 1334-39.
2. Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine (Phila Pa 1976)* 2000; 25: 3186-91.

3. Guillemin F, Bombardier C, Beaton D. Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. *J Clin Epidemiol* 1993; 46: 1417-32.
4. Hallstrom H, Norrbrink C. Screening tools for neuropathic pain: Can they be of use in individuals with spinal cord injury? *Pain* 2011;152:772-779
5. Margaret P S. The statistical evaluation of medical tests for classification and prediction. — New York, NY: Oxford, 2003.
6. Obuchowski, Nancy A. Receiver operating characteristic curves and their use in radiology. *Radiology* 2003;229 (1): 3–8.
7. Altman DG, Bland JM . Diagnostic tests. Sensitivity and specificity. 1994;. *BMJ* 308(6943): 1552-8.
8. Loong T. Understanding sensitivity and specificity with the right side of the brain. 2003; *BMJ* 327 (7417): 716–19.
9. Altman, DG; Bland, JM. Diagnostic tests. Predictive values. 1994; *BMJ* 309 (6947): 102-9.
10. Heston ThF. Standardizing predictive values in diagnostic imaging research. *Jl of Mag Res Imag* 2011; **33** (2): 505; author reply 506–7.
11. Greene WH. *Econometric analysis*. New York: Pearson Education. 2003: p.1026 .
12. Schisterman EF, Perkins NJ, Liu A, Bondel H. Optimal cut-point and its corresponding Youden Index to discriminate individuals using pooled blood samples. *Epidemiology* 2005; 16: 73–81.
13. Glas AS, Lijmer JG, Prins MH, Bossel GJ, Bossuyt PM. The diagnostic odds ratio: a single indicator of test performance. *Journal of Clinical Epidemiology* 2003; 56 (11): 1129–35.
14. Leeflang, MM, Deeks JJ, Gatsonis C, Bossuyt PM. Cochrane Diagnostic Test Accuracy Working Group. Systematic reviews of diagnostic test accuracy. *Annals of Internal Medicine* 2008; 149 (12): 889–97.
15. Abdallah FW, Morgan PJ, Cil T, Escallon JM, Semple JL, Chan VW. Comparing the DN4 tool with the IASP grading system for chronic neuropathic pain screening after breast tumor resection with and without paravertebral blocks: a prospective 6-month validation study. *Pain*. 2015;156(4):740-9.
16. Markman JD, Kress BT, Frazer M, Hanson R, Kogan V and Huang JH. Screening for Neuropathic Characteristics in Failed Back Surgery Syndromes: Challenges for Guiding Treatment. *Pain Medicine* 2015; 16(3):520–530.
17. Mick G, Baron R, Correa-Illanes G, Hans G, Mayoral V, Frias X, et al. Is an easy and reliable diagnosis of localized neuropathic pain (LNP) possible in general practice? Development of a screening tool based on IASP criteria. *Curr Med Res Opin* 2014; 30:1357–66
18. Bryce TN, Richards JS, Bombardier CH, Dijkers MP, Fann JR, Brooks L, et al. Screening for neuropathic pain after spinal cord injury with the spinal cord injury pain instrument (SCIPI): a preliminary validation study. *Spinal Cord*. 2014;52(5):407–412.
19. Perez C, Galvez R, Huelbes S, Insausti J, Bouhassira D, Diaz S, Rejas J. 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.

20. Sadler A, Wilson J, Colvin L. Acute and chronic neuropathic pain in the hospital setting: use of screening tools. *Clin J Pain*. 2013;29(6):507-11.
21. 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): 2813-22.
22. Gauffin J, Hankama T, Kautiainen H, Hannonen P, Haanpaa M. Neuropathic pain and use of PainDETECT in patients with fibromyalgia: a cohort study. *BMC Neurol* 2013;13:21.
23. Rayment C, Hjermstad MJ, Aass N, Kaasa S, Caraceni A, Strasser F, Heitzer E, Fainsinger R, Bennett MI; European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC). Neuropathic cancer pain: prevalence, severity, analgesics and impact from the European Palliative Care Research Collaborative-Computerised Symptom Assessment study. *Palliat Med*. 2013 ; 27(8): 714-21.
24. Haroun OM, Hietaharju A, Bizuneh E, Tesfaye F, Brandsma JW, Haanpaa M, et al. Investigation of neuropathic pain in treated leprosy patients in Ethiopia: a cross-sectional study. *Pain*. 2012; 153(8): 1620–1624.
25. Smart KM, Blake C, Staines A, Thacker M, Doody C. Mechanisms-based classifications of musculoskeletal pain: part 1 of 3: symptoms and signs of central sensitisation in patients with low back (\pm leg) pain. *Man Ther*. 2012 ;17(4):336-44.
26. Spallone V, Morganti R, D'Amato C, Greco C, Cacciotti L, Marfia GA. Validation of DN4 as a screening tool for neuropathic pain in painful diabetic polyneuropathy. *Diabet Med*. 2012 ;29(5):578–585.
27. Lasry-Levy E, Hietaharju A, Pai V, Ganapati R, Rice AS, Haanpää M, et al. Neuropathic pain and psychological morbidity in patients with treated leprosy: a cross-sectional prevalence study in Mumbai. *PLoS Negl Trop Dis* 2011; 5(3): e981.
28. Cortina JM. What is coefficient alpha? An examination of theory and applications. *Journal of Applied Psychology* 1993; 78: 98–104.
29. Abdallah FW, Morgan PJ, Cil T, Escallon JM, Semple JL, Chan VW. Comparing the DN4 tool with the IASP grading system for chronic neuropathic pain screening after breast tumor resection with and without paravertebral blocks: a prospective 6-month validation study. *Pain*. 2015;156(4):740-9.
30. Haroun O. Neuropathic pain in leprosy: deep profiling and stratification of patient groups. Doctoral thesis, London School of Hygiene & Tropical Medicine. March 2015.
31. Spallone V, Lacerenza M, Rossi A, Sicuteri R, Marchettini P. Painful diabetic polyneuropathy: approach to diagnosis and management. *Clin J Pain*. 2012; 28 (8): 726-43.
32. Fillingim RB, King ChD, Ribeiro-Dasilva MC, Rahim-Williams B, Riley JL, Sex, Gender, and Pain: A Review of Recent Clinical and Experimental Findings. *J Pain*. 2009; 10(5): 447–85.
33. Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennett GJ et al.: Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003; 60(11): 1524–34.
34. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH: Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 2005; 118(3): 289–305.
35. Braune S: Evidenzbasierte Pharmakotherapie neuropathischer Schmerzsyndrome. *MMW Fortschr Med* 2004; 146(50): 49–51.

36. Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T, Young CA. Validation and reliability of the Neuropathic Pain Scale (NPS) in multiple sclerosis. *Clin J Pain*. 2007;23(6):473-81.
37. Padua L, Briani C, Jann S, Nobile-Orazio E, Pazzaglia C, Morini A, Mondelli M. et al. Validation of the Italian version of the Neuropathic Pain Symptom Inventory in peripheral nervous system diseases. *Neurol Sci*. 2009; 30(2): 99-106.
38. de Andrade DC, Ferreira KA, Nishimura CM, Yeng LT, Batista AF, de Sá K, Araujo J, et al. Psychometric validation of the Portuguese version of the Neuropathic Pain Symptoms Inventory. *Health Qual Life Outcomes*. 2011 Nov 30;9:107.
39. Matsubayashi Y, Takeshita K, Sumitani M, Oshima Y, Tonosu J, Kato S, Ohya J, et al. Psychometric Validation of the Japanese Version of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *PLoS One*. 2015; 10(11): e0143350.
40. Lee EH, Lee SJ, Hwang ST, Hong SH, and Kim JH. Reliability and Validity of the Beck Depression Inventory-II among Korean Adolescents. *Psychiatry Investig*. 2017 Jan; 14(1): 30–36.
41. Suija K, Rajala U, Jokelainen J, Liukkonen T, Härkönen P, Keinänen-Kiukaanniemi S, and Timonen M. Validation of the Whooley questions and the Beck Depression Inventory in older adults. *Scand J Prim Health Care*. 2012 Dec; 30(4): 259–264.
42. Wyrwich KW, Kawata AK, Thompson C, Holmstrom S, Stoker M, and Wiklund I. Validation of the Self-Assessment of Treatment Questionnaire among Patients with Postherpetic Neuralgia. *Pain Research and Treatment* 2012; 2012: 15. ID 621619
43. Serlin RC, Mendoza TR, Nakamura Y, Edwards KR, Cleeland CS. When is cancer pain mild, moderate or severe? Grading pain severity by its interference with funktion. *Pain* 1995; 61(2): 247-84.
44. Baron R. Diagnosis and Treatment of Neuropathic Pain. *Dtsch Arztebl* 2006; 103(41): A 2720–30.
45. Dworkin RH, O' Connor AB, Kent J, Mackey SC, Raja NS, Stacey BR, et al. Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations. *Pain* 2013; 154(11): 2249-2261.
46. Likar R, Demschar S, Kager I, Neuwrsch S, Pipam W, Sittl R. Treatment of localized neuropathic pain of different etiologies with the 5% lidocain medicated plaster – a case series. *Intern J Gen Med* 2015; 8: 9-14.
47. Moulin DE, Boulanger A, Clark AJ, Clarke H, Dao T, Finley GA, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain : Revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag* 2014; 19(6): 328-35.
48. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, et al. European Federation of Neurological Societies(EFNS) guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010; 17(9): 1113-e88.
49. Cohen K, Shinkazh N, Frank J, Israel I, Fellner Ch. Pharmacological Treatment Of Diabetic Peripheral Neuropathy. *Pharmacy and Therapeutics(P&T)* 2015;40(6): 372-88.
50. Powel RA, Downing J, Ddungu H and Mwangi-Powell NF. Pain History and Pain Assessment. Kopf A. and Patel NB. Ed. In: *Guide to Pain Management in Low-Resource Settings*. Berlin: IASP® SEATTLE; 2010. p.67-79.
51. Prithvi RP, Erdine S. editors. Description of Specific Techniques. In: *Pain-Relieving Procedures*. Oxford, UK: Wiley-Blackwell, John Waley&Sons, Ltd; 2012; p. 93-130.

