

Ústav patologickej fyziológie
Lekárska fakulta Univerzity Komenského v Bratislave

ALGEZIOLOGICKÉ MINIMUM

Skriptum pre voliteľný predmet Diagnostika a liečba bolesti

Marián Bernadič
Ústav patologickej fyziologie LF UK v Bratislave

Bratislava 2011

Recenzenti:

Prof. MUDr. L. Zlatoš, DrSc., Ústav patologickej fyziológie LF UK, Bratislava

Prof. MUDr. J. Pechan, PhD., Chirurgická klinika, NOÚ, Bratislava

1. vydanie

Bratislava 2011

Slovak Academic Press, s.r.o.

ISBN 978-80-8095-075-0

EAN 9788080950750

OBSAH

1. NAMIESTO ÚVODU	5
2. DEFINÍCIA BOLESTI	6
2.1. PERCEPCIA BOLESTI	22
2.2. NOCICEPCIA	24
2.3. NOCICEPTORY	26
2.3.1. AKTIVÁCIA NOCICEPTOROV	28
2.3.2. BOLEŠŤ PRI POŠKODENÍ NOCICEPTÍVNYCH DRÁH	30
2.3.3. BOLESTIVÝ SYNDRÓM PO OPERÁCII	31
2.4. AFERENTNÉ NERVOVÉ VLÁKNA	31
2.4.1. NEUROTRANSMITERY PRIMÁRNYCH AFERENTNÝCH NERVOVÝCH VLÁKIEN	34
2.5. VZOSTUPNÉ DRÁHY PRE NOCICEPTÍVNE INFORMÁCIE DO MOZGU NOCICEPTORY	35
2.5.1. SENZIBILIZÁCIA NOCICEPTOROV	38
2.5.2. ANTAGONISTY NMDA-RECEPTOROV A OVPLYVNENIE CENTRÁLNEJ SENZITIZÁCIE	39
3. CENTRÁLNA KONTROLA BOLESTI	40
3.1. REGULAČNÉ NOCICEPTÍVNE CENTRÁ V MIECHE	41
3.2. SUPRASPINÁLNA A SPINÁLNA SIEŤ PRI MODULÁCII NOCICEPTÍVNEJ TRANSMISIE	41
4. TEÓRIE VYSVETLJÚCE BOLEŠŤ	43
5. MEDICÍNA BOLESTI (PAIN MEDICINE) V PREGRADUÁLNEJ PRÍPRAVE	46
5.1. OSNOVY PRE ŠTÚDIUM MEDICÍNY BOLESTI	47
5.2. AMBULANCIE BOLESTI	50
6. OPIÁTOVÁ ANALGÉZIA	52
6.1. ENDOGÉNNE OPIOIDOVÉ PEPTIDY A ICH RECEPTORY	52
6.2. ÚLOHA ENDOGÉNNYCH A EXOGÉNNYCH OPIOIDOV PRI REGULÁCII NOCICEPTÍVNEJ TRANSMISIE V ZADNÝCH ROHOCH MIECHY	54
7. BOLEŠŤ A STRES	55
8. PRÍČINY BOLESTI A ICH DIAGNOSTIKA	61
8.1. KLINICKÁ CHARAKTERISTIKA BOLESTI	61
9. FARMAKOTERAPIA BOLESTI	63
9.1. NEOPIOIDNÉ ANALGETIKÁ	63

9.2. OPIOIDNÉ ANALGETIKÁ	66
9.2.1. OPIOIDNÉ ANALGETIKÁ PRE MIERNU A STREDNÚ BOLEŠŤ - II. STUPEŇ	66
9.2.2. OPIOIDNÉ ANALGETIKÁ PRE STREDNÚ A SILNÚ BOLEŠŤ - III. STUPEŇ	67
9.2.3. INTERAKCIE OPIOIDOV	68
9.2.4. NEŽIADÚCE ÚČINKY OPIOIDOV	68
9.2.4.1. ADDIKCIA (PSYCHOLOGICKÁ ZÁVISLOSŤ)	69
9.3. ADJUVANTNÉ LIEKY	69
10. NÁDOROVÁ BOLEŠŤ A MOŽNOSTI JEJ TÍŠENIA	72
10.1. VYŠETRENIE PACIENTA S NÁDOROVOU BOLEŠŤOU	72
10.2. PRÍČINA BOLESTI	72
10.3. LIEČBA NÁDOROVEJ BOLESTI	72
10.3.1. NEOPIOIDNÉ ANALGETIKÁ	73
10.3.2. OPIOIDNÉ ANALGETIKÁ	73
10.3.2.1. PRINCÍPY POUŽITIA MORFÍNU PRI NÁDOROVEJ BOLESTI	74
10.3.3. ADJUVANTNÉ LIEKY	77
10.3.4. KOMPLEXNÁ LIEČBA	77
11. INVAZÍVNE POSTUPY V LIEČBE BOLESTI	77
11.1. ANESTETICKÉ TECHNIKY	78
11.2. NEUROCHIRURGICKÉ - ABLAČNÉ TECHNIKY	78
11.3. NIEKTORÉ ĎALŠIE POSTUPY LIEČBY BOLESTI	79
11.3.1. TRANSKUTÁNNÁ ELEKTRICKÁ NERVOSTIMULÁCIA	79
11.3.2. AKUPUNKTÚRA	79
11.3.3. REHABILITAČNÉ POSTUPY	79
12. ZÁKLADNÉ ZÁSADY KONTROLY BOLESTI	80
13. ORGANIZÁCIA LIEČBY BOLESTI	81
14. SLOVO NA ZÁVER	85
15. LITERATÚRA	87
16. MALÝ SLOVNÍK ALGEZIOLÓGIE	91

1. NAMIESTO ÚVODU

Namiesto motta uvádzame niekoľko výrokov klasikov z antiky, ktoré sa vzťahujú na bolesť:

Neexistuje smrteľník, ktorého by sa nedotkla bolesť (Cicero)

Celý život sa bolesť prelína s radosťou (Phaedrus)

Je ťažké byť trpezlivý pri bolesti (Publ. Syrius)

Bolesť prinúti klamať aj nevinného (Publ. Syrius)

Príčina bolesti sa skrýva najčastejšie v radosť (Ovidius)

Ak liečiš rany, najlepším liekom na bolesť je bolesť (Caton).

Analýza súčasného stavu výučby v oblasti bolesti, jej liečby a manažmentu v rámci pregraduálnej prípravy medikov sa na rôznych lekárskech fakultách v Európe veľmi odlišuje. Na Lekárskej fakulte UK v Bratislave je problematika bolesti témou v rámci výučby patofyziológie, je obsiahnutá v učebných textoch z patofyziológie (Hulín a spol., 1998, 2005, 2010), ale aj v samostatnej monografii (Bernadič a Kulichová, 1999). Od roku 2000 je súčasťou študijného programu aj ako nepovinný voliteľný predmet (Diagnostika a liečba bolesti). Nielen na jednotlivých lekárskech fakultách, ale aj medzi rôznymi krajinami sa prístup k výučbe problematiky bolesti líši, no všeobecne možno konštatovať, že stav nie je uspokojivý. Preto jedným z hlavných bodov rokovania Výboru European Federation of International Association for Study of Pain boli už 13.-14. apríla 2002 v Bruseli požiadavky na špecializáciu z manažmentu bolesti a zmena, resp. doplnenie študijných programov lekárskech fakúlt o problematiku bolesti.

Pochopiť a vysvetliť mechanizmy, ktoré vedú k nepríjemnému a nevysvetliteľnému pocitu bolesti sa v minulosti snažilo nielen veľa lekárov, ale aj iných odborníkov z rôznych vedných disciplín. Bolesť je často argumentom náboženstiev – pripisujú sa jej iracionálne vlastnosti (trest, skúška, poslanie a pod.). Človek sa snažil vždy bolesť prekonať, ale jeho snaha nebola vždy úspešná. Bolesť bola a ešte často je aj dnes zahalená tajomstvom a záhadami.

V polovici minulého storočia si začali lekári vo vyspelých krajinách sveta uvedomovať potrebu koordinovať úsilie pri štúdiu bolesti. Začali sa formovať nové pracoviská na rôznej úrovni, kliniky, centrá i ambulancie bolesti. Organizovania týchto pracovísk sa ujali anesteziológovia, ktorých úlohou v nemocniciach je väčšinou tlmiť bolesť pri operáciách, a ktorí ovládajú niektoré špeciálne postupy na zvládnutie aj tých najkrutejších bolestí. R. 1973 bola založená

medzinárodná spoločnosť pre štúdium a liečbu bolesti v USA (International Association for Study of Pain - IASP). Jej prvou prezidentkou sa stala profesorka Denise Albe-Fessard. IASP sídli v Seattli v USA a je odborným výskumným a metodickým centrom v odbore algeziológia. Potreba taxonómie bola vyjadrená už v roku 1979 Bonicom, zakladateľom algeziológie, ktorý považuje zostavenie klasifikácie syndrémov bolesti za jeden z dôležitých cieľov IASP. Ukázalo sa, že je potrebné definovať syndrómy bolesti a zostaviť ich klasifikáciu. Klasifikácia umožňuje nielen lepšiu komunikáciu medzi algeziológmi, ale aj komunikáciu s pacientom a má význam aj pri diagnostike a liečbe bolesti.

2. DEFINÍCIA BOLESTI

Všetci vieme, čo je bolesť - napriek tomu ju nedokážeme presne definovať, laboratórne dokázať alebo exaktne odmerať. Subjektívna povaha bolesti je jedným z faktorov, ktoré znemožňujú jej presnú definíciu, sťažujú jej klinickú diagnostiku a v mnohých prípadoch aj úspešnú liečbu.

Bolesť je najčastejšia príčina, pre ktorú pacienti vyhľadávajú lekára. Aby sme mohli bolesť správne zhodnotiť, musíme poznať jej podstatu, vzťah medzi somatickými, psychologickými a sociálnymi faktormi, s ktorými bolesť úzko súvisí, a samozrejme zdravotný stav pacienta.

Vnemy, ktoré sa všeobecne označujú ako bolestivé, charakterizujeme ako subjektívne nepríjemné pocity, ktoré náhle vznikajú, prenikajú celou osobnosťou a prerušujú aktivity organizmu. Presná definícia bolesti je predmetom rozsiahlych diskusií.

Známa je definícia Medzinárodnej spoločnosti pre štúdium bolesti (International Association for the Study of Pain, IASP): "Bolesť je nepríjemný senzorický a emocionálny zážitok vznikajúca pri skutočnom alebo možnom poškodení tkanív, alebo sa ako taký opisuje". IASP definovala aj taxonómiu bolestivých syndrémov, ktorá sa všeobecne vžíla (IASP, 1986). Pri klasifikácii bolesti sa uvádza jej lokalizácia, systém, ktorého porucha bolesti vyvoláva, časové charakteristiky, intenzita, priebeh a etiológia.

Bolesť môže modulovať široké spektrum vonkajších (výchova, sociálna a kultúrna úroveň, skúsenosť a pod.) i vnútorných faktorov (temperament, stav vedomia, vek, sústredenosť, emócie, sugescia, ale aj choroba). Obavy a strach znásobujú nepríjemné pocity napr. pri stomatologickom ošetrovaní.

Rôznorodosť a veľká individuálna variabilita vnímania bolesti poukazuje na zložitosť neuronálnych mechanizmov centrálného nervstva, ktoré modulujú vnímanie bolesti a upravujú emocionálne reakcie organizmu. Z klinickej praxe sú známe aj prípady tzv. asymbólie bolesti, ktorú charakterizuje vrodená alebo získaná necitlivosť na bolesť. Nejde pritom o bežnú

analgéziu, ale o chýbanie psychickej reakcie na bolestivé podnety (pacienti majú opakované a časté poranenia).

Bolesť je symptóm, ktorý sprevádza človeka v priebehu celého života. Bolesť možno primárne hodnotiť ako užitočnú fyziologickú informáciu o kvalite podnetov pôsobiacich na organizmus (ochranný signál). Organizmus dokáže rozlíšiť medzi ostatnými podnetmi z vonkajšieho a vnútorného prostredia tzv. noxické podnety a vhodne na ne reagovať. S fenoménom bolesti súvisia aj ďalšie procesy, ktoré modulujú jej intenzitu a priebeh (napr. senzibilizácia - hypersenzitivita, hyperalgézia).

Bolesť je zložitý jav, pri ktorom rozoznávame senzorickú, algognostickú, algotymickú a behaviorálnu zložku. Algognostická zložka predstavuje percepciu bolesti - bolesť je produktom skúsenosti. Algotymická (emocionálna) zložka predstavuje psychickú odozvu na vnímanie bolesti (u rôznych ľudí je odlišné, nie je úmerné škodlivine, ktorá bolesť vyvoláva). Obe zložky bolesti možno farmakologicky od seba oddeliť.

Stretávame sa s rôznymi kategóriami bolesti - v zásade možno hovoriť o bolesti somatogénnej (má zrejmú príčinu v poškodení integrity organizmu) a psychogénnej (bez zrejmého kauzálneho vzťahu k pôsobiacej noxe). Psychogénna bolesť však nie je imaginárna. Môže byť rovnako intenzívna a "bolestivá" ako somatogénna. Toto rozdelenie však nebudeme v ďalšom používať, pretože bolesť je v skutočnosti len primárne somatogénna alebo psychogénna a oba typy sa prelínajú.

Na základe časového priebehu môžeme rozdeliť bolesť na akútnu a chronickú (tab. 2.7.1).

Akútna bolesť je v podstate cenná protektívna informácia, ktorá chráni organizmus pred ďalším poškodením. Nástup akútnej bolesti je rýchly, bolesť je intenzívna, ale ustupuje okamžite po odstránení vyvolávajúcej príčiny. S akútnou bolesťou sa spája aj strach a obava, ktoré vyplývajú z minulej skúsenosti. Akútna bolesť mobilizuje jednotlivca k okamžitej akcii, ktorej cieľom je túto bolesť odstrániť. Akútna bolesť netrvá dlhšie ako 3 mesiace a má tendenciu ustupovať s hojením vyvolávajúcej príčiny.

Chronická bolesť je perzistujúca, obyčajne sa definuje ako trvajúca viac ako 3 mesiace. Príčina chronickej bolesti je často neznáma a bolesť nereaguje na liečbu. Môže byť benígna (choroby chrbtice, periférnych nervov) alebo malígna (zhubné ochorenie). Nástup chronickej bolesti môže byť náhly, ale častejšie sa bolesť objavuje postupne. Chronická bolesť sa často spája s pocitom beznádeje, bezmocnosti, pacient je apatický, upadá do depresí, najmä ak liečba neprináša žiadúci efekt.

Chronická bolesť je veľký zdravotnícko-ekonomický problém. Napr. v USA je viac ako 2 milióny ľudí v každej chvíli "zneschopnených" pre bolesť.

Podľa etiológie sa rozlišuje bolesť vyvolaná mechanickými faktormi (spastická bolesť pri nadmernej kontrakcii hladkej svaloviny vnútorných orgánov, žlčníková kolika), zápalom (pôsobenie zápalových mediátorov na nociceptory - apendicitída, pankreatitída, bolesť zubov, reumatická artritída), neuralgie (poškodenie periférnych alebo centrálnych nervových štruktúr - neuralgia trigeminu, fantómové bolesti, polyneuropatie), dysregulačné bolesti (porucha regulačného mechanizmu - chybné držanie tela, vazospazmus, migréna), psychosomatické bolesti (somatický prejav nezvládnuteľných psychických problémov - tzv. prospech z choroby, migréna po psychickom zaťažení, bolesti brucha u stresovaných detí).

Prah bolesti je hranica, kedy je podnet vnímaný ako bolesť. Prah bolesti sa interindividuálne, ba ani intraindividuálne s časom významne nemení. Intenzívna bolesť v určitej lokalite môže viesť k zvýšeniu prahu bolesti v inej lokalite. Napríklad pri silnej bolesti kĺbov je menej častá bolesť chrbta. Tento fenomén sa označuje ako perceptuálna dominancia. Jej výsledkom je, že pacient uvádza prakticky len najsilnejšiu bolesť a ak sa táto liečbou odstráni, môže sa objaviť bolesť iného orgánu v inej lokalite, ktorá sa potom stáva dominantná.

Tolerancia bolesti sa vyjadruje dĺžkou, resp. intenzitou pôsobenia podnetu do vyvolania bolestivej odpovede testovanej osoby. Tolerancia bolesti je ovplyvnená viacerými faktormi. Významné z nich sú napr. kultúrne či sociálne vplyvy, ale dôležitá je aj osobná skúsenosť, zdravotný stav. Znižuje sa pri opakovaných bolestivých podnetoch. Tolerancia bolesti je nižšia u osôb obéznych, anxiózných, unudených, s poruchami spánku. Tolerancia bolesti sa zvyšuje u alkoholikov, pri liečbe analgetikami, pri hypnóze, pri telesnej aktivite, ale aj u psychicky odolných, napr. hlboko veriacich ľudí. Tolerancia bolesti sa významne mení intraindividuálne i interindividuálne aj v priebehu života (v detskom veku je nižšia, v starobe sa zvyšuje). Zatiaľ nie je známy vzťah medzi intenzitou bolestivých podnetov a individuálnou percepciou bolesti. Zo skúsenosti vieme, že na bolesť si človek môže "zvyknúť".

Všeobecné bolestivé syndrómy uvádzame v tabuľke 1. Klasifikácia bolesti je pomerne rôznorodá a závisí od viacerých faktorov. Delenie podľa oblastí tela, systémopv a ďalších prvkov je v tabuľke 2.

Tabuľka 1. Všeobecné syndrómy bolesti (Klasifikácia IASP, 1994)

Periférna neuropatia (zápalová, infekčná, toxická, metabolická)

Fantómová bolesť

Kýpt'ová bolesť

Komplexný regionálny syndróm bolesti (syndróm reflexnej dystrofie)

Centrálna bolesť (vaskulárna, reumatická, zápalová, neoplazmatická, infekčná)
Reumatické polymyalgie
Fibromyalgie (myofasciálny syndróm)
Reumatoidná artritída
Osteoartritída
Hemofilická artropatia
Popáleninová bolesť
Bolesť psychologického pôvodu (svalové tenzie, bolesť z hystérie, hypochondrie, halucinácie, depresie)
Artropatia pri purpore
Polyarteritis nodosa
Psoriatická artropatia a iné sekundárne artropatie
Bolestivá jazva
Systémový lupus erythematosus.
Systémová skleróza
Fibroskleróza, polymyozitída, dermatomyozitída
Infekčné artropatie
Traumatické artropatie
Osteomyelitis
Osteitis deformans
Osteochondritis
Osteoporosis
Spastické svalstvo
Bolesť lokálna, bez špecifickej príčiny
Guillainov-Barrého syndróm

Tabuľka 2. Klasifikácia bolestí - podľa IASP (1986)

Oblasti tela

* hlava, tvár ústa 000

* cervikálna oblasť 100

- * horné končatiny 200
 - * hrudníková oblasť 300
 - * brušná oblasť 400
 - * dolná časť chrbta, lumbálna chrbtica, kríže a kostrč 500
 - * panvová oblasť 600
 - * dolné končatiny 700
 - * análna, perianálna a genitálna oblasť 800
 - * viac ako tri miesta 900
-

Systémy

- * nervový systém (centrálny, periférny s autonómny)
a špeciálne zmysly 00
 - * nervový systém (psychologické a sociálne faktory) 10
 - * respiračný a kardiovaskulárny systém 20
 - * svalovo-kostrový systém a spojivové tkanivo 30
 - * koža, podkožie a príslušné žľazy (prsne, apokrinné) 40
 - * gastrointestinálny systém 50
 - * genitourinálny systém 60
 - * ostatné orgány a vnútornosti (napr. štítna žľaza,
lymfatický a hemopoetický systém) 70
 - * viac ako jeden systém 80
-

Časové charakteristiky bolesti: vznik a priebeh

- * neznáme 0
- * jediná epizóda, obmedzené trvanie (napr. ruptúra
aneuryzmy) 1
- * trvalá, nemenlivá (napr. bolesť drieku) 2
- * trvalá kolísavá (napr. ruptúra medzistavcového disku) 3
- * opakujúca sa pravidelne (napr. premenštruačná tenzia) 4
- * opakujúca sa nepravidelne (napr. tic douloureux) 5
- * záchvatovitá (napr. neuralgia trigeminu) 6
- * trvalá s nasledujúcimi záchvatmi 7
- * iné kombinácie 8
- ani jedna z uvedených 9

Údaje o intenzite bolesti (dĺžka trvania bolesti od jej začiatku)

* nezaznamenaná alebo neznáma .0

* mierna do 1 mesiaca .1

1 až 6 mesiacov .2

6 mesiacov a viac .3

* stredne silná do 1 mesiaca .4

1 až 6 mesiacov .5

6 mesiacov a viac .6

* silná do 1 mesiaca .7

1 až 6 mesiacov .8

6 mesiacov a viac .9

Etiológia

* genetické a kongenitálne poruchy (napr. kongenitálna dislokácia) .00

* úraz, operácia, popáleniny .01

* infekcia, parazity .02

* zápal (neznámy pôvodca infekcie), imunitné reakcie .03

* nádor .04

* toxická, metabolická príčina (napr. alkoholická neuropatia, anocia, cievná, nutričná, endokrinná), žiarenie .05

* degeneratívne, mechanické faktory .06

* dysfunkčné (vrátane psychologické) .07

* neznáma .08

* psychologický pôvod (napr. konverzná hystéria, depresívne halucinácie) .09

Relatívne generalizované syndrómy

I.1. Periférna neuropatia

I.2. Kýpťové bolesti

I.3. Fantómové bolesti

I.4. Kauzalgia

I.5. Reflexná sympatiková dystrofia

- I.6. Centrálna bolesť
 - I.7. Syndróm syringomyélie
 - I.8. Polymyalgia rheumatica
 - I.9. Fibrozitída a syndróm difúzných myofasciálnych bolestí
 - I.10. Reumatoidná artritída
 - I.11. Osteoartritída
 - I.12. Kalciumpyrofosfátová artropatia
 - I.13. Dna
 - I.14. Hemofilická artropatia
 - I.15. Popáleniny
 - I.16. Bolesť psychického pôvodu
 - I.17. Simulácia a agravácia bolesti
-

Relatívne lokalizované syndrómy

II. Neuralgie hlavy a tváre

- II.1. Neuralgia trigeminu (tic douloureux)
- II.2. Sek. neuralgie trigeminu následkom lézie CNS
- II.3. Sek. neuralgie trigeminu následkom úrazu tváre

III. Kraniofaciálne bolesti svalovokostrového pôvodu

- III.1. Akútna tenzná bolesť hlavy
- III.2. Chronická tenzná bolesť hlavy
- III.3. Temporomandibulárna bolesť a syndróm jeho dysfunkcie
- III.4. Osteoartritída temporomandibulárneho kĺbu
- III.5. Reumatoidná artritída temporomandibulárneho kĺbu

IV. Lézie ucha, nosa a ústnej dutiny

- IV.1. Sinusitis maxillaris
- IV.2. Odontalgia 1: následkom defektu dentínu a skloviny
- IV.3. Odontalgia 2: pulpitída
- IV.4. Odontalgia 3: periapikálna periodontitída a absces
- IV.5. Odontalgia 4: atypická odontalgia
- IV.6. Glossodynia, pálenie jazyka a orálna dysestézia
- IV.7. Syndróm ulomeného zuba (cracked tooth syndrome)
- IV.8. Suché lôžko (dry socket)

V. Primárne syndrómy bolesti hlavy

- V.1. Klasická migréna
- V.2. Obyčajná migréna
- V.3. Varianty migrény
- V.4. Karotidýnia
- V.5. Zmiešaná bolesť hlavy
- V.6. Združená cefalalgia (cluster headache)
- V.7. Chronická paroxazmálna hemikránia (chronické štádium)
- V.8. Chronická združená cefalalgia
- V.9. Združený tikový syndróm (cluster-tic-syndrome)
- V.10. Poúrazové stavy bolesti

VI. Bolesti hlavy a tváre psychologického pôvodu

VII. Subokcipitálne a cervikálne svalovokostrové poruchy

- VII.1. Myofasciálny syndróm: podvrtnutie alebo hyperextenzný úraz krčnej chrbtice (whiplash)
- VII.2. Myofasciálny syndróm: m. sternocleidomastoideus
- VII.3. Myofasciálny syndróm: m. trapezius
- VII.4. Syndróm processus styloides

VIII. Viscerálna bolesť krku

- VIII.1. Karcinóm štítnej žľazy
- VIII.1. Karcinóm hrtana
- VIII.1. Tbc hrtana

IX. Bolesti krku, pleca a hornej končatiny neurologického pôvodu

- IX.1. Prolaps disku
- IX.2. Osteofyty: cervikálna spondylóza
- IX.3. Intraspinálny nádor
- IX.4. Zlomenina alebo prolaps krčného stavca
- IX.5. Epidurálny absces
- IX.6. Nádor chrbtice
- IX.7. Akútny herpes zoster
- IX.8. Postherpetická neuralgia
- IX.9. Syfilis: tabes dorsalis a hypertrofická pachymeningitída
- IX.10. Meningitída a arachnoiditída
- IX.11. Úrazová avulzia nervových koreňov
- IX.12. Syndróm sulcus pulmonalis posterior (Pancoastov nádor)
- IX.13. Torakálny "outlet syndrome"

- IX.14. Krčné rebro alebo malformácia prvého hrudného rebra
- IX.15. Bolesti metastazujúcich nádorov kostry plecového pletenca

X. Lézie plexus brachialis

- X.1. Nádory plexus brachialis
- X.2. Chemické dráždenie plexus brachialis
- X.3. Úrazová avulzia plexus brachialis
- X.4. Postradiačné lézie
- X.5. Bolestivé rameno a hypermobilné prsty

XI. Bolesti pleca, ramena a ruky

- XI.1. Bicipitálna tendonitída
- XI.2. Subakromiálna a subdeltoidová burzitída, supraspinátorová tendonitída
- XI.3. Ruptúra manžety rotátorov (úplná alebo čiastočná)
- XI.4. Laterálna epikondylitída (tenisový lakť)
- XI.5. Mediálna epikondylitída (golfový lakť)
- XI.6. DeQuervainová tendosynovitída
- XI.7. Osteoartritída rúk
- XI.8. Syndróm karpálneho tunela
- XI.9. Bolesti pleca a ramena psychologického pôvodu

XII. Cievne choroby končatín

- XII.1. Raynaudova choroba
- XII.2. Raynaudov fenomén
- XII.3. Oziabnutia a omrznutia
- XII.4. Erythema pernio
- XII.5. Akrocyanóza
- XII.6. Livedo reticularis

XIII. Kolagénové choroby končatín

- XIII.1. Sklerodermia
- XIII.2. Ergotizmus

XIV. Funkčné choroby končatín s vazodilatáciou

- XIV.1. WErytromelalgia
- XIV.2. Thrombangitis obliterans
- XIV. Chronická žilová insuficiencia

XV. Artériová insuficiencia končatín

- XV.1. Claudicatio intermittens

XV.2. Pokojové bolesti

XVI. Bolesti končatín psychologického pôvodu

XVII. Bolesti hrudníka

XVII.1. Akútny herpes zoster

XVII.2. Postherpetická neuralgia

XVII.3. Postinfekčná a segmentálna periférna neuralgia

XVII.4. Angina pectoris

XVII.5. Infarkt myokardu

XVII.6. Perikarditída

XVII.7. Aneuryzma aorty

XVII.8. Ochorenie bránice a okolitých orgánov

XVII.9. Zlomenina alebo kolaps hrudného stavca

XVII.10. Syndróm kĺzavého rebra (slipping rib syndrome)

XVII.11. Akútna a subakútna postmastektomická bolesť

XVII.12. Neskoré postmastektomické bolesti alebo regionálny karcinóm

XVII.13. Syndróm posttorakotomickej bolesti

XVIII. Bolesti hrudníka psychologického pôvodu

XVIII.1. Tenzné svalové bolesti

XVIII.2. Ilúzie bolesti

XVIII.3. Konverzná bolesť

XIX. Bolesti hrudníka prenesené z brucha (GIT)

XIX.1. Subfrenická absces

XIX.2. Hernie brušných orgánov

XIX.3. Poruchy motility pažeráka

XIX.4. Ezofagitída

XIX.5. Refluxná ezofagitída s peptickým vredom

XIX.6. Karcinóm pažeráka

XIX.7. Žalúdokový vred

XIX.8. Dvanástnikový vred

XIX.9. Choroby hrudných orgánov spojené s bolesťou

XX. Bolesti brucha neurologického pôvodu

XX.1. Akútny herpes zoster

XX.2. Postherpetická neuralgia

XX.3. Segmentálna alebo interkostálna neuralgia

XX.4. Syndróm 12. rebra

XX.5. Syndróm zaškrtania brušného kožného nervu

XXI. Bolesti brucha viscerálneho pôvodu

XXI.1. Kardiálna insuficiencia

XXI.2. Cholecystopatie

XXI.3. Postcholecystektomický syndróm

XXI.4. Chronický žalúdočný vred

XXI.5. Chronický dvanástnikový vred

XXI.6. Karcinóm žalúdka

XXI.7. Karcinóm pankreasu

XXI.8. Chronická ischémia mezenteria

XXI.9. Crohnova choroba

XXI.10. Chronická obštipácia

XXI.11. Syndróm dráždivého čreva

XXI.12. Divertikulóza čreva

XXI.13. Karcinóm hrubého čreva

XXII. Bolesti brucha psychologického pôvodu

XXII.1. Familiárna horúčka Stredozemného mora

XXII.2. Abdominálna migréna

XXII.3. Akútna intermitentná porfýria

XXII.4. Hereditárna koproporfýria

XXII.5. Porphyria variegata

XXIII. Bolesti brucha psychologického pôvodu

XXIII.1. Svalová tensia

XXIII.2. Ilúzie alebo halucinácie

XXIII.3. Konverzie

XXIV. Choroby maternice, vaječníkov a adnexe

XXIV.1. Mittelschmerz

XXIV.2. Sekundárna dysmenorea

XXIV.3. Primárna dysmenorea

XXIV.4. Endometrióza

XXIV.5. Zadná parametritída

XXIV.6. Tuberkulóza salpingitída

XXIV.7. Retroverzia maternice

XXIV.8. Vaječníkové bolesti

XXIV.9. Chronická panvová bolesť bez zrejmej patológie

XXV. Bolesti v rekte, perineu a vonkajších genitáliách

XXV.1. Neuralgia iliohypogastrického, ilioinguinálneho alebo genitofemorálneho nervu

