

# Istraživanje neuropatske boli u bolesnika s osteoartritisom koljena u ambulanti fizikalne medicine

---

Zovko, Neno

Master's thesis / Diplomski rad

2014

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:752828>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-09**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Neno Zovko**

**Istraživanje neuropatske boli u bolesnika  
s osteoartritisom koljena u ambulanti  
fizikalne medicine**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2014.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Neno Zovko**

**Istraživanje neuropatske boli u bolesnika  
s osteoartritisom koljena u ambulanti  
fizikalne medicine**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2014.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, pod vodstvom prof.dr.sc. Jadranke Morović-Vergles i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

## **Sadržaj**

1. Sažetak	
2. Summary	
3. Uvod .....	1
4. Hipoteza .....	4
5. Ciljevi rada.....	5
6. Ispitanici i metode .....	6
7. Rezultati.....	11
8. Rasprava .....	17
9. Zaključak .....	19
10.Zahvale.....	20
11. Literatura .....	21
12. Životopis .....	25

## 1. Sažetak

Istraživanje neuropatske boli u bolesnika s osteoartritisom koljena u ambulanti fizikalne medicine

Neno Zovko

Osteoartritis (OA) koljena je česta progresivna zglobna bolest razvijenog svijeta i jedan od glavnih uzroka kronične onesposobljenosti. Osteoartritisom su zahvaćene sve zglobne strukture, uključujući mišiće, tetive, ligamente sinoviju i kost. Bol je najznačajniji simptom OA i glavni razlog zbog kojeg se bolesnici javljaju svom liječniku obiteljske medicine. Do danas se smatralo da je bol u OA nociceptivna. Izostanak smanjenja boli primjenom nesteroidnih antireumatika (NSAR) primijećen je kod nekih bolesnika u kojih je bol smanjena primjenom morfija, što sugerira da je u OA koljena uz nociceptinu prisutna i neuropatska komponenta boli.

Cilj ovog rada bio je utvrditi postojanje neuropatske boli u bolesnika s OA koljena primjenom upitnika painDETECT (upitnika za neuropatsku bol) i istražiti povezanost prisustva neuropatske boli s intenzitetom boli, spolom bolesnika te stadijem OA.

Uključeno je 122 bolesnika koji su upućeni u ambulantu fizikalne medicine radi OA koljena. Intenzitet boli mjereno vizualno-analognom skalom boli (VAS), painDETECT, trajanje simptoma, radiološko stupnjevanje OA uporabom Kellgren-Lawrence (KL) ljestvice, lijekovi koje su bolesnici primali i fizikalna terapija kojom su liječeni, analizirani su uporabom Pearsonovog korelacijskog koeficijenta i hi-kvadrat testom.

U ovom istraživanju 14,8% bolesnika s OA koljena vjerojatno ima prisutnu neuropatsku komponentu, a u 24,6% bolesnika možda je prisutna komponenta neuropatske boli. Rezultat painDETECT-a značajno korelira s VAS-om. Nije utvrđena statistički značajna povezanost dobi i spola bolesnika s prisustvom neuropatske boli.

Svi bolesnici u kojih je utvrđena komponenta neuropatske boli uzimali su NSAR-e.

Ključne riječi: osteoartritis koljena, liječenje boli, neuropatska bol, painDETECT

## **2. Summary**

Neuropathic pain research in knee osteoarthritis patients at the outpatients clinic of physical medicine

Neno Zovko

Introduction: Knee osteoarthritis (OA) is a common and progressive joint disease of the developed world and leading cause of chronic disability. OA is a disease of the whole joint, including muscles, tendons, ligaments, synovium and bone. Pain is the most prominent symptom of OA and the most common reason why OA patients consult their general practitioner. Pain from knee OA is generally classified as nociceptive (inflammatory). Some observations, such as lack of pharmacological sensitivity to NSAIDs in patients with knee OA but not morphine, suggest that the pain of knee OA is both nociceptive (NC) and neuropathic (NP).

Objective of this study was to examine NP in the knee OA patients using painDETECT (an NP questionnaire) and to evaluate the relationship between NP, pain intensity, influence of gender, age and stage of OA.

This study included 122 other patients with knee OA. Pain scores using Visual Analogue Scales (VAS), painDETECT, duration of symptoms, severity of OA using Kellgren-Lawrence (KL) system, medications and physical therapy which patients used were evaluated and compared using a Pearson's correlation coefficient and chi-square test.

This study identified at least 14,8% of our knee patients as likely to have NP and 24,6% as possibly having NP. The painDETECT score was significantly correlated with the VAS. There was no significant correlation between gender and age with existence of NP.

NP tended to be seen in patients treated by standard NSAIDs.

Key words: knee osteoarthritis, pain treatment, neuropathic pain, painDETECT

### 3. Uvod

Osteoarthritis (OA) je skupina bolesti koje su rezultat mehaničkih i bioloških zbivanja, koje rezultiraju destabilizacijom sinteze te degradacije hondrocita i međustanične tvari te promjenama subhondralne kosti. Bolest može biti potaknuta nizom čimbenika uključujući nasljedne, razvojne, metaboličke i traumatske (Sharma i Kapoor 2007).

Etiološki OA se može podijeliti na primarni i sekundarni. Uzrok primarnog OA nije u potpunosti razjašnjen, ali je znano da više čimbenika sudjeluje u njegovu nastanku uključujući biokemijske, metaboličke, endokrinološke, kao i čimbenike koji mogu biti modificirani s dobi, spolom, nasljednim i bihevioralnim utjecajima (Kosor i Grazio 2013). Sekundarni OA je vezan uz poznati događaj ili bolest, npr. loše srasli intraartikularni prijelom, slabost mekih tkiva, kongenitalne ili razvojne anomalije i slično, odnosno nastaje zbog promijenjenih mehaničkih odnosa (Beary i Luggen 2006). Nekad se OA smatrao degenerativnom bolesti uzrokovanom prevelikim opterećenjem i "trošenjem" zgloba. Danas se zna da uz sistemske i nasljedne čimbenike u OA dolazi do pojačanog remodeliranja zglobnoga tkiva kao odgovora na abnormalnu zglobnu mehaniku i lokalno nastale medijatore upale (Abramson i Attur 2009). Iako je destrukcija zglobne hrskavice ključna značajka OA i pridonosi najviše gubitku normalne zglobne funkcije, OA je bolest cijeloga zgloba, što znači da su zahvaćene sve strukture diartrodijalnog zgloba. Osim hrskavice, druge promijenjene zglobne strukture, od kojih su neke i potencijalni izvor bolnih podražaja, jesu: kost, meniskusi, ligamenti, zglobna čahura, burze, mišići i tetive.