52. Golzari SEJ, Soleimanpour H, Mahmoodpour A, Safari S, Ala A. Lidocaine and Pain Management in the Emergency Department : A Review Article. *Anesth Pain Med* 2014; 4(1): e 15444-50.
53. Ludwig J, Baron R. Neuropathischer Schmerz. *MMW Fortschr Med* 2005; 147(49–50): 76–8.
54. Likar R, Kager I, Obmann M, Pipam W, Sittl R. Treatment of localized neuropathic pain after disc herniation with 5% lidocaine mediated plaster. *Int J Gen Med* 2012; 5: 689-92.
55. Jankovic D, Peng Ph. editor, In: *Regional Nerve Blocks in Anesthesia and Pain Therapy: Regional nerve blocks and Infiltration therapy in clinical practice*. Springer International Publishing Switzerland: Springer; 2015: p.17-25.
56. Basit A, Basit KA, Fawwad A, Shaheen F, Fatima N, Petropoulos IN et al. Vitamin D for the treatment of painful diabetic neuropathy. *BMJ Open Diabetes Research and Care* 2016;4: e000148,p1-6.
57. Cao X, Zhao X, Xu J, Liu Zh, Li Q. Ultrasound guided technology versus neurostimulation for sciatic nerve block : a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(1): 273-280.
58. Jankovic D, Peng Ph. editor, In: *Regional Nerve Blocks in Anesthesia and Pain Therapy: Use of Local Anesthetics in Regional Anesthesia and Pain Therapy*. Springer International Publishing Switzerland: Springer; 2015: p.2-16.
59. Muler-Schwefe GHH. European survey of chronic pain patients: results for Germany. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 2099-2116 Muler-Schwefe GHH. European survey of chronic pain patients: results for Germany. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 2099-2116.
60. Sabatowski R, Hans G, Tacke I, Kapanadze S, Buchheister B, Baron R. Safety and efficacy outcomes of long –term treatment up to 4 yrs with 5% lidocaine medicated plaster in patients with post-herpetic neuralgia. *Curr Med Res Opin* 2012;28:1337-46.

9. ПРИЛОЗИ

Прилог 1.

Савремена класификација хроничног бола у седам основних категорија. Саставни је део предлога најновије ревизије међународне класификације болести ICD-11 бета . Предлог још није одобрен од стране Светске Здравствене Организације, а има за циљ лакшу и прецизнију класификацију болних синдрома, њихово боље разумевање и боље лечење.

Хроничан бол (одржава се или поново стално враћа дуже од три месеца)

1. Хроничан примарни бол

1.1. Раширен хроничан примарни бол (укључујући синдром фибромијалгије)

1.2. Локализован хроничан примарни бол (укључујући неспесифичан бол у леђима, хроничан бол у карлици)

1.x. Други хроничан примарни бол

1.z. Хроничан примарни бол који није обухваћен претходном класификацијом

2. Хроничан канцерски бол

2.1. Хроничан бол услед канцера и метастаза

2.2. Хроничан хемиотерапијом-изазвани бол (примарни матични: хроничан неуропатски бол)

2.3. Хроничан бол узрокован хируршким лечењем канцера (примарни матични: хроничан постхируршки и посттрауматски бол)

2.4. Хроничан бол узрокован радиотерапијом

2.x. Други хроничан бол везан за канцер

2.z. Хроничан канцерски бол који није обухваћен претходном класификацијом

3. Хроничан постхируршки и посттрауматски бол

3.1. Хроничан постхируршки бол

- 3.2. Хроничан посттрауматски бол
- 3.x. Други хроничан постхируршки и посттрауматски бол
- 3.z. Хроничан постхируршки и посттрауматски бол који није обухваћен претходном класификацијом
- 4. Хроничан неуропатски бол
 - 4.1. Периферни неуропатски бол
 - 4.2. Централни неуропатски бол
 - 4.x. Други неуропатски бол
 - 4.z. Неуропатски бол који није обухваћен претходном класификацијом
- 5. Хронична главобоља и орофацијални бол
 - 5.1. Хронична примарна главобоља
 - 5.2. Хронична секундарна главобоља
 - 5.3. Хроничан орофацијални бол
 - 5.z. Главобоља и орофацијални бол који није обухваћен претходном класификацијом
- 6. Хроничан висцерални бол
 - 6.1. Хроничан висцерални бол због сталне инфламације
 - 6.2. Хроничан висцерални бол због васкуларних механизма
 - 6.3. Хроничан висцерални бол због обструкције/дистензије
 - 6.4. Хроничан висцерални бол због тракције/компресије
 - 6.5. Хроничан висцерални бол због комбинованих механизма
 - 6.6. Хроничан висцерални бол пореклом са других локација
 - 6.7. Хроничан висцерални бол због канцера (примарни матични: хроничан канцерски бол)
 - 6.8. Функционалан или необјашњив хроничан висцерални бол (примарни матични: хроничан примарни бол)

6.x. Други хроничан висцерални бол

6.z. Хроничан висцерални бол који није обухваћен претходном класификацијом

7. Хроничан мускулоскелетни бол

7.1. Хроничан мускулоскелетни бол због сталне инфламације

7.2. Хроничан мускулоскелетни бол због структурних остеоартикуларних промена

7.3. Хроничан мускулоскелетни бол због болести нервног система (Сви облици неуропатског бола ће бити класификовани под 4. Овде, су други хронични облици мускулоскелетног бола порекла болести нервног система нпр. спастични бол ће бити овде наведен)

7.4. Хроничан неспецифични мускулоскелетни бол (примарни матични: хроничан примарни бол)

7.x. Други хронични мускулоскелетни болни синдроми

7.z. Хроничан мускулоскелетни бол који није обухваћен претходном класификацијом

Прилог 2. Етиолошка/анатомска класификација неуропатског бола по IASP :