XXV.2. Infiltrácia krížovej kosti alebo krížových nervovo nádorom

XXV.3. Bolesti rekta, perinea a genitálií psychologického pôvodu

XXVI. Bolesti trupu alebo chrbta neurologického pôvodu

XXVI.1. Prolaps medzistavcovej platničky

XXVI.2. Akútny herpes zoster

XXVI.3. Postherpetická neuralgia

XXVI.4. Intraspínálny nádor

XXVI.5. Zlomenina driekového stavca

XXVI.6. Kolaps driekového stavca

XXVI.7. Epidurálny absces

XXVI.8. Nádory chrbtice

XXVI.9. Syfilis

XXVI.10. Meningitída a arachnoiditída

XXVI.11. Karcinomatóza meningov

XXVI.12. Nádorová infiltrácia plexus lumbosacralis

XXVII. Bolesti drieku svalovokostrového pôvodu

XXVII.1. Osteofyty

XXVII.2. Lumbálna spondylóza

XXVII.3. Stenóza chrbticového kanála

XXVII.4. Sakralizácia alebo lumbalizácia (prechodné stavce)

XXVII.5. Abnormálne kĺbové facety (facetový tropizmus)

XXVII.6. Akútne preťaženie drieku

XXVII.7. Recidivujúce preťaženie drieku

XXVII.8. Akútny úraz

XXVII.9. Chronická mechanická bolesť drieku

XXVII.10. Lézia prolabovaného disku

XXVII.11. Lézia cauda equina

XXVII.12. Ankylotizujúca spondylitída

XXVII.13. Syndróm quadratus lumborum

XXVII.14. Gluteálne syndrómy

XXVIII. Bolesti v drieku viscerálneho pôvodu

XXIX. Bolesti v drieku psychologického pôvodu

XXX. Lokálne bolestivé syndrómy dolnej končatiny alebo nohy

XXX.1. Lat. femorálna kožná neuropatia (meralgia paraesthetica)

XXX.2. Obturátorová neuralgia obturátora

XXX.3. Femorálna neuralgia

XXX.4. Ischiadická neuralgia

XXX.5. Interdigitálna neuralgia nôh (Mortonov syndróm)

XXX.6. Injekčná neuropatia

XXX.7. Bolestivé nohy a hypermobilné prsty

XXX.8. Metastatické choroby

XXXI. Bolestivé syndrómy bedier a stehna svalovokostrového pôvodu

XXXI.1. Ischiadická burzitída

XXXI.2. Trochanterická burzitída

XXXI.3. Osteoartróza bedrového kĺbu

XXXII. Svalovokostrové syndrómy dolnej končatiny

XXXII.1. Reumatická artritída

XXXII.2. Osteoartróza kolenného kĺbu

XXXII.3. Nočné kŕče

XXXII.4. Plantárna fascitída

Ďalšia klasifikácia zohľadňuje:

- Všeobecné syndrómy pri bolesti hlavy a krku
- Spinálne a koreňové bolesti
- Lokálne syndrómy hornej časti miechy
- Generalizované syndrómy hornej a dolnej časti miechy
- Syndrómy lumbálnej, sakrálnej a kokcygeálnej oblasti
- Viscerálne a ostatné syndrómy hrudnej časti pri spinálnej a radikulárnej bolesti
- Lokálne syndrómy dolnej časti chrbtice pri všetkých bolesti malígneho i nemalígneho pôvodu.

Podľa dĺžky trvania klasifikácia orientačne rozdeľuje bolesť na akútnu a chronickú. Toto rozdelenie má ďalekosiahly význam. Akútna bolesť je fyziologická, s obrannou funkciou,

stimuluje obranné sily, jej terapia nie je väčšinou problémom. Chronická bolesť je patologická, je samostatnou nozologickou jednotkou, na organizmus má deštruktívny vplyv so všetkými následkami, telesnými, psychologickými i spoločenskými. Dochádza pri nej k dekompenzácii obranných síl organizmu a jej terapia je problematická. Chronická bolesť pretrváva aj po štandardnom čase liečenia. Pri nenádorovej bolesti sa bolesť hodnotí ako chronická, ak trvá viac ako 3 mesiace pri bežnom spôsobe liečby, rešpektujúc povahu základného ochorenia. Pri nádorovej bolesti je interval vzniku chronickej bolesti 1-3 mesiace. Pre výskumné účely sa zaužíval časový interval 6 mesiacov trvania od začiatku bolesti. Užitočnou pomôckou pri zisťovaní príčiny bolesti je opis bolesti s použitím charakteristiky bolesti PQRST (P - pain, Q - quality, R - radiation, S - severity, T - time) (tab. 3).

Tabuľka 3. "PQRST" charakteristika bolesti.

P Pain	lokalizácia bolesti	Kde vás bolí ?
Q Quality	kvalita bolesti	Aká je to bolesť ?
R Radiation	vyžarovanie bolesti	Šíri sa niekde ?
S Severity	intenzita bolesti	Aká silná je bolesť?
T Time	časové trvanie	Je bolesť stála alebo sa mení?
Provokujúce faktory		Čo zhoršuje bolesť?
Úľavové faktory		Čo zmierňuje bolesť?

Osobitnú zmienku je potrebné venovať tzv. viscerálnej bolesti. Typická viscerálna bolesť je angina pectoris, pri IM, pri akútnej pankreatitíde, ďalej prostatická bolesť, črevná bolesť, bolesť pri nefrolitiáze, resp. urolitiáze alebo cholelitiáze.

Adekvátne stimuly pre vyvolanie viscerálnej bolesti sú abnormálna distenzia a kontrakcia steny dutých orgánov, rýchle napnutie púzdiar (pečene, sleziny, pankreasu), prudká hypoxia, anoxia viscerálnych svalov, tvorba a akumulácia metabolitov produkujúcich bolesť, priamy vplyv chemických látok na viscerálne tkanivá (ezofágus, žalúdok), kompresia alebo trakcia ligament a ciev vnútorných orgánov, zápalové procesy a nekróza tkanív.

Viscerálne aferentné impulzy aktivujú motorické bb. v predných rohoch miechy, čo vedie ku svalovej rigidite (visceromotorický reflex). Podobným spôsobom sú aktivované anterolaterálne autonómne bb. v mieche, čo vedie k vegetatívnym prejavom (pyloarekcia, vazokonstrikcia). Ide o pozitívnu sympatickú a motorickú spätnoväzobnú slučku, ktoré sú základnou zložkou prenesenej bolesti.

Pri vzniku viscerálnej bolesti majú významnú úlohu pamäťové stopy (opakovaná viscerálna bolesť je sprevádzaná bolesťou somatickou, kým prvý záchvat viscerálnej bolesti môže byť bez typickej somatickej bolesti, resp. táto vzniká neskôr).

Pri liečbe pacientov v ambulanciách bolesti spolupracuje s anesteziológom obvykle tím špecialistov z rôznych odborov (neurológ, ortopéd, reumatológ, fyziater, psychológ, psychiater a ďalší). Úspech liečby závisí od správneho zhodnotenia miery štrukturálnych zmien postihnutej časti organizmu, od schopnosti diagnostikovať funkčnú poruchu, od správneho rozoznania a zhodnotenia dĺžky trvania signálu poškodzovania organizmu (akútna bolesť), od psychosomatických zmien organizmu a dekompenzácie jeho obranných mechanizmov (chronická bolesť) (tab. 4, 5). Príklady chronickej bolesti uvádzame v tabuľke 6.

Tabuľka 4. Základné klinické rozdiely medzi akútnou a chronickou bolesťou.

	Akútna bolesť	Chronická bolesť
Pacient	vidieť na ňom, že má bolesť hlasite si sťažuje na bolesti chápe príčinu bolesti	môže sa zdať len depresívny často si sťažuje len na "dyskomfort" pozerá na bolesť ako na nekonečnú a nezmyselnú
	ovplyvňuje hlavne pacienta	bolesť sa rozširuje aj na jeho rodinu
Lekár	liečba priamo proti príčine parenterálne analgetiká sú vhodné vedľajšie účinky analgetík sú akceptovateľné	liečba musí byť komplexná preferované sú orálne analgetiká vedľajšie účinky analgetík sú neakceptovateľné

Tabuľka 5. Akútna a chronická bolesť.

Charakteristika	Akútna bolesť	Chronická bolesť
priebeh	náhla príhoda	dlhodobý stav
príčina	vonkajšia noxa	neznáma, ak je známa, tak liečba je dlhá,
	vnútorná choroba	neúspešná
začiatok	náhly	môže byť náhly, aj plíživý
trvanie	krátkodobé	mesiace až roky
určenie bolesti	bolestivé zóny	bolestivé a nebolestivé
	možno presne určiť	zóny ťažko odlíšiť
význam	dôležitá informácia pre pacienta	nevýznamná, pacient "hľadá" príčinu
priebeh	s časom klesá	s časom sa zvyšuje
prognóza	úplný ústup	obyčajne pretrváva

Výskum bolesti pokračuje rôznymi smermi - klinické pozorovania, základný výskum, behaviorálne a fyziologické pokusy, hľadanie nových farmakologických prostriedkov. Každý z týchto prístupov sa sústreďuje na určitý aspekt spoločného problému. V súčasnej dobe, keď vo svete existujú klinické pracoviská pre výskum a liečbu bolesti, je nevyhnutné orientovať týmto smerom medicínu aj u nás. Na špecializovaných pracoviskách nie je bolesť len symptómom alebo syndrómom, ktorý si každý špecialista všíma len z vlastného hľadiska. Prednosťou je aj to, že sa zhromažďujú rôzne údaje a skúsenosti z terapeutických postupov, ktoré inak môžu inak ostať nepovšimnuté, pretože pacient navštevuje každého špecialistu zvlášť na jeho pracovisku.

Tabuľka 6. Príklady chronickej bolesti.

Ch.b. dolnej časti chrbta a dolných končatín	Ch.b. pri malígnom ochorení
Refraktérna angina pectoris	Ch.b. pri ochorení periférnych ciev
Ch.b. pri artritíde a osteoporóze	Centrálne neurogénna bolesť
Fantómová bolesť končatín	Bolesť pri poškodení nervov (trauma, DM)

Tabuľka 7. Pôsobenie vybraných faktorov na bolesť

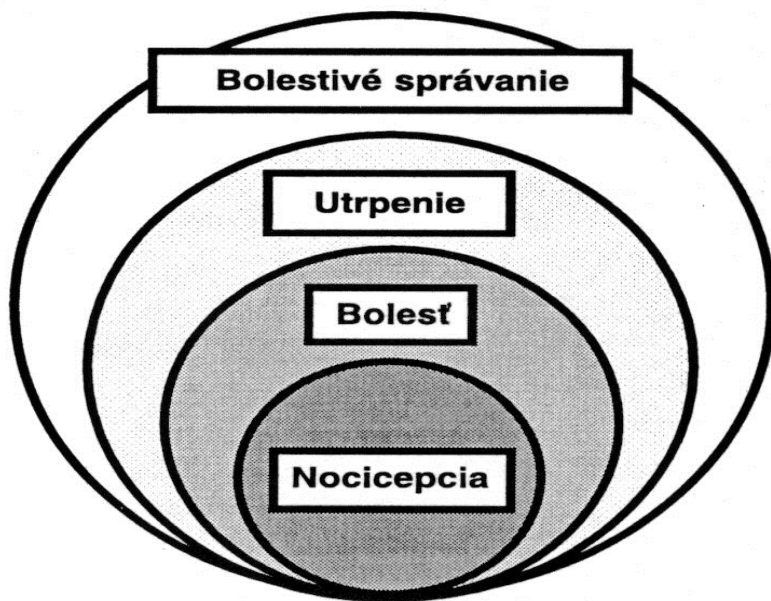
Zvyšovanie bolesti	Znižovanie bolesti	Prevencia
neinformovanosť	informovanosť	informovanosť
strach	včasná dg	dôvera
zlosť	sympatie	profesionalita
smútok	priateľstvo	citlivosť
depresia	viera	skúsenosť
necitlivý prístup	tlmenie bolesti	odstránenie príčiny
hluk	dobrá nálada	aktivácia vôle
nedostatok spánku	dostatok spánku	starostlivosť
únava	odpočinok	
zápal	klud	
malnutrícia	správna výživa	
dehydratácia	pitný režim	

2.1. PERCEPCIA BOLESTI

Nervový systém, ktorý spracúva aj senzorické podnety, ktoré pociťujeme ako bolesť, sa označuje ako nociceptívny systém. Možno povedať, že bolesť má vo vzťahu k iným modalitám prioritu a núti organizmus okamžite reagovať. V tomto je fyziologický význam nocicepcie pri ochrane integrity organizmu. Zo skúsenosti však vieme, aj tento systém podlieha vyššej vôľovej kontrole. Subjektívna povaha bolesti je jedným z faktorov, ktoré znemožňujú jej presnú definíciu. Napr. obavy a strach znásobujú nepríjemné pocity napr. pri stomatologickom ošetrovaní (tab. 7).

V zásade rozlišujeme tri základné rozmery bolesti:

1. Senzitívno-diskriminačný rozmer bolesti zahrňuje v sebe nocicepciu a percepciu bolesti. Nocicepcia je senzácia vyvolaná noxióznym stimulom, keď tepelná, mechanická alebo chemická energia zasiahne voľné nervové zakončenia - nociceptory, tie následne aktivujú senzitívny nervový systém. Je to počiatočný bod, pokiaľ možno vôbec identifikovať počiatočný bod senzitívneho vnemu. Percepcia bolesti je identifikácia senzitívnej informácie ako bolestivej.
2. Motivačno-afektívny rozmer bolesti - aspekt utrpenia predstavuje negatívnu afektívnu reakciu vyšších centier mozgu, vyvolanú percepciou bolesti. Utrpenie však nemusí automaticky vzniknúť v dôsledku nocicepcie, môže ho vyvolať takmer každý averzívny stimul. Kým senzoricko-diskriminačný rozmer bolesti je približne podobný u jednotlivých osôb, aspekt utrpenia je rôzny, závisí od osobných, situačných a kultúrnych faktorov, predstavuje dôležitý zdroj variability klinickej bolesti (obr. 1).



Obrázok 1. Louserov model bolesti. (1) Senzoricko-diskriminačný rozmer bolesti obsahuje nocicepciu a percepciu bolesti (identifikácia senzorickej informácie ako bolestivej). (2) Motivačno-afektívny rozmer bolesti - aspekt utrpenia predstavuje negatívnu afektívnu reakciu vyšších centier na percepciu bolesti. Utrpenie však môže vyvolať každý averzívny stimul, aspekt utrpenia je rôzny. (3) Bolestivé správanie vzniká v dôsledku senzorickej a afektívnej skúsenosti, predpokladá uvedomele-hodnotiaci rozmer bolesti. Môže pretrvávať mesiace až roky bez vzťahu k nocicepcii.

3. Bolestivé správanie je správanie sa človeka, ktoré vznikne v dôsledku senzitívnej a afektívnej skúsenosti. Sú to prejavy a formy chovania, ktoré najskôr nútia pozorovateľa posudzovať osobu a jej utrpenie. Predpokladá uvedomele-hodnotiaci rozmer bolesti. Ako každé správanie, je aj bolestivé správanie vystavené neustálemu vplyvu predchádzajúcej skúsenosti (t.j. učeniu sa). Môže pretrvávať mesiace, roky potom, čo nocicepcia prestala alebo dokonca v čase vzniku nemusela byť vôbec prítomná.

Základom diagnostiky bolesti je hodnotenie a monitorovanie jej intenzity. Možno povedať, že bolesť má význam „piatej vitálnej funkcie“. Okrem jednoduchého hodnotenia intenzity bolesti

stupnicami (vizuálna analógna, numerická, verbálna atď.), je prínosom pravidelné grafické znázornenie intenzity bolesti v pacientovej dokumentácii, najlepšie v kontexte ostatných symptómov. Nakoľko bolesť nie je jediným limitujúcim faktorom kvality života, ostatné sprievodné symptómy ako sú obmedzenie aktivity, nauzea, depresia, anxieta, ospalosť, nechutenstvo, dyspnoe, nepohoda, niekedy aj priamo indukované liečbou bolesti, môžu mať ešte väčší význam a nepriamo vedú k chybnému hodnoteniu bolesti.

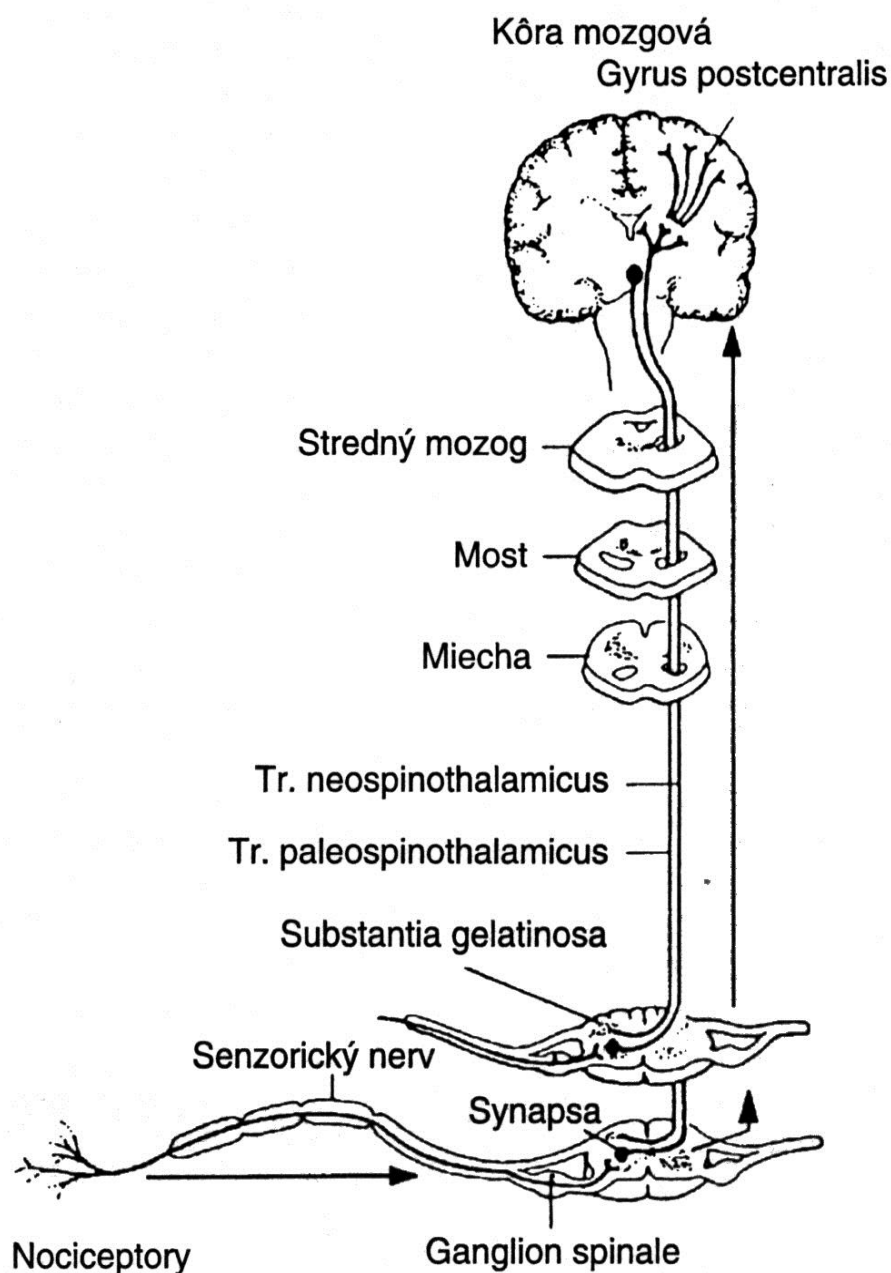
Stretávame sa s rôznymi kategóriami bolesti - v zásade možno hovoriť o bolesti somatogénnej (má zrejmú príčinu v poškodení integrity organizmu) a psychogénnej (bez zrejmého kauzálneho vzťahu k pôsobiacej noxe). Psychogénna bolesť však nie je imaginárna. Môže byť rovnako intenzívna a "bolestivá" ako somatogénna. Bolesť je v skutočnosti však len primárne somatogénna alebo psychogénna, pretože oba typy sa prelínajú (McCaffery, 1980).

Na základe časového priebehu môžeme rozdeliť bolesť na akútnu (cenná protektívna informácia) a chronickú bolesť (trvá viac ako 6 mesiacov, príčinu nepoznáme, liečba nereaguje na liečbu) (Melzack a Wall, 1983). Chronická bolesť sa často spája s pocitom beznádeje, bezmocnosti, pacient upadá do depresii, najmä ak liečba neprináša žiaduci efekt. Chronická bolesť je veľký zdravotnícko-ekonomický problém.

2.2. NOCICEPCIA

Nervový systém, ktorý zabezpečuje senzorické informácie vo vzťahu k bolesti sa označuje ako nociceptívny. Pri neurofyziológii bolesti sú dôležité 3 základné systémy: 1. senzorický, 2. motivačný a 3. kognitívny. Senzorický systém prijíma a spracúva podnety z vonkajšieho alebo vnútorného prostredia podľa ich vlastností (sila, intenzita, dĺžka trvania ap.). Vzruchová aktivita sa dostredivými dráhami dostáva do miechy, mozgového kmeňa a vyšších mozgových centier (obr. 2).

Obrázok 2. Trojneurónová ascendentná dráha prenášajúca nociceptívne informácie z receptrov do zadných rohov miechy a do vyšších centier.



Zapojením retikulárnej formácie, limbického systému a mozgového kmeňa do spracovania týchto informácií sa uplatňuje individuálny motivačný prvok každého jednotlivca. Kognitívny systém je najvyšším ústredím pri spracovaní bolesti. Riadi individuálnu cieľnú odpoveď jedinca na bolesť. Je ovplyvnený viacerými faktormi: kultúrou, výchovou, skúsenosťou, ale aj pohlavím. Tieto vplyvy môžu významne ovplyvňovať percepciu bolesti v zmysle jej zníženého alebo naopak zvýšeného vnímania. Napr. skúsenosť má dve charakteristiky: 1. lokalizáciu a diskrimináciu bolesti a 2. excitáciu a citový náboj. Na základe 1. komponenty pacient hovorí o

povahe, intenzite a lokalizácii bolesti, na základe 2. komponenty sa mení správanie pacienta, motivácia, osobnosť. Najmä 2. komponenta sa akcentuje pri tzv. chronickej bolesti. Negatívne citové a vôľové prežívanie bolesti označujeme ako utrpenie (zneschopňujúca bolesť, choroba, podráždenosť, dissimulácia, depresia, obava z neschopnosti naplniť poslanie ap.). U časti pacientov s chronickou bolesťou sa manifestuje tzv. syndróm bolestivého správania, ktoré síce primárne vychádza z bolesti, ale smeruje nie k odstráneniu bolesti, ale k vynucovaniu si zvýšenej pozornosti okolia. Pri liečbe tejto skupiny pacientov je nevyhnutný komplexný prístup.

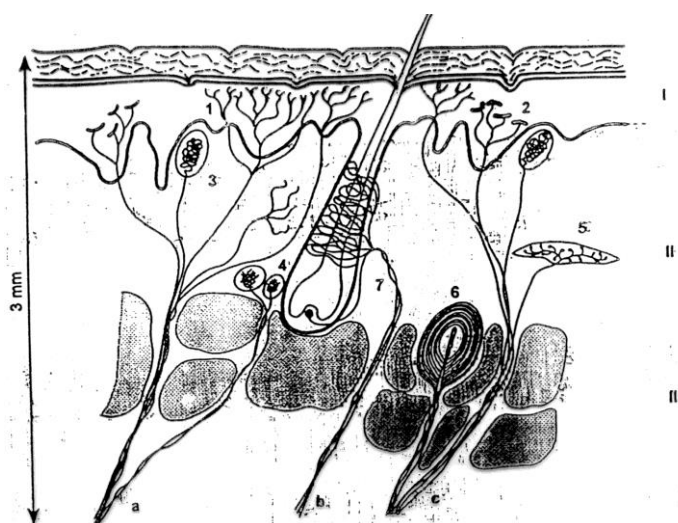
2.3. NOCICEPTORY

Nocicepcia je spracovanie signálov v CNS, ktoré vznikajú aktiváciou špecializovaných senzorických receptorov (nociceptorov). Nociceptory podávajú informácie o poškodení tkaniva. Nie však všetky podnety, ktoré aktivujú nociceptory, sú nevyhnutne vnímané ako bolesť. Bolesť je subjektívny pocit nepríjemného vnemu, ktorý vzniká v CNS ako dôsledok podráždenia nociceptorov v určitej časti organizmu.

Nocicepcia v podstate obsahuje 3 základné kroky: percepcia (nociceptory), transdukcia (nervové vlákna) a transmisia (postup do vyšších nervových centier) (Sanders, 1979).

Pri percepcii, vedení a centrálnom spracovaní a zabezpečení náležitej odpovede na bolestivý podnet, má podobne ako pri iných podnetoch, rozhodujúcu úlohu nervový systém (receptor, aferentné nervové vlákna, centrum, eferentné nervové vlákna, efektor).

Podnet vyvolávajúci bolesť aktivuje receptory bolesti (nociceptory) v 3 hlavných zónach - koža a podkožie, kosti a kĺby, vnútorné orgány (obr. 3).



Obrázok 3. Schematické znázornenie rôznych druhov nociceptorov v koži. a,b,c - tri zväzky nervov vychádzajúce z rôznych nociceptorov. 1 – voľné nervové zakončenia, 2 – Merkelove disky (Dogielove bunky), 3 – Meissnerove receptory, 4 – Krauseho alebo tiež Golgiho-Mazzoniho telieska, 5 – Ruffiniho telieska, 6 – Golgiho receptory, 7 – vlasový folikul, ktorý je obtočený perцепčným nervovým zakončením.

Nociceptory tvoria periférne zakončenia primárnych senzorických neurónov, ktorých telá sú uložené v gangliách zadných povrazcov a v ganglion trigeminale (Gasseri, podnety z oblasti hlavy). Nociceptory sú diferencované senzorické receptory kože, odlišné od ostatných vysoko špecializovaných receptorov. Nociceptory tvoria voľné nervové zakončenia, bez špeciálnej štruktúry, ktorá by transformovala a filtrovala periférne stimuly. Zakončenia sú schopné prijímať chemické, mechanické a termické stimuly. Podnety miernej intenzity (napr. jemné dotyky, hladenie) vybavujú príjemné pocity, naopak intenzívne podnety (silný tlak, vysoká teplota) vyvolávajú bolesť. Zápal pri reumatickej artritíde znižuje prah bolesti a zvyšuje intenzitu ďalších podnetov (napr. mení jemný dotyk na bolestivý podnet). Na druhej strane opakované bolestivé podnety u týchto pacientov môžu viesť k zvýšenej tolerancii bolesti. Excitabilita nociceptorov môže byť zvýšená aj pri niektorých fyziologických stavoch (zvýšený tonus svalstva). Nociceptory (voľné nervové zakončenia, Meissnerove telieska, Paciniho telieska) nie sú rozložené pravidelne. Napr. v koži je oveľa viac zakončení ako vo vnútorných orgánoch, ale aj hustota zakončení v koži je rôzna podľa lokality (viac zakončení v koži prstov ako napr. na chrbte). Toto nepravidelné rozloženie nociceptorov zodpovedá za relatívnu senzitivitu rôznych častí tela na bolestivé podnety.