OA je najčešća zglobna bolest razvijenog svijeta. Jedan je od najčešćih uzroka boli i uzrokom je onesposobljenosti u najmanje 10% osoba starijih od 60 godina (WHO 2012). Samo OA koljena uzrokuje onesposobljenost kao kronične plućne i srčane bolesti zajedno (Guccione i dr. 1994). OA predstavlja veliko ekonomsko opterećenje za društvo u cjelini (WHO 2003) i za pružatelje zdravstvene skrbi (Gabriel i dr. 1997; Kopjar i dr. 2004), a i za same bolesnike (Lapsley i dr. 2001). Unatoč nepoznavanju točnog uzroka OA, brojna istraživanja upućuju na prekomjernu tjelesnu težinu kao jednog od najvažnijih čimbenika rizika, a i prediktora progresije OA koljena (Felson i dr. 1988; Felson i dr. 1995, Grazio i Balen 2009). U Hrvatskoj oko 58% žena i 68% muškaraca u dobi od 18 do 74 godine ima prekomjernu tjelesnu težinu (indeks tjelesne mase (ITM)  $\geq 25$ ), od čega ima povećanu tjelesnu težinu (ITM od 25 do 29,9)



ima 35,5% žena i 46,7% muškaraca, a pretilo je (ITM >30) 22,7% žena i 21,6% muškaraca (Vukelić i Kern 2005). Prekomjerna tjelesna težina važan je sprječivi rizični čimbenik za razvoj OA koljena. Smanjenjem tjelesne težine i održavanjem idealne tjelesne težine značajno se smanjuje i rizik od nastanka OA koljena. Ostali važni rizični čimbenici povezani s razvojem OA koljena, a koji nisu sprječivi, jesu starija životna dob, ženski spol, poremećaj zglobove osi i generalizirani OA (Felson 2004).

Dominantan simptom OA koljena a ujedno i razlog zbog kojeg se najveći broj bolesnika javlja u ordinaciju obiteljske medicine je bol. Bol u OA je kroničnog karaktera, a uključuje nociceptivnu (upalnu) i neuropatsku (NP) komponentu te je povezana s abnormalno podražljivim putevima boli u perifernom i središnjem živčanom sustavu. Nociceptivna bol nastaje kao rezultat kontinuirane stimulacije nociceptora kroničnom upalom. Neuropatska bol je posljedica oštećenja ili disfunkcije u živčanom sustavu. Najčešće se javlja u bolesnika sa šećernom bolesti, lumbalnom ili cervikalnom radikulopatijom i ozljedama kralježničke moždine. Bol koja se javlja u bolesnika s OA koljena obično se klasificira kao nociceptivna (CDC 2008; Daousi i dr. 2004). Prvi i osnovni simptom OA koljena u početku je bol nakon opterećenja (dužeg hoda i pri hodu, posebno niz stepenice i nizbrdo). Kako OA napreduje, bol se javlja i pri početku hoda, a u uznapređovalom OA i u vrijeme dnevnog i noćnog odmora te nerijetko bolesniku remeti san (Štiglic-Rogoznica 2012). U većine se bolesnika bol vremenom pojačava, a funkcija smanjuje.

Liječenje OA najčešće je simptomatsko. Kratkoročni cilj liječenja je smanjiti bol, a dugoročni poboljšati odnosno održati funkciju zgloba. Različiti oblici liječenja uključuju medicinsku gimnastiku, fizikalnu terapiju, transkutanu električnu živčanu stimulaciju (TENS od engl. transcutaneous electrical nerve stimulation), edukaciju bolesnika, lokalne infiltracije glukokortikoida, intraartikularnu primjenu hijaluronske kiseline i kirurško liječenje. S obzirom da je glavni cilj liječenja smanjenje boli, lijek izbora kod blaže ili srednje jake boli je paracetamol ili nesteroidni antireumatici (NSAR). Potonji uključuju i novu generaciju selektivnih inhibitora enzima ciklooksigenaze-2 (koksibe). NSAR dokazano su djelotvorni u kontroli boli u OA, ali imaju i određene nuspojave - primjerice povećavaju rizik od oštećenja sluznice gornjeg dijela probavnoga trakta. Selektivni inhibitori COX-2 imaju manji rizik od

razvoja gastrointestinalnih komplikacija nego tradicionalni NSAR. Prodaja selektivnih inhibitora COX-2 u svijetu raste, usprkos relativno visokoj cijeni u usporedbi s tradicionalnim NSAR. Na odabir NSAR utječu dokazi dobiveni kvalitetnim kliničkim istraživanjima, kliničko iskustvo i bolesnikova sklonost pojedinom pripravku (Lewis i dr. 1994; Superio-Cabuslay i dr. 1996; Knutson 1998; Creamer 1999; Kopjar i dr. 2004). U nekih bolesnika nakon dulje primjene, primjerice celekoksiba ili diklofenaka izostaje njihov farmakološki učinak. Razlog može biti u prisutnosti i neuropatske boli tj. mogućnosti da je bol u OA koljena kombinacija nociceptivne i neuropatske boli (Fernihough i dr. 2004; Pomonis i dr. 2005). Budući da u pokusima na životinjama nije moguće doći do zaključka o bolnom iskustvu, istraživači o pojavi neuropatske boli zaključuju na osnovu ponašanja za koje pretpostavljaju da je u vezi s osjetom boli (Sapunar i Puljak 2011). Činjenica da se kod pojedinog bolesnika obično ne radi samo o jednom mehanizmu nastanka boli nego o interakciji više različitih mehanizama doprinosi složenosti problema (Bielen 2006).