Периферна фокална или мултифокална болна неуропатија

Постхерпетична неуралгија

Постмастектомијски бол, постторакотомијски бол, болни ожиљак

Фантомски бол, бол у патрљку

Тригеминална неуралгија

Хроничне радикулопатије после микродисцектомије

Пострауматска неуропатија (локални неуропатски болни синдром)

Констрикциони синдроми

Дијабетична мононеуропатија

Мортонова неуралгија

Исхемијска неуропатија

Bannwarth syndrome (Борелиоза/Лајмска болест)

Неуралгично амиотрофично раме, пострадијациона лезија плексуса

Тумором узроковано оштећење нервних плексуса

Периферне, генерализоване болне неуропатије (полинеуропатије)

Метаболичке, нутриционе полинеуропатије

У оквиру дијабетеса, алкохолизма, хипотиреоидизма, дефицита витамина

Изазване лековима

Изазване хемиотерапијом (платина, таксоиди, винкристин)

Антиретровирутицима изазване полинеуропатије

Другим агенсима изазване полинеуропатије (дисулфирам, етамбутол, изонијазид, нитрофурантоин, тиоурацил, хлорамфеникол)

Инфективне и постинфективне, имунолошки посредоване полинеуропатије

Хроничне инфламаторне полирадикулонеуропатије

Vanppwarth syndrome (Борелиоза/ Лајмска болест), HIV неуропатије

Херeditарне

Амилоидоза, Фабријева болест, Charcot-Marie-Tooth неуропатија тип 2b и 5

Херeditарна сензориаутономична неуропатија (HSAN) тип 1 и 1b

Токсичне

Изазване акриламидима, арсеником, клиокинолом, динитрофенолом, етиленоксидом, пентахлорфенолом, талијумом

Малигнитетима изазване

Паранеопластичне (посебно у бронхијалном карциному)

Малигнитети у ЦНС-у са болним неуропатијама

Инзултима изазване

Неуропатије узроковане оштећењима ЦНС-а

Инсулт (посебно локализован у таламусу или мозданом стаблу)

Оштећења/ повреде кичмене мождине

Мултипла склероза

Сирингомијелија

“Мешовити болни синдроми“

Хроничан бол у леђима

Туморском инфилтрацијом изазван бол

Комплексни регионални болни синдроми (Мб. Sudeck, симпатичка рефлексна дистрофија, каузалгија)

Италиком су означени ентитети који чине преко 80% свих пацијената са неуропатским болом (7).

Прилог 3. Дефиниција и прегледи којима се утврђују негативни и позитивни неуролошки симптоми у неуропатском болу(81).

Негативни симптоми

Симптом	Дефиниција	Тест	Очекивани одговор
Хипестезија	Смањени осећај за не болне стимулусе	Прелажење преко коже четкицом или комадићем вате	Смањени осећај Трњење
Палхипестезија	Смањени осећај за вибрације	Постављање звучне виљушке преко зглоба или кости	Смањени осећај
Хипоалгезија	Смањени осећај за болне стимулусе	Додир коже иглицом	Смањени осећај Трњење
Термхипестезија	Смањени осећај за топло или хладно	Додир коже металним предметом или стакленом чашом претходно држаним на $T=10^{\circ}\text{C}$, или држаним у води на 45°C	Смањени осећај (повишени праг за осећај температуре) са оштећењем влакана за провођење хладноће, парадоксални осећај топлоте)

Позитивни симптоми

Спонтани осећај или спонтани бол

Парестезије Хронични безболни Испитивање интензитета -
 осећај мравињања на скали 1-10, површине
 у мм²

Болни Осећаји попут Испитивање учесталости -
 прободи струјања, који трају и интензитета на скали
 пар секунди 1-10

Површни Хронични болни Испитивање учесталости -
 Бол осећај, често и интензитета на скали
 Жарење 1-10

Изазвани бол

Механичка Нормалан, безболан Прелажење преко Печење, прободи у
 динамичка додир боли коже четкицом или примарном подручју,
 алодинија комадићем вате и околној зони (секундарно
 подручје)

Механичка Нормалан, безболан Лаки додир прстом Туп бол у примарном
 статичка статички притисак површине коже подручју
 алодинија изазива бол

Механичка Нормалан безболан Додир коже иглом Прободи бола у примарном
 алодинија или мин болан или чачкалицом подручју и околној зони

убодом лак убодни стимулус (секундарно подручје)

иглом изазива јак бол
(хипералгезија)

Алодинија	Нормалан безболан	Додир коже хладном	Болно жарење
Хладним	или мин болан	стакленом чашом,	или погрешни доживљај
(хипералгезија)	хладан стимулус	металним предметом,	температуре у примарној
	изазива јак бол	ацетонским спрејом	зони, парадоксални осећај
			топлоте

Алодинија	Нормалан безболан	Додир коже топлим	Болно жарење
Топлим	или мин болан	металним предметом	или погрешни доживљај
(хипералгезија)	топао стимулус	стакленом чашом,	температуре у примарној
	изазива јак бол	на $T=45^{\circ}C$	зони

Већина пацијената описују негативне симптоме (губитак или смањење осећаја за додир, бол, температуру, или вибрације) или комплетан губитак свих осећаја(79-81).

Прилог 4.