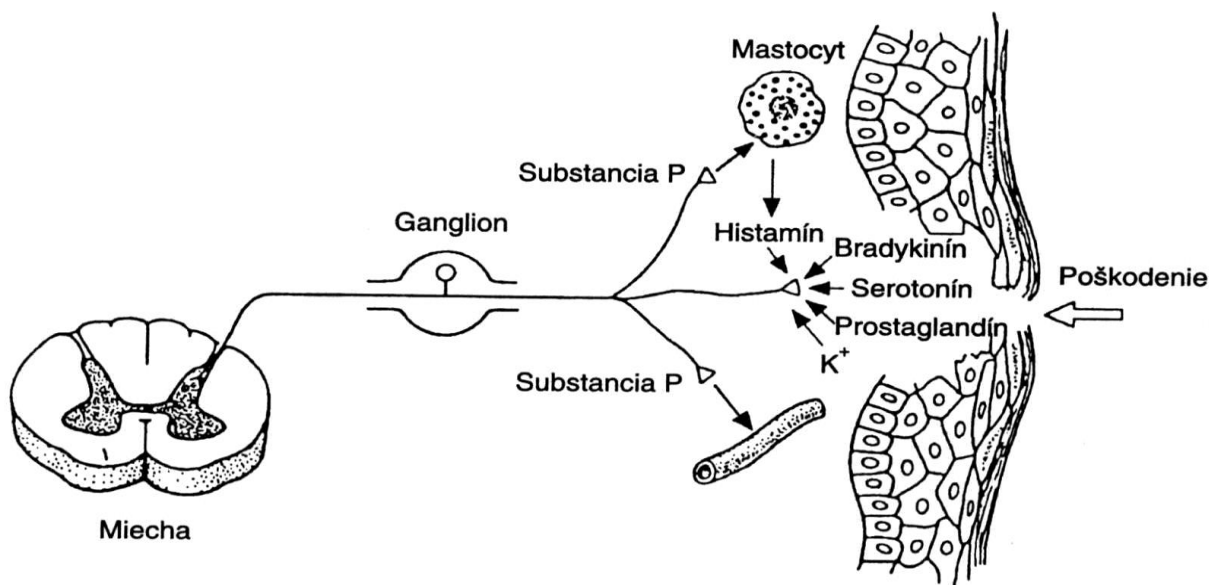
Dostredivé vedenie vzruchov z nociceptorov je u ľudí sprostredkované niekoľkými odlišnými triedami aferentných nervových vlákien. Čím je väčší priemer vlákna a hrubšia myelinizácia, tým je rýchlosť vedenia vzruchov vyššia. Pri nocicepcii (*termálne a mechanické nociceptory*) sú dôležité vlákna A-delta a C. A-delta vlákna majú priemer 2-5 μm (menej ako A-alfa - propiocepčia, resp. A-beta - mechanoreceptory kože), tenkú myelínovú pošvu a vedú vzruch rýchlosťou 5-30 m/s. Aktivácia týchto nociceptorov je spojená s vnímaním "ostrej pichavej" akútnej bolesti. Vlákna C sú nemyelinizované, priemer axonu je 0,2-1,5 μm . C vlákna vedú vzruchy veľmi pomaly, t.j. menej ako 2 m/s. Tento významný rozdiel v rýchlosti vedenia vzruchu (pričom oba typy vlákien vedú rovnakú informáciu) zabezpečuje fázový posun navodeného pocitu (oneskorená bolesť). Hovoríme preto o tzv. prvej bolesti (vedenie vzruchu vláknami A-delta) a druhej bolesti (vedenie vzruchu vláknami C). Rozlíšenie bolestivých

podnetov od iných nebolestivých ponetov je zabezpečené tým, že nociceptory A-delta a C sú tzv. vysokoprahové receptory (označujeme ich aj ako vysokoprahové mechano-termoreceptory). C nociceptory sú schopné navyše detegovať aj chemické podnety, preto ich označujeme ako polymodálne nociceptory. Tieto vlákna vedú vzruchy z periférie k mieche. Vstupujú hlavne cez zadné korene do miechy a končia v substantia gelatinosa zadného rohu. Tu sa dráha prepája na druhý neurón, pričom sa ako neurotransmitter uplatňuje substantia P.

2.3.1. AKTIVÁCIA NOCICEPTOROV

Mechanizmus, ktorý umožňuje chemickým, tepelným a mechanickým podnetom vyvolať depolarizáciu voľných zakončení nociceptorov a vytvoriť akčný potenciál, nie je známy. Predpokladá sa, že mechanizmus vzniku vzruchu je pri každom z uvedených podnetov odlišný. Rozdiely sú napr. v prahovej odpovedi polymodálnych receptorov. Všeobecne sa predpokladá, že tieto podnety vznikajú pri poškodení tkaniva (obr. 4).

Obrázok 4. Poškodenie tkaniva vedie k vyplaveniu bradykinínu a prostaglandínov, ktoré aktivizujú nociceptory. Aktivácia nociceptorov vedie k vyplaveniu substance P a ďalších peptidov. Substancia P pôsobí na mastocyty v okolí senzorických zakončení a evokuje ich degranuláciu a vyplavenie histamínu, ktorý priamo vyvoláva podráždenie nociceptorov. Substancia P spôsobuje aj dilatáciu periférnych ciev, čo vedie k vzniku edému s ďalším uvoľnením bradykinínu.



V poškodenom tkanive sa uvoľňuje K^+ , H^+ a proteolytické enzýmy, ktoré vedú k vyplaveniu bradykinínu, histamínu a prostaglandínu. Jedným z najúčinnnejších aktivátorov nociceptorov je bradykinín, ktorý vzniká z kininogénu účinkom kalikreínov. Kalikreíny sa rýchlo aktivujú v mieste poškodenia tkaniva. Sérotonín sa uvoľňuje z trombocytov a histamín z mastocytov, tiež najmä v oblasti tkanivového poškodenia (obr. 4, tab. 8). Tieto látky spôsobujú depolarizáciu okolitých nociceptorov. Depolarizácia potom pokračuje tak dlho, ako dlho pôsobí podnet, ktorý depolarizáciu vyvoláva. Metabolity kyseliny arachidonovej, vrátane prostaglandínov a leukotriénov, ktoré sa tiež uvoľňujú v poškodenom tkanive, aktivizujú nociceptory nepriamo - fenoménom senzibilizácie. Bradykinín zvyšuje citlivosť nociceptorov aj nepriamo zvýšením syntézy prostaglandínov. Leukokinín, ktorý sa uvoľňuje z lymfocytov napr. pri chronickom zápale, napodobuje účinok prostaglandínov, histamínu a bradykinínu a môže byť príčinou chronickej bolesti. Z chemických faktorov nocicepcie, ktoré sa uplatňujú najmä pri zápale, možno uviesť substanciu P, ktorá spôsobuje vazodilatáciu, edém a bolesť. ATP, acetylcholín a sérotonín, ktoré sa tiež vyplavujú z poškodených buniek, môžu pôsobiť samostatne alebo v kombinácii pri senzibilizácii nociceptorov pre iné mediátory.

Senzibilizácia nociceptorov sa manifestuje v zásade 2 spôsobmi:

1. Znížením prahu vzrušivosti receptorov, takže v oblasti poškodenia sa stávajú bolestivé aj tie podnety, ktoré v normálnom tkanive nie sú bolestivé.
2. Zvýšením prahu vzrušivosti receptorov, takže v oblasti poškodenia nie sú bolestivé ani tie podnety, ktoré by normálne bolesť vyvolávali (napr. poranenie v boji, poranenie u športovca).

Analgetický účinok kyseliny acetylsalicylovej a ďalších nesteroidových protizápalových liekov spočíva v znížení senzibilizácie nociceptorov inhibíciou cyklooxygenázy, ktorá sa zúčastňuje pri syntéze prostaglandínov.

Prah pre vnímanie určitej modality sa môže meniť bez ohľadu na prah voči ostatným modalitám. Ak sú periférne tkanivá poškodené, objavuje sa zvýšená citlivosť tejto oblasti. Tento fenomén sa nazýva *hyperalgézia*. Môže byť spôsobená znížením prahu nociceptorov alebo nadprahovým zvýšením intenzity bolesti vyvolávajúcich stimulov. Hyperalgézia sa môže objaviť v oblasti tkanivového poškodenia (primárna hyperalgézia) alebo v oblasti obklopujúcej poškodené tkanivo, teda vlastne v nepoškodenom tkanive (*sekundárna hyperalgézia*).

Zistilo sa, že primárna hyperalgézia môže vzniknúť ako dôsledok zmeny senzitivity nociceptorov. Napr. opakovaná aplikácia tepla na kožu vedie k zníženiu prahu C aj A- δ nociceptorov. Na druhej strane opakované mechanické dráždenie neznižuje prah nociceptorov, hoci môže viesť k senzibilizácii okolitých receptorov, ktoré dovtedy neodpovedali na

mechanické stimuly. Mechanická hyperalgiezia môže byť výsledkom zmien synaptickej účinnosti v centrálnych zakončeníach primárnych aferentných neurónov v mieche alebo v mozgu.

Podstata sekundárnej hyperalgiezie je menej známa. Šírenie hyperalgiezie do periférie môže byť výsledkom senzibilizácie nociceptorov cez difúzne kolaterálne vlákna, z ktorých niektoré inervujú poškodenú oblasť. Tento mechanizmus je podobný ako šírenie sa vazodilatácie v okolí lokalizovanej kožnej lézie. Hovoríme o *axónovom reflexe*. Sekundárna hyperalgiezia môže byť výsledkom aj senzibilizácie centrálnych nociceptných neurónov v dôsledku trvalej aktivácie.

Dráždenie nociceptorov pri poškodení alebo pri zápale je výsledkom lokálneho poškodenia tkaniva a vyplavenia rôznych chemických mediátorov.

2.3.2. BOLEST' PRI POŠKODENÍ NOCICEPTÍVNYCH DRÁH

Lokálnu bolesť môžeme vnímať aj vtedy, ak sú nociceptívne dráhy poškodené. Poškodenie alebo chýbanie periférnych neurónov, ktoré sprostredkujú nociceptné podnety, často ovplyvňuje vnímanie bolesti. Bolesť sa môže spontánne objaviť aj pri chýbaní aktivity nociceptorov. Bolesť v dôsledku poškodenia periférnych nervov je veľkým klinickým problémom, ktorý má niekoľko odlišných príčin.

Jednou z nich je deaferentácia - chýbanie aferentácie z periférie do miechy. Toto sa môže objaviť napr. pri vytrhnutí zadných koreňov z miechy, alebo pri poškodení určitých segmentov miechy (najčastejšie ako dôsledok motocyklových havárií). Pacient cíti pálenie alebo "elektrickú" bolesť v dermatómoch korešpondujúcich s denervovanou, anestetickou oblasťou. Bolesť sa objavuje ako dôsledok hyperaktivity neurónov zadných rohov v deaferentovanej oblasti miechy. V niektorých prípadoch ju možno zmierniť až odstrániť chirurgickým preťatím koreňov. Podobný je aj mechanizmus tzv. fantómovej bolesti, t.j. "živé" pocity vnímané z amputovanej končatiny. Aj v týchto prípadoch ide o chronicky zvýšenú aktivitu neurónov zadných rohov, ktorá môže vyvolávať ilúziu, že bolesť prichádza z distálnych častí končatiny, hoci táto je amputovaná.

Aj aktivita eferentných vlákien sympatika v dôsledku poškodenia periférneho nervu môže trigerovať vzplanutie bolesti. Tento jav sa označuje ako *kausalgia alebo reflexný sympatický dystrofický syndróm*. Oproti deaferentačnej bolesti môže byť kausalgická bolesť zmiernená blokátormi sympatika alebo depléciou katecholamínov v zakončeníach sympatika. Sympatická eferentná aktivita sa objavuje pri priamom dráždení poškodených nociceptorov alebo pri nesynaptickom elektrickom prenose (cross-talk), napr. pri efaptickej transmisii ("umelá" synapsa).

2.3.3. BOLESTIVÝ SYNDRÓM PO OPERÁCII PRE ODSTRÁNENIE BOLESTI

Chirurgické prístupy pre odstránenie bolesti sa využívajú už veľa rokov. Používajú sa rôzne metódy od zásahu na primárnych aferentných nervových vláknach až po zásahy na kôre. Aj v prípadoch, keď je primárny chirurgický zákrok úspešný, bolesť sa často vracia. Nové pocity sú nepríjemné, často sú úplne iné a "bolestivejšie", ako pociťoval pacient pred zásahom: spontánna bolesť, vystreľujúca bolesť, necitlivosť, chlad, oťaženie, pálenie a iné pocity, ktoré často ťažko opísať. Syndróm centrálnej bolesti často spôsobuje väčší distress, ako pôvodná bolesť, pre ktorú bol vykonaný chirurgický zákrok.

Veľmi často vzniká chronická bolesť ako dôsledok spontánnych lézií centrálnych zakončení nociceptorových dráh.

Už roku 1906 J. Dejerine a G. Roussy opísali niekoľko prípadov úpornej bolesti vzniknutej pri poškodení cievneho riečiska v CNS. Autopsia potvrdila mnohopočetné lézie v oblasti talamu. Autori preto opísali tento syndróm ako tzv. *talamický syndróm*. Syndróm centrálnej bolesti je veľmi často spôsobený léziou v talame, ale lézie sa môžu objaviť aj v ktorejkoľvek ascendentnej časti nociceptných dráh.

2.4. AFERENTNÉ NERVOVÉ VLÁKNA

Primárne aferentné nervové vlákna (telo bunky je v gangliách zadných povrazcov) sa synapticky prepájajú na neuróny zadných miechových rohov. Nociceptorové vlákna A-delta i C sa po vstupe do miechy rozdeľujú. Vznikajú ascendentné a descendentné ramená axónov, ktoré zasahujú niekoľko segmentov (1-3) ako súčasť Lissauerovho traktu, zatiaľ čo hlavný axón sa synapticky spája s neurónmi zadných rohov. Nociceptívne vlákna primárne končia v povrchovej časti zadných rohov, čo predstavuje marginálnu zónu (lamina I) a substantia gelatinosa (lamina II). Niektoré A-delta nociceptívne vlákna sa tiež projekujú hlbšie a zakončujú sa v lamina V.

Nociceptívne aferentné vlákna vytvárajú priame a nepriame spoje s 3 hlavnými triedami neurónov zadných rohov:

- * projekčné neuróny, ktoré prevádzajú vstupné senzorické informácie do vyšších centier a do mozgu;
- * lokálne excitačné interneuróny, ktoré prevádzajú senzorické vstupy do projekčných neurónov;
- * inhibičné interneuróny, ktoré regulujú tok nociceptných informácií do vyšších centier.

Lamina I zadných rohov obsahuje vysokú denzitu projekčných neurónov, ktoré spracúvajú nociceptné informácie. Jeden druh môže byť podráždený len nociceptormi (vlákna A-delta i C) a preto sa tieto projekčné neuróny nazývajú *nociceptne špecifické*. Tieto neuróny sú vysokoprahové. Ďalšie centrálné projekčné neuróny v lamina I dostávajú informácie z tzv.

nízkoprahových mechanoreceptorov spolu s podnetmi z nociceptorov. Tieto bunky sa označujú ako *neuróny so širokým záberom*. Druhá veľká skupina týchto projekčných neurónov so širokým záberom je uložená v lamina V-VI. Na zvyšujúcu sa intenzitu podnetov odpovedajú zvyšujúcou sa frekvenciou podráždenia.

Pochopenie organizácie vstupu aferentných vlákien do neurónov zadných rohov je dôležité pre interpretáciu mnohých klinických bolestivých syndrómov. Napríklad, organizácia kožných a viscerálnych senzorických systémov pomáha vysvetliť *vyžarujúcu* (iradiačnú) *bolesť*, ktorá vychádza z nociceptorov hlbokých orgánových štruktúr, ale pociťuje sa na telesnom povrchu (obr. 5).

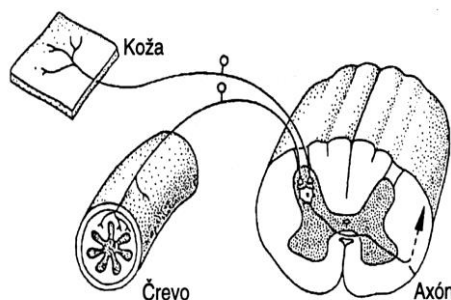
Vzruchová aktivita sa dostredivými dráhami dostáva do substantia gelatinosa zadných rohov miechy. V marginálnej zóne (I) sú vysokoprahové marginálne bunky, ktoré fungujú ako špecifické nociceptory. Informáciu dostávajú predovšetkým prostredníctvom A-delta a C-axónov. Široká dynamická rada neurónov v V. Rexedovej zóne dostáva impulzy vedené hrubými A-beta a tenkými A-delta axónmi, odpovedá teda na nízko i vysokoprahové stimuly. V zóne II sú malé, tzv. enkefalínové interneuróny, kde predominantne končia C-axóny. Aktiváciou primárnych aferentných nociceptívnych neurónov sa uvoľní na ich konci facilitačný neurotransmitter - substancia P, ktorý aktivuje neurón druhého rádu (bolesť - transformujúci neurón, tzv. T-bunka), tým sa aktivujú ascendentné spinotalamické dráhy. Zároveň sa však aktiváciou interneurónov uvoľnia inhibujúce neurotransmitery - enkefalíny, ktoré presynapticky inhibujú uvoľnenie substancie P. Inhibične tu pôsobia aj sérotonín a noradrenalín, uvoľnené aktivovaním descendentných inhibičných dráh z vyšších centier. Rovnako stimulácia hrubých aferentných vlákien môže vyvolať supresiu nociceptívnych aferentov na segmentálnej úrovni. Ako mediátor sa tu uplatňuje kyselina gamaaminomaslová (GABA).

Vstupom retikulárnej formácie, limbického systému a mozgového kmeňa do spracovania týchto informácií sa uplatňuje individuálny motivačný prvok každého jednotlivca. Kognitívny (kôrový) systém je najvyšším ústredím pri spracovaní bolesti. Riadi individuálnu cielenú odpoveď jedinca na bolesť. Je ovplyvnený viacerými faktormi: kultúrnymi, výchovou, skúsenosťou, ale aj pohlavím, teda či ide o muža alebo ženu. Tieto vplyvy môžu významne ovplyvňovať percepciu bolesti v zmysle jej zníženého alebo naopak zvýšeného vnímania. Napr. skúsenosť má dve charakteristiky: 1. lokalizáciu a diskrimináciu bolesti a 2. excitáciu a citový náboj. Na základe 1. komponenty pacient hovorí o povahe, intenzite a lokalizácii bolesti, na základe 2. komponenty sa mení správanie pacienta, motivácia, osobnosť. Najmä 2. komponenta sa akcentuje pri tzv. chronickej bolesti. Negatívne citové a vôľové prežívanie bolesti označujeme ako utrpenie (zneschopňujúca bolesť, strach z choroby, podráždenosť, dissimulácia, depresia, strach z

neschopnosti plniť poslanie, strach zo smrti). U časti pacientov s chronickou bolesťou sa manifestuje tzv. syndróm bolestivého správania, ktoré síce primárne vychádza z bolesti, ale smeruje nie k odstráneniu bolesti, ale k vynucovaniu si zvýšenej pozornosti okolia. Pri liečbe tejto skupiny pacientov je nevyhnutný komplexný prístup.

Nocicepcia obsahuje 3 základné kroky: percepcia (nociceptory), transdukcia (nervové vlákna) a transmisia (postup do vyšších nervových centier).

Obrázok 5. Bolesť, ktorá vzniká v rôznych orgánoch, sa môže prenášať na povrch tela. Hovoríme o vyžarovaní bolesti (resp. prenesenej bolesti). Zdroj bolesti možno spravidla určiť podľa miesta vyžarovania (konvergencia viscerálnej a somatickej aferentácie na tých istých projekčných neurónoch v zadných rohoch).



Toto prenesenie (vyžarovanie) bolesti do určitej lokality telesného povrchu je pomerne stereotypné. Je to dôsledkom toho, že všetky útrobné orgány - párové i nepárové - sú inervované bilaterálne a na základe klinickej skúsenosti vieme, do ktorého dermatómu sa ich inervácia premieta. Potom možno viscerálnu bolesť, ktorá vzniká napríklad náhlou kontrakciou hladkej svaloviny v stene orgánu, natiahnutím steny útrobného orgánu, napnutím jeho väzivového puzdra, zápalom a podobne pomerne presne identifikovať na základe jej lokalizácie v príslušnom dermatóme na povrchu tela. Útrobná bolesť sa môže premietať do kožnej oblasti - area radicularis toho miechového nervu, do ktorého miechového segmentu prichádzajú senzitívne vlákna z bolestivého orgánu. Tieto kožné okrsky, do ktorých sa premieta citlivosť z príslušného orgánu, sa nazývajú Headove zóny. Počas ochorenia určitého orgánu príslušná Headova zóna vykazuje napríklad aj precitlivelosť na dotyk. Táto je podmienená tým, že bolestivé podnety z postihnutého orgánu zvyšujú citlivosť neurónov zadného rohu miechy príslušného miechového segmentu už na bežné podnety z kože.

Pri ochoreniach orgánov sa vyskytuje tzv. iradiačná bolesť - ktorá vyžaruje do miest s rovnakou koreňovou inerváciou. Napríklad pri ochorení žľčníka vyžaruje bolesť do pravého podrebria a pod pravú lopatku (Th7 a Th8), pri akútnom infarkte myokardu bolesť vyžaruje do ľavej

polovice hrudníka a pozdĺž ulnárneho okraja ľavej hornej končatiny (Th1-Th5), pri akútnych brušných ochoreniach vyžaruje bolesť cestou n. phrenicus do oblasti ramena (C4 a C5), z colon sigmoideum vyžaruje bolesť dráhou n. obturatorius do oblasti kolena (L2). Žalúdok a horná časť tenkého čreva, pečeň a slezina sú inervované zo segmentov Th6 a Th7, dolný diel tenkého čreva zo segmentov L1-L5, obličky zo segmentov Th8-L2, srdce zo segmentov Th1-Th8, pľúca zo segmentov Th1-Th4.

Jedným z možných mechanizmov prenesenej bolesti je konvergencia viscerálnych a kožných nociceptorov do tých istých projekčných neurónov zadných rohov. Prví na to poukázali A. Spencer a M. Seltzer. Pretože jeden projekčný neurón dostáva obe informácie, vyššie centrá nemôžu rozlíšiť skutočný zdroj a nesprávne lokalizujú bolesť do kože, možno aj preto, lebo tento tok vzruchov normálne prevažuje.

2.4.1. NEUROTRANSMITERY PRIMÁRNYCH AFERENTNÝCH NERVOVÝCH VLÁKIEN

Pretože nociceptívne signály sú v zadných rohoch sprostredkované chemickými mediátormi, ich identifikácia pomáha pochopiť, ako sa dostáva nociceptčná informácia do mozgu. Ak je neurotransmitter sprostredkujúci prenos nociceptčných informácií iný, ako v ostatných senzorických aferentných vláknach, potom je možnosť vytvoriť selektívnu farmakologickú blokádu pre špecifické bolestivé syndrómy. Ultraštruktúrne štúdie zakončení nociceptorov ukazujú, že sa tu uplatňuje niekoľko odlišných neurotransmiterov. Zakončenia A-delta nociceptívnej aferentácie obsahujú malé elektrónovomikroskopicky priehľadné synaptické vakuoly, ktoré obsahujú excitačné aminokyseliny, zatiaľ čo terminály C vlákien obsahujú široké vezikuly s denzným jadrom, v ktorých sa skladujú peptidy.

Elektrofyziológické štúdie ukázali, že oba typy vlákien A-delta aj C uvoľňujú excitačný transmitter, ktorý evokuje skoré synaptické potenciály v superficiálnej vrstve neurónov zadných rohov. Veľmi častým transmitterom je glutamát. Farmakologické štúdie dokazujú, že synaptická transmisia je blokovaná antagonistami receptorov excitačných aminokyselín. Pretože glutamát sa objavuje aj ako transmitter na Ia aferentných synapsách s motorickými neurónmi, rovnaký transmitter sa môže uvoľniť na primárne aferentných spojoch pri celkom odlišných senzorických modalitách.

Nociceptívne aferentné vzruchy tiež vyvolávajú pomalé excitačné postsynaptické potenciály uvoľnením transmitterov druhej skupiny, najčastejšie peptidov. Vlákná C a možno aj vlákná A-delta uvoľňujú rôzne neuropeptidy. Z týchto je najpodrobnejšie známy mechanizmus účinku substancie P. Aplikácia substancie P na neuróny zadných rohov evokuje pomalé

postsynaptické potenciály, ktoré sú rovnaké ako vzruchy pri intenzívnej stimulácii primárne dostredivých vlákien. Z centrálnych zakončení nociceptorov sa môže vylučovať viac typov transmitterov, ktoré napríklad pri vláknach C môžu vyvolávať pomalé alebo naopak rýchle excitačné postsynaptické potenciály v zadných rohoch miechy (tab. 8).

Tabuľka 8. Niektoré prirodzené látky, ktoré aktivujú alebo senzibilizujú nociceptory.

Mediátor	Zdroj	Účinok na primárne aferentné vlákna
draslík	poškodené bunky	aktivácia
sérotonín	krvné doštičky	aktivácia
bradykinín	plazmatický kininogén	aktivácia
histamín	mastocyty	aktivácia
prostaglandíny	poškodené bunky	senzibilizácia
leukotriény	poškodené bunky	senzibilizácia
substancia P	primárne aferentné vlákna	senzibilizácia

2.5. VZOSTUPNÉ DRÁHY PRE NOCICEPTÍVNE INFORMÁCIE DO MOZGU

Nociceptívne vstupy do zadných rohov sú ďalej vedené do vyšších centier v mozgu pomocou projekčných neurónov. W. Willis a ďalší ukázali, že u primátov sa nociceptívna informácia vedie ascendentne 5 hlavnými dráhami, ktoré začínajú v rôznych vrstvách zadných rohov.

1. *Tractus spinothalamicus* je najčastejšou ascendentnou nocicepčnou dráhou v mieche a začína z neurónov lamina I a V-VII. Je zložený z axonov *nocicepčne špecifických* a z neurónov so *širokým záberom*, ktoré končia v talame. Táto dráha je skrížená a vedie v anterolaterálnej bielej hmote kontralaterálnej strany.
2. Axóny nocicepčných neurónov lamina VII a VIII vytvárajú *tractus spinoreticularis*, ktorý tiež vystupuje v anterolaterálnom kvadrante miechy. Oproti tr. spinothalamicus, kde sa všetky vlákna krížia, niektoré spinoretikulárne vlákna vytvárajú aj neskríženú projekciu. Niektoré axóny tohto traktu vysielajú vetvy, ktoré končia aj vo formatio reticularis aj v talame.
3. Nociceptívne neuróny v lamina I a V projikované v *tractus spinomesencephalicus* do mezencefalickej formatio reticuláris, do laterálnej časti periakvaduktálnej šedej hmoty a do

d'alších miest stredného mozgu. Periakvaduktálna šedá hmota má recipročné spojenia s limbickým systémom cez hypothalamus.

4. Väčšina neurónov v lamina III a IV zadných rohov odpovedá výlučne na taktilné stimuly, ale niektoré sú aktivované aj nocicepčnými podnetmi. Neuróny týchto dvoch vrstiev sa projikujú cez *tr. spinocervicalis*, ktorý prebieha v dorzolaterálnej časti miechy k bočnému cervikálnemu jadru. Axóny z tohto jadra krížia strednú rovinu a vedú v *lemniscus medialis* do mozgového kmeňa, jadier stredného mozgu a do talamu.

5. Niektoré neuróny lamina III a IV projikujú axóny cez zadné rohy miechy, kde sú kolaterály s hrubými myelinizovanými aferentnými vláknami, do *nc. cuneatus* a *nc. gracilis* miechy.

Z týchto 5 traktov najdôkladnejšie poznáme *tr. spinothalamicus* - z časti aj preto, lebo máme klinické dôkazy, že lézie tohto traktu významne ovplyvňujú vnímanie bolesti, a tiež preto, lebo elektrická stimulácia tohto traktu vyvoláva bolesť.

Nociceptívne vzruchy zo spinálnych projekčných neurónov sa dostávajú k 2 skupinám talamických jadier:

1. Mediálna skupina jadier, ktorá obsahuje centrálné laterálne jadro a intralaminárny komplex - dostávajú vzruchy z neurónov lamina VI-VIII, ktoré majú široké recepcné pole. Tieto nepriame neuróny prechádzajú cez *formatio reticularis*.

2. Laterálna skupina jadier, ktorá obsahuje *nc. ventrobasalis* a *nuclei posteriores*, ktoré dostávajú vzruchy primárne z *nocicepčne špecifických vlákien* a z *neurónov so širokým záberom* lamina I a V.

Schopnosť neurónov odpovedať v dvoch hlavných častiach talamu, ktoré dostávajú nocicepčné vzruchy, je podobná ako v spinotalamických neurónoch, ktoré sa na ne synapticky pripájajú. Niektoré neuróny ventrobazálneho komplexu v laterálnom talame odpovedajú výlučne na vzruhovú aktivitu periférnych nociceptorov, zatiaľ čo ďalšie odpovedajú na široký rozsah somatosenzorických podnetov. Hoci veľa neurónov mediálneho talamu odpovedá optimálne práve na noxické podnety, široká projekcia týchto neurónov (bazálne gangliá, rôzne kôrové oblasti) ukazuje, že táto oblasť nie je výlučne určená na spracovanie nocicepčných informácií, ale že je súčasťou nešpecifického aktivačného systému.

Vo vývoji stavovcov sa objavila pred priamou spinotalamickou projekciou nepriama spinoretikulárna dráha. Spoj k mediálnemu talamu tvoril prvú priamu spinotalamickú projekciu a preto sa nazýva *tractus paleospinothalamicus*. Laterálna projekcia do *nc. ventrobasalis* sa označuje ako *tractus neospinothalamicus*. Táto dráha je najviac vyvinutá u primátov. Neuróny intralaminárneho talamu sa projikujú ipsilaterálne do viacerých oblastí kôry, zatiaľ čo neuróny laterálnych talamických jadier sa projikujú priamo do primárnej somatosenzorickej kôry. Aj táto

skutočnosť poukazuje na to, že je niekoľko ciest projekcie nociceptívnych informácií z talamu do kôry.