Neuropatsku bol važno je prepoznati u kliničkoj praksi (Baron 2006). U utvrđivanju neuropatske boli mogu se primijeniti različiti upitnici, kao što su LANSS, DN4, NPQ, painDETECT i ID Pain (Bennet 2001; Krause i Backonja 2003; Bouhassira i dr. 2005; Freynhagen i dr. 2006; Portenoy 2006). Primjenjuju se u evaluaciji neuropatske boli kao posljedice oštećenja živca, radikularne boli i dijabetičke neuropatije. Neuropatska bol je od velikog utjecaja na kvalitetu života bolesnika (Baron 2006). Pravodobno prepoznavanje neuropatske boli vrlo je važno, jer se ona slabo kontrolira standardnim analgeticima (Thakur i dr. 2014). Nestandardni analgetici (triciklički antidepresivi, inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina) bolji su izbor od NSAR za neuropatsku bol. Boljim razumijevanjem mehanizama boli i pravovremenim prepoznavanjem neuropatske boli u bolesnika s OA mogao bi se postići bolji terapijski učinak, zaustaviti prijelaz akutne u kroničnu bol i tako poboljšati kvalitetu života bolesnika.

#### **4. Hipoteza**

Pretpostavka je da dio bolesnika koji trpe kroničnu bol u OA koljena imaju uz komponentu nociceptivne i neprepoznatu neuropatsku bol. To su bolesnici koji uzimaju veće količine NSAR-a, a ujedno trpe bol vrlo visokog intenziteta mjerenu vizualnom analognom skalom (VAS) boli.

## **5. Ciljevi rada**

Cilj ovog rada je utvrditi komponentu neuropatske boli, u bolesnika s osteoartritisom koljena primjenom standardiziranog upitnika painDETECT kojim se razlučuje neuropatska od nociceptivne boli. Nadalje, cilj je utvrditi povezanost stadija, sprječivih i nesprječivih čimbenika u razvoju OA koljena s neuropatskom boli. Istražit će se i učinkovitost terapijskih postupaka u liječenju boli.

## 6. Ispitanici i metode

U istraživanje je bilo uključeno 135 bolesnika koji su liječeni od OA koljena u Centru za fizikalnu i rehabilitacijsku medicinu, Kliničke bolnice Dubrava u razdoblju od 12 tjedana, od kojih je 122 zadovoljilo uključne kriterije za istraživanje. Uključeni su bolesnici (122 od 135) s dijagnozom OA koljena prema ACR-kriterijima (engl. American College of Rheumatology) (Altman 1991) (Tablica 1), u kojih su bolovi trajali više od 12 mjeseci. Stupanj razvoja OA koljena određivan je prema Kellgren-Lawrenceovoj klasifikaciji (K-L) od 0. do 4. stupnja (Kellgren i Lawrence 1957) (Tablica 2). Bolesnici s prethodnim kirurškim zahvatom, preboljelom infekcijom koljenog zgloba i bolesnici s reumatoidnim artritismom bili su isključeni iz istraživanja. Svi bolesnici uključeni u istraživanje ispunili su upitnik sa sociodemografskim podacima (godine i spol), sprječivim čimbenicima za razvoj OA koljena (ITM i opseg struka), trajanju boli te vrsti terapije boli kao i painDETECT upitnik. Etičko povjerenstvo Kliničke bolnice Dubrava odobrilo je ovo istraživanje. Svi bolesnici uključeni u istraživanje potpisali su informirani pristanak.

TABLICA 1. Klasifikacija osteoartritisa koljena po kriterijima ACR-a

<b>KLINIČKI KRITERIJI</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Bol u koljenu – prisutan ili referirani – većinu dana prethodnog mjeseca</li><li>▪ Krepitacije pri aktivnim pokretima koljena</li><li>▪ Jutarnja ukočenost manja od 30 minuta</li><li>▪ Životna dob starija od 38 godina</li><li>▪ Koštano zadebljanje koljena pri pregledu</li></ul>
<b>KLINIČKI, LABORATORIJSKI I RADIOGRAFSKI KRITERIJI</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Bol u koljenu – prisutan ili referirani – većinu dana prethodnog mjeseca</li><li>▪ Osteofiti na zglobnim rubovima</li><li>▪ Sinovijalna tekućina tipična za OA (2 od 3: bistra, viskozna, broj leukocita manji od 2 000 u ml)</li><li>▪ Životna dob starija od 40 godina i više</li><li>▪ Jutarnja ukočenost manja od 30 minuta</li><li>▪ Krepitacije pri aktivnim pokretima</li></ul>

TABLICA 2. Kellgren-Lawrenceova ljestvica radiološkog stupnjevanja osteoartritisa koljena

<b>STADIJ 1</b>	<b>Početno suženje zglobnog prostora, početno stvaranje osteofita</b>
<b>STADIJ 2</b>	<b>Konačni osteofiti, suženje zglobnog prostora</b>
<b>STADIJ 3</b>	<b>Višestruki osteofiti, definitivno suženje zglobnog prostora, početna sklerozacija platoa tibije, početna deformacija konture kosti</b>
<b>STADIJ 4</b>	<b>Masivni osteofiti, značajno suženje zglobnog prostora, pojačana sklerozacija, deformitet koštane strukture</b>

PainDETECT (Slika 1; Slika 2) je upitnik kojeg ispunjava bolesnik.

Upitnik se sastoji se od:

- 7 dijelova koji se odnose na prisutnost osjetnih senzacija (žarenja, mravinjanja, bolnosti pri laganom dodiru, iznenadne bolne napadaje, bolnost pri primjeni hladnoće ili topline, utrnulost i bolnost pri laganom dodiru), te na učestalost i jačinu osjetnih senzacija ukoliko su one prisutne,
- dijela koji se odnosi na širenje boli iz koljena u druge dijelove tijela,
- dijela koji opisuje prirodu boli:
  - trajna bol s blagim oscilacijama,
  - trajna bol s bolnim napadajima,
  - bolni napadaji bez prisutne boli između napadaja,
  - bolni napadaji uz prisutnu bol između napadaja.

Svaki od nabrojanih dijelova boduje se na točno određen način. Rezultat bodovanja je od 0 do 38. Na osnovu zbroja bodova bolesnici se dijele u tri skupine. Ako je zbroj bodova od 0 do 12 u bolesnika vjerojatno nije prisutna komponenta neuropatske boli; ako je od 13 do 18 komponenta neuropatske boli može biti prisutna, a ako je zbroj veći od 19 u bolesnika je vrlo vjerojatno prisutna komponenta neuropatske boli.