Скала оцене неуропатских симптома и знакова Универзитета у Лидсу- LANSS

(The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs)

Bennett M. The LANSS Pain Scale: The Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. Pain 2001; 92: 147-157.

Размислите о болу који сте осећали током прошле недеље.

Молимо Вас да означите да ли било који од наведених описа тачно одговара болу који осећате.

1. Да ли Ваш бол осећате као страни, непријатан осећај на кожи? Можете ли свој осећај описати речима: боцкање, трнци, пробадање и бодeње иглама.

а) НЕ – мој бол тако не осећам (0)

б) ДА – такав осећај имам веома често (5)

2. Да ли Ваша кожа изгледа другачије у болном делу? Да ли би сте могли да опишете изглед коже у овом делу речима као што су прошарана, црвенија, ружичастија?

а) НЕ – мој бол није изменио боју моје коже(0)

б) ДА – мој бол је изменио боју моје коже (5)

3. Да ли је Ваш бол учинио кожу у болном пределу преосетљивом на додир? Да ли осећате нелагодност када преко болног дела коже прелазите лагано дланом или осећате бол када носите уску одећу?

а) НЕ – моја кожа у болном делу није превише осетљива(0)

б) ДА – моја кожа у болном делу је превише осетљива на додир(3)

4. Да ли Ваш бол почиње неочекивано и изненада без очигледног разлога, и шири се

док мирујете? Да ли би сте могли да опишете тај осећај бола речима удари, прободи струјања?

а) НЕ – не такав бол не осећам (0)

б) ДА – често осећам такав бол (2)

5. Да ли Вам се температура коже мења у болном делу? Да ли би сте могли да тај осећај опишете речима као што су врућина и пецкање?

а) НЕ – не осећам тако (0)

б) ДА – често се осећам тако (1)

I. ТЕСТИРАЊЕ ОСЕЋАЈА. Осетљивост коже може да се испита поређењем болног места са истим местом на супротној страни или суседним неболним местом на присуство алодиније и измењени праг осећаја боцкања (pinprick threshold- PPT).

1. Алодинија. Испитајате осећај када лагано прелазите памучном ватом преко дела који не боли, а затим – преко болног места. Уколико на неболном делу постоји нормалан осећај, а на болном месту постоји бол или неугодан осећај (трнци, мучнина) – присутна је алодинија.

а) НЕ – осећај је нормалан на оба места(0)

б) ДА – алодинија постоји само на болном месту (5)

2. Измењен праг осећаја при боцкању. Само плавом иглом, којом нежно боцкате кожу на неболном, а затим на болном месту, одредите праг осећаја при боцкању поређењем реакције на болном и неболном делу. Ако је осећај оштар на неболном месту, а на болним местима нема осећаја или је осећај лаган – постоји повишен праг за осећај боцкања. Ако је осећај оштар на неболном месту, а врло болан на болном месту – постоји снижени праг осећаја за боцкање. У оба случаја је измењен праг осећаја за боцкање. Ако се убуд не

осећа ни на болном ни на неболном месту, поставите иглу на шприц од 2 ml и са повећаном тежином поновите боцкање.

а) НЕ – праг за осећај боцкања једнак је у оба места(0)

б) ДА – праг за осећај боцкања повишен је у оба места(3)

БОДОВАЊЕ: Сабрати вредности у заградама свих питања и резултата за тестирање осећаја.

УКУПАН РЕЗУЛТАТ: _____ (максимално 24)

Уколико је резултат < 12 , вероватно да неуропатски механизми не доприносе настанку бола. Уколико је резултат ≥ 12 , вероватно да неуропатски механизми доприносе настанку бола.

Прилог 5.

Четири питања из неуропатског бола - DN4 скала

(Douleur neuropathique 4 questions)

Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, Cunin G, Fermanian 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.

Прво питање: Да ли Ваш бол има једну или више следећих особина?

- | | | |
|--------------------------|----|----|
| 1. Печење | Да | Не |
| 2. Болан осећај хладноће | Да | Не |
| 3. Електрични удари | Да | Не |

Друго питање: Да ли је Ваш бол удружен са једним или више следећих симптома на болном месту?

- | | | |
|---------------------|----|----|
| 4. Чупања | Да | Не |
| 5. Прободи и севања | Да | Не |
| 6. Утрнулост | Да | Не |
| 7. Свраб | Да | Не |

ИСПИТИВАЊЕ ПАЦИЈЕНТА

Треће питање: Да ли је Ваш бол присутан у месту где преглед може открити једну или више следећих особина?

- | | | |
|----------------------------------|----|----|
| 8-Смањен осећај додира | Да | Не |
| 9- Смањен осећај за лако боцкање | Да | Не |

Четврто питање: У делу који боли, да ли бол може бити изазван или појачан:

10- додиром четкицом

Да

Не

Неуропатски бол постоји за $DN4 \geq 4$

Прилог 6.

Скала детекције неуропатског бола- **pain DETECT (PD-Q)**

Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR: pain DETECT – a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr med Res Opin* 2006; 22(10): 1911–20.

Молимо оцените Ваш бол, који осећате у овом тренутку:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Нема бола

Најјачи бол до сада

Молимо оцените колико је био јак најјачи бол који сте осећали током последње четири недеље:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Нема бола

Најјачи бол до сада

Молимо оцените колико је просечно био јак бол који сте осећали током последње четири недеље:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Нема бола

Најјачи бол до сада

Молимо да означите тип бола који најприближније описује Ваш бол:



Бол је сталан, благо променљиве јачине

0 поена



Бол је сталан, и постоје повремено снажни напади бола

-1 поен



Постоје повремени напади јаког бола. Између напада бола нема.