Hoci dnes vieme veľa o kôrovom spracovaní taktilných, sluchových a vizuálnych informácií, stále je nejasné kôrové spracovanie bolesti. Dve triedy neurónov somatosenzorickej kôry odpovedajú na podnety z periférie, ktoré prichádzajú cez talamus. Jeden druh má malé kontralaterálne receptorové pole a dostáva vstupy z ventrobasálnych bilaterálnych jadier laterálneho talamu. Druhý typ má difúzne uloženie a recepčné pole má uložené bilaterálne a pravdepodobne spracúva vstupy z mediálnych (intralaminárnych) talamických jadier. Nezistilo sa však podobné rozloženie nociceptívnych vstupov do kôry, ako je tomu pri taktilných podnetoch. Klinické štúdie naznačujú, že rozsiahle poškodenie v oblasti somatosenzorickej kôry nevedie k priamoúmernému poklesu vstupu noxických podnetov a k vymiznutiu bolesti.

Jednou z ťažkostí mapovania nociceptívnych vstupov do kôry je aj to, že talamické jadrá dostávajú vstupy zo spinálnych nociceptívnych neurónov, ktoré sa potom projikujú do rôznych oblastí somatosenzorickej kôry. Teda podobne, ako pri iných senzorických modalitách, aj tu môže byť súčasné alebo rozdelené spracovanie nociceptívnych informácií v kôre.

Proces vnímania bolesti obsahuje zložku algognostickú (percepčnú a lokalizačnú) a algothymickú (psychickú, emocionálnu), ktorá je hlavnou príčinou utrpenia pacienta. Preto aj analgetiká, ktoré ovplyvňujú negatívne emócie pri bolesti, patria k najvýhodnejším.

2.5.2. ANTAGONISTY NMDA-RECEPTOROV A OVPLYVNENIE CENTRÁLNEJ SENZITIZÁCIE

V ostatných rokoch sa venuje veľká pozornosť patofyziologickým procesom vysvetľujúcim vznik bolesti pri dlhotrvajúcom dráždení alebo pri poškodení periférnych nervov (ktoré sa týkajú predovšetkým C-nemyelinizovaných nervových vlákien). Dokázala sa prítomnosť tzv. centrálnej senzitizedie.

Rozlišujeme dva základné typy bolesti vnímajúcich nociceptorov. Prvý typ tvoria pomalé neuróny s nemyelinizovanými axónmi (C-vlákná), druhým typom sú rýchlejšie neuróny so slabo myelinizovanými axónmi (A-delta vlákna). Nociceptory sú v tkanivách za normálnych okolností (bez prítomnosti tkanivového poškodenia) "tiché", pri poškodení alebo poranení tkanív sa aktivujú a miera ich aktivácie závisí od veľkosti poškodenia. Nociceptory signalizujú nástup aj intenzitu bolesti.

Spontánne depolarizované nociceptory spôsobujú dlhotrvajúcu bolesť. Nemyelinizované nociceptory (C-neuróny) vylučujú glutamát ako neurotransmitter. Neuróny miechy, ktoré dostávajú impulzy z C-nociceptorov, exprimujú 3 subtypy glutamátových receptorov: (1) N-methyl-D-aspartát (NMDA) subtyp, (2) kainate/AMPA (L-amino-3-hydroxy-5-metylisoxazol-propionová kyselina) subtyp, (3) metabotropický subtyp.

Efekt centrálnej senzitivizácie potom možno vysvetliť takto: Glutamát, vylúčený C-nociceptormi, sa viaže na NMDA-receptory a evokuje zmenu senzitivity na postsynaptickom neuróne. Postsynaptický neurón potom reaguje silnejšie na všetky prichádzajúce stimuly. Aktivácia NMDA-receptorov vedie k tomu, že spinálny neurón bude citlivý na všetky prichádzajúce stimuly z poškodených alebo na periférii senzitivizovaných nociceptorov, aj z mechanoreceptorov s nízkym prahom dráždivosti (povrchová taktilná citlivosť). Je dôležité vedieť, že centrálna senzitivizácia je evokovaná aj inými (nielen bolestivými) impulzmi, ktoré sa tiež vedú C-vláknami. Za normálnych okolností stimuly z nepoškodených tkanív vyvolajú len malú, rýchlu centrálnu senzitivizáciu. Prolongované a veľké stimuly prichádzajúce C-vláknami ako následok senzitivizácie zápalom alebo vznikajúce pri spontánnej aktivácii C-vláknien pri poškodení nervov, vedú k výraznej a dlhotrvajúcej centrálnej senzitivizácii.

Bennet (2000) demonštroval centrálnu senzitivizáciu v experimente na zvieratách v celkovej anestéze. Zrýchlená reflexná reakcia a zvýšená bolesť indikujú prítomnosť centrálnej senzitivizácie. Výsledky poukázali aj na možný efekt NMDA-receptorových antagonistov na centrálnu senzitivizáciu. Liečba NMDA-antagonistami (CPP alebo MK-801) môže predísť vzniku centrálnej senzitivizácie (Bennet, 2000).

Centrálna senzitivizácia sa demonštrovala aj u ľudí. Známy je pokus intradermálnej injekcie kapsaicínu (Liu, 1998). Kapsaicín špecificky stimuluje C-nociceptory a vedie k vzniku bolestivej senzácie. Po znížení účinku kapsaicínu sa na niekoľko hodín stane pokožka allodynickou a hyperalgickou. Allodýnia a hyperalgézia sú vratné blokádou NMDA-receptorov. Predpokladá sa, že allodýnia a hyperalgézia ako odpovede na bežne nebolestivý dotyk (pohladenie), musia byť sprostredkované zmenou v CNS.

3. CENTRÁLNA KONTROLA BOLESTI

Vrátková teória regulácie bolesti vznikla na skúsenosti, že percepcia bolesti závisí od aktivity nociceptívnych a nenociceptívnych aferentných vlákien. Dôležité si je uvedomiť skutočnosť, že

nociceptívne signály môžu byť postupne modulované v synaptických spojoch pozdĺž centrálnej dráhy. Takto sa významné miesta regulácie bolesti premiestňujú z mozgu do miechy.

Tu je vhodné zhrnúť výsledky výskumu, ktoré sú významné pre nový pohľad na centrálné mechanizmy regulácie bolesti:

- 1/ priama stimulácia mozgu môže potlačiť nocicepciu,
- 2/ zmapovanie nižších nociceptívnych centier,
- 3/ lokalizácia morfin-senzitívnych miest v mozgu,
- 4/ charakteristika opiátových receptorov,
- 5/ objavenie endogénnych opioidových peptidov.

Poškodenie viacerých oblastí CNS môže vyústiť do zvýšenia aktivity neurónov a percepcie bolesti. V experimente na zvieratách stimulácia sivej hmoty, ktorá obklopuje 3. komoru, aqueductus a 4. komoru môže vyústiť do hlbokoj analgézie. U ľudí sa stimulačné elektródy umiestňujú z terapeutických dôvodov v periventrikulárnej sivej hmote, v oblasti ventrobazálneho talamu alebo do oblasti kapsula interna v snahe redukovať intenzitu bolesti. Tento typ stimulácie spôsobuje hlbokú supresiu aktivity nociceptívneho systému. Priama elektrická stimulácia mozgu vedie k analgézi. Pacienti nestrácajú taktilnú citlivosť, reagujú na dotyk, tlak a teplo v analgetickej oblasti.

3.1. REGULAČNÉ NOCICEPTÍVNE CENTRÁ V MIECHE

Predtým, ako bola objavená možnosť analgézie stimuláciou, boli opísané cesty, ktoré sprostredkujú túto možnosť. Existenciu descendného inhibičného systému, ktorý sa končí na nociceptívnych neurónoch miechy, potvrdili dva objavy:

- 1/ stimulácia mozgového kmeňa viedla k inhibícii nociceptívnych neurónov v zadných rohoch miechy,
- 2/ lézie dorzolaterálneho funikulu znemožnili supresiu bolestivej odpovede vyvolanej stimuláciou mozgového kmeňa.

Descendentný systém modulácie bolesti má 3 základné komponenty:

1. Neuróny periventrikulárnej a periaqueductálnej sivej hmoty v strednom mozgu vytvárajú excitačné spoje v rostroventrálnej mieche (oblasť, ktorá zahŕňa sérotonínnergické jadro *nc. magnus* a susedné *nc. reticularis paragigantocellularis*).
2. Neuróny rostroventrálnej miechy vytvárajú inhibičné spoje v lamina I, II a V v zadných rohoch. Tieto laminae sú tiež miestom terminácie nociceptívnych aferentných neurónov. Stimuláciou neurónov rostroventrálnej miechy sa inhibujú neuróny zadných rohov, vrátane neurónov *tr. spinothalamicus*, ktoré zodpovedajú za noxickú stimuláciu. Ďalšie zostupujúce

vlákna tohto systému, ktoré vznikajú v predĺženej mieche a ponte, tiež končia v superficiálnej vrstve zadných rohov a potláčajú aktivitu nociceptívnych neurónov zadných rohov.

3. Miestne okruhy v zadných rohoch sú zodpovedné za modulačný efekt descendntných dráh. Organizáciu týchto miestnych okruhov opisujeme v ďalšom texte.

3.2. SUPRASPINÁLNA A SPINÁLNA SIEŤ PRI MODULÁCII NOCICEPTÍVNEJ TRANSMISIE

V posledných rokoch sa dosiahol významný pokrok pri identifikácii rôznych humorálnych látok zúčastňujúcich sa modulácie nocicepcie. Na nocicepcii sa zúčastňujú transmytery (ACTH, histamín, sérotonín) a ióny (K^+ , H^+). V tkanive postihnutom úrazom alebo zápalom sa ďalej tvoria mediátory (adenozín, bradykinín, prostaglandíny a ďalšie). V nervovom tkanive sa pri prenose a modulácii bolesti uplatňujú neurotransmytery (glutamát, substancia P, peptid príbuzný génu pre kalcitonín - CGRP, somatostatín). CGRP vyvoláva zvýšenú extravazáciu indukovanú substanciou P a neurokinínmi, na druhej strane zmierňuje vazodilatačný účinok substancia P tak, že desenzibilizuje arterioly na pôsobenie substancia P. Veľa rostroventrálnej miechových neurónov, ktoré sa projikujú v mieche, používa ako transmyter sérotonín. Druhý najväčší descendntný systém z mostu využíva noradrenalín. Descendntné sérotonínérgické a noradrenergické dráhy sú rozhodujúcim mostom pri supraspinálnej modulácii nociceptívneho prenosu. Zničením týchto neurónov neurotoxínmi alebo elektricky sa redukuje až blokuje analgetický efekt celkovo aplikovaných opiátov. Podobne analgédia vyvolaná supraspinálnym podaním morfinu môže byť redukovaná podaním antagonistov sérotonínových receptorov do miechy. Na druhej strane aj priama aplikácia sérotonínu alebo noradrenalínu do miechy vyvoláva analgédiu. Tieto štúdie ukázali, že supraspinálny analgetický efekt opiátov je sprostredkovaný sčasti aj cez descendntnú monoamínérgickú projekciu do miechy.

Ako sme už naznačili, miesta analgetického účinku morfinu a miesta, kde možno stimuláciou vyvolať analgédiu, sa prekrývajú. Táto skutočnosť svedčí o tom, že morfin aktivuje descendntné dráhy, ktoré kontrolujú nociceptívne vstupy. Aktivácia týchto dráh morfinom je prostredníctvom supresie aktivity interneurónov, ktoré vylučujú g-aminomáslovú kyselinu (GABA) a normálne inhibujú aktivitu descendntného systému. Touto cestou opiáty aktivujú projekčné neuróny descendntného systému odstránením inhibície (dysinhibíciou).

Opiáty majú aj priamy analgetický účinok na miechu. Napríklad morfin môže inhibovať vzrušivosť neurónov zadných rohov miechy u zvierat s priečnou léziou miechy. Analgédia sa objaví aj po intratekálnej aplikácii opiátov do subarachnoidálneho priestoru obklopujúceho miechu. Intratekálna injekcia opiátov sa používa pri niektorých bolestivých výkonoch, napr. pri

zmiernení pôrodných bolestí. Intratekálna aplikácia opiátov redukuje výskyt depresie dýchania a niektoré ďalšie vedľajšie účinky opiátov pri priamom podaní.

Tieto funkčné skúsenosti dopĺňajú predstavy o rozložení opioidových peptidov a ich receptorov v tom, že analgetický účinok opiátov je široko obsiahnutý v celom CNS.

Rozhodujúcim článkom v tomto systéme je miecha a preto podrobnejšie uvedieme predstavy o miestnom miechovom zapojení, ktoré moduluje prichádzajúce nociceptívne senzorické signály.

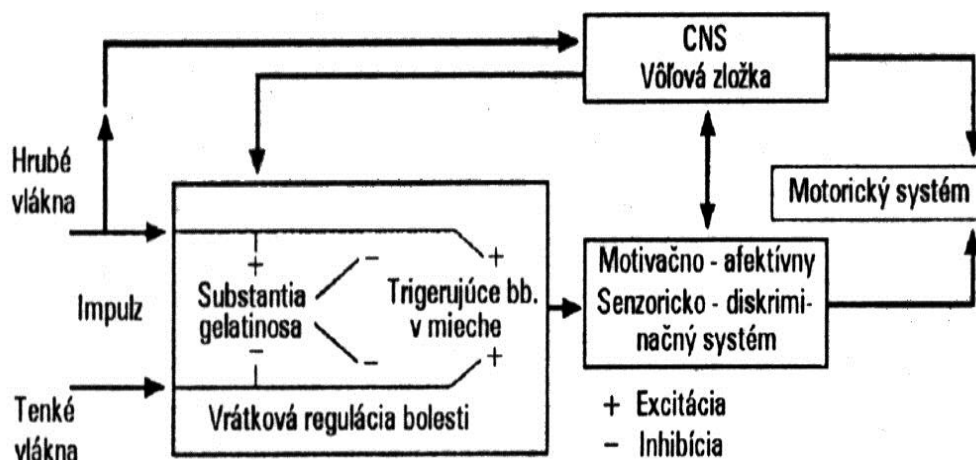
Miestne (lokálne) zapojenia v zadných rohoch miechy majú rozhodujúcu úlohu pri spracovaní nociceptívnych aferentných vstupov a pri mediácii účinku descendentného systému modulujúceho bolesť. Zostupujúce axóny sérotonínnergických a noradrenergických neurónov sa spájajú s dendritmi neurónov spinothalamického traktu a s lokálnymi inhibičnými interneurónmi obsahujúcimi enkefalín v superficiálnej vrstve zadných rohov miechy. Týmto spôsobom je z časti aj *tr. spinothamicus* ovplyvnený aktiváciou enkefalínových interneurónov v zadných rohoch.

4. TEÓRIE VYSVETLJÚCE BOLEST'

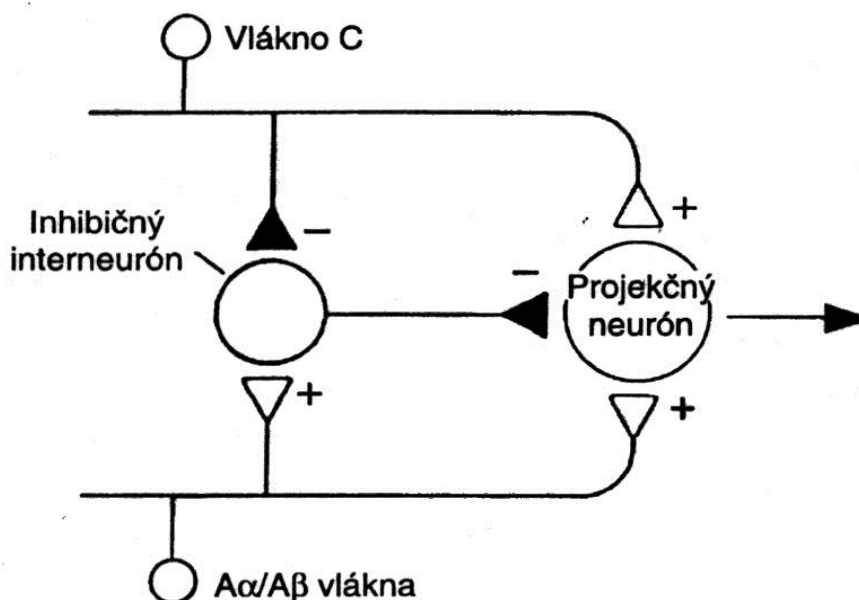
Bolesť je modulovaná pomerom aktivity medzi nociceptívnymi a ďalšími aferentnými vstupmi. Variabilná povaha bolestivej odpovede naznačuje, že musí existovať modulačný systém v CNS, ktorý bolesť reguluje. Aktivita neurónov v mieche, do ktorých vstupujú nociceptívne vlákna, môže byť modifikovaný vstupom ďalších nenociceptívnych aferentných vlákien.

Neurofyzologické štúdie už v 60. rokoch priniesli dôkaz, že stimulácia nízkoprahových myelinizovaných aferentných vlákien znižuje odpoveď neurónov zadných rohov miechy na nemyelinizované nociceptory, zatiaľ čo blokáda vedenia vzruchu v myelinizovaných vláknach zvyšuje odpoveď v neurónoch zadných rohov. Vzrušenie určitých neurónov miechy teda nemôže byť len jednoduchým výsledkom aktivity nociceptorov, ale je dané "vyvážením" aktivity medzi nemyelinizovanými nociceptormi a myelinizovanými aferentnými dráhami nie priamo vo vzťahu k bolesti. Táto myšlienka P. Walla a R. Melzacka (1965), ktorú neskôr doplnili Melzack a Casey (1968) a Melzack a Wall (1970) sa označuje ako teória vrátkovej regulácie bolesti (gate control theory).

Obrázok 6. Teória vrátkovej regulácie bolesti. Bunky substantia gelatinosa fungujú ako vrátka, ktoré kontrolujú prepúšťanie vzruchov do CNS. Stimulácia veľkých vlákien spôsobí zatvorenie vrátok a zníženie percepcie bolesti. Pri vzostupe aktivity malých vlákien sa vrátka otvoria a zvýši sa percepcia bolesti. CNS môže cez eferentné vlákna priamo kontrolovať priepustnosť vrátok (obr. 6, 7).



Obrázok 7. Interakcia 4 typov neurónov v zadných rohoch miechy: 1. nemyelinizované aferentné vlákna C; 2. myelinizované aferentné vlákna Ad/A β ; 3. projekčné neuróny; 4. inhibičné interneuróny. Inhibičné interneuróny svojou aktivitou tlmia projekčné neuróny a redukujú bolesť.



Zjednodušene možno povedať, že nociceptívne impulzy privádzajú do zadných rohov miechy vlákna A-delta a C. Tieto vlákna končia v substantia gelatinosa v zadných rohoch miechy. Bunky substantia gelatinosa fungujú ako "brána, alebo vrátka", ktorá kontroluje prechod impulzov do centrálného nervového systému. Stimulácia veľkých vlákien spôsobuje, že bunky substantia gelatinosa "zatvoria vrátka", zníži sa tok impulzov a znižuje sa percepcia bolesti. Trvalá stimulácia veľkých vlákien vedie k adaptácii. Ak vznikne adaptácia na podnety z veľkých vlákien, výsledkom je relatívny vzostup aktivity malých neurónov, "brána" sa otvorí. Škrabkanie a otriasanie vedie k inej vzruchovej aktivite a bráni adaptácii veľkých neurónov, takže brána ostáva zatvorená dlhší čas. Vzruchová aktivita malých vlákien inhibuje bunky substantia gelatinosa a otvára bránu. Otvorenie brány vedie k zvýšenej stimulácii triggerových buniek, zvýšeniu prevodu vzruchov a zvýšeniu percepcie bolesti. Tu treba dodať, že aj centrálny nervový systém má mechanizmus, ako môže prostredníctvom eferentných vlákien kontrolovať otváranie a zatváranie brány. Takto možno napr. vôľovo ovplyvňovať percepciu bolesti.

Interakcia vôľových, motivačných a senzorických systémov určuje individuálnu odpoveď na bolesť (Melzack, 1975).

Keď bola táto teória formulovaná, otvorili sa nové možnosti ovplyvnenia bolesti. A klinická prax oprávnenosť tejto teórie potvrdila. Napríklad stimuláciou myelinizovaných vlákien zadných rohov miechy alebo transkutánnou stimuláciou periférnych nervov možno zmierniť bolesť.

Podľa tejto teórie neuróny, ktoré sú súčasťou modulácie bolesti v zadných rohoch miechy, obsahujú nemyelinizované aferentné nociceptívne C vlákna, nízko prahové myelinizované aferentné nenociceptívne A-alfa a A-beta vlákna, projekčné neuróny, ktoré vysielajú signály do mozgu a inhibičné interneuróny. Inhibičné interneuróny sú spontánne aktívne a normálne inhibujú projekčné neuróny, čím redukujú intenzitu bolesti. Interneuróny sú aktivované myelinizovanými aferentnými nenociceptívnymi A-alfa a A-beta vláknami a inhibované nemyelinizovanými aferentnými nociceptívnymi C vláknami. Takto môže nociceptor pôsobiť priamo aj nepriamo na projekčný neurón (obr. 7).

Zo skorších teórií bolesti možno uviesť teóriu vychádzajúcu z predpokladanej špecificity kožných podnetov. Podľa tejto teórie sa rozlišujú 4 kategórie kožných podnetov: tlak, teplo, chlad a bolesť. Každý podnet sa viaže na špecifické receptory. Stimuláciou receptorov pre bolesť vzniká podnet, ktorý sa vedie dostredivými vláknami (A γ a C vlákna) do miechy, kde tzv. bolest'ové neuróny vytvárajú synapsy v substantia gelatinosa a krížia sa na druhú stranu miechy a vystupujú do mozgu v tr. spinothalamicus. Percepcia bolesti sa realizuje v špeciálnych oblastiach talamu a kôry. Táto teória nedokáže vysvetliť adaptáciu na bolesť a vplyv psychosociálnych faktorov na percepciu bolesti.

Ďalšia je teória vzruchových vzorcov, ktorá hovorí, že percepcia bolesti je výsledkom intenzity podnetu a sumácie podnetov. Podľa tejto teórie nešpecifické receptory vysielajú vzorce nervových impulzov z kože do miechy. Určité vzorce impulzov sú dekodované a vnímané ako bolesť. Nie je však zrejmé, kde dochádza k sumácii. Ani táto teória úplne nedokázala vysvetliť možnosť adaptácie na bolesť.

5. MEDICÍNA BOLESTI (PAIN MEDICINE) V PREGRADUÁLNEJ PRÍPRAVE LEKÁROV

Záver z zasadania Výboru European Federation of International Association for Study of Pain

13.-14. apríla 2002 zasadal Výbor European Federation of International Association for Study of Pain. Jedným z hlavných bodov rokovania boli požiadavky na špecializáciu z manažmentu bolesti a zmena, resp. doplnenie študijných programov lekárske fakult o problematiku bolesti ("Pain Medicine"). Vzhľadom na tieto zásadné posuny si dovoľujeme informovať o súčasnom stave a návrhoch na jeho zlepšenie zo strany výboru EFIC IASP.

Analýza súčasného stavu výučby v oblasti patofyziológie bolesti, jej liečby a manažmentu v rámci pregraduálnej prípravy lekárov sa na rôznych lekárske fakultách v Európe veľmi odlišuje. Napríklad na Lekárskej fakulte UK v Bratislave je problematika bolesti témou v rámci výučby patofyziológie, je obsiahnutá v učebných textoch z patofyziológie, ale aj v samostatnej monografii. Od roku 2000 je súčasťou študijného programu aj ako nepovinný voliteľný predmet (Diagnostika a liečba bolesti). Nielen na jednotlivých lekárske fakultách, ale aj medzi rôznymi krajinami sa prístup k výučbe problematiky bolesti líši, no všeobecne možno konštatovať, že stav je neuspokojivý (tab. 9).

Tabuľka 9. Syllabus nepovinne voliteľného predmetu Diagnostika a liečba bolesti

-
- 1. Anatómia a fyziológia:** Periférne mechanizmy - nociceptory, primárne aferentné vlákna, mediátory, senzitivizácia, hyperalgezia. Centrálné mechanizmy - vrátková teória bolesti, talamus a kôrové oblasti. Modulácia bolesti - descendný inhibičný systém, opioidné receptory a ich distribúcia vo vzťahu k spracovaniu a modulácii bolesti, endogénne opioidné peptidy. Význam serotonérgických a noradrenergických systémov. Bolesť a sympatikový nervový systém.

2. **Patofyziológia bolesti a jej modulácia:** Spracovanie a prenos algického podnetu. Účast' neuropeptidov (t.j. substancia P, CGRP, glutamát, GABA), prostaglandínov a ostatných mediátorov a antagonistov NMDA-receptorového komplexu, opioidných peptidov na farmakológii bolesti a jej modulácii na periférnej a centrálnej úrovni.
 3. **Spôsobý hodnotenia bolesti u človeka:** Základná koncepcia hodnotenia bolesti - Loeserov model bolesti s rozlíšením nocicepcie, bolesti, utrpenia ako emočných následkov bolesti a bolestivého správania. Vymedzenie senzorickej, motivačno-afektívnej a kognitívnej zložky bolesti. Charakteristika a rozlišovanie medzi bolesťou akútnou, chronickou a rekurentnou (rakovinovou). Prístupy k hodnoteniu bolesti - metódy subjektívneho hodnotenia (jednoduché stupnice, multidimenziálne dotazníky). Objektivizačné prístupy k hodnoteniu bolesti, vrátane experimentálnych metód.
 4. **Psychologické a sociálne aspekty bolesti:** Bolesť ako subjektívna somatopsychická skúsenosť s komponentami afektívnymi, kognitívnymi, behaviorálnymi, spolu so senzoricými mechanizmami. Význam subjektívnej skúsenosti pre vznik bolestivého zážitku a bolestivého správania. Hlavné psychologické a behaviorálne dôsledky akútnej a chronickej bolesti. Interakcia psychologických faktorov a prežívanie bolesti. Individuálne rozdiely. Chronická bolesť ako stresor. Vzťah bolesti, anxiety a depresie. Rozdiely v prežívaní bolesti v rôznych vekových kategóriách. Sociokultúrne vplyvy - Vplyv sociálnych a etnických faktorov na prežívanie a správanie sa pri bolesti. Význam pôsobenia rodiny na chorého s chronickou bolesťou.
-

Výbor European Federation of International Association for Study of Pain navrhol a prijal zmeny, podľa ktorých je potrebné začať povinnú výučbu tohto predmetu pod názvom "Pain Medicine" na jednotlivých lekárskech fakultách v Európe v rozsahu najmenej 20 hodín. Študijný program by mal obsiahnuť presne definované osnovy štúdia.

5.1. OSNOVY PRE ŠTÚDIUM MEDICÍNY BOLESTI

Osnovy pre štúdium medicíny bolesti:

1. Neurobiológia (40 %, 8 h)
 - a) fyziológia

- anatómia, fyziológia, farmakológia primárnych aferentných neurónov,
- anatómia, fyziológia, farmakológia spinálnej miechy a trigeminového jadra (vrátane aferentnej konvergentnej modality a flexorového reflexu),
- ascendentné dráhy (mozoček, mozgový kmeň, limbický systém a S1, S2),
- descendentný kontrolný modulujúci systém a indukovaná analgézia (vrátane placebo),
- odpovede supraspinálnych miest vrátane neinvazívnych zobrazovacích techník u ľudí,
- akútne a neskoré účinky lézií identifikovaných dráh (lokalizácií),
- opioidy, NSAID, lokálne anestetiká (farmakológia vrátane receptorov a endogénnych ligandov),

b) patofyziológia

- informácia o periférnej senzitivizácii vrátane účinkov na fenotyp primárnych aferentných neurónov,
- axotómne účinky fenotypu primárnych aferentných neurónov (vrátane ektopickej hyperexcitability),
- následky demyelinizácie axónového vedenia a ektopickej hyperexcitability,
- centrálna senzitivizácia,
- ďalšie účinky periférneho zápalu a axotómie na spinálny a trigeminový kmeňový proces (vrátane "sprouting, map reorganization, altered gene expression"),
- experimentálne modely (humánne a animálne) štúdiá patobiológie bolesti,
- koncept chronickej bolesti ako choroby, nie ako symptómu.

2. Význam bolesti ako zdravotníckeho problému (20 %, 4 h)

a) kvalita života

- dôsledky akútnej bolesti (trauma, pooperačná a pôrodná bolesť) vrátane stresu, imunosupresie, účinky na čas zotavovania,
- dôsledky chronickej bolesti na individuum (kvalita života, spánok, neschopnosť, psychológia, stigmatizácia), vrátane inter-individuálnej variability (vrátane pohlavia, etnicity),
- dôsledky chronickej bolesti na vzťahy pacienta s ľuďmi, ktorí sa o neho starajú (vrátane rodiny/priatelí, zdravotníckych pracovníkov) a celej spoločnosti,
- nedostatočná preskribcia a nedostatočná aplikácia analgetík,
- riziká abúzu liekov spojené s liečbou bolesti,
- prechod z akútnej bolesti do chronickej (biológia, psychológia, sociálne vzťahy),
- bolesť a prejavy choroby pociťované pacientom ako psychologický distress,
- rizikové faktory (vrátane genetiky, environment, existuje bolesťová osobnosť?),

- problémy ukončenia života, paliatívna starostlivosť, eutanázia, - etické súvislosti - zlyhanie kontroly bolesti (vrátane zdravotníckych výkonov, deti, pôrodnictvo a i.),

- etické súvislosti: experimenty na ľuďoch a zvieratách

b) finálna záťaž

- prevalencia/epidemiológia (vrátane vekových diferencií),

- vplyv bolesti na práceneschopnosť, neschopnosť a zamestnanie,

- čo stojí akútna a chronická bolesť spoločnosť (porovnania s inými závažnými ochoreniami)

- fyzická neschopnosť a ostatné zdravotno-právne následky,

- vysoko technicky náročné versus nenáročné liečebné postupy (analýza cost-benefit).