Procjena boli primjenom vizualne analogne skale (VAS) boli određivana je za 3 razdoblja: u trenutku ispunjavanja upitnika, najjača bol u protekla 4 tjedna i prosječna bol u protekla 4 tjedna.

Vizualna analogna skala je ljestvica od 10 cm na kojoj se od bolesnika traži da označi mjesto koje, po njegovoj ocjeni, odgovara jakosti njegove boli. Nula (0) stanje bez boli, a 10 označava najjaču bol. Na drugoj se strani očitava brojčani VAS broj i zapisuje.

Bennet i suradnici analizirali su 2007. prednosti i nedostatke ovih 5 valjanih upitnika iz čega su zaključili da painDETECT ne zahtijeva klinički pregled te da je osjetljiviji i specifičniji u usporedbi s ostalim upitnicima. Zbog navedenih prednosti smo se odlučili za uporabu painDETECT-a u ovom istraživanju.

Prikupljeni podatci upisivani su u tablicu i naknadno statistički obrađeni. Kolmogorov-Smirnov-im testom testirane su normalnosti raspodjele za kontinuirane varijable, te na osnovu rezultata testiranja primijenjeni su prikladni parametrijski testovi. U komparacijskoj analizi podataka varijabli dob, spol, indeks tjelesne mase, opseg struka, trenutni VAS, prosječni VAS u protekla 4 tjedna i najjači VAS u protekla 4 tjedna, između ispitanika podijeljenih u grupe na temelju rezultata painDETECT-a korištena je jednosmjerna analiza varijance (*one-way ANOVA*), a kao *post-hoc* test *Bonferroni* test.

Hi-kvadrat ( $\chi^2$ ) testom analizirane su razlike između kategoričkih varijabli kao što je elektroterapija, termoterapija, terapija laserom, terapija ultrazvukom, gimnastičko vježbanje, primjena opioidnih analgetika, sistemska primjena NSAR-a, topička primjena NSAR-a te primjena neopiodnih analgetika dok je korelacija između VAS-a, dobi, spola, indeksa tjelesne mase, opsega struka i ukupnog rezultata (zbroja bodova) upitnika painDETECT analizirana Pearsonovim koeficijentom korelacije. Razina statističke značajnosti određena je s obzirom na kriterijsku vrijednost P parametra od 0,05. Statistička analiza je napravljena uz pomoć software-a za statističku analizu STATISTICA 10.0 ([www.statsoft.com](http://www.statsoft.com)).

Datum: \_\_\_\_\_ Bolesnik: Prezime: \_\_\_\_\_ Ime: \_\_\_\_\_

Kako bi ocijenili Vašu bol **sada**, u ovom trenutku?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

bez boli najjača bol

Koliko jaka je bila **najjača** bol u zadnja 4 tjedna?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

bez boli najjača bol

Koliko je **prosječno** bila jaka bol u zadnja 4 tjedna?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

bez boli najjača bol

**Označite sliku koja najbolje opisuje prirodu Vaše boli:**



Trajna bol s blagim oscilacijama



Trajna bol s bolnim napadajima



Bolni napadaji bez prisutne boli između napadaja



Bolni napadaji uz prisutnu bol između napadaja

Molimo označite glavno područje boli



Širi li se Vaša bol u druga područja tijela?  
da  ne

Ukoliko da, molimo označite strelicom smjer kuda se bol širi.

**Patite li u označenim područjima od osjećaja pečenja (žarenja)?**

nikada  jedva primjetno  blago  srednje  jako  vrlo jako

**Imate li u području boli osjećaj trnaca ili bockanja (poput mravinjanja, peckanja struje)?**

nikada  jedva primjetno  blago  srednje  jako  vrlo jako

**Je li lagani dodir ovog područja (npr. odjećom, pokrivačem) bolan?**

nikada  jedva primjetno  blago  srednje  jako  vrlo jako

**Imate li u području boli iznenadne bolne napadaje nalik udaru struje?**

nikada  jedva primjetno  blago  srednje  jako  vrlo jako

**Je li primjena topline ili hladnoće (npr. voda za kupanje) u ovom području ponekad bolna?**

nikada  jedva primjetno  blago  srednje  jako  vrlo jako

**Patite li od osjećaja utrnulosti u područjima koja ste označili?**

nikada  jedva primjetno  blago  srednje  jako  vrlo jako

**Izaziva li lagani pritisak ovog područja, npr prstom, bol?**

nikada  jedva primjetno  blago  srednje  jako  vrlo jako

(ispunjava liječnik)

nikada	jedva primjetno	blago	srednje	jako	vrlo jako
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
x 0 = 0	x 1 = <input type="checkbox"/>	x 2 = <input type="checkbox"/>	x 3 = <input type="checkbox"/>	x 4 = <input type="checkbox"/>	x 5 = <input type="checkbox"/>

**Ukupan zbroj bodova  od 35**

Slika1. painDETECT 1. stranica (Freyngahen i dr. 2006)



Datum: \_\_\_\_\_ Bolesnik: Prezime: \_\_\_\_\_ Ime: \_\_\_\_\_

Molimo prenesite ukupni zbroj bodova iz upitnika o boli:

Ukupan zbroj

Molimo zbrojite sljedeće brojeve, već prema označenom obrascu prirode i širenja boli. Izračunajte konačni zbroj:



Trajna bol s blagim oscilacijama



Trajna bol s bolnim napadajima

ukoliko je označeno, ili



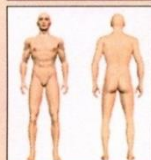
Bolni napadaji bez prisutne boli između napadaja

ukoliko je označeno, ili



Bolni napadaji uz prisutnu bol između napadaja

ukoliko je označeno



Bol koja se širi?

ukoliko je prisutna

Konačni zbroj bodova

## Rezultat probira

na prisutnost komponente neuropatske boli



Ovaj upitnik nije zamjena za liječnički pregled!  
On služi samo kao probir na prisutnost komponente neuropatske boli.