+1 поен



Јак бол са честим и снажним нападима још јачег бола.

+2 поена

Да ли се Ваш бол шири из једног дела тела у неки други: Да (2поена) Не (0 поена)

Молимо да одговорите и на следећа питања о Вашем болу:

Да ли осећате жарење (печење, као ожареност копривом) у делу тела који боли?

не једва благо умерено јако врло јако

Да ли осећате трњење или жмарце(струјање) у делу тела који боли?

не једва благо умерено јако врло јако

Да ли Вас боли додир одеће, ћебета и сл. у делу тела који боли?

не једва благо умерено јако врло јако

Да ли постоји изненадни, ничим изазвани јак напад бола(као електрични удар)?

не једва благо умерено јако врло јако

Да ли спољашња хладноћа или топлота појачава бол у делу тела који боли?

не једва благо умерено јако врло јако

Да ли постоји губитака осећаја- обамрлост у делу тела који боли?

не једва благо умерено јако врло јако

Да ли је благи притисак на кожу болан у делу тела који боли ?

не једва благо умерено јако врло јако

Сабрати поене:

не једва благо умерено јако врло јако

0 поена 1 поен 2 поена 3 поена 4 поена 5 поена

Вредности pain DETECT скале:

≤12 нема неуропатске компоненте бола,

13-18, нејасно присуство компоненте неуропатског бола (могуће),

≥19постоји неуропатска компонента бола

Прилог 7.

Скала неуропатског бола - NPS

(Neuropathic pain scale)

Galer BS, Jensen MP. Development and preliminary validation of a pain measure specific to neuropathic pain: the Neuropathic Pain Scale. *Neurology*. 1997; 48(2): 332-8.

1. Молимо Вас, да на скали испод означите, колико је **јак** Ваш бол. Молимо да упишете «X» у квадратић, који најбоље описује колико је јак Ваш бол:

Најјачи осећај бола

Нема бола

који се може замислити

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

2. Молимо Вас да на скали испод означите, колико је **оштар** Ваш бол. Речи које описују осећај «оштар» укључују: « као нож», «као шиљак», «прободи» или « као удари».

Најоштрији осећај бола

Нема оштрог

који се може замислити

осећаја

(«као ножем »)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

3. Молимо Вас да на скали испод означите колики је осећај **жарења** у Вашем болу. Речи које се користе да опишу јако жарење у болу укључују - « печење» и «као ватра».

Најјачи осећај жарења

Нема **жарења**

који се може замислити

(« као ватра»)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

4. Молимо Вас да на скали испод означите колико је **туп** (досадан) бол који осећате. Речи које се користе да опишу веома туп (досадан) бол укључују: «као досадна зубобоља», «туп бол», «бол који вуче» и «као модрица, нагњечина».

Нема

Најтупљи осећај који

тупости

се може замислити

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

5. Молимо Вас да на скали испод означите колики је осећај **хладноће у болу**. Речи које описују веома јак осећај хладноће у болу укључују «као лед» и «леденост».

Нема

Најхладнији осећај који

хладноће

се може замислити

(«леденост»)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

6. Молимо Вас да на скали испод означите колико је кожа болног дела **преосетљива**. Речи које се користе да опишу преосетљивост коже у болном делу укључују: «кожа као опечена сунцем» и «рањива кожа».

Нема

Највећа осетљивост

преосетљивости

коже која се може

замислити

(«рањива кожа»)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

7. Молимо Вас да на скали испод означите, колико је непријатан осећај свраба који осећате у болном делу. Речи које описују непријатан осећај свраба укључују: « место као намазано отровом», «као ујед комарца».

Без Најнепријатнији
свраба осећај **свраба**
који се може
замислити („као
додир отрова»)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

8. Која од следећих реченица најпотпуније описује особине бола током његовог трајања?
Молимо Вас означите само један одговор.

() Осећам сталан бол све време, и понекад напад бола(атак, нагли скок јачине бола).

Опишите Ваш сталан бол: _____

Опишите напад (нагли скок јачине) бола: _____

() Осећам исту јачину бола све време. Опишите Ваш бол:

() Осећам бол исте јачине повремено. Између тога – немам бол.

Опишите тај повремени бол:

9. Реците нам о физичким аспектима Вашег бола – различитим типовима осећаја. Желимо да нам испричате колико је **непријатан** Ваш бол за Вас. Речи које се користе да опишу веома непријатан бол укључују «мучан» и «неподношљив». Подсећамо, бол може бити мале јачине, али да се доживљава као веома непријатан, и неки облици бола иако су веома јаки, могу доста добро да се толеришу. Путем ознаке на скали, реците нам, молимо Вас, колико је Ваш бол који осећате **непријатан**.

Непријатан

осећај не постоји

Најнепријатнији осећај

који може да се замисли

(«неподношљив»)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

10. Коначно, желимо да оцените тежину Вашег **дубоког** и **површног** бола. Желимо да оцените свако болно место појединачно. Јасно је, да може бити тешко да се да ова процена, и највероватније, то ће бити «најбоља претпоставка», али молимо Вас да ипак изнесете Вашу најбољу процену.