3. Hodnotenie (20 %, 4 h)

a) vyšetrovanie

- definícia bolesti

- základné vyšetrenie bolesti (vizuálne, numerické stupnice, termografia a ostatné postupy)

s diskusiou o špecifite,

- problémy hodnotenia u špeciálnych skupín pacientov (deti, starí, nemí, diabetici, obézni pacienti a pod.),

- následky kompenzácie (finančná a psychologická) na bolesť, ktorá je prejavom choroby,

- etické vyhodnotenie klinických pokusov, meta-analýza, "evidence-based" medicine,

- bolesť ako 5. vitálna funkcia (popri pulze, tlaku krvi, teplote a respirácii).

b) diagnostika

- príznaky, symptómy, syndrómy a progresia (anamnéza),

- systémy a diagnostické kategórie (t.j. IASP taxonómia, Internal Headache Society diagnostic guidelines, psychiatrické diagnostické dotazníky DSM-IV),

- klinické diagnostické entity versus diagnózy na mechanickom základe.

4. Úvod do medicíny bolesti (20 %, 4 h)

a) spôsoby liečby bolesti (aj v historickom kontexte)

- všeobecná prax, špecializácia v liečbe bolesti, úzke spektrum a multidisciplinárne kliniky bolesti, racionálne očakávania a koncept "kontroly bolesti",

- spôsoby vedenia bolesti: farmakoterapia, nervové a spinálne blokády, stimulátory, chirurgické, fyzioterapeutické, psychologické a psychiatrické, nemedicínske,

b) niektoré príklady akútnych a chronických bolestivých ochorení a ich liečba

- trauma a pooperačná bolesť,

- artritída,

- bolesť hlavy,

- neuropatická bolesť,
 - nádorová bolesť,
 - viscerálna bolesť.
- Výbor EFIC IASP akceptoval tento návrh syláb pre pregraduálnu výučbu medikov. Prof. Devor ponúkol vypracované témy a konzultácie cez Internet, v prípade, že nie sú k dispozícii domáci odborníci. Návrh bude predložený na schválenie aj Európskemu parlamentu s požiadavkou odporučiť ho na zapracovanie do kurikula lekárskeho štúdia všetkých krajín Európskej únie.

5.2. AMBULANCIE BOLESTI

Akútna bolesť sa rieši predovšetkým na ambulanciách lekárov prvého kontaktu. Ambulancie bolesti väčšinou navštevujú pacienti s chronickými bolesťami. Dennými návštevníkmi ambulancií chronickej bolesti sú pacienti s chronickými benígnymi ochoreniami pohybového aparátu, ďalej s rôznymi funkčnými poruchami, ktoré sa manifestujú intermitentnými bolesťami, únavou s bolesťou hlavy, viscerálnymi bolesťami rôzneho pôvodu, bolesťami lokalizovanými pozdĺž nervov rôznej etiológie (infekčná, toxická, metabolická), ale aj fantómovými bolesťami a kauzalgiami. Prichádzajú aj pacienti po operáciách pre malígne ochorenia, väčšinou s infaustnou prognózou, s rôznymi kombináciami bolestivých syndrémov. Títo pacienti (označovaní ako „paliatívni“) bývajú väčšinou zverení do starostlivosti praktického lekára, bez ďalšej kontroly odborníkov. Ich bolesť spravidla nie je len fyzická a nemá len jednu fyzickú príčinu.

Už od samého začiatku pôsobenia ambulancií chronickej bolesti sa ukázalo, že klasické farmakologické postupy, ktoré sú ordinované neinvazívnou - ale aj invazívnou cestou (vrátane krátkodobých fyzikálnych zásahov do organizmu) nie sú vždy dostačujúce. Pacienti sa vracajú do ambulancií chronickej bolesti s tými istými problémami, prípadne s novými funkčnými poruchami.

- Záverom

Chceme zdôrazniť, že bolesť má všeobecný biologický význam, ktorý musíme zohľadňovať, pretože chráni a varuje organizmus pred poškodením a signalizuje ochorenie. Len v prípadoch, kde tento signálny systém stráca zmysel, vysiluje až šokuje pacienta a zhoršuje priebeh ochorenia, je potrebné zasiahnuť a vnímanie bolesti potlačiť.

Od NMDA-receptorových antagonistov očakávame nové možnosti analgetickej liečby. Dostupné NMDA-receptorové antagonisty majú často signifikantné vedľajšie účinky. Liečebný efekt týchto látok je v ich schopnosti znížiť až odstrániť centrálnu senzitivizáciu a v ich schopnosti znížiť opioidovú toleranciu.

Liečba nádorovej bolesti vychádza z odporúčaného postupu SZO, dnes je však zrejmé, že intenzita bolesti nemôže byť jediným kritériom výberu vhodných analgetík. Dlhodobé stupňujúce sa dávky silných opioidov môžu niesť so sebou riziko závažných nežiadúcich neurotoxických účinkov. Súčasným trendom je starostlivé vyšetrenie pacienta, ktoré zohľadňuje multidimenzionálne hodnotenie nádorovej bolesti a podmieňuje najvhodnejší terapeutický postup s cieľom zvýšiť kvalitu života pacientov s nevyliciteľným nádorovým ochorením. Sústavná a kvalifikovaná edukácia všetkých zdravotníckych pracovníkov v danej problematike je základným predpokladom.

Literatúra

Merskey H., Bogduk N.: Classification of chronic pain. IASP Press, Seattle 1994.

Albe-Fessard D.: Bolest, mechanizmy a základy léčení. Grada Praha 1998, 224 s.

Ševčík P. a kol.: Bolest a možnosti její kontroly IPVZ Brno 1994.

Bernadič M., Kulichová M.: Bolest' patofyziologia, diagnostika, liečba. Bratislava, SAP 1999, 110 s.

Šmirala J. a kol.: Praktická akupunktúra. Vydavateľstvo Osveta 1991.

Marič-Oehler W., Hunten K.: Die schmerzende Wirbelsaule. Hippokrates, Stuttgart 1999.

Striebel H.W.: Therapie chronischer Schmerzen. Ein praktischer Leitfaden 3. Auflage, Stuttgart, Schattauer 1999.

6. OPIÁTOVÁ ANALGÉZIA

Podanie nízkych dávok opiátov priamo do špecifických oblastí mozgu hlodavcov spôsobuje výraznú analgéziu. Analgetické účinky systematicky aplikovaných opiátov nie sú sprostredkované účinkom na receptory bolesti na periférii, ale priamym účinkom na CNS. Miesta v mozgu, kde morfin účinkuje, sa prekrývajú s miestami, ktorých dráždením (elektrickou stimuláciou) možno vyvolať analgéziu. Opiátová analgédia je sprostredkovaná rovnakými dráhami, ako analgédia v dôsledku stimulácie mozgu (obr. 2.7.6). Teda aj periakvaduktálna sivá hmota a rostroventrálna miecha sú vysoko senzitívne na morfin. Podanie opiátových antagonistov (napr. naloxan) do sivej hmoty periakvaduktálnej oblasti alebo rostroventrálnej miechy blokuje analgéziu vyvolanú systémovým podaním morfinu. Na druhej strane naloxan inhibuje aj analgéziu v dôsledku elektrickej stimulácie periakvaduktálnej sivej hmoty, čo znamená, že aj tento účinok je sprostredkovaný vyblokováním opiátových receptorov. Po mikroinjekcii morfinu priamo do periakveduktálnej oblasti vzniká analgédia. Tieto pozorovania poukazujú na to, že opiáty vytvárajú analgéziu aktiváciou ascendentného bolest' modulačného systému.

Veľmi významným prvkom týchto pozorovaní je skutočnosť, že aj pri analgézii elektrickou stimuláciou aj pri morfinovej analgézii je potlačená len nocicepcia - dotyková citlivosť, ale propiocepcia a rozlišovanie teploty zostávajú nezmenené. Elektrofyzilogicky sa dokázalo, že nociceptory v lamina V zadných rohoch miechy sú inhibované, ale non-nociceptívne neuróny v lamina III nie sú inhibované ani pri jednom z uvedených zákrokov.

6.1. ENDOGÉNNÉ OPIOIDOVÉ PEPTIDY A ICH RECEPTORY

Poznanie úlohy opioidového systému pri modulácii nocicepcie a vnímaní bolesti je založené na dvoch významných objavoch:

1. Experimentálny dôkaz, že morfin a ďalšie alkaloidy prejavujú svoj fyziologický efekt spojením so špecifickými membránovými receptormi.
2. Zistenie, že mozog obsahuje prirodzené vlastné endogénne opioidové peptidy.

V zásade rozlišujeme 3 triedy endogénnych opioidov (endorfinov):

1. Enkefalíny, peptidy izolované prvýkrát z mozgu ošípanej. Sú lokalizované v neurónoch mozgu a miechy. Enkefalíny sú menej analgeticky účinné ako ostatné skupiny, ale oveľa účinnejšie a dlhšie pôsobiace ako morfin.
2. β -lypotrofíny (endorfíny) patria k rodine proopiomelanokortínov (POMC). Prekursor POMC sa tvoria v hypotalame a hypofýze. Peptidové produkty sa vyplavujú do krvi ako odpoveď na stres. Predpokladá sa, že zodpovedajú aj za pocit "pohody".

3. Dynorfin - najsilnejší endorfin, ktorý je asi 50-krát účinnejší ako β -endorfin. Vzniká pravdepodobne v neurohypofýze.

V poslednej dobe bolo objavených veľa ďalších látok s opioidnou aktivitou. Všetky tieto látky v podstate spája sekvencia Tyr-Gly-Gly-Phe, ktorú nasleduje Met alebo Leu.

Každý z endogénnych opioidov určený jedným z troch génov, ktoré kódujú polyproteínové prekurzory fyziologicky účinných peptidov. Tieto prekurzory sú proopiomelanocortin, proenkefalin a prodynorfin. Spoločným efektom týchto opioidov je analgézia. Efekt rôznych skupín sa líši, napr. enkefaliny a β -endorfin sú oveľa účinnejšie ako dynorfin.

Hoci sa anatomická distribúcia týchto peptidov odlišuje, zástupcovia každej skupiny sú v miestach spojených so spracovávaním a moduláciou nocicepcie. Enkefalin- a dynorfin-obsahujúce telá nervových buniek a nervové terminály sú v periakveduktálnej sivej hmote, v rostroventrálnej mieche a v zadných rohoch miechy, čiastočne aj v lamina I a II. Naproti tomu β -endorfin je oveľa menej rozšírený a primárne sa nachádza v neurónoch hypotalamu, ktoré sa prepájajú na oblasť periakvaduktálnu a k noradrenergickým jadram v mozgovom kmeni.

Morfin a peptidové opioidy sa spájajú s rôznymi druhmi opiátových receptorov, ktoré sú na plazmatickej membráne aferentných neurónov. V zásade rozlišujeme 3 druhy opioidových receptorov: μ , delta a kappa. Opiátové alkaloidy, ako je morfin, sú silné antagonisy μ -receptorov. Endogénne enkefaliny sú účinné na μ - aj delta-receptoroch. Dynorfin je antagonista kappa-receptorov. Každý z uvedených receptorov je rozšírený prakticky v celom CNS. Aj toto poukazuje na to, že endogénny opioidový systém je zapojený aj do ďalších fyziologických funkcií, nielen do modulácie bolesti. Vysoká hustota μ -receptorov je v sivej hmote periakvaduktálnej a superficiálnej v zadných rohoch miechy, čo korešponduje s rozložením neurónov obsahujúcich enkefalín. Funkčné opioidové systémy sú vo viacerých oblastiach mozgu zapojené do modulácie nocicepcie.

Ak sa endorfin naviaže na opiátový receptor, inhibuje sa uvoľnenie neurotransmitera a takto sa blokuje prenos bolestíových vzruchov (obr. 8). V podstate rovnakým spôsobom pôsobia aj exogénne opiáty. Enkefalínové endorfinové receptory sú špecifickým miestom pre morfin a ďalšie molekuly exogénne narkoticky pôsobiacich látok.

Opiátové antagonisy, ktoré sa používajú klinicky, napr. naloxan, sú štrukturálne analógy morfinu a preto sú veľmi efektívne pri antagonizácii opiátového účinku na μ receptoroch.

μ -receptory boli pôvodne opísané pomocou ich afinity na analgetické súčasti. V experimentálnych prácach agonisty k potláčajú nociceptívne odpovede po stimulácii mechanickou noxou, zatiaľ čo μ -agonisty sú efektívnejšie pri analgetických testoch, kde sa

používajú termické bolestivé podnety. Rôzne druhy opiátových receptorov môžu teda zodpovedať za moduláciu rôznych druhov nociceptívnych aferentných podnetov.

Morfinu podobné opioidy sa viažu najmä na μ -receptory. Pentazocín sa viaže na kappa-receptory, zatiaľ čo delta-receptory majú vysokú afinitu pre enkefalíny.

Hladinu cirkulujúcich endorfínov zvyšuje napr. stres, veľká fyzická záťaž, sexuálna aktivita, akupunktúra a ďalšie faktory, ktoré vedú k zvýšeniu prahu bolesti.

Zaujímavá je úvaha, hoci zatiaľ nepotvrdená, že hladina cirkulujúcich endorfínov môže mať úlohu pri tzv. "tichej" nebolestivej forme ischemie myokardu.

6.2. ÚLOHA ENDOGÉNNYCH A EXOGÉNNYCH OPIOIDOV PRI REGULÁCII NOCICEPTÍVNEJ TRANSMISIE V ZADNÝCH ROHOCH MIECHY

Povrchová vrstva zadných rohov obsahuje vysokú denzitu interneurónov obsahujúcich enkefalín a dynorfin. Interneuróny sú blízko pri zakončeníach nociceptívnych aferentných vlákien a pri dendritoch neurónov zadných rohov, ktoré dostávajú nociceptívnu aferentáciu. Opiátové μ -receptory sú uložené aj na terminálach nociceptívnych aferentných vlákien, aj na dendritoch postsynaptických neurónov. Farmakologické štúdie ukazujú, že opiáty a opioidné peptidy regulujú nociceptívnu transmisiu sčasti inhibíciou vyplavovania glutamátu, substance P a ďalších transmiterov zo senzorických neurónov. Vylúčenie transmiteru je blokové aktiváciou opiátových receptorov na senzorických neurónoch, ktoré znižujú vstup Ca^{2+} do senzorických zakončení, ale aj nepriamo aktiváciou prestupu K^{+} .

Opiáty tiež pôsobia postsynapticky na aferentných synapsách potlačením aktivity nociceptívnych neurónov zadných rohov. Pretože väčšina nervových zakončení obsahujúcich enkefalín v superficiálnej vrstve zadných rohov sa spája s dendritmi postsynaptických neurónov, je pravdepodobné, že okruh opioidových peptidov je obsiahnutý pri regulácii nociceptívnej transmisie, sčasti prostredníctvom postsynaptických mechanizmov. Podobne ako je to u iných transmiterov, aj enkefalíny môžu difundovať z miesta vyplavenia a reagovať s opiátovými receptormi uloženými presynapticky na nociceptívnych zakončeníach.

Je zrejmé, že opiátové alkaloidy a endogénne opioidné peptidy modulujú nociceptívnu transmisu na úrovni primárnej aferentnej synapsy kombináciou presynaptických a postsynaptických účinkov. Toto opäť vedie k názoru, že opiátová analgézia je výsledkom mnohonásobných odlišných neuronálnych účinkov. Senzorické neuróny, miechové neuróny a descendntné neuróny, ktoré konvergujú v zadných rohoch miechy, tiež obsahujú rôzne ďalšie neurotransmitery, ktoré sa nepochybne spolupodieľajú pri transmisii a modulácii nociceptívnych

informácií. Klinické štúdie s opioidmi a monoamínoergickými systémami objasňujú základnú úlohu týchto transmitterových systémov.

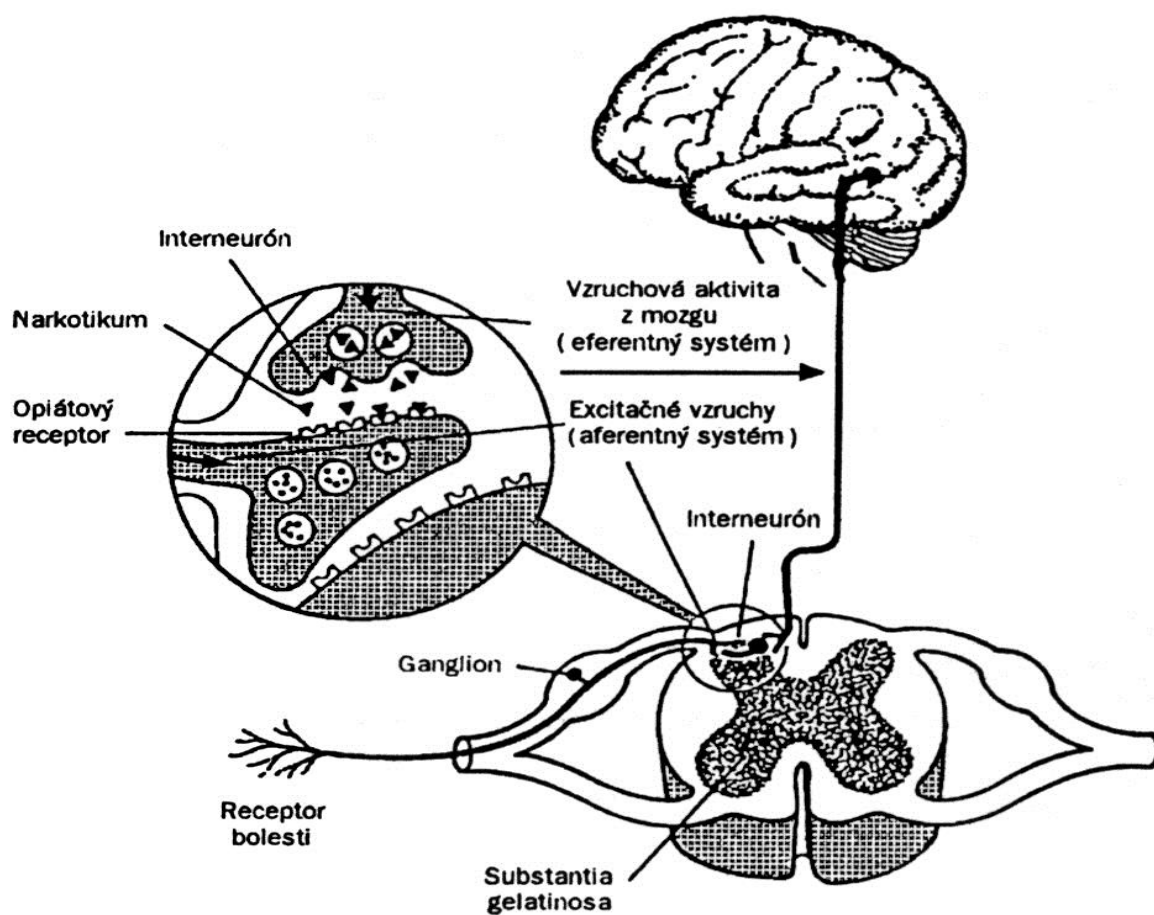
7. BOLEŠŤ A STRES

Bolešť ako signál má dôležitý význam pri reakcii organizmu na nebezpečie. Pri potrebe organizmu reagovať správne na stresovú a záťažovú situáciu, adaptovať sa na extrémne vplyvy prostredia však môže byť normálna reakcia na bolesť veľmi nevýhodná. Bolešť normálne vedie k únikovým reflexom, k snahe dostať sa do kľudu, zastaveniu aktivity.

Počas stresu sú tieto normálne reakcie potlačené s cieľom zabezpečiť optimálnu adaptačnú reakciu. Napríklad, ak je laboratórne zviera vystavené bolestivej stimulácii (napr. elektrický úder do končatín), jeho senzitivita k ďalším bolestivým podnetom sa zníži. Časový priebeh takto stresovo indukovanej analgézie sa môže prejaviť v niekoľkých minútach až hodinách - v závislosti od typu podnetu a metódy registrácie prahu bolesti. Stres môže indukovať analgéziu cez opioidové i neopiodové mechanizmy.

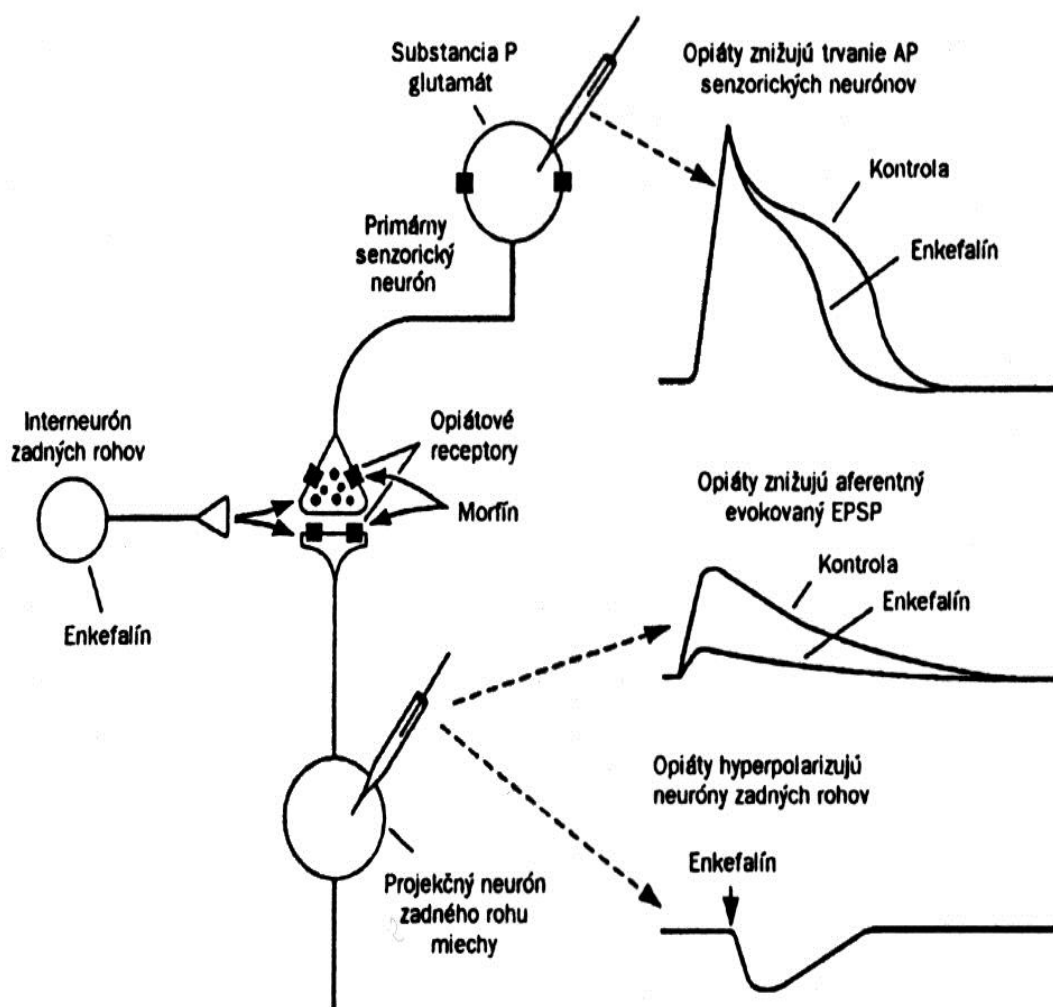
Ak prirodzená odpoveď zvierat'a na nebezpečenstvo obsahuje zníženú senzitivitu na bolesť, predpokladáme, že je zapojený opioidový systém, ktorý sme si priblížili v predchádzajúcej časti. Na podporu tohto možno uviesť, že stres môže stimulovať aj opioidovú aj neopiodovú indukciu analgézie. Experimentálne dôkazy stresovo indukovanej analgézie sú založené na možnosti blokovat' ju naloxanom. Podanie samého naloxanu nevedie k vzniku bolesti, ale môže významne zvýšiť intenzitu proťahovanej bolesti (napr. stomatologickí pacienti). Stresová indukcia analgézie sa opisuje aj u ľudí (napr. spomienky vojakov, ktorí boli ranení v boji, ale aj športovcov, ktorí v zápale boja nezistili poranenie).

Obrázok 8. Prenos bolesti môže zablockovať vyplavenie endorfínov.



Obrázok 9. Elektrofyziologická analýza účinku opiátov na senzorické neuróny a neuróny zadných rohov. Primárne aferentné neuróny sa spájajú s postsynaptickým neurónom zadných rohov. Opiáty znižujú trvanie akčného potenciálu senzorického neurónu,

pravdepodobne znížením vstupu Ca^{2+} . Opiáty podobne pôsobia aj na zakončeníach sensorických neurónov. Hyperpolarizujú membránu neurónov zadných rohov aktiváciou prestupu K^+ . Stimulácia sensorického neurónu vedie k vzniku excitačného postsynaptického potenciálu v neurónoch zadných rohov - opiáty znižujú jeho amplitúdu.



Literatúra

Adams R., Victor M.: Principles of neurology. San Francisco, McGraw-Hill, 1981.

Bernadič M.: Patofyziológia nervového systému. In: Hulín I. (Ed.): Patofyziológia. 5. vydanie. Slovak Academic Press, Bratislava, 1998, 1140 s.

Bernadič M.: Bolest' - najčastejší symptóm v medicíne. S. 157-188. In: S. Ferenčík M., Štvrtinová V., **Bernadič M.**, Jakubovský J., Hulín I.: Zápal, horúčka, bolesť. Slovart GTG, Slovak Academic Press, Bratislava 1997, 215 s.

Bernadič M.: Niekoľko poznámok k percepcii bolesti. Psychiatria, 3, 1996, č. 3/4, s. 192--200.

Bernadič M., Kulichová M., Ondrejkočičová A.: Percepcia bolesti. EuroRehab, 10, 2000,

Bernadič M.: Psychogénna bolesť. Psychiatria, 7, 2000, č. 4, s. 195-200.

Bernadič M., Ondrejkočičová A.: Antagonisty NMDA-receptorov a ovplyvnenie centrálnej senzitivácie. Rheumatology, 15, 2001, č. 4, s. 170.

Bernadič M., Kulichová M.: Bolest'. Patofyziológia, diagnostika, liečba. 3. doplnené vydanie. Bratislava, SAP 1999, 102 s.

Bernadič M., Kulichová M.: Bolest' – najčastejší symptóm v medicíne. S. 152-175. In: **Đuriš I., Hulín I., Bernadič M.:** Princípy internej medicíny. 1. diel. Bratislava, SAP 2001, 2951 s.

Bernadič M., Kulichová M.: Problematika bolesti vo výučbe medikov a ošetrovateľov. Reumatológia, 16, 2002, č. 4, s. 199-200.

Bernadič M., Jr., Bernadič M., Kulichová M.: Bolest'. S. 55-80. In: Šiman J., Haruštiak S., Kothaj P., Pechan J., Vajó J.: Princípy chirurgie. Diel 1. Bratislava, SAP 2007, 923 s.

Bernadič M., Král' A., Ostatníková D., Cífra Š., Pogády J.: Neurofyziológia - súčasný stav a perspektívy ďalšieho vývoja. Psychiatria, 3, 1996, č. 3, s. 86--91.

Bernadič M., Ondrejkočičová A., Kulichová M.: Bolest' – stále aktuálnejší problém medicíny. Revue ošetrovateľstva, sociálnej práce a laboratórnych metódik, 12, 2006, č. 3, s. 166-167.

Brena S.F.: Nerve block and chronic pain states - an update. Post Grad. Med., 78, 1985, č. 4, s. 77--86.

Campbell J.N., Raja S.N., Cohen R.H., Manning D.C., Khan A.A., Mayer R.A.: Peripheral neural mechanisms of nociception. In: Wall P.D., Melzack R.E. (Eds.): Textbook of pain. 2nd ed., Edinburgh, Churchill Livingstone, 1989, s. 22--45.

Crea F., Maseri A.: Silent myocardial ischemia. S. 129--132. In: Lipton S., Tunks E., Zoppi M.: Advances in pain research and therapy. The pain clinic. Raven Press, Noe York 1990, vol. 13, 402 s.

Evans C.J., Keith D.E., Jr., Morrison H. a spol.: Cloning of a delta opioid reeptor by functional expression. Science, 258, 1992, s. 1952.

Foley K.M.: Pain and its management. S. 97-103. In: Wyngaarden J.B., Smith L.H., Bennett C.J. (Eds.): Cecil textbook of medicine. 19th ed. W.B.Saunders Comp., Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo 1992, 2400 s.

Henry J.L.: Role of circulating opioids in the modulation of pain. Ann. N.Y. Acad. Sci., 467, 1986, s. 169--181.