Slika2. painDETECT 2. stranica (Freyngahen i dr. 2006)

## 7. Rezultati

U istraživanju je od ukupno 122 bolesnika sudjelovalo 36 muškaraca i 86 žena, prosječne dobi od 64,6 godina, prosječnog indeksa tjelesne mase 28,85 kg/m<sup>2</sup> i prosječnog opsega struka 96,78 cm. Jačina boli u trenutku ispitivanja uporabom VAS-a prosječno je iznosila 4,37. (Tablica 3; Tablica 4)

Prema painDETECT-u od ukupno 122 bolesnika njih 74 (60,7%) vjerojatno nema prisutnu komponentu neuropatske boli (zbroj  $\leq 12$ ); u 30 (24,6%) je neodređeno, ali komponenta neuropatske boli može biti prisutna ( $13 \leq \text{zbroj} \leq 18$ ); dok u 18 (14,8%) bolesnika komponenta neuropatske boli vjerojatno postoji (rezultat je veći od 19). (Tablica 4; Slika 3)

U većine naših bolesnika radiološke su promjene na koljenu bile trećeg stupnja prema K/L ljestvici. Duljina trajanja boli u svih je bolesnika bila dulja od 12 mjeseci. Po prirodi (tipu) boli u skupini bolesnika sa zbrojem  $\leq 12$  prema painDETECT-u najčešći su bolni napadaji bez prisutne boli između napadaja, a u onih sa zbrojem od 13 do 18 bolni napadaji uz bol između napadaja, a isto je i u bolesnika koji imaju zbroj odgovarajući prisutnosti komponente neuropatske boli. (Tablica 5)

U bolesnika koji imaju prisutnu komponentu neuropatske boli, prisutno je i širenje boli iz koljena u druge dijelove nogu koje je statistički značajno ( $p < 0,05$ ). Nema statistički značajne razlike u spolnoj razdiobi među bolesnicima u kojih postoji, u kojih možda postoji i onih u kojih ne postoji komponenta neuropatske boli ( $\chi^2 = 0,715$ ) (Tablica 6). Sistemska primjena ( $p = 0,002$ ) i topička ( $p = 0,037$ ) primjena NSAR u liječenju kao terapije kronične boli pokazuje statistički značajnu razliku među bolesnicima koji imaju prisutnu komponentu neuropatske boli, u odnosu na druge dvije skupine. Niti jedan bolesnik nije liječen opioidnim analgeticima. Kod ostalih modaliteta terapije nema statistički značajne razlike između skupina (Tablica 7).

Pronađena je statistički značajna korelacija (Pearsonov koeficijent korelacije ( $pc$ )) između trenutnog VAS-a ( $pc = 0,43$ ,  $p < 0,001$ ), najjačeg VAS-a u protekla 4 tjedna ( $pc = 0,43$ ,  $p < 0,001$ ) i prosječnog VAS-a u protekla 4 tjedna ( $pc = 0,48$ ,  $p < 0,001$ ) i rezultata painDETECT-a. Nađena je tendencija pozitivne povezanosti rezultata painDETECT-a i opsega struka koja nije statistički značajna ( $pc = 0,01$ ,  $p = 0,95$ ). Između rezultata painDETECT-a te dobi i indeksa tjelesne mase postoji tendencija

negativne povezanosti koja također nije statistički značajna ( $p = -0,03$ ,  $p = 0,74$ ;  $p = -0,08$ ,  $p = 0,36$ ) (Tablica 8).

TABLICA 3. Demografske karakteristike  
(prosjek  $\pm$  SD) (raspon vrijednosti)

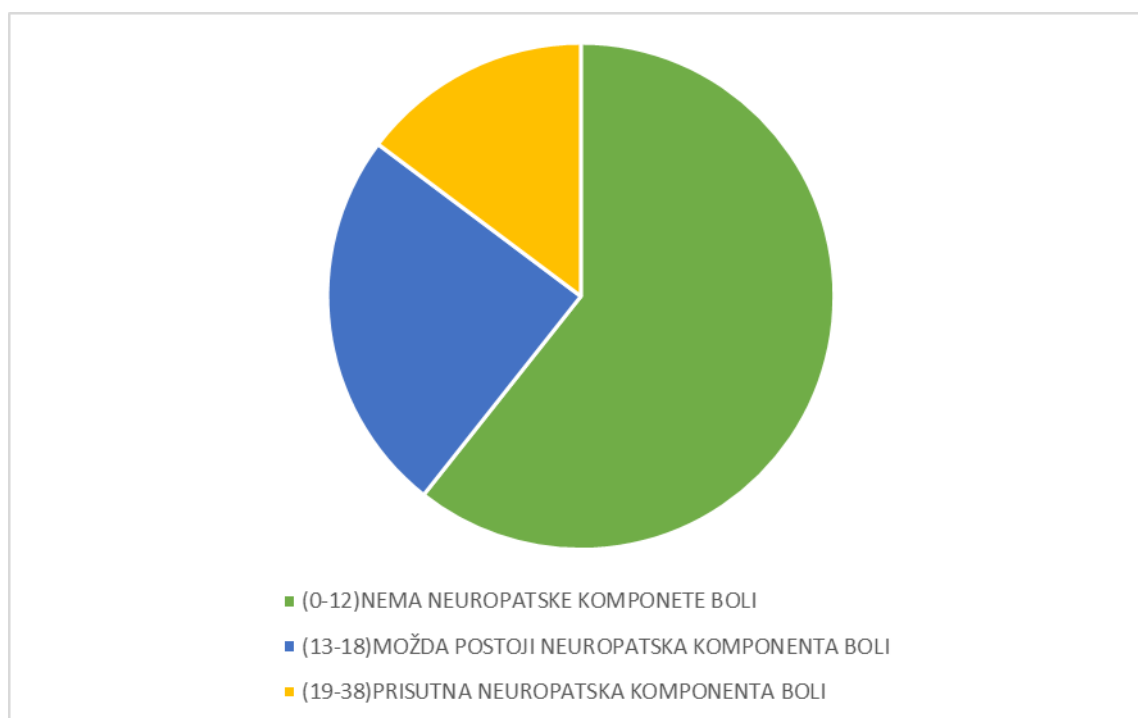
<b>BOLESNICI</b>	<b>N = 122</b>
<b>SPOL</b>	<b>Muški : 36 (29,5%)</b>
	<b>Ženski: 86 (70,5%)</b>
<b>DOB (godine)</b>	<b>64,62<math>\pm</math>9,91 (44-86)</b>
<b>INDEKS TJELESNE MASE (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>28,95<math>\pm</math>3,77 (21,4-37,7)</b>
<b>OPSEG STRUKA (cm)</b>	<b>96,78<math>\pm</math>11,55 (74-131)</b>