КОЛИКО ЈЕ ЈАК ВАШ ДУБОК БОЛ?

Нема дубоког

бола

Најјачи дубок бол

који се може замислити

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

КОЛИКО ЈЕ ЈАК ВАШ ПОВРШАН БОЛ?

Нема површног

бола

Најјачи површни бол

који се може замислити

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Прилог 8.

Скала описа симптома неуропатског бола -NPSI

(Neuropathic pain symptom inventory)

Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, Alchaar H, Gautron M, Masquelier E, et al. Development and validation of the Neuropathic Pain Inventory Index. Pain 2004; 108(3): 248-257.

P1. Да ли бол осећате као жарење?

Нема жарења

Најгоре жарење које се може
замислити

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

P2. Да ли бол осећате као стежање, стискање?

Нема стежања

Најгоре стежање које се може
замислити

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

P3. Да ли осећате бол као притисак?

Нема притиска

Најгори притисак који се може
замислити

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

P4. Током последњих 24 часа, Ваш спонтани бол је био присутан

Изаберите одговор који најбоље описује Ваш случај:

Стално	/__/
Између 8 и 12 часова	/__/
Између 4 и 7 часова	/__/
Између 1 и 3 часа	/__/
Мање од 1 часа	/__/

P5. Да ли бол осећате као електрични удар?

Нема електричних удара	Најгори електрични удари који се могу замислити									
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

P6. Да ли бол осећате као убадање?

Нема убадања	Најгоре убадање које се може замислити									
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

P7. Током последњих 24 часа , колико оваквих напада бола сте имали?

Изаберите одговор који најбоље описује Ваш случај?

Више од 20 /__/

Између 11 и 20 /__/

Између 6 и 10 /__/

Између 1 и 5 /__/

Није било напада бола /__/

P8. Да ли се Ваш бол изазива или појачава додиром четкице у болном месту?

Нема бола

Најјачи бол који се може
замислити

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

P9. Да ли се Ваш бол изазива или појачава притиском на болно место?

Нема бола

Најјачи бол који се може
замислити

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

P10. Да ли се Ваш бол изазива или појачава при додиру болног места са нечим хладним ?

Нема бола

Најјачи бол који се може
замислити

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Да ли постоје абнормални осећаји у болном подручју? У сваком од следећих питања, молимо да изаберете број који најбоље описује *просечну тежину Ваших абнормалних осећаја током последња 24 часа*. Означите број 0 уколико такве осећаје немате. Заокружите само један број.

P11. Да ли осећате шиљке и игле?

Нема шиљака ни игала					Најгори осећај шиљака и игала који се може замислити					
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

P12. Да ли осећате чупање?

Нема чупања					Најгоре чупање које се може замислити					
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

РЕЗУЛТАТИ

Укупна вредност скорa

Субскорови

1. P1=

Жарење(површни) спонтани бол:

P1= /10

Притисак(дубок) спонтани бол:

2. (P2+P3)=

(P2+P3)/2= /10

3. $(P5+P6)=$

Бол у нападима:

$(P5+P6)/2=$ /10

4. $(P8+P9+P10)=$

Изазвани бол:

$(P8+P9+P10)/3=$ /10

5. $(P11+P12)=,$

Парестезија/ дизестезија:

$(P11+P12)/2=$ /10

$(1+2+3+4+5)=$ /100

Прилог 9.

Скала описа депресије -BDI (*Beck Depression Inventory*)

Lustman PJ, Clouse RE, Griffith LS, Carney RM, Freedland KE. Screening for depression in diabetes using the Beck Depression Inventory. *Psychosom Med.* 1997 Jan-Feb;59(1):24-31.

1. Туга

- 0 Не осећам тугу
- 1 Осећам тугу највећи део времена
- 2 Осећам тугу све време
- 3 Толико сам тужан(тужна) или несрећан(несрећна) да не могу да поднесем

2. Песимизам

- 0 Нисам забринут(а) за своју будућност
- 1 Осећам много више забринутости за своју будућност него раније
- 2 Не очекујем да ми се дешавају лепе ствари
- 3 Осећам да је моја будућност безнадежна и да ће бити још само горе

3. Неуспеси у прошлости

- 0 Не осећам се као губитник
- 1 Имао (имала) сам више губитака него што је требало
- 2 Када погледам у прошлост, видим пуно неуспеха
- 3 Осећам да сам као особа тотални губитник (губитница)

4. Губитак осећаја задовољства

- 0 Уживам толико као и раније у стварима које ми причињавају задовољство
- 1 Не уживам толико као раније у стварима које ми причињавају задовољство
- 2 Уживам веома мало у стварима које ми причињавају задовољство
- 3 Не могу добити никакво задовољство од ствари које су ми раније причињавале задовољство

5. Осећај кривице

- 0 Не осећам посебну кривицу
- 1 Осећам кривицу за многе ствари које сам урадио или сам хтео (хтела) да урадим
- 2 Осећам се кривим већи део времена
- 3 Осећам кривицу све време

6. Осећај казне

- 0 Не осећам да сам кажњен(а)
- 1 Осећам да сам можда кажњен(а)
- 2 Очекујем да будем кажњен(а)
- 3 Осећам се кажњено

7. Одсуство љубави према себи

- 0 Осећам исто према себи као и увек
- 1 Осећам губитак поверења у себе
- 2 Разочаран (а) сам у себе
- 3 Не волим себе

8. Самокритичност

- 0 Не критикујем и не осуђујем себе више него иначе
- 1 Много сам критичнији према себи него иначе
- 2 Критикујем себе за све моје грешке
- 3 Осуђујем себе за све лоше што ми се десило

9. Самоубилачке мисли и жеље

- 0 Немам никаквих мисли да се убијем
- 1 Имам мисли да се убијем, али их не спроводим у дело
- 2 Желим да се убијем
- 3 Желим да се убијем, ако будем имао(ла) шансу

10. Плачљивост

- 0 Не плачем више него обично
- 1 Плачем више него обично
- 2 Заплачем се и због најмањих ствари
- 3 Осећам се као да плачем, али не плачем заправо.