International Association for the Study of Pain: Classification of chronic pain, descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Pain, Suppl. 3, 1986, S1--S225.

Kulichová M., Bernadič, M.: Špecializácia z manažmentu bolesti. Praktická gynekológia, 9, 2002, č. 2.

Kulichová M., Bernadič M.: Neopioidné analgetiká v liečbe bolesti. Lekárske listy, 2003, č. 46, s. 4.

Kulichová M., Bernadič M.: Opioidné analgetiká v liečbe bolesti. Lekárske listy, 2004, č. 1, s. 19-20.

Kulichová M., Bernadič M., Ondrejčovičová A.: Nádorová bolesť. EuroRehab, 10, 2000, č. 3, s. 131-135..

La Mote R.H.: Can the sensitization of nociceptors account for hyperalgesia after skin injury? Human Neurobiol. 3, 1984, s. 47--52.

Lipton S.: Pain: An update. S. 1-11. In.: Lipton S., Tunks E., Zoppi M.: Advances in pain research and therapy. The pain clinic. Raven Press, Noe York 1990, vol. 13, 402 s.

Lipton S., Tunks E., Zoppi M.: Advances in pain research and therapy. The pain clinic. Raven Press, Noe York 1990, vol. 13, 402 s.

McCaffery M.: Understanding your patient's pain. Nursing, 80, 1980, s. 26--31.

Melzack R.E., Casey K.L.: Sensory, motivational, and central control determinants of pain: a new conceptual model. Citované podľa: Wall P.D., Melzack R.E.: Textbook of pain. 3rd ed. Churchill Livingstone, Edinburgh, Scotland 1994.

Melzack R.E., Katz J., Jeans M.E.: The role of compensation in chronic pain: analysis using a new method of scoring the McGill pain questionnaire. Pain, 23, 1985, s. 101.

Melzack R.E., Wall P.D.: Pain mechanisms: a new theory. Science, 150, 1965, s. 971-979.

- Ondrejkočová A., Bernadič M., Kulichová M.: Bolest' – záhada zákonitosti. EuroRehab, 10, 2000, č. 3, s. 136-139.
- Panerai A.E., Sacerdote P., Bianchi M., Ripamonti C., Manfredi L., Tiengo M., Mantegazza P.: Neuropharmacological approach to nociception. S. 41--44. In: Lipton S., Tunks E., Zoppi M.: Advances in pain research and therapy. The pain clinic. Raven Press, Noe York 1990, vol. 13, 402 s.
- Pert A., Yaksh T.L.: Sites of morphine-induced analgesia in the primate brain: relation to pain pathways. Brain Res., 80, 1974, s. 135.
- Sanders S.H.: Behavioral assessment and treatment of clinical pain: Appraisal of current status. Progress in Behavior Modification, 8, 1979, s. 249--285.
- Sheps D.S., Adams K.F., Hinderliter A., Price C., Bissette J., Orlanda G., Margolis B., Koch G.: Endorphins are related to pain perception in coronary artery disease. The Amer. J. of Cardiol., 59, 1987, s. 523--527.
- Smukler N.M.: Pain perception. Bull. Rheum. Dis., 35, 1985, č. 1, s. 1-8.
- Van Rijn T., Rabkin S.W.: Effect of naloxone, a specific opioid antagonist on exercise-induced angina pectoris. Circul., 64, 1981, č. 4, s. 149.
- Vecchiet L., Giamberardino M.A., Dragani L., Galletti R., Albe-Fessard D.: Referred muscular hyperalgesia from viscera: Clinical approach. S. 175--182. In: Lipton S., Tunks E., Zoppi M.: Advances in pain research and therapy. The pain clinic. Raven Press, Noe York 1990, vol. 13, 402 s.

8. PRÍČINY BOLESTI A ICH DIAGNOSTIKA

M. Bernadič, M. Kulichová, M. Bernadič, Jr.

Diagnostika príčiny bolesti je nevyhnutná pre racionálny liečebný postup. Podmienkou je získanie adekvátnej anamnézy pociťovanej bolesti v patofyziologických termínoch (nociceptívna, neuropatická) so zohľadnením intenzity bolesti a posúdením prítomnosti psychosociálnych faktorov, celkové fyzikálne vyšetrenie a vyšetrenie miesta bolesti (algické body). Treba si pritom uvedomiť, že bolesť je vždy subjektívna, neexistuje neuropsychologický ani chemický test, ktorým by ju bolo možné odmerať. Užitočnou pomôckou pri zisťovaní príčiny bolesti je opis bolesti s použitím charakteristiky PQRST (tab. 2.7.3). Na určenie intenzity bolesti sa používajú vizuálne analógové, verbálne a numerické stupnice (obr. 2.7.8), ich použitie sa ďalej rozširuje aj na hodnotenie úľavy bolesti vo vzťahu k ordinovanej liečbe.

8.1. KLINICKÁ CHARAKTERISTIKA BOLESTI

Bolesť má rýchly začiatok - fázickú zložku a rôzne dlho trvajúcu tonickú zložku. To je jeden z faktorov, podľa ktorých rozlišujeme bolesť akútnu a chronickú. Sú to však dve rozdielne jednotky, aj ich význam pacienta i lekára je rôzny (pozri tab. 2, 3). Dnes je všeobecne akceptované tvrdenie, že nekontrolovaná bolesť nepriaznivo ovplyvňuje nielen pacienta, ale aj jeho rodinu.

Akútna bolesť je prejavom akútneho ochorenia, poranenia, varuje pred hroziacim poškodením organizmu. Objektívne možno zaznamenať zvýšenú aktivitu autonómneho nervového systému - mydriázu, tachykardiu, tachypnoe, zvýšené potenie, presun krvi z orgánov do svalov, teda poplachovú reakciu "boj alebo útek" ako pri akútnom strese. Má pozitívny význam, charakteristický lineárny priebeh, zistiteľnú príčinu, ktorú možno odstrániť. Ak však silná akútna bolesť pretrváva dlho, stráca svoju užitočnú funkciu, vyvoláva metabolické a biochemické zmeny, ktoré sú pre pacienta škodlivé. Sú zdrojom komplikácií s následným zvýšením morbiditu, prolongáciou neschopnosti a často aj mortality. Pretrvávanie silnej bolesti dokonca aj pri takom fyziologickom procese, ako je pôrod, pôsobí škodlivo na matku aj na novorodenca.

Chronická bolesť môže začať ako akútna, pretrváva však dlho potom, ako poškodenie skončilo. Uplatňujú sa tu neurálne mechanizmy, ktoré sú oveľa komplexnejšie, ako pri akútnej bolesti. Viac vystupuje do popredia motivačno-afektívny rozmer bolesti. Priebeh je cyklický, často sa zhoršuje miesto toho, aby sa zlepšoval, koniec nemožno predvídať. Nastala už adaptácia autonómneho nervového systému a objektívne príznaky chýbajú. Keď zostane v takomto prípade bolesť nekontrolovaná, stáva sa "zmyslom" pacientovho života, narušuje mu spánok, chuť do jedla, náladu, zhoršujú sa vzťahy v zamestnaní, v rodine, až u 25 % (10-87 %) pacientov sa pridružuje organická depresia. Bez ohľadu na to, či je príčina známa alebo ide o bolesť bez

zrejmej organickej podstaty, chronická bolesť prestáva byť symptómom ochorenia a stáva sa samostatnou chorobou.

Nádorová bolesť sa najčastejšie považuje za dlhotrvajúcu alebo návratnú bolesť, pretože je spojená s kontinuálnym nociceptívnym stimulom a ovplyvňujú ju mnohé psychologické faktory. Používame pre ňu termín totálna bolesť, čím sa zohľadňujú jej mnohopočetné dimenzie: fyzická, psychologická, sociálna a duševná. Význam, rozsah utrpenia a vplyv na pacienta a jeho rodinu sú ešte neporovnateľne väčšie ako pri chronickej bolesti. Bolesť znižuje aktivitu kolujúcich killerových buniek, čo vedie k imunodepresii, rezistencii základného ochorenia na liečbu a k ďalšiemu rozvoju rakoviny. Tvrdenie, že bolesť môže zabíjať, je pravdivé. Pacienti s rakovinou, ktorí majú nekontrolovanú bolesť, zomierajú skôr.

Na základe patogenézy bolesti aj v klinike rozlišujeme niekoľko typov bolesti:

- * **Nociceptívnu bolesť** vyvoláva stimulácia nociceptorov. Podľa umiestnenia nociceptorov rozlišujeme bolesť povrchovú (koža a sliznice), hlbokú (somatická) - vychádzajúca z pohybového aparátu a viscerálnu.

- * **Somatická bolesť** je pokojovú, je pre ňu typické, že je dobre lokalizovaná, stála, často ju pacient opisuje ako hľadanie a pobolievanie.

- * **Viscerálna bolesť** je hlboká, tupá až páľčivá, je ťažko definovateľná a stretáme sa s jej rozličným opisom. Je ju ťažko lokalizovať, lebo je často difúzna, prekvapujúco vyžaruje a zasahuje časti tela aj veľmi vzdialené od postihnutého orgánu. Býva spojená s vegetatívnymi príznakmi - pocitom nevoľnosti, zvracaním, hnačkami. V akútnom štádiu vyvoláva silné autonómne reflexné fenomény (difúzne potenie a intenzívne poplachové reakcie ohrozenia). V chronickom štádiu, keď sa algogénny proces opakuje, pretrváva, či silnie, je možná lepšia lokalizácia bolesti. Transformácia viscerálnej bolesti do tzv. Headových zón sa vysvetľuje centrálnou konvergenciou viscerálnych a kožných aferentných impulzov.

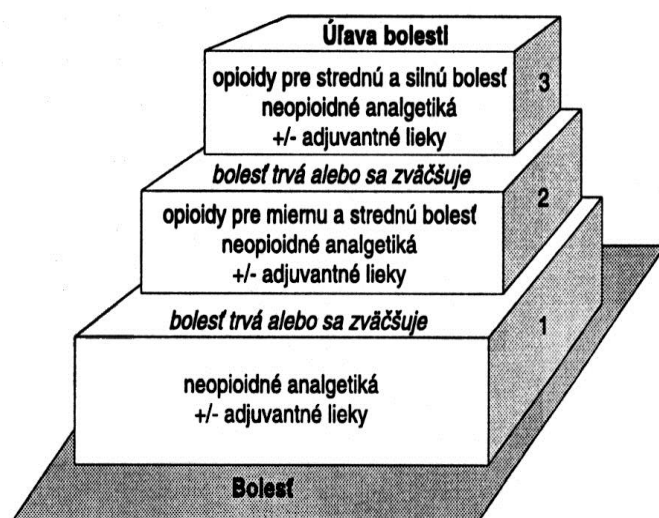
- * **Neurogénna bolesť** má pôvod v léziách periférneho alebo centrálného nervového systému. Bolesť môže byť záchvatovitá, ostrá, pichavá, veľmi silná, vystreľovacia - **neuralgická**, alebo trvalá, miernej až strednej intenzity, páľivá, nepríjemná - **deafferentačná**. Súčasne sú prítomné kvalitatívne a kvantitatívne senzorické zmeny.

Rozdelenie bolesti na základe neuropatofyziologických mechanizmov je rozhodujúce pre taktiku liečby. Kým pri nociceptívnej bolesti sú účinné primárne analgetiká, neuropatická bolesť je na ne viac menej rezistentná a dominantnú úlohu majú sekundárne analgetiká.

9. FARMAKOTERAPIA BOLESTI

Základom farmakoterapie bolesti je systematický farmakologický postup založený na troch skupinách liekov: neopioidné analgetiká, opioidné analgetiká a adjuvantné lieky - sekundárne analgetiká (obr. 10). Tento algoritmus sa citlivo používa podľa **intenzity** a druhu **bolesti** a je **známy ako trojstupňový analgetický rebrík** (pozri obr. 11), odporučený Svetovou zdravotníckou organizáciou (WHO, 1986).

Obrázok 10. Liečba bolesti. Analgetický rebrík - nová modifikácia.



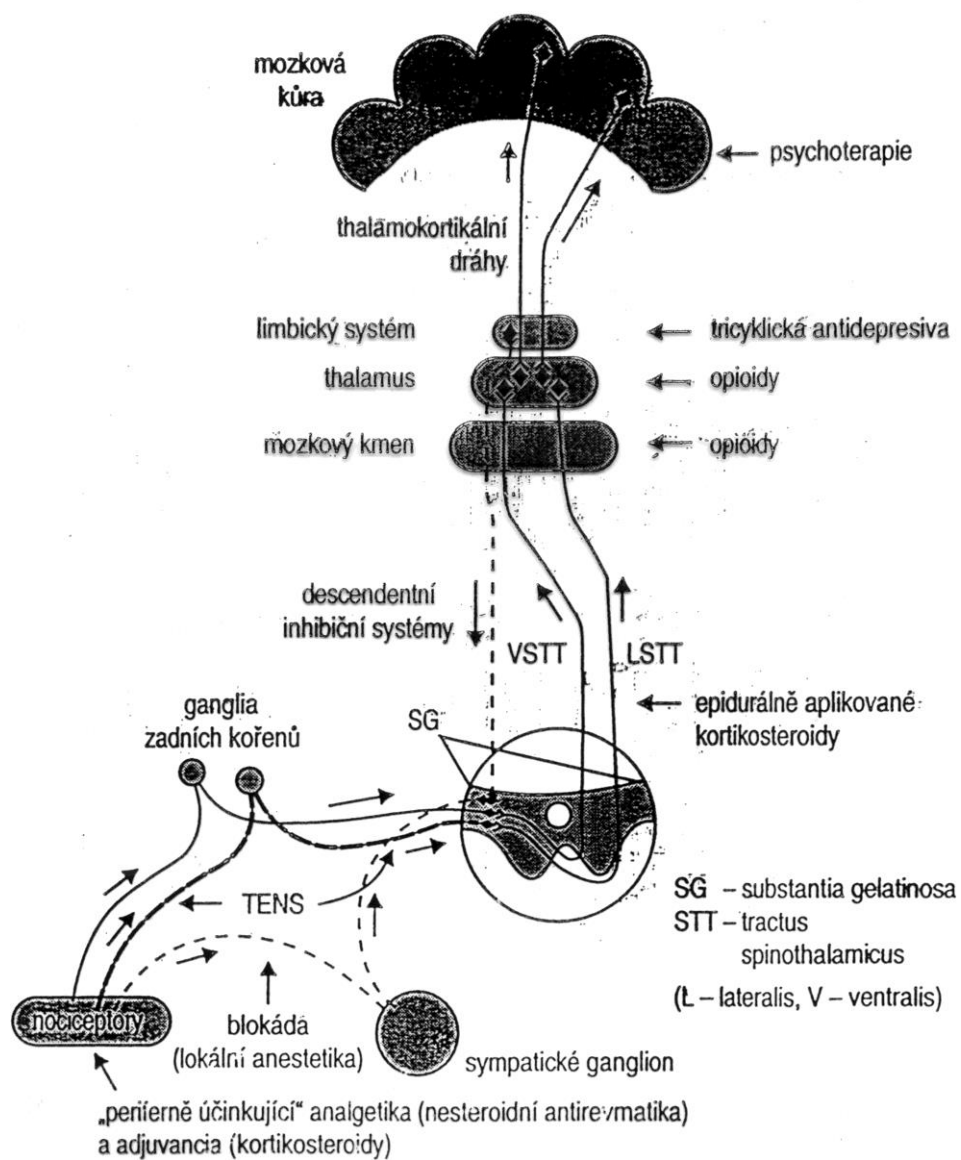
9.1. NEOPIOIDNÉ ANALGETIKÁ

Neopioidné analgetiká (I. stupeň) sú určené pre liečbu bolesti miernej až strednej intenzity každej etiológie. Sú zvlášť vhodné pre bolesť muskuloskeletálneho pôvodu a pri kostných metastázach sú liekom prvej voľby. Ide o chemicky rôznorodú skupinu primárnych analgetík:

* **Nesteroidné protizápalové lieky (NSAID)** znižujú hladinu zápalových mediátorov v mieste poškodenia tkaniva, tieto senzibilizujú nociceptory na noxiózne stimuly. Účinok je prostredníctvom inhibície enzýmu cyklooxygenázy, ktorá katalyzuje konverziu arachidonovej kyseliny na prostaglandíny a leukotriény. Využívajú sa predovšetkým pri kontrole zápalovej bolesti aj ako koanalgetiká.

Ich využitie limituje množstvo nežiadúcich účinkov: nefrotoxicita, hepatotoxicita, poruchy hemokoagulácie, gastropatie až gastroduodenálne ulcerácie, ale tiež bolesti hlavy, stavy zmätenosti, edémy a urtika. Nežiadúce účinky sú častejšie a závažnejšie pri chronickej aplikácii a pri dlhodobo pôsobiacich liekoch tejto skupiny, ako je napr. piroxikam (Arthremin, Hotemin, Felden), diflunisal (Dolobid, Unisal) a indometacín (Indometacín, Indren). So zohľadnením

rizika nežiadúcich účinkov sú pre liečbu chronickej bolesti výhodnejšie krátkodobo účinné formy.



Obrázok 11. Možnosti liečebného zásahu pri bolesti.

Ibuprofen (Brufen, Ibuprofen, Nurofen) je v súčasnosti liekom prvej voľby z NSAID, alternatívami sú: diklofenak (Veral, Voltaren, Diclofenac, Olfen, Revodina), flurbiprofen (Flugalín, Ansaid), naproxen (Naprosyn, Napsyn), ketoprofen (Ketonal, Profenid), meloxicam (Movalis) atď. Perspektívne je aj zaradenie nimesulidu (Aulin), je to selektívnejší inhibítor druhého izoenzýmu indukovanej cyklooxygenázy (COX2). Stimuluje aj apoptózu (programovaná smrť buniek) a uvažuje sa, že by mohol nájsť uplatnenie pri potláčaní vzniku, prípadne progresii kolorektálnych nádorov. Má menej nežiadúcich účinkov ako ostatné nesteroidné antiflogistiká.

Kyselina acetylosalicylová (Acylpyrín, Anopyrín) na rozdiel od ostatných látok tejto skupiny, vyvoláva ireverzibilnú inhibíciu cyklooxygenázovej dráhy, čo má za následok relatívne viac zvýraznené vedľajšie účinky na GIT a hemokoaguláciu. Neacetylované salicyláty ako je lysín salicylát (Dolorosan, Aspegic) majú menej vyznačené účinky na hemokoaguláciu.

Paracetamol, acetaminofen (Paralen, Paracetamol, Medipyrín) je zaradený do tejto skupiny, hoci jeho antiflogistický účinok je oveľa slabší, no má porovnateľný analgetický a antipyretický účinok. Jeho najväčšou výhodou je, že neovplyvňuje funkciu trombocytov, takže je bezpečný aj u pacientov s trombocytopéniou. Pri dávkovaní, používanom v liečbe chronickej bolesti 500--1000 mg každé 4-6 h nemá nežiadúce účinky na GIT, vyššie dávkovanie je limitované hepatotoxicitou. V súčasnosti je analgetikom prvej voľby z tejto skupiny, je relatívne lacný.

Metamizol (Novalgín) má výborný analgetický a antipyretický účinok, pri vyššom dávkovaní aj antiflogistický. Výhodou je hlavne jeho spazmolytický účinok, čo sa využíva aj pri kontrole neurogénnej bolesti. Limitáciou je ovplyvnenie krvitvorby a alergické reakcie.

Väčšina liekov tejto skupiny sa distribuuje v tabletkách, kapsulách, niektoré v tekutinovej forme, čapíkoch a géloch. Pri akútnej bolesti je možná aj parenterálna aplikácia: lysín salicylát (Dolorosan, Aspegic), diklofenak (Veral, Volteren), ketoprofen (Ketonal, Profenid), indometacín (Confortid), metamizol (Novalgín).

Neopioidné analgetiká dominantne pôsobia na periférii, môžu ovplyvniť aj CNS, neaktivujú opioidné receptory a analgetický účinok je rozdielny od opioidov. Nevyvolávajú toleranciu a závislosť a majú rozdielne spektrum toxicity. Výber najvhodnejšieho preparátu závisí na znášanlivosti pacienta, pri neznášanlivosti jedného preparátu môže byť vymenený za iný, kombinácia viacerých liekov z toho istého stupňa sa nedoporučuje.

Neopioidné analgetiká majú synergistický účinok s centrálnym účinkom opioidov, t.j. opioidy šetriaci účinok. Kombinácia s opioidmi je výhodná.

Ich použitie obmedzuje "ceiling efekt" (stropný efekt, nízky analgetický potenciál), kde zvýšením dávky nad určitú hladinu sa nezvýši analgetický účinok, len nežiadúce účinky. Na

základe klinických skúseností maximálne dávky predstavujú nanajvýš 1,5-2-násobok štandardných dávok (tab. 2.7.4). Preto pri perzistujúcej bolesti, aplikáciu neopioidných analgetík samých nepredlžujeme, ale radšej volíme kombináciu s analgetikami vyšších stupňov analgetického rebríka.

9.2. OPIOIDNÉ ANALGETIKÁ

Opioidy predstavujú najväčšiu skupinu primárnych analgetík používaných na kontrolu strednej, silnej až veľmi silnej bolesti - pre ich účinnosť, jednoduchú titráciu a výborný risk/benefit pomer. Analgézia je dôsledkom väzby so špecifickými opioidnými receptormi v CNS a na periférii. Aktivácia receptorov v periakveduktálnej šedej hmote, mieche a v spinálnej mieche robí analgéziu, aktivácia receptorov v ostatných úrovniach CNS a na periférii robí eufóriu, respiračnú depresiu, sedáciu, obštipáciu, nauzeu a retenciu moča.

Opioidy sa delia na skupiny:

1. Čisté agonisty (kodeín, dihydrokodeín, oxykodon, tilidín, tramadol, petidín, piritramid, morfin, fentanyl, metadon), nemajú stropný účinok analgetickej účinnosti, neantagonizujú účinky ostatných opioidov pri simultánom podávaní.
2. Parciálne agonisty (buprenorfín), majú relatívne nízku vnútornú aktivitu pri väzbe s opioidnými receptormi a v porovnaní s čistými agonistami majú stropný účinok analgézie.
3. Zmiešané agonisty/antagonisty (pentazocín, butorfanol, nalbufín), majú stropný efekt analgetickej účinnosti, v protiklade s čistými agonistami robia analgéziu na jednom receptore a zároveň ju neutralizujú na inom receptore. Súčasná aplikácia čistých agonistov a zmiešaných agonistov/antagonistov vyvoláva abstinčný syndróm a stupňuje bolesť.

9.2.1. OPIOIDNÉ ANALGETIKÁ PRE MIERNU A STREDNÚ BOLEST' - II. STUPEŇ

Z analgetík, ktoré radíme do tejto skupiny (tab. 2.7.6) sa na kontrolu chronickej bolesti v súčasnosti využíva: kodeín, dihydrokodeín, tramadol, menej tilidín (Valoron gtt., inj.) a buprenorfín (Temgesic subl.).

Kodeín a dihydrokodeín (DHC cont. 60, 90, 120 mg, retardovaná forma) sa využívajú hlavne pre výrazný antitusický účinok, ako aj skutočnosť, že sa čiastočne biotransformujú na morfin a pôsobia ako "slabý morfin". Pri zvyšovaní dávky nad normálnu terapeutickú hladinu (viac ako 200 mg na deň) dochádza k proporcionálne vyššiemu výskytu nežiadúcich účinkov (obštipácia).

Tramadol (Tramadol, Tramal, Mabron) radíme k syntetickým opioidným analgetikám. Pôsobí ako čistý agonista, na mechanizme jeho analgetického účinku sa podieľa aj inhibícia spätného vychytávania noradrenalínu a sérotonínu, čo rozširuje jeho indikáciu aj na neurogennú bolesť.

Nevyvoláva spazmus Oddiho zvierača a nemení sekréciu žlče. Má výbornú biologickú dostupnosť aj po perorálnej aplikácii. Analgetický účinok po perorálnej aplikácii nastupuje do 30 minút a pretrváva 3-6 hodín (polčas je 6 hodín, polčas jeho analgeticky aktívneho metabolitu je 9 hodín). Má širokú paletu dávkovacích foriem: tbl, kapsle, gtt., čapíky, injekcie, je k dispozícii aj v retardovanej forme (Tramal ret. 100 mg á 12 h).

Ostatné opioidy tejto skupiny, ako je petidín, piritramid (Dipidolor inj.), pentazocín, butorfanol (Beforal inj.), nalbufrín (Nubain inj.), ktoré sa hojne využívajú pri akútnej bolesti, sa pri kontrole chronickej bolesti neodporúčajú.

Petidín, meperidín (Dolsín inj.) má krátky účinok (2-3 h) a zlú biologickú dostupnosť po perorálnej aplikácii. Pri chronickej aplikácii, vo vyšších dávkach a u staších pacientov dochádza ku kumulácii jeho metabolitu normeperidínu, ktorý pôsobí toxicky na CNS, vyvoláva tremor, kŕče a agitáciu. Na liečbu chronickej nádorovej bolesti sa absolútne nehodí a jeho používanie sa v súčasnosti považuje za postup "non lege artis".

Pentazocín (Fortral) je silné analgetikum pri parenterálnej aplikácii, ale slabé pri aplikácii per os. Pre krátku dobu účinku, nespôľahlivosť orálnej aplikácie, rýchly nástup závislosti a výrazné psychomimetické účinky sa absolútne nehodí pre liečbu chronickej bolesti a jeho použitie je považované za postup "non lege artis".

9.2.2. OPIOIDNÉ ANALGETIKÁ PRE STREDNÚ A SILNÚ BOLEST' - III. STUPEŇ

Morfín (Morfín inj, Sevredol tbl á 10, 20 mg, magistraliter pripravený morphinum hydrochloricum vo forme vodného roztoku a supp, pomaly sa uvoľňujúce tabletky: Slovalgín 30 mg, MST cont. 10, 30, 60, 100 mg), je opioidom voľby pre strednú a silnú nádorovú bolesť. Zároveň je referenčným štandardom pre porovnávanie silných opioidov. Hoci sú niektoré opioidy potentnejšie, v ekvianalgetických dávkach nie je žiadne účinnejšie než morfín.

Dávku titrujeme, kým sa nedosiahne úľava bolesti a neexistuje maximálna dávka. 90 % pacientov s bolesťou senzitívnou na morfín nikdy nepotrebuje vyššiu dennú dávku ako 200-300 mg, ale individuálne môžu byť potrebné aj dávky 1000-násobne vyššie. Využitelnosť v organizme sa pri orálnej aplikácii líši od 35-75 %, pri chronickej aplikácii je oral/parenterálny pomer 2:1 až 3:1. Plazmatický polčas plne koreluje s analgetickým účinkom, nedochádza ku kumulácii, čo robí jeho užívanie bezpečným aj vo vysokých dávkach. Účinok je 4-5 hodín, o niečo dlhší po orálnej než po parenterálnej aplikácii.

EAPC (Európska asociácia paliatívnej starostlivosti) publikovala (1996) hlavné princípy použitia morfinu pri nádorovej bolesti.

9.2.3. INTERAKCIE OPIOIDOV

1. Morfín možno bezpečne predpisovať s ostatnými liekmi, s výnimkou inhibítorov MAO, kde sa môže vyvinúť hypertenzná kríza alebo mentálna excitácia.
2. Nelogická je kombinácia so slabými a silnými morfinovými agonistami. Bromptonská mixtúra a etylmorfínové tabletky, ktoré sa u nás ešte stále používajú v nemocniciach i ambulanciách praktických lekárov, sú v súčasnosti považované za obsolentné. Obsahujú fixné dávky fenotiazínu, kokaínu, alkoholu či dokonca kodeínu. Pri zvyšovaní dávky potom fenotiazín vyvoláva nadmernú sedáciu, kokaín hlavne u starších vyvoláva halucinácie. Kodeín je v kombinácii s morfinom úplne neopodstatnený a len zvyšuje obstipáciu. Alkohol niektorí pacienti vôbec netolerujú a u pacientov s malignómami ústnej dutiny má dokonca škodlivé lokálne účinky.

9.2.4. NEŽIADÚCE ÚČINKY OPIOIDOV

Pri liečbe opioidmi je potrebné venovať pozornosť nežiadúcim účinkom: obstipácia a sedácia sú najbežnejšie, ďalšie sú nauzea a vomitus, útlm dýchania, xerostómia, retencia moča, pruritus, zmena kognitívnych funkcií, dysfória, eufória, fyzická závislosť a tolerancia. Výskyt nežiadúcich účinkov je veľmi variabilný, preto je potrebné ich starostlivé monitorovanie a profylaktická liečba.

Útlm dýchania. Pri liečbe chronickej nádorovej bolesti nie je žiadne signifikantné riziko respiračnej depresie. Bolesť je fyziologickým antagonistom respiračne depresívneho účinku opioidov. Útlm dýchania nenastáva, keď pacient dostáva správne dávky morfinu na kontrolu bolesti. Tak dlho, ako existuje bolesť, môže byť dávka morfinu bezpečne titrovaná nahor bez obáv z depresie dýchania.

Tolerancia na opioidy a fyzická závislosť je očakávaným farmakologickým účinkom chronickej aplikácie opioidov a nesmie byť zamieňaná s psychologickou závislosťou (addikcia).