Tablica 4. Vizualna analogna skala (VAS) (prosjek  $\pm$  SD) (raspon vrijednosti)

<b>VIZUALNA ANALOGNA SKALA (VAS)</b>	
<b>VAS u trenutku ispunjavanja upitnika</b>	<b>4,37<math>\pm</math>1,98 (0,5-9,0)</b>
<b>VAS za najjaču bol u protekla 4 tjedna</b>	<b>6,87<math>\pm</math>2,14 (1,5-10,0)</b>
<b>VAS za prosječnu jačinu boli protekla 4 tjedna</b>	<b>4,99<math>\pm</math>1,83 (1,2-10,0)</b>

TABLICA 4. Razdioba pacijenata po skupinama na temelju  
Rezultata upitnika painDETECT

Zbroj bodova painDETECT	Broj bolesnika (%) (ukupno 122 pacijenta)
0-12	74 (60,7)
13-18	30(24,6)
19-38	18(14,8)



SLIKA 3. Grafički prikaz razdiobe pacijenata na temelju rezultata upitnika  
painDETECT

TABLICA 5. Tipovi boli unutar skupina bolesnika prema painDETECT bodovima

			Tip boli				UKUPNO
			TRAJNA BOL S BLAGIM OSCILACIJAMA	TRAJNA BOL S BOLNIM NAPADAJIMA	BOLNI NAPADAJI BEZ BOLI IZMEĐU NAPADAJA	BOLNI NAPADAJI UZ BOL IZMEĐU NAPADAJA	
Skupine	(0-12) NEMA NEUROPATSKE KOMPONETE BOLI	N	18	20	25	11	74
		%	24,3%	27,0%	33,8%	14,9%	100,0%
	(13-18) MOŽDA POSTOJI NEUROPATSKA KOMPONENTA BOLI	N	1	7	10	12	30
		%	3,3%	23,3%	33,3%	40,0%	100,0%
	(19-38) PRISUTNA NEUROPATSKA KOMPONENTA BOLI	N	1	1	3	13	18
		%	5,6%	5,6%	16,7%	72,2%	100,0%
UKUPNO		N	20	28	38	36	122
		%	16,4%	23,0%	31,1%	29,5%	100,0%

TABLICA 6. Spol u pojedinim skupinama bolesnika prema painDETECT bodovima

		Spol		
		Muški	Ženski	
(0-12) NEMA NEUROPATSKE KOMPONETE BOLI	N	22	52	
	%	29,7%	70,3%	
(13-18) MOŽDA POSTOJI NEUROPATSKA KOMPONENTA BOLI	N	10	20	
	%	33,3%	66,7%	
(19-38) PRISUTNA NEUROPATSKA KOMPONENTA BOLI	N	4	14	
	%	22,2%	77,8%	
UKUPNO		N	36	86
		%	29,5%	70,5%

$\chi^2$ -test za razliku spola među skupinama, P= 0,715

TABLICA 7. Vrsta terapije boli u skupinama prema painDETECT bodovima

	Skupine						P (X <sup>2</sup> )
	(0-12) NEMA NEUROPATSKE KOMPONENTE BOLI		(13-18) MOŽDA POSTOJI NEUROPATSKA KOMPONENTA BOLI		(19-38) PRISUTNA NEUROPATSKA KOMPONENTA BOLI		
	N	%	N	%	N	%	
TERAPIJA LASEROM	4	5,4%	2	6,7%	1	5,6%	0,090
MAGNETOTERAPIJA	62	83,8%	24	80,0%	17	94,4%	0,529
ELEKTROTHERAPIJA	19	25,7%	12	40,0%	9	50,0%	0,398
TERMOTERAPIJA	3	4,1%	2	6,7%	0	0,0%	0,968
TERAPIJA ULTRAZVUKOM	4	5,4%	1	3,3%	1	5,6%	0,898
GIMNASTIČKE VJEŽBE	10	13,5%	6	20,0%	6	33,3%	0,139
NSAR PRIMIJENJEN SISTEMSKI	54	73,0%	29	96,7%	18	100,0%	<b>0,002</b>
NSAR PRIMIJENJEN TOPIČKI	37	50,0%	16	53,3%	15	83,3%	<b>0,037</b>
NEOPIOIDNI ANALGETICI	14	18,9%	5	17,2%	6	33,3%	0,349
OPIOIDNI ANALGETICI	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	-

TABLICA 8. Povezanost painDETECT-a bodova i VAS-a,  
dobi, ITM-a i opsega struka

		painDETECT bodovi
VAS trenutni	r	0,43
	P	<u>≤0,001</u>
	N	122,00
VAS najjača bol u protekla 4 tjedna	r	0,43
	P	<u>≤0,001</u>
	N	122,00
VAS prosječna bol u protekla 4 tjedna	r	0,48
	P	<u>≤0,001</u>
	N	122,00
Dob	r	-0,03
	P	0,74
	N	122,00
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	r	-0,08
	P	0,36
	N	122,00
Opseg struka (cm)	r	0,01
	P	0,95
	N	122,00

## 8. Rasprava

Prevalencija OA koljena u starijoj je populaciji visoka. OA je najčešća zglobna bolest i glavni je uzrok kroničnog mišićno-koštanog bola i fizičke onesposobljenosti u starijoj populaciji (Grazio 2005). Nije uzrokovan starenjem, ali se pojavnost OA značajno povezuje s dobi. OA predstavlja značajno financijsko opterećenje za društvo u cjelini, za same bolesnike i za pružatelje medicinskih usluga (Grazio S 2005).

Troškovi se odnose na direktne medicinske (npr. lijekovi, troškovi boravka u bolnici), indirektne nemedicinske (npr. izgubljena zarada bolesnika, prijevremeno umirovljenje), direktne nemedicinske troškove (npr. prijevoz do bolnice, njega kod kuće) i "neopipljive troškove" (zbog boli i patnje) (Grazio 2005).