11. Узбуђеност

- 0 Нисам више узнемирен нити рањивији него обично
- 1 Осећам много више узнемирености него иначе
- 2 Толико сам узнемирен(а) или узбуђен(а) да ми је тешко да стојим мирно
- 3 Толико сам узнемирен(а) или узбуђен(а) да морам да се крећем или да радим нешто

12. Губитак интересовања

- 0 Немам губитак интересовања према другим људима или активностима
- 1 Имам мање интересовања за друге људе или ствари него раније
- 2 Изгубио (ла) сам већину интересовања за друге људи или ствари
- 3 Тешко ми је да се заинтересујем за било шта

13. Неодлучност

- 0 Могу да доносим одлуке као и увек
- 1 Налазим, да ми је теже него раније да доносим одлуке
- 2 Имам веће потешкоће него обично да донесем одлуке
- 3 Имам проблем да донесем било какву одлуку

14. Бескорисност

- 0 Не осећам се бескорисно
- 1 Не сматрам да дајем резултате и да сам користан(а), као обично
- 2 Осећам да сам много бескориснији(а) у поређењу са другим људима
- 3 Осећам се крајње бескорисно

15. Губитак енергије

- 0 Имам енергије као и обично
- 1 Имам енергије мање него обично
- 2 Немам довољно енергије да пуно радим
- 3 Немам довољно енергије да радим било шта

16. Промене у спавању

0 Не осећам промене у мом режиму спавања

1a Спавам понекад више него обично

1b Спавам понекад мање него обично

2a Спавам много више него обично

2b Спавам много мање него обично

3a Спавам већи део дана

3b Будим се 1-2 сата раније и не могу да наставим да спавам

17. Раздражљивост

0 Нисам раздражљивији(а) него иначе

1 Раздражљивији (а) сам него иначе

2 Много сам раздражљивији(а) него иначе

3 Раздражљив(а) сам стално

18. Промене у апетиту

0 Не осећам било какву промену у апетиту

1a Мој апетит је понекад мањи него обично

1b Мој апетит је понекад већи него обично

2a Мој апетит је много мањи него обично

2b Мој апетит је много већи него обично

3a Немам уопште апетит

3b Страсно желим храну све време

19. Потешкоће у концентрисању

0 Могу да се концентришем као и обично

1 Не могу да се концентришем као иначе

2 Тешко ми је да задржим мисли на било чему доста дуго

3 Мислим да не могу да се концентришем на било чему

20. Умор или исцрпљеност

- 0 Нисам уморан(а) или исцрпљен(а) више него иначе
- 1 Осећам да се замарам или исцрпљујем много лакше него обично
- 2 Превише сам уморан(а) или исцрпљен(а) да бих радио(ла) много ствари које обично радим
- 3 Превише сам уморан(а) или исцрпљен(а) да бих радио(ла) већину ствари које обично радим

21. Губитак интересовања за супротни пол

- 0 Не примећујем неке недавне промене у мом интересовању за супротни пол
- 1 Мање сам заинтересован(а) за супротни пол него обично
- 2 Много мање сам заинтересован(а) за супротни пол сада
- 3 Изгубио (ла) сам интересовање за супротни пол потпуно.

Прилог 10.

Упитник о исходу лечења бола – Скала задовољства лечењем бола

(Pain Outcomes Treatment Questionnaire - Pain Treatment Satisfaction Scale- PTSS)

Evans CJ, Trudeau E, Mertzanis P, Marquis P, Peña BM, Wong J, Mayne T. Development and validation of the Pain Treatment Satisfaction Scale (PTSS): a patient satisfaction questionnaire for use in patients with chronic or acute pain. *Pain*. 2004;112(3): 254-66.

Следећа питања су намењена да измере колико сте задовољни Вашим лечењем бола.

Молимо Вас, заокружите број који најбоље описује степен Вашег задовољства лечењем бола.

1) Колико сте задовољни са комплетним лечењем које сте добили?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
нисам										потпуно
задовољан(а)										задовољство

2) Колико сте задовољни срдечношћу, љубазношћу, поштовањем од стране особља и њиховом спремношћу да Вас саслушају?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
нисам										потпуно
задовољан(а)										задовољство

3) Колико сте задовољни умешношћу и компетентношћу особља?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

нисам

потпуно

задовољан(а)

задовољство

4) Колико сте задовољни једноставношћу заказивања, временом лечења итд.?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

нисам

потпуно

задовољан(а)

задовољство

5) Да ли би сте препоручили ово лечење некоме од Ваших познаника ко има бол као проблем?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Не бих

Радо бих

препоручио(ла)

препоручио(ла)