Tolerancia na opioidy je definovaná ako potreba zvyšovať dávku na dosiahnutie predchádzajúceho analgetického účinku. Nepredstavuje žiaden problém, preklenieme ju jednoducho zvýšením dávky. Tolerancii môžeme do určitej miery predchádzať:

- 1/ využívaním kombinácie opioidov a neopioidných analgetík,
- 2/ vhodným striedaním silných opioidov, keďže skrížená tolerancia medzi nimi nie je kompletná,
- 3/ uprednostňovaním orálnej aplikácie pred parenterálnymi cestami, pretože tolerancia, ako funkcia dávky a frekvencie podávania, vzniká rýchlejšie pri intravenózných infúziách.

Pri náhlom znížení analgetického účinku opioidov u pacientov s nádorovou bolesťou, ide skôr o progresiu základného ochorenia a tým aj zväčšovanie bolesti. Tolerancia je selektívna na rôzne účinky opioidov: rýchla (1-2 dni) na eufóriu, pomalá (5-7 dní) na ospalosť, žiadna na obstipáciu.

Fyzická závislosť sa prejaví abstinenčným syndrómom pri náhlom vysadení opioidov u pacienta, ktorý bral dlhodobo vysoké dávky. Abstinenčný syndróm môže byť niekedy považovaný za virózu, chrípku "flu-like" syndróm (kašeľ, slzenie, kolika, diarhoe). Abstinenčný syndróm je funkciou polčasu opioidov, u morfinu a opioidov s krátkym polčasom sa vyvinie za 6-12 hodín, s vrcholom za 24-72 hodín. Nenastáva, ak dávky znižujeme postupne počas 3-5 dní, u veľmi malého počtu pacientov (menej ako 1 %) sú na vysadenie morfinu potrebné 2-3 týždne. U opioidov s dlhým polčasom (transdermálny fentanyl) sa oddiali o 24 h.

Addikcia (psychologická závislosť) sa týka nálady - špecificky liekom vyvolanej, ktorá spája užitie lieku s pocitom dobra a túžby. To nie je obraz pacientov s rakovinou, ktorí užívajú opioidy kvôli úľave bolesti. Okrem toho, použitie opioidov z medicínskej indikácie je len veľmi zriedka spojené s vývojom addikcie.

9.3. ADJUVANTNÉ LIEKY

Tvoria početnú skupinu liekov, ktoré zvyšujú účinnosť primárnych analgetík, liečia sprevádzajúce symptómy, ktoré zvyšujú bolesť, prejavujú svoju vlastnú nezávislú analgetickú aktivitu u špecifických typov bolesti, ale tiež znižujú nežiadúce účinky analgetík. Používajú sa na každom stupni analgetického rebríka.

Kortikosteroidy sú účinné v liečbe zápalovej bolesti (napr. kostná bolesť), neuropatickej bolesti, ako aj pri bolestiach hlavy v dôsledku intrakraniálnej hypertenzie. Znižujú edém mozgu a spinálnej miechy, znižujú bolesť spôsobenú perineurálnym edémom a útlakom periférnych nervov. Znižujú nauzeu, zvyšujú chuť do jedla a zlepšujú náladu. Sú prospešné hlavne u kachektických pacientov s rakovinou v terminálnom štádiu, zvyšujú kvalitu ich života a celkový pocit zdravia. Dexametazon (6-24 mg/die) je liekom voľby, pre svoj relatívne minimálny minerálokortikoidný účinok.

Kalcitonin (Miacalcic) a **bifosfonáty** (klodronát - Bonefos, Lodronat, pamidronát - Aredia) majú analgetický účinok u kostných metastáz primárne či sekundárne hormonálne nezávislých, pri osteoporotickej bolesti z metabolických či iných dôvodov. Kalcitonín je účinný aj v prevencii vzniku Komplexného regionálneho bolestivého syndrómu typ I a II, v minulosti známych ako reflex sympatikovej algodystrofie a kauzalgia.

Spazmolytiká odstraňujú bolesť pri kolikovitých viscerálnych bolestiach, biliárnych a obličkových kolikách. Patrí sem drotaverín (No-Spa), butylskopolamín (Buscopan) a zložené spazmoanalgetiká (Algifen, Spasmoveralgín Neo atď.)

Antikonvulzíva sa využívajú na kontrolu ostrej, vystreľujúcej neuralgickej bolesti. Výhodná je ich kombinácia s tricyklickými antidepresívami a neuroleptikami. Karbamazepín (Biston, Tegretol, Timonil) je liekom prvej voľby pri trigeminálnej neuralgii. Dávka sa postupne zvyšuje až na 200-400 mg 3-krát denne.

Myorelaxanciá Z centrálnych myorelaxancií sa u muskulo-skeletálnych bolestí využíva mefenoxalón (Dorsiflex), tetrazepam (Myolastan), tizanidín (Sirdalud). Baklofén (Baclofen) primárne určený na liečbu spasticity, je výhodnou alternatívou aj pri liečbe trigeminálnej neuralgie.

Antidepresíva majú vlastný analgetický účinok, ktorý nastupuje do 5 dní (kým antidepresívny do 3 týždňov), dávky sú polovičné oproti dávkam používaným v psychiatrii. Účinkujú niekoľkými spôsobmi:

1. Inhibujú presynapticky znovu vstrebávanie sérotonínu a noradrenalínu a tým postsynapticky blokujú muskarínové, cholinergické, H₁-histamínergické a 1-adrenergické receptory. Tým aktivujú descendentnú inhibičnú bulbo-spinálnu dráhu bolesti.
2. Interakciou s opioidnými receptormi, zvyšujú účinok opioidov, t.j. opioidy šetriaci účinok.
3. Ich chinidín-podobný účinok - stabilizácia membrán, vyvoláva antinocicepciu aj inhibíciou uvoľnenia prostaglandínov v periférii.

Účinok tricyklických antidepresív je teda najkomplexnejší a najsilnejší, v súčasnosti predstavujú liečbu bolesti prvej voľby u kontinuálnej dysestetickej (pálivej) bolesti, ale majú význam aj u vystreľujúcej neuropatickej bolesti. Nie bezvýznamný je ich účinok na náladu. Sú účinné u diabetickej neuropatie postherpetickej neuralgie. Úvodná dávka tricyklických antidepresív je 12,5-25 mg, so zvýšením na maximálnych 100 mg denne. Najvhodnejšia aplikácia je pred spaním, nakoľko sa využije aj ich účinok na zlepšenie spánku. Pri intolerancii ich rozsiahlych nežiadúcich účinkov sú alternatívou selektívne inhibítory znovuvstrebávania noradrenalínu (nortriptylín) alebo serotonínu (SSRI). Tieto majú menšie nežiadúce účinky, aj ich vlastný analgetický účinok je menší. Ich antidepresívny účinok sa využíva hlavne v liečbe chronickej a onkologickej bolesti (tab. 10).

Neuroleptiká majú additívny analgetický účinok, významný je ich účinok antiemetický a antipsychotický. Potencujú účinok antidepresív a výnimočne je, že bolesť stráca afektívny náboj. Najzávažnejšie nežiadúce účinky sú malígnu neurolytický syndróm a extrapyramídové prejavy.

Používajú sa levomepromazín (Tisercín), tioridazín (Thioridazín), prochlorperazín (Prochlorperazín), perfenazín (Perphenazín), haloperidol (Haloperidol), dehydrobenzperidol (Droperidol), tiaprid (Tiapridal). Chlórpromazín (Plegomazín) je liekom voľby pri bolestivých tenezmoch rekta.

Anxiolytiká (benzodiazepíny a centrálne myorelaxanciá) modulujú bolesti spojené s aktiváciou sympatikového nervového systému a anxiitou. Ich hlavnou indikáciou je akútna bolesť. Pri dlhodobom užívaní vzniká závislosť a pri náhlom vysadení abstinenčný syndróm, epiparoxyzmy a poruchy pamäti. V liečbe bolesti sa používa: alprazolam (Neurol, Xanax), bromazepam (Lexaurín), diazepam (Diazepam, Apaurin, Seduxen, Stesolid), nitrazepam (Nitrazepam), medazepam (Rudotel, Ansilan), chlórdiazepoxid (Radepur, Defobin). Z nebenzodiazepínových anxiolytík má významné postavenie hydroxyzín a buspiron, u ktorých nie je závislosť.

Hypnotiká (flurnitrazepam - Rohypnol, midazolam - Dormicum, zoldipen - Stilnox a zopiclon - Imovane) sa neodporúčajú podávať samotné, lebo u silnej bolesti zlyhávajú. Vhodná je kombinácia s analgetikami a psychofarmakami.

Psychostimulanciá (fenmetrazín, amfetamín, mesokarb) majú aditívny analgetický účinok a centrálne stimulujúci účinok pri sedatívnom účinku opioidov. Používajú sa zriedkavo, ich indikácia stúpa s výskytom narkolepsie.

Lokálne anestetiká systematicky alebo orálne aplikované potláčajú miesta ektopického nervovového pacemakera a to v oveľa nižších dávkach, než sa používajú v kardiológii. Podkladom je blokáda sodíkového kanála. Mexiletine (Katen) v dávke 100-200 mg sa používa pri liečbe diabetickej neuropatie, či postchemoterapeutickej polyneuropatie.

Sympatikolytiká Clonidín je alfa-2-adrenergický agonista s analgetickými vlastnosťami. Je účinný pri diabetickej neuropatii, aplikácia je transdermálna (nie je u nás k dispozícii), epidurálna alebo orálna. Limitujúcimi nežiadúcimi účinkami sú sedácia, hypotenzia a xerostómia. Hypotenzia a bradykardia je významná hlavne po epidurálnej aplikácii. Phenoxylbenzamin je účinný u kauzalgie.

Topické látky Capsaicín v krémovej substancii sa používa v liečbe neuropatickej bolesti. Jeho účinok spočíva vo vytesnení peptidov, hlavne substancie P z primárnych aferentných neurónov. Niektorí pacienti s postherpetickou neuralgiou majú prospech z aplikácie eutektickej zmesi lokálnych anestetík (EMLA krém) a 5 % lidokainového gelu.

NMDA antagonisty Ketamín, známe celkové intravenózne anestetikum a dextromethorphan - antitusikum, sú najznámejšie blokátory NMDA-receptorov, ktoré našli v súčasnej dobe svoje uplatnenie aj v liečbe neuropatickej bolesti. Poskytujú úľavu napr. pri postherpetickej neuralgii. Limitujúcim faktorom, hlavne u ketamínu, sú jeho psychomimetické vedľajšie účinky.

10. NÁDOROVÁ BOLEŠŤ A MOŽNOSTI JEJ TÍŠENIA

Bernadič M., Bernadič M., Jr., Kulichová, M.

V 80. rokoch mnohí odborníci upozorňovali, že pacienti s rakovinou majú nedostatočne kontrolovanú bolesť (WHO, Expert Committee Report 1990). Aj preto sa problémom nádorovej bolesti začala zaoberať Medzinárodná spoločnosť pre štúdium bolesti (IASP) a Svetová zdravotnícka organizácia (SZO). Už v roku 1984 SZO definovala potrebu kontroly nádorovej bolesti ako svetový problém a v roku 1986 publikovala Program kontroly nádorovej bolesti - Cancer Pain Relief Programme. Podľa SZO „paliatívna starostlivosť, vrátane symptomatickej úľavy bolesti, sa v rokoch, ktoré prídu, stane najdôležitejšou pre všetky krajiny. Nič totiž nedokáže tak okamžite zlepšiť kvalitu života a odstrániť utrpenie, nielen u pacientov s rakovinou, ale tiež u ich rodín, ako uplatnenie vedomostí, ktoré boli získané na poli paliatívnej starostlivosti“. V tomto ohľade, SZO označuje paliatívnu starostlivosť a špeciálne liečbu bolesti za najvyššiu prioritu, rovnako dôležitú ako je prevencia, diagnostika a liečba rakoviny (Management of Cancer Pain, 1994, Cancer Pain Relief, 1996). Cieľom článku je ponúknuť prehľad súčasných trendov v diagnostike, hodnotení a liečbe pacientov s nádorovou bolesťou.

10.1. VYŠETRENIE PACIENTA S NÁDOROVOU BOLEŠŤOU

Dnes je zrejmé, že nevyhnutným predpokladom pre dosiahnutie kontroly nádorovej bolesti je starostlivé vyšetrenie pacienta, ktoré musí zohľadniť: multidimenziálne hodnotenie bolesti, klinickú a psychosociálnu charakteristiku pacienta a početné špecifické prognostické faktory, ktoré môžu mať rozhodujúci vplyv na výsledok liečby. Rovnako nevyhnutné je posudzovať bolesť v kontexte ostatných symptómov, ktoré sa u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením hojne vyskytujú.

10.2. PRÍČINA BOLESTI

65-85 % pacientov s pokročilým nádorovým ochorením má bolesť priamo vyvolanú nádorom a jeho metastázami. 15-25 % bolesti je následkom operácie, chemoterapie či rádioterapie. 3-10 % bolesti je bez vzťahu k rakovine a jej liečbe. 80 % pacientov má viac ako jednu bolesť, 34 % pacientov má viac ako štyri druhy bolesti rozličnej lokalizácie. Primárne tumory prsníka a prostaty, ktoré bežne metastazujú do kostí, majú až 60-80 % incidenciu bolesti. Kým pri solídnych tumoroch má bolesť menej ako 15 % pacientov, v terminálnom štádiu pri diseminácii tumoru uvádza bolesť vyžadujúcu liečbu viac ako 80 % pacientov.

10.3. LIEČBA NÁDOROVEJ BOLESTI

Základom farmakologickej liečby je známy vzostupný 3-stupňový analgetický rebrík, ktorým dokážeme kontrolovať bolesť u 80-90 % pacientov. Zohľadňuje päť základných princípov aplikácie analgetík u nádorovej bolesti.

10.3.1. NEOPIOIDNÉ ANALGETIKÁ

- a) Sú určené pre bolesť miernej až strednej intenzity každej etiológie. Pri kostných metastázach sú liekom prvej voľby. Majú synergický účinok s centrálnym účinkom opioidov, t.j. opioidy šetriaci účinok, preto je ich vzájomná kombinácia výhodná.
- b) Paracetamol je analgetikom prvej voľby z tejto skupiny. Výhodou je, že neovplyvňuje syntézu prostaglandínov teda ani funkciu trombocytov, nemá významné renálne ani gastrointestinálne toxické účinky. Nesteroidné protizápalové lieky sa využívajú predovšetkým pri kontrole zápalovej bolesti, aj ako koanalgetiká. K ich periférnemu analgetickému účinku sa v poslednom čase pridružil aj centrálny analgetický účinok na úrovni spinálnej a supraspinálnej. Limitujúcim faktorom je nízky analgetický potenciál a významné nežiaduce účinky, hlavne nefrotoxicita, hepatotoxicita, poruchy hemokoagulácie, gastropatie. Nežiaduce účinky sú častejšie a závažnejšie pri chronickej aplikácii a u dlhodobopôsobiacich liekov tejto skupiny. Pre liečbu chronickej bolesti sú preto výhodnejšie krátkodobo účinné formy alebo novšie selektívne blokátory COX₂.

10.3.2. OPIOIDNÉ ANALGETIKÁ

Dlhodobá liečba opioidmi je prostriedkom voľby pre liečbu strednej a silnej nádorovej bolesti. Opioidy simulujú účinok endogénnych opioidov – endorfínov prostredníctvom väzby s početnými subtypmi opioidných receptrov (μ , κ , δ) na úrovni spinálnej, supraspinálnej a v periférnych tkanivách. V klinickej praxi majú najväčší význam opioidy, ktoré sa selektívne viažu na μ -receptor t.j. čistí agonisti. Zmiešaní agonisti/antagonisti pôsobia ako slabí agonisti na μ -receptore a agonisti na κ -receptore. Táto skupina analgetík nie je v liečbe chronickej nádorovej bolesti preferovaná hlavne pre ich nežiaduce psychomimetické účinky. Parciálni agonisti sú selektívnymi agonistami na μ -receptore, ale ich aktivita je limitovaná. Obe posledne menované skupiny majú „stropný účinok“ t.j. dávkou ohraničený analgetický potenciál, preto je ich využitie v liečbe chronickej nádorovej bolesti limitované.

Pri liečbe opioidmi je nevyhnutné venovať pozornosť ich nežiaducim účinkom. Medzi známe a pomerne bežné nežiadúce účinky radíme sedáciu, nauzeu, obstipáciu, respiračnú depresiu, pruritus, anafylaxiu, potenie, retenciu moča. Zriedkavo, ale o to urgentnejšie je potrebné riešiť závažné nežiadúce účinky ako sú: pľúcny edém a centrálné neurotoxické účinky, známe tiež pod názvom syndróm opioidmi indukovanej neurotoxicity (Bruera, Neumann, 1999a); prejavuje sa ako kognitívne zlyhanie, organické halucinácie, myoklonus až grand mal kŕče, hyperalgie a/alebo allodynia, ťažká sedácia až kóma. Výskyt je veľmi variabilný a preto starostlivé monitorovanie a profylaktická liečba sú potrebné.

Pri liečbe opioidmi musíme tiež zohľadniť: Toleranciu opioidov, ktorá je definovaná ako potreba zvyšovať dávku na dosiahnutie predchádzajúceho analgetického účinku. Nepredstavuje žiaden problém, preklenieme ju jednoducho zvýšením dávky. Fyzická závislosť sa prejaví pri náhlom vysadení opioidov ako abstinenčný syndróm. Addikcia (= psychologická závislosť) sa týka nálady - špecificky liekom vyvolanej, ktorá spája užitie lieku s pocitom dobra a túžby.

Výber opioidov je podľa vzostupného analgetického rebríka pri dodržiavní zásad liečby nádorovej bolesti. Napriek tomu, že perorálna aplikačná cesta opioidov je preferovaná, až 80 % pacientov potrebuje v priebehu liečby alternatívne aplikačné cesty: subkutánnu, rektálnu, sublinguálnu, inhalačnú, transdermálnu či spinálnu. Dôvody pre alternatívnu aplikačnú cestu sú tiež početné. Opioidy sa najčastejšie využívajú pri liečbe chronickej nádorovej bolesti. Treba povedať, že morfín zostáva opioidom voľby pre strednú a silnú nádorovú bolesť, napriek tomu nemusí byť najoptimálnejší pre každého pacienta a pre každú bolesť. Existuje tu veľký stupeň variability a spokojnosť s tým-ktorým opioidom je nepredvídateľná. Variabilita je multifaktoriálna. Závisí jednak na bolestivom syndróme: neuropatická bolesť je veľmi rezistentná na liečbu silnými opioidmi a posúva krivku účinnosti doprava, rovnako nezvládnuteľná je bolesť incidentálna, ktorá sa môže opakovať aj 100-krát denne a prináša so sebou vysoké riziko predávkovania. Problém predstavuje aj sám pacient, kde akcentovaná psychická tenzia môže viesť k rýchlej eskalácii dávky, limitujúcim faktorom býva aj pokročilý vek, často sa musí prihliadať k predsudkom pacienta.

Všetky tieto faktory je potrebné zohľadniť v klinickej praxi a zvoliť najvhodnejší opioid, čo je vyjadrené termínom - rotácia opioidov. Treba si uvedomiť, že z tohto hľadiska ani nemožno hovoriť o slabých alebo silných opioidoch. Účinnosť opioidu (alebo maximálna účinnosť) je vlastne len farmakologický termín. Potentnosť opioidu je dôležitá pri prepočte ekvivalentných dávok. Najdôležitejšou je citlivosť – klinická alternatíva účinnosti, tj. schopnosť opioidu dosiahnuť adekvátnu úľavu bolesti, ktorá je definovaná ako uspokojúca rovnováha medzi dosiahnutou analgéziou pri tolerancii vedľajších účinkov (Portenoy, 1999).

10.3.2.1. PRINCÍPY POUŽITIA MORFÍNU PRI NÁDOROVEJ BOLESTI

1. Preferuje sa perorálna aplikačná cesta morfinu. Ideálne je mať k dispozícii obe formy: rýchlo sa uvoľňujúcu (na titráciu dávky) a riadene uvoľňovanú (na udržiavaciu liečbu).
2. Najjednoduchším postupom pri titrácii dávky je používať dávky rýchlo sa uvoľňujúceho morfinu (Sevredol 10, 20 mg alebo magistraliter pripraveného vodného roztoku morfinu) v 4-hodinovom dávkovacom režime. Pri objavení sa náhlejšej tzv. "prelomovej" bolesti použiť ako prídavné tie isté dávky (napr. aj každú hodinu). Celkovú dennú dávku je potrebné denne vyhodnocovať so zohľadnením počtu prídavných dávok.
3. Ak sa bolesť objavuje konštantne pred aplikáciou nasledujúcej pravidelnej dávky, je potrebné pravidelnú dávku zvýšiť o 50 %. Vo všeobecnosti nie je potrebné aplikovať rýchlo sa uvoľňujúci morfin častejšie ako každé 4 hodiny.
4. U pacientov s akoukoľvek redukciou funkcie obličiek (vek nad 60 rokov a pri kreatiníne nad 200 mol/l) dochádza ku kumulácii M6G (morfin 6-glucoronid je analgetický metabolit), čím sa zvyšuje útlm dýchacieho centra, preto redukuje dávky morfinu na polovicu, eventuálne predĺžujeme dávkovací interval na 6-8 h.
5. Príklad predpisu magistraliter pripraveného vodného roztoku morfinu:
Rp/ Morphini chlorati 0,1-1,0 g (miligramata centum - mille)
Aquae destillatae ad 100 ml
M.f.sol.
S: 1 ml je 1-10 mg
6. Keď dosiahneme kontrolu bolesti, môžeme prejsť na ekvivalentné dávky riadene sa uvoľňujúceho morfinu (1:1), kde je dávkovací interval 12 h. Dávku vypočítame jednoduchým prepočtom: 4-hodinová dávka morfinu v mg x 3 = 12-hodinová dávka pomaly sa uvoľňujúceho morfinu.
7. Niekedy môže byť potrebná alebo preferovaná aplikácia pomaly sa uvoľňujúceho morfinu každých 8 h.
8. Ak pacienti nemôžu užívať lieky orálne, preferovanou alternatívnou aplikačnou cestou je rektálna a subkutánna.
9. Biodostupnosť a trvanie účinku morfinu po orálnej a rektálnej aplikácii je rovnaká (relatívny pomer 1:1).
10. Tabletky riadene sa uvoľňujúceho morfinu sa nesmú lámať, ani aplikovať rektálne alebo vaginálne.

11. Subkutánne možno morfin aplikovať ako bolus každé 4 h alebo kontinuálne - oral/subkutánny pomer je 2:1.
12. Neexistuje indikácia pre aplikáciu morfinu intramuskulárne, subkutánna aplikácia je jednoduchšia a menej bolestivá.
13. Subkutánna aplikácia môže byť problematická u pacientov s anasarkou, pri objavení sa erytému a sterilných abscesov v súvislosti s aplikáciou, pri poruchách koagulácie a zníženej periférnej cirkulácii. U týchto pacientov je výhodnejšia intravenózna aplikácia.
14. Oral/intravenózný pomer morfinu je 3:1. Intravenózna aplikácia je účinná, nevýhodou je rýchlejší nástup tolerance (pri kontinuálnom aj pri bolusovom dávkovaní), preto je pre pacientov s chronickou bolesťou menej vhodná.
15. Vyššie uvedeným postupom možno dosiahnuť kontrolu nádorovej bolesti u 80 % pacientov. U zostávajúcich 20 % sa odporúčajú iné, hlavne anestetické postupy liečby bolesti, vrátane spinálnej (epidurálnej) aplikácie opioidov samotných alebo v kombinácii s lokálnymi anestetikami a ďalšími liekmi.
16. Epidurálna a spinálna aplikácia morfinu nepredstavuje kvalitatívne odlišnú analgéziu, nie je to analgéria určená pre najsilnejšiu bolesť, ako sa všeobecne myslí. Má špecifické indikácie, je určená pre tie typy morfin-senzitívnej bolesti, kde pacienti netolerujú vedľajšie účinky inou cestou aplikovaných opioidov. Aj tu sa vyvíja tolerancia, na rozdiel od iných aplikačných ciest, pri tejto aplikácii má morfin stropný efekt. Pri potrebe zvyšovania epidurálnej dávky morfinu nad 40 mg/24 h, vzniká hyperalgéria a analgetický účinok už zvyšovaním dávky nenarastá.
17. Pri výbere aplikačnej cesty platí zásada, že preferovaná je posledná najmenej agresívna cesta.
18. Aplikácia morfinu bukálne, sublinguálne alebo nebulizáciou v súčasnosti nemá klinickú výhodu pred konvenčnými cestami.
19. Sublinguálna alebo transdermálna aplikácia iných opioidov môže byť alternatívou subkutánnej aplikácie.

Fentanyl (Fentanyl inj, Durogesic náplaste 25, 50, 75, 100 g). V parenterálnej forme sa využíva na liečbu akútnej bolesti, pri i.v. aplikácii je 75-100 x potentnejší než morfin.

Transdermálny fentanyl je pri chronickej nádorovej bolesti alternatívou morfinu, je určený pre pacientov, ktorí nemôžu prijímať p.o. ako alternatíva s.c. aplikácie. Terapeutická hladina v krvi sa pri transdermálnej aplikácii dosiahne za 8-12 h, po odstránení náplaste terapeutická hladina poklesne na 50 % za 17±2,3 h, na akútnu titráciu je nevhodný a preto nie je indikovaný u akútnej a pooperačnej bolesti. Indikáciou je chronická nádorová bolesť, po vytitrovaní potrebnej dávky morfinom.

Za jeho výhody považujeme výbornú compliance (u pacientov, ktorí zabúdajú brať orálnu medicínu), je alternatívou pri neznášanlivosti morfinu, transdermálna aplikácia je menej agresívna ako subkutánna. Určitou nevýhodou je oddialenie nástupu a úplnosti účinku, obtiažnosť titrácie dávky (ohraničené veľkosťou náplaste, až 72-hodinový interval zmeny dávky, veľmi široké rozpätie konverznej schémy, potreba extra dávok morfinu, zvýšená absorpcia pri dermatitíde, zvýšenej teplote a lokálnom teple) a vysoká cena.

Dávkovanie je podľa konverznej schémy uvádzanej firmou, nedoporučuje sa prekročenie dávky 300 g na 72 h.

10.3.3. ADJUVANTNÉ LIEKY

Tvorí početnú skupinu liekov, ktoré zvyšujú účinnosť primárnych analgetík, liečia sprevádzajúce symptómy, ktoré zvyšujú bolesť, prejavujú svoju vlastnú nezávislú analgetickú aktivitu u špecifických typov bolesti, ale tiež znižujú nežiaduce účinky analgetík. Používajú sa na každom stupni tzv. analgetického rebríka. Túto skupinu sme podrobnejšie opísali v predchádzajúcej časti.

10.3.4. KOMPLEXNÁ LIEČBA

- Liečba nádorovej bolesti neznamena len farmakoterapeutické postupy, musí byť komplexná. Jej súčasťou sú aj nefarmakologické postupy: fyzikálna liečba - cvičenie a rehabilitačné postupy (masáže, aplikácia tepla, chladu, elektro a vodo liečba) sa využívajú cielene s ohľadom na stav pacienta a ochrany pred možným poškodením. Zmena životného štýlu, imobilizácia a používanie rôznych ortopedických pomôcok sú užitočné pre pacientov, u ktorých sa bolesť zväčšuje pri pohybe. Transkutánna elektrická neurostimulácia (TENS) a akupunktúra môžu byť v počiatočných štádiách u niektorých pacientov prospešné.
- Psychosociálne intervencie využívajú psychoterapeutické a relaxačné techniky. Edukácia pacienta musí byť súčasťou liečby bolesti. Pretože pretrvávajú mnoho mýtov o bolesti a jej liečbe, je potrebné zrozumiteľným spôsobom vysvetliť podstatu nádorovej bolesti, informovať o možnostiach jej účinnej kontroly, vyvrátiť neodôvodnené obavy z užívania opioidov (tab. 11).

Invazívne postupy liečby bolesti sa využívajú pri nedostatočnom účinku medikamentózne liečby, alebo v niektorých špecifických indikáciách. Pritom neurochirurgické - ablačné techniky sú stále považované za vysoko rizikové a pre výskyt závažných nežiaducich účinkov sa odporúčajú len pacientom, u ktorých nie je možné kontrolovať bolesť iným spôsobom a perspektíva prežívania je krátka. V súčasnosti sa uvádza incidencia ich použitia u 1-5 % pacientov s nádorovou bolesťou.

11. INVAZÍVNE POSTUPY V LIEČBE BOLESTI

Invazívne postupy liečby bolesti sa využívajú pri nedostatočnom účinku medikamentózne liečby, alebo v niektorých špecifických indikáciách. Ide o postupy anestetické (reverzibilné, okrem neurolytických blokov) a neurochirurgické - ablačné (ireverzibilné). Tieto postupy sú finančne nákladnejšie, spojené s vyšším výskytom nežiaducich účinkov (infekcia, neurologické poškodenie), môže ich robiť len špecialista (anesteziológ, neurochirurg) a vyžadujú starostlivé monitorovanie vedľajších účinkov.

11.1. ANESTETICKÉ TECHNIKY

Nervové blokády lokálnymi anestetikami (periférnych nervov, plexov, epidurálne a spinálne blokády) sa využívajú u akútnej bolesti:

1/ ako prevencia vzniku niektorých chronických bolestivých syndrémov (Komplexný regionálny bolestivý syndróm typ I. a II., t.j. reflex sympatikovej algodystrofie a kauzalgia, postherpetická neuralgia),

2/ epidurálna alebo spinálna analgézia na vedenie bezbolestných pôrodov.