OA koljena je češći u žena (odnos prema muškarcima iznosi 1,5:1 do 4:1), što je dobiveno i u našem istraživanju (2,4:1) (Dennison i Cooper 2003). Vrsta boli u OA koljena, općenito se definira kao nociceptivna. U ovom istraživanju 14,8% istraživanjem obuhvaćenih bolesnika s dijagnozom OA koljena ima, a 24,6% možda ima prisutnu komponentu neuropatske boli. Budući da VAS boli korelira sa zbrojem painDETECT-a, bolesnici koji trpe jaku bol bi upravo mogli biti oni s komponentom neuropatske boli. Neki istraživači smatraju da bol u koljenom zglobu potiče od slobodnih živčanih završetaka koji postoje u zglobnoj čahuri ili sinoviji (Fortier i Nixon 1997; Saito i Koshino 2000), a drugi da bol potječe iz živčanih završetaka koji inerviraju osteohondralne spojeve u koljenu i da je upravo subhondralno područje odgovorno za nastanak boli u koljenu (Suri i dr. 2007; Ogino i dr.2009).

Uzimajući u obzir mehanizme neuropatske boli u OA koljena, moguće je da neuropatska bol nastaje kao posljedica oštećenja živaca koji inerviraju subhondralnu kost jer upravo površina zgloba koja nosi cijelu težinu u kasnijim stadijima biva najviše oštećena, pa time i živci. Činjenica da se u 60-80% pacijenata s OA koljena koji trpe vrlo jake bolove, nakon injiciranja lokalnog anestetika u koljeni zglob ili po ugradnji totalne endoproteze značajnosmanji ili prestane bol, sugerira da bi stalni podražaj perifernih mehanizma prijenosa bola mogli biti uzrokom trajne stimulacije središnjeg živčanog sustava i posljedično nastale boli koja se liječi gotovo isključivo centralno (Creamer i dr. 1996). Rezultat ovog istraživanja u kojem su svi



bolesnici iz skupine koji po bodovima painDETECT-a imaju prisutnu komponentu neuropatske boli, primali sistemska terapiju NSAR, doprinos je ovoj tvrdnji. To su bolesnici kojima bi trebalo kombinirati liječenje s lijekovima koji imaju druge mehanizme djelovanja (centralne) kao što su opioidni analgetici, triciklički antidepresivi, inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina ili antiepileptici.

## **9. Zaključak**

Najvažniji ciljevi liječenja bolesnika s OA koljena su smanjenje boli, poboljšanje pokretljivosti, odnosno restitucija funkcionalne sposobnosti. S obzirom da je ovo istraživanje (na osnovu rezultata upitnika painDETECT-a) pokazalo da najmanje 14,8% uključenih bolesnika s dijagnozom OA koljena ima, a 24,6% bolesnika možda ima prisutnu komponentu neuropatske boli, tim pacijentima trebalo bi u cilju ublažavanja i/ili uklanjanja boli primijeniti i nestandardne analgetike centralnog djelovanja uz redovitu potpornu terapiju gimnastičkim vježbama.

## **10.Zahvale**

Zahvaljujem se mentorici, prof.dr.sc. Jadranki Morović-Vergles, na stručnoj pomoći i savjetima koje mi je pružila tijekom pisanja diplomskog rada, prof. dr. sc. Milanu Miloševiću na strpljenju, uloženom trudu i pomoći pri statističkoj obradi podataka i prim. dr. sc. Davorinu Šakiću na pomoći pri odabiru bolesnika koji su sudjelovali u izradi ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se svojim roditeljima koji su mi napornim radom omogućili studiranje, svim kolegama, prijateljima i osobama koje su bili uz mene i uljepšavali mi sve godine studija.

## 11. Literatura

1. Abramson SB, Attur M (2009) Developments in the scientific understanding of osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 11:227-236.
2. Altman R (1991) Classification of disease:osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 20:40-7.
3. Beary JF, Luggen ME (2006) Osteoarthritis. U: Paget SA, Gibofsky A, Beary JF, Sculco TP (Ur.) *Manual of rheumatology and outpatient disorders.* Philadelphia: LWW
4. Bennett M (2001) The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain* 92:147-57.
5. Bennett MI, Attal N, Backonja MM, Baron R, Bouhassira D, Freynhagen R, Scholz J, Tölle TR, Wittchen HU, Jensen TS (2007) Using screening tools to identify neuropathic pain. *Pain* 127:199-203.
6. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, Cunin G, Fermanian J, Ginies P, Grun-Overdyking A, Jafari-Schluep H, Lantéri-Minet M, Laurent B, Mick G, Serrie A, Valade D, Vicaut E (2005) Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 114:29-36.
7. Centers for Disease Control and Prevention (2008) National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Arthritis types: overview. <http://www.cdc.gov/arthritis/osteoarthritis.htm>
8. Creamer P (1999) Intra-articular corticosteroid treatment in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 11:417-21.
9. Creamer P, Hunt M, Dieppe P (1996) Pain mechanisms in osteoarthritis of the knee: effect of intraarticular anesthetic. *J Rheumatol* 23:1031-6.
10. Daousi C, MacFarlane IA, Woodward A, Nurmikko TJ, Bundred PE, Benbow SJ (2004) Chronic painful peripheral neuropathy in an urban community: a controlled comparison of people with and without diabetes. *Diabet Med* 21:976-82.

11. Dennison E, Cooper C (2003) Osteoarthritis. Epidemiology and classification. U: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (Ur.) Rheumatology. 3rd Edition. Mosby Edinburgh, London, New York, Philadelphia, St. Louis, Sidney, Toronto
12. Felson DT (2004) Risk factors for osteoarthritis: understanding joint vulnerability. *Clinical orthopaedics and related research* 427:16–21.
13. Felson DT, Anderson JJ, Naimark A, Walker AM, Meenan RF (1988) Obesity and knee osteoarthritis: The Framingham study. *Ann Intern Med* 109:18–24.
14. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Naimark A, Weissman BN, Aliabadi P, Levy D (1995) The incidence and natural history of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum* 38:1500–5.
15. Fernihough J, Gentry C, Malcangio M, Fox A, Rediske J, Pellas T, Kidd B, Bevan S, Winter J (2004) Pain related behaviour in two models of osteoarthritis in the rat knee. *Pain* 112:83-93.
16. Fortier LA, Nixon AJ (1997) Distributional changes in substance P nociceptive fiber patterns in naturally osteoarthritic articulations. *J Rheumatol* 24:524-30.
17. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR (2006) painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin* 22:1911-20.
18. Gabriel SE, Crowson CS, Campion ME, O’Falon WM (1997) Direct medical costs unique to people with arthritis. *J Rheumatol* 24:719–25.
19. Grazio S (2005) Osteoarthritis – epidemiologija, ekonomski aspekti i kvaliteta života. *Reumatizam* 52:21-9.
20. Grazio S, Balen D (2009) Debljina: Čimbenik rizika i prediktor razvoja osteoartritisa. *Liječ Vjesn* 130:22-26.
21. Guccione AA, Felson DT, Anderson AA, Anthony JM, Zhang Y, Wilson PW, Kelly-Hayes M, Wolf PA, Kreger BE, Kannel WB (1994) The effects of specific medical conditions on functional limitations of elders in the Framingham study. *Am J Pub Health* 84:351–7.
22. Kellgren JH, Lawrence JS (1957) Radiological assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 16:494-501.
23. Knutson K. (1998) Arthroplasty and its complications. U: Brandt KD, Doherty M, Lohmander LS (Ur.) Osteoarthritis. Oxford UK: Oxford University Press

24. Kopjar B, Ćurković B, Grazio S, Vlak T (2004) Medicina temeljena na dokazima: preporuke za farmakološko liječenje bolesnika s osteoartritisom. *Medicus* 13:121-126.
25. Kosor S, Grazio S (2013) Patogeneza osteoartritisa. *Med Jad* 43:33-45.
26. Krause SJ, Backonja MM (2003) Development of a neuropathic pain questionnaire. *Clin J Pain* 19:306-14.
27. Lapsley HM, March LM, Tribe KL, Cross MJ, Brooks PM (2001) Living with osteoarthritis: patient expenditures, health status, and social impact. *Arthritis Rheum* 45:301–6.
28. Lewis B, Lewis D, Cumming G (1994) The comparative analgesic efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation and a non-steroidal anti-inflammatory drug for painful osteoarthritis. *Br J Rheumatol* 33:455-60.
29. Ogino S, Sasho T, Nakagawa K, Suzuki M, Yamaguchi S, Higashi M, Takahashi K, Moriya H (2009) Detection of pain-related molecules in the subchondral bone of osteoarthritic knees. *Clin Rheumatol* 28:1395-402.
30. Pomonis JD, Boulet JM, Gottshall SL, Phillips S, Sellers R, Bunton T, Walker K (2005) Development and pharmacological characterization of a rat model of osteoarthritis pain. *Pain* 114:339-46.
31. Sapunar D, Puljak L (2011) Neurobiologija boli. U: Jukić M, Majerić Kogler V, Fingler M (Ur.) *Bol – uzroci i liječenje*. Zagreb: Medicinska naklada, str. 5-22.
32. Bielen I (2006) Patofiziologija neuropatske boli. U: Fingler B, Braš M (Ur.) *Neuropatska bol: patofiziologija, dijagnostika i liječenje*. Osijek: Grafika d.o.o, str. 35-45.
33. Baron R (2006) Mechanisms of Disease: neuropathic pain - a clinical perspective. *Nat Clin Pract Neurol* 2:95-106.
34. Portenoy R (2006) Development and testing of a neuropathic pain screening questionnaire: ID Pain. *Curr Med Res Opin* 22:1555-65.
35. Saito T, Koshino T (2000) Distribution of neuropeptides in synovium of the knee with osteoarthritis. *Clin Orthop Relat Res* 376:172-82.
36. Sharma L, Kapoor D (2007) Epidemiology of osteoarthritis. U: Moskowitz RW, Altman RD, Hochberg MC, Buckwalter JA, Goldberg VM (Ur.) *Osteoarthritis: diagnosis and medical/surgical management*. Philadelphia: PA Saunders

37. Superio-Cabuslay E, Ward MM, Lorig KR (1996) Patient education interventions in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a meta-analytic comparison with non-steroidal anti-inflammatory drug treatment. *Arthritis Care Res* 9:292-301.
38. Suri S, Gill SE, Massena de Camin S, Wilson D, McWilliams DF, Walsh DA (2007) Neurovascular invasion at the osteochondral junction and in osteophytes in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 66:1423-8.
39. Štiglić-Rogoznica N, Stamenković D, Grubišić-Karavanić V, Radović E, Rogoznica M, Schnurrer-Luke-Vrbanić T (2012) Prikaz rezultata dobre kliničke prakse o učinkovitosti lasera velike snage u starijih bolesnika s osteoartritisom koljena. *Med Flumin* 48:488-496.
40. Thakur M, Dickenson AH, Baron R (2014) Osteoarthritis pain: nociceptive or neuropathic?. *Nat Rev Rheumatol* doi:10.1038/nrrheum.2014.47
41. Vuletić S, Kern J (2005) Hrvatska zdravstvena anketa *Hrv Čas Jav Zdrav* 1:1
42. WHO (2003) Scientific Group for burden of musculoskeletal conditions at the start of the new millennium. *World Health Organ Tech Rep Ser* 919:1–218.
43. World Health Organisation. Key facts from The Global Burden of Disease. Dostupno na: <http://bjdonline.org/key-facts-and-figures/> Pristup dana: 7.4.2014.

## **12. Životopis**

Rođen sam 1. siječnja 1990. godine u Splitu.

Osnovnu školu don Mihovila Pavlinovića u Metkoviću pohađao sam od 1996. do 2004. godine, a od 2004. do 2008. godine Prirodoslovno-matematičku gimnaziju Metković.

Akadske godine 2008. upisao sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu na kojem sam i danas redovan student šeste godine.

U akademskim godinama 2011./2012. i 2012./2013. bilo sam demonstrator na Kliničkom zavodu za patologiju Medicinskog fakulteta u Zagrebu te 2009./2010.; 2010./2011.; 2011./2012. i 2012./2013. sam bio demonstrator na Zavodu za medicinsku kemiju i biokemiju Medicinskog Fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Bio sam član Studentske sekcije za neuroznanost u akademskim godinama 2009./2010. i 2010./2011. te član Studentske kirurške sekcije u akademskoj godini 2010./2011.

Govorim engleski jezik.

Neno Zovko