Pri liečbe chronickej bolesti ich využívame pri ischemických bolestiach končatín, fantómových bolestiach, trofických vredoch predkolení a pri bolestiach chrbta s radikulárnou symptomatológiou atď.

Epidurálna a spinálna aplikácia opioidov sa využíva u akútnej bolesti:

a/ na pooperačnú analgéziu (alternatívou je kontinuálna intravenózna aplikácia opioidov), u oboch postupov možno využiť tzv. PCA - pacientom kontrolovanú analgéziu (nevyhnutnosťou sú špeciálne infúzne dávkovače),

b/ pri fraktúrach rebier,

c/ pri akútnej pankreatitíde.

Možno ju využiť aj pri nádorovej bolesti senzitívnej na opioidy, pri intolerancii vedľajších účinkov systémovej aplikácie (2-6 % pacientov). Tu je možná aplikácia aj intraventrikulárne.

Neurolytické blokády (96 % etylalkohol, 6 % phenol, chladený fyziologický roztok) sa využívajú u nádorovej bolesti, napr. blokáda celiakálneho plexu pri tumoroch pankreasu a horného brucha.

11.2. NEUROCHIRURGICKÉ - ABLAČNÉ TECHNIKY

V súčasnosti sa uvádza incidencia ich použitia u 1-6 % pacientov s nádorovou bolesťou. Sú stále považované za vysoko rizikové a pre výskyt závažných nežiadúcich účinkov sa odporúčajú len pacientom, u ktorých nie je možné kontrolovať bolesť iným spôsobom a perspektíva prežívania je krátka.

11.3. NIEKTORÉ ĎALŠIE POSTUPY LIEČBY BOLESTI

Bolesť možno ovplyvniť viacerými nefarmakologickými spôsobmi:

Vysvetlenie - vždy je potrebné pacientovi zrozumiteľným spôsobom vysvetliť podstatu bolesti. Bolesť, ktorá nemá zmysel alebo na ňu pozeráme ako na hrozbu, je vždy pociťovaná intenzívnejšie ako bolesť pochopiteľná.

Zvýšenie prahu bolesti. Každý pacient má svoj individuálny prah bolesti. Je to bod, nad ktorým aj fyziologické stimuly vyvolávajú bolesť. Adekvátny spánok, pohoda, sympatia, pochopenie môžu prah bolesti zvýšiť. Naopak, únava, anxieta, strach, smútok, hnev, depresia, izolácia prah bolesti znižujú. Neliečená bolesť najsilnejšie znižuje prah bolesti. Významné sú z tohto pohľadu **psychoterapeutické a relaxačné techniky.**

Transkutánná elektrická nervostimulácia (TENS) robí úľavu bolesti bez vedľajších účinkov, možno ju použiť ako adjuvantný postup, hlavne u chronickej bolesti.

Akupunktúra robí úľavu bolesti bez vedľajších účinkov, možno ju použiť ako adjuvantný postup, hlavne u chronickej bolesti.

Rehabilitačné postupy (masáže, aplikácia tepla, chladu, elektro a vodo liečba, magnetoterapia atď.) sú nevyhnutnou súčasťou liečby bolesti každej etiológie, dominantný význam majú v liečbe chronickej bolesti.

Zmena životného štýlu, imobilizácia a používanie rôznych ortopedických pomôcok sú užitočné pre pacientov, u ktorých sa bolesť zväčšuje pri pohybe.

12. ZÁKLADNÉ ZÁSADY KONTROLY BOLESTI

Z rozdielnej charakteristiky akútnej, chronickej a onkologickej bolesti vyplývajú aj rozdielne ciele a liečebné postupy:

- 1/ pri akútnej bolesti je cieľom odstránenie bolesti a návrat do práce, zvláštny dôraz je kladený na prevenciu vzniku chronickej bolesti,
- 2/ pri nádorovej bolesti je cieľom zmiernenie bolesti a zlepšenie kvality života,
- 3/ pri chronickej bolesti pretrvávajúcej organickej poškodenie je potrebná fyzická rekondícia a/alebo vysadenie analgetík.

Pri **akútnej bolesti** je potrebný rýchly nástup účinku analgetika, preto uprednostňujeme parenterálnu aplikáciu v štandardných dávkach, ktoré podľa potreby opakujeme. Postupujeme od silných analgetík k slabším, od agresívnejšej aplikačnej cesty k menej agresívnej, t.j. podľa analgetického rebríka v zostupnom poradí. Adjuvantné lieky väčšinou nie sú potrebné.

Pri **nádorovej bolesti** je liečba koncipovaná tak, aby bola dostupná a aplikovateľná na všetkých stupňoch zdravotníckej starostlivosti. Postup je odporučený ako **trojstupňový vzostupný analgetický rebrík** (WHO). V súčasnosti sa používa jeho novšie modifikovaná verzia.

Zohľadňuje päť základných princípov aplikácie analgetík

- **perorálne**
- **podľa hodín** (pravidelný časový dávkovací interval, nie pri bolesti)
- **podľa vzostupného rebríka**
- **dávku individuálne titrujeme proti bolesti pacienta**
- **venujeme pozornosť detailom.**

Najväčšou výhodou tohto postupu je jeho široká dostupnosť, ako aj možnosť kontroly bolesti až u 80 % pacientov.

Pri **chronickej bolesti nenádorovej etiológie** je postup odlišný. Pacienta s chronickou bolesťou nenádorovej etiológie môžeme najjednoduchšie charakterizovať ako "3-D problem":

- 1/ pacient je neschopný - invalidný (**Disabled**),
- 2/ obyčajne **Depresívny**,
- 3/ s prejavmi návyku, addikcie na liekoch (**Drugs**).

Liečba takejto bolesti je najobťažnejšia, výsledky sú najhoršie, aj preto musí byť komplexná a najviac sa tu využíva multidisciplinárny prístup s dôrazom na rehabilitačno-relaxačné postupy.

Platia pre ňu nasledovné zásady:

1. Eliminovať užívanie analgetík, hlavne návykových opioidov a sedatív.
2. Chrániť pacienta pred ďalšími diagnostickými a terapeutickými invazívnymi postupmi, ktoré ďalej invalidizujú pacienta a často zhoršujú bolesť. Naučiť ho samoovládanie bolesti a stresu.

3. Redukovať potenciálne emočné zdroje chronickej bolesti, zlepšiť náladu a spánok, odstrániť depresiu, maximalizovať vlastnú účasť a zodpovednosť pacienta pri kontrole bolesti.
4. Orientovať pacienta na zvýšenie aktivity, snažiť sa o návrat do práce, k domácim pracovným aktivitám a koníčkam, zachovanie funkčnej výkonnosti a zníženie invalidizácie pacienta.

12.1. ORGANIZÁCIA LIEČBY BOLESTI

Akútnu bolesť lieči praktický lekár alebo príslušný špecialista, v prípade potreby invazívnych liečebných postupov sa môže obrátiť na jednotky liečby akútnej bolesti (Acute pain service), ktoré pôsobia ako súčasť pracovísk (ambulancií, oddelení) pre liečbu chronickej bolesti. Tu je potrebné konzultovať aj akútne bolestivé syndrómy, pri ktorých je dôvodný predpoklad prechodu do chronickej bolesti (napr. bolesť pri akútnom herpes zoster u pacientov nad 60 rokov a imunodeficientných pacientov, niektoré poúrazové bolestivé syndrómy s tendenciou k rozvoju reflexu sympatikovej algodystrofie atď.)

Nádorovú bolesť možno diagnostikovať a liečiť na oddeleniach, kde sa diagnostikuje alebo lieči základné ochorenie, úzka spolupráca so špecialistami z pracovísk pre liečbu chronickej bolesti je nevyhnutná. Po nastavení vhodnej liečby, v nej môže pokračovať praktický lekár ambulantne, pri pravidelných kontrolách v ambulanciách pre liečbu chronickej bolesti, kde je možné v prípade potreby aplikovať aj invazívne postupy.

Liečba nádorovej bolesti v terminálnom štádiu ochorenia by mala byť zabezpečovaná v rámci komplexnej symptomatickej liečby na paliatívnych oddeleniach, či v hospicovej domácej alebo postelovej starostlivosti.

Liečba chronickej bolesti si vyžaduje multidisciplinárny prístup a mala by byť vždy konzultovaná a väčšinou aj vedená na pracoviskách pre liečbu chronickej bolesti. V žiadnom prípade by sa týmto pacientom nemali predpisovať návykové lieky, vrátane opioidov. Takúto indikáciu možno urobiť len po vyčerpaní všetkých ostatných možností a starostlivom zvážení na pracovisku pre liečbu chronickej bolesti. Aj vtedy musí byť tento postup pravidelne kontrolovaný a prehodnocovaný.

Tabuľka 10. Farmakoterapia bolesti (WHO, 1986)

-
- | | |
|------|--|
| I. | neopioidové analgetiká, ich kombinácie a adjuvans |
| II. | stupeň slabý opiót + neopiátové analgetikum + adjuvans |
| III. | silný opiót + neopiátové analgetikum + adjuvans |
-

Tabuľka 11. Prehľad niektorých odporúčaných neopioidných analgetík.

generický názov	jednorazová dávka (mg)	dávkovací interval (h)	maximálna odporúčaná dávka (mg/deň)
paracetamol	500-1000	4-6	6000
k.acetylosalicylová	500-1000	4-6	6000
diflunisal	500	12	1500
ibuprofen	400	6	4200
naproxen	250	12	1000
ketoprofen	25	8	200
flurbiprofen	100	12	300
indometacín	25-100	12	200
diklofenak	25-100	8	200
piroxikam	20	24	40
metamizol	500-1000	4-6	6000

Tabuľka 12. Opioidy pre miernu a strednú bolesť - II. stupeň.

generický názov	p.o. dávka (mg)	dávkovací interval (h)
kodeín	15-60	4-6
dihydrokodeín	60-120	12
oxycodon	5-10	4-6
tilidín	50-100	4
tramadol	50-100	4
petidín	50-100	2-3
pentazocín	50-100	2-3

Tabuľka 13. Orálne ekvivalentné dávky opioidov.

Opioid	Premenný koeficient na orálny morfín	Opioid	Premenný koeficient na orálny morfín
kodeín	0,08	morfín orálny	1
dihydrokodeín	0,1	morfín parenterálny	2
pentazocín	0,06	morfín epidurálny	10
petidín	0,125	morfín spinálny	100
buprenorfín	50	fentanyl transdermálny (72h)	50

Príklad prepočtu: Ak bol použitý buprenorfín 1,2 mg/24 h, premenný koeficient je 50. Ekvivalentná dávka morfinu je 60 mg/24 h (=10 mg vodného morfinového roztoku p.o. á 4 h). Ak bola analgézia nedostatočná, začíname dávkou o 50 % vyššou (t.j. 15 mg á 4 h).

Tabuľka 14. Prehľad najpoužívanějších antidepresív v liečbe bolesti.

farmakologická skupina	gener. názov	firemný názov	dávka mg/deň
tricyklické antidepresíva	amitriptylín	Amitriptylín	12,5-100
	dosulepín	Prothiaden	12,5-100
	imipramín	Melipramín	12,5-75
sekundárne amíny	maprotilín	Ludiomil	12,5-75
	clomipramín	Anafranil	25-100
SSRI*	citalopram	Seropram	5-20
	fluoxetín	Deprenon, Prozac	5-10
	fluvoxamín	Fevarín	25-150
RIMA**	maclobemid	Aurorix	100-300

* selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu, ** reverzibilné inhibítory MAO.

13. SLOVO NA ZÁVER

Novšie poznatky vo výskume bolesti rozširujú možnosti úspešnej liečby bolesti. Využíva sa cieľená medikamentózna liečba, vyvíjajú sa nové lieky a spôsoby ich aplikácie, neurochirurgické liečebné metódy a nové psychologické postupy. Pre úspešnú liečbu bolesti je najdôležitejšie odhaliť príčinu bolesti a liečbu zamerať na jej odstránenie. Žiaľ, je veľa prípadov, najmä u pacientov s chronickou bolesťou, kedy lekár nemôže liečiť príčinu, ale musí liečiť bolesť ako symptóm. Najúčinnějšía liečba bolesti je v jej akútnom štádiu, kedy možno bolesť vyliečiť často okamžite a definitívne. Neliečená a perzistujúca bolesť vedie k psychogénnej morbidite, k anxiете, depresii a beznádeji. Včasná liečba chráni pacienta aj pred týmito komplikáciami. Pri liečbe možno použiť v logickej následnosti viaceré liečebné postupy, ktoré sa dopĺňajú alebo prekrývajú mechanizmom svojho analgetického účinku. Najčastejšie sa využíva farmakologická liečba rôznymi typmi analgetík.

Pre pochopenie mechanizmu účinku analgetík je potrebné poznať dráhy bolesti. Nociceptory, resp. primárny aferentný neurón možno ovplyvniť lokálnymi anestetikami, ale napr. aj akupunktúrou. Miestom ďalšieho možného ovplyvnenia prenosu bolesti je tr. spinothalamicus. Talamokortikálny neurón ovplyvňujú najmä narkotické analgetiká, ale aj celkové anestetiká. Farmakologicky možno ovplyvniť aj descendентné kôrové a podkôrové systémy s facilitačným alebo inhibičným účinkom.

Kombinácia analgetík s rôznym mechanizmom účinku je väčšinou efektívnejšia, ako monoterapia. Je vhodné širšie využívať aj nefarmakologické liečebné prístupy (relaxačné techniky, liečebný telocvik, rehabilitácia). Narkotické analgetiká je nevyhnutné používať cielene. Dlhodobá liečba vedie k zvyšovaniu dávky potrebnej na dosiahnutie rovnakého efektu a spravidla k vzniku závislosti. Vzniká veľká skupina pacientov, kde táto závislosť pretrváva aj po odstránení bolesti iným prístupom. Pri chronickej bolesti majú veľkú úlohu psychologické faktory. V každom prípade predpokladáme spočiatku u pacienta somatogénnu bolesť a snažíme sa zistiť jej somatickú príčinu. Až po vyčerpávajúcich vyšetreniach pripúšťame možnosť psychogénnej bolesti. Na druhej strane možné dôsledky chronickej bolesti - depresie - vieme diagnostikovať a aj liečiť (tricyklické antidepresíva). Avšak aj tieto lieky majú spravidla analgetický efekt, ktorý môže mať rozhodujúci podiel na úspešnej liečbe pacienta s neuropatickou bolesťou. Na tomto mieste je vhodné spomenúť aj tzv. placebo efekt a jeho veľký význam pri liečbe bolesti. Analgetická odpoveď pacienta napr. po i.m. injekcii fyziologického roztoku je len svedectvom toho, že pacient pozitívne odpovedá na placebo liečbu (placebo respondent). Nehovorí o tom, že bolesť nemá, alebo že bolesť je menšia, ako ju hodnotí pacient.

Pozitívna placebo reakcia nesmie narušiť dôveru lekára k pacientovi. Vo veľkých klinických štúdiách až 1/3 pacientov s chronickou bolesťou opisuje úľavu bolesti po placebovej liečbe.

Nové poznatky o podstate bolesti, možnostiach jej posúdenia a liečby patria k najžiadanejším informáciám v medicíne.

Vznikajú nové centrá pre liečbu bolesti. Možno očakávať, že podobné pracoviská sa aj u nás stanú integrálnou súčasťou zdravotníckeho systému.

K otvoreným problémom patrí liečba bolesti u detí, liečba chronických bolestí, najmä v súvislosti s rastúcim výskytom rakoviny. Na svete sa ročne odhaduje až 6 miliónov nových pacientov s rakovinou, pričom až 4 milióny pacientov s rakovinou zomierajú. Chronická bolesť je súčasťou ochorenia až u 70 % týchto pacientov. V tejto súvislosti sa očakáva vývoj nových liekov pre liečbu bolesti pri rakovine.

Už dnes vieme, že endorfíny majú tropický i trofický účinok. Očakáva sa potvrdenie a využitie ich efektu pri reparácii a obnove poškodených nervových vlákien a nervových buniek. Týmto by sa otvorila nová kapitola neurológie, neurochirurgie a pravdepodobne aj psychiatrie.

V blízkej budúcnosti možno očakávať aj nové umelé narkotické analgetiká a analgetiká, bez vedľajších účinkov.

Obohatenie a rozvoj nových liečebných prístupov pri liečbe bolesti možno očakávať najmä v oblasti rozvoja a zavádzania stimulačných metód. Tieto metódy by mohli byť efektívne nielen pri liečbe bolesti, ale napr. aj pri liečení ďalších problémov, ako je napr. spasticita.

Pre zabezpečenie týchto náročných cieľov je nevyhnutné úzka internacionálna odborná spolupráca (odborné spoločnosti, WHO, organizácia zdravotníctva, finančné zabezpečenie).

V závere chceme zdôrazniť, že bolesť má všeobecný biologický význam, ktorý musíme zohľadňovať, pretože chráni a varuje organizmus pred poškodením a signalizuje ochorenie. Len v prípadoch, kde tento signálny systém stráca zmysel, vysiluje až šokuje pacienta a zhoršuje priebeh ochorenia, je potrebné zasiahnuť a vnímanie bolesti potlačiť.

Literatúra

Agre J.C., Rodriguez A.A., Tafel J.A.: Late effects of polio: a critical review of the literature on neuromuscular function. Archives of Physical Med. and Rehab., 72, 1991, s. 923--931.

Albe-Fessard D.: Bolest, mechanizmy a základy léčení. Praha: Grada, 1998, 224 s.

Bennett J.G.: Update on the neurophysiology of pain transmission and modulation: focus on the NMDA-receptor. J. Pain and Symptom Management, 19, 2000, č. 1, s. 2-5.

Bernadič M., Král' A., Ostatníková D., Cifra Š., Pogády J.: Neurofyziológia - súčasný stav a perspektívy ďalšieho vývoja. Psychiatria, 3, 1996, č. 3, s. 86--91.

Bernadič M., Král' A., Ostatníková D., Cifra Š., Pogády J.: Neurofyziológia - súčasný stav a perspektívy ďalšieho vývoja. Psychiatria, 3, 1996, č. 3, s. 86--91.

Bernadič M., Kulichová M.: Bolest' patofyziologia, diagnostika, liečba. Bratislava: SAP, 1999, 110 s.

Bernadič M., Kulichová M.: Bolest'. Bratislava: SAP, 1999, 110 s.

Bernadič M.: Bolest' - najčastejší symptóm v medicíne. S. 157--188. In: Ferenčík M., Štvrtinová V., Bernadič M., Jakubovský I., Hulín I.: Zápal, horúčka, bolesť. Slovart GTG, Slovak academic press, Bratislava 1997, 215.

Bonica J.: Pain and ligation. In: Wall P.D., Melzack R. (Eds.): textbook of pain. 3rd edition, Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Madrid, Melbourne, New York, Tokyo 1994, 1524 s.

Brena S.F.: Nerve block and chronic pain states - an update. Post Grad. Med., 78, 1985, č. 4, s. 77--86.

- Bruera E., Neumann C.M.: Cancer pain, 25-35, Pain 1999 - An Updated Review. Seattle: IASP Press, 1999.
- Bruera E., Neumann C.M.: Opioid Toxicities - Assessment and Management, 443-457. Pain 1999 - An Updated Review. Seattle: IASP Press, 1999.

Campbell J.N., Raja S.N., Cohen R.H., Manning D.C., Khan A.A., Mayer R.A.: Peripheral neural mechanisms of nociception. In: Wall P.D., Melzack R.E. (Eds.): Textbook of pain. 2nd ed., Edinburgh, Churchill Livingstone, 1989, s. 22-45.

Campbell J.N.: Pain 1996 - an updated review. IASP Press, Seattle 1996, s. 581.

- Cancer Pain Relief, World Health Organisation, Geneva, Switzerland, 2nd edition, 1996.

Crea F., Maseri A.: Silent myocardial ischemia. S. 129--132. In: Lipton S., Tunks E., Zoppi M.: Advances in pain research and therapy. The pain clinic. Raven Press, New York 1990, vol. 13, 402 s.

David R.B. (Ed.): Child and adolescent neurology. Mosbys neurology, psychiatry access series. Mosby, St. Louis, Baltimore, Boston et al., 1998, 639 s.

Evans C.J., Keith D.E., Jr., Morrison H. a spol.: Cloning of a delta opioid receptor by functional expression. *Science*, 258, 1992, s. 1952.

Ferenčík M., Štvrtinová V., Jakubovský J., Hulín I., Bernadič M.: Zápal, horúčka, bolesť. Bratislava: SAP, 1997, 310 s.

Foley K.M.: Pain and its management. S. 97-103. In: Wyngaarden J.B., Smith L.H., Bennett C.J. (Eds.): Cecil textbook of medicine. 19th ed. W.B.Saunders Comp., Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo 1992, 2400 s.

Gauthier J., Fradet C., Roberge C.: The differential effects of biofeedback in the treatment of menstrual and nonmenstrual migraine. *Headache*, 31, 1991, s. 82--90.

Gracely R.H., Lynch S.A., Bennett G.J.: Painful neuropathy: altered central processing maintained dynamically by peripheral input. *Pain*, 51, 1992, s. 175--194.

Heimer L.: The human brain and spinal cord. 2nd edition. Springer Verl., New York, Berlin, Heidelberg, London et al., 1994, 506 s.

Henry J.L.: Role of circulating opioids in the modulation of pain. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 467, 1986, s. 169--181.

Hewitt J.D.: The use of NMDA-receptor antagonists in the treatment of chronic pain. *The Clinical Journal of Pain*, (Philadelphia), 16, Suppl. 2, 2000, s. 73-79.

International Association for the Study of Pain: Classification of chronic pain, descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. *Pain*, Suppl. 3, 1986, S1--S225.

Isselbacher J.K. et al. (Eds.): Harrisons principles of internal medicine. 13th edition. McGraw-Hill, Inc. 1994, 2495 s.

Kulichová M.: Účasť algeziológa v liečbe malígnej bolesti. Kandidátska práca. JLF UK, Martin 1996, s.

La Mote R.H.: Can the sensitization of nociceptors account for hyperalgesia after skin injury? *Human Neurobiol.* 3, 1984, s. 47--52.

Lipton S., Tunks E., Zoppi M.: Advances in pain research and therapy. The pain clinic. Raven Press, Now York 1990, vol. 13, 402 s.

- Management of Cancer Pain, Clinical Practice Guidelines. Rockville, MD, U.S. Department of Health and Human Services. AHCPR Publication, No.90-0592, 1994.

Maric-Oehler W., Hunten K.: Die schmerzende Wirbelsäule. Hippokrates, Stuttgart 1999.

McCaffery M.: Understanding your patients pain. *Nursing*, 80, 1980, s. 26-31.

Melzack R.E. (Ed.): Pain measurement and assessment. Raven Press, New York 1993.

Melzack R.E., Casey K.L.: Sensory, motivational, and central control determinants of pain: a new conceptual model. Citované podľa: Wall P.D., Melzack R.E.: Textbook of pain. 3rd ed. Churchill Livingstone, Edinburgh, Scotland 1994.

Melzack R.E., Katz J., Jeans M.E.: The role of compensation in chronic pain: analysis using a new method of scoring the McGill pain questionnaire. Pain, 23, 1985, s. 101.

Melzack R.E., Wall P.D.: Pain mechanisms: a new theory. Science, 150, 1965, s. 971-979.

Merskey H., Bogduk N.: Classification of chronic pain. Seattle: IASP Press, 1994.

Nurmikko J.T.: Mechanisms of central pain. Clin. J. Pain, 16, 2000, s. 21-25.

Panerai A.E., Sacerdote P., Bianchi M., Ripamonti C., Manfredi L., Tiengo M., Mantegazza P.: Neuropharmacological approach to nociception. S. 41--44. In: Lipton S., Tunks E., Zoppi M.: Advances in pain research and therapy. The pain clinic. Raven Press, New York 1990, vol. 13, 402 s.

Paxinos G. (Ed.): The human nervous system. Academic Press, Inc., San Diego, New York, Boston et al., 1990, 1195 s.

Perry F., Heller P.H., Levine J.D.: A positive indicator of functional pain: poor pain scale correlation. Pain, 46, 1991, s. 191--193.

Pert A., Yaksh T.L.: Sites of morphine-induced analgesia in the primate brain: relation to pain pathways. Brain Res., 80, 1974, s. 135.

- Portenoy, R.K.: Opioid and Adjuvant Analgesics, s. 3-18, Pain 1999 - An Updated Review. Seattle: IASP Press, 1999.

Regnard C.F.B., Tempest S.: A guide to symptom relief in advanced cancer. Haigh and Hochland Ltd., England 1992, 71 s.

Sanders S.H.: Behavioral assessment and treatment of clinical pain: Appraisal of current status. Progress in Behavior Modification, 8, 1979, s. 249--285.

Sechzer P.H.: Objective measurement of pain. Anesthesiology, 29,

Seltzer S.F., Yarczower M.: Selective encoding and retrieval of affective words during exposure to aversive stimulation. Pain, 47, 1991, s. 47--51.

Sheps D.S., Adams K.F., Hinderliter A., Price C., Bissette J., Orlanda G., Margolis B., Koch G.: Endorphins are related to pain perception in coronary artery disease. The Amer. J. of Cardiol., 59, 1987, s. 523--527.

Smukler N.M.: Pain perception. Bull. Rheum. Dis., 35, 1985, č. 1, s. 1-8.

Stimmel B.: Pain and its relief without addiction. The Haworth Medical Press, New York, London 1996, 418 s.

Striebel H.W.: Therapie chronischer Schmerzen. Ein praktischer Leitfaden 3. Auflage, Stuttgart, Schattauer 1999.

Suchenwirth R., Lang Ch.: J.P. Schadés Einführung in die Neurologie. Gustav Fischer Verl., Stuttgart, Jena, New York, 1994, 320 s.

Ševčík P. a kol.: Bolest a možnosti její kontroly IPVZ Brno 1994.

Tiseo P.J.: Attenuation and reversal of morphine tolerance by the competitive N-methyl-D-aspartate receptor antagonists LY276414. J. Pharmacol. Exp. Ther., 264, 1993, s. 1090-1096.

Turk D.C., Melzack R. (Eds.): Handbook of pain assessment. Guilford Press, New York, 1992.

Van Rijn T., Rabkin S.W.: Effect of naloxone, a specific opioid antagonist on exercise-induced angina pectoris. Circul., 64, 1981, č. 4, s. 149.

Varni J.W., Blount R.L., Waldron S.A., Smith A.J.: Management of pain and distress. In: Roberts M.C. (Ed.): Handbook of pediatric psychology. New York, Guilford 1995, s. 105--123.

Vecchiet L., Giamberardino M.A., Dragani L., Galletti R., Albe-Fessard D.: Referred muscular hyperalgesia from viscera: Clinical approach. S. 175--182. In: Lipton S., Tunks E., Zoppi M.: Advances in pain research and therapy. The pain clinic. Raven Press, New York 1990, vol. 13, 402 s.

Wall P.D., Jones M.: Defeating pain. Plenum Press, New York 1992.

Wall P.D., Melzack R. (Eds.): Textbook of pain. 3rd edition, Churchill Livingstone, Edinburgh, London, Madrid, Melbourne, New York, Tokyo 1994, 1524 s.

Wiebers D.O. et al. (Eds.): Mayo clinic examinations in neurology. 7th edition. Mosby, St. Louis, Baltimore, Boston et al., 1998, 528 s.

- World Health Organisation, Expert Committee Report, Cancer pain relief and palliative care, Technical Series 804. Geneva, Switzerland, 1990.

World Health Organization: International classification of impairments, disabilities, and handicaps. WHO, Geneva 1980.

Wyngaarden J.B. et al. (Eds.): Cecil textbook of medicine. 19th edition. W.B. Saunders comp., Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo 1992, 2380 s.

Zoppi M.: Advances in pain research and therapy. The pain clinic. Raven Press, New York 1990, vol. 13, 402 s.

14. MALÝ SLOVNÍK ALGEZIOLÓGIE

Aferentácia - nervové signály smerujúce do nervových centier.

Akčný potenciál - pozri nervový vzruch.

Algogén - látka alebo aktivita, ktorá vyvoláva bolesť.

Algognostická zložka bolesti - percepcia bolesti, analýza jej charakteru a lokalizácie, bolesť je produktom skúsenosti.

Algotypická (emocionálna) zložka - predstavuje psychickú odozvu na bolesť. Vnímanie a prežívanie bolesti je individuálne a závisí od sociálnej, mentálnej a kulúrnej úrovne, od temperamentu, od predchádzajúcej skúsenosti a ďalších faktorov.

Alodýnia - bolestivý vnem vyvolaný stimuláciou, ktorá u zdravého človeka vyvolá len ľahké dotykové pocity. Pôvodná modalita podnetu je nebolestivá, ale odpoveď je bolestivá. Zmenená kvalita vnímania taktilných, tepelných a ďalších podnetov.

Amyelinické, amyelinizované - zbavené myelínového obalu (pošvy), nervové vlákna nazývame nemyelinizované.

Amygdala - súbor jadier šedej hmoty mozogovej v hĺbke temporálneho laloku. Úloha týchto štruktúr je v súvislosti s afektívnym a endokrinným správaním.

Anaesthesia dolorosa - bolesť v anestézovanej oblasti.

Analgézia - potlačenie všetkých bolestivých pocitov v danej periférnej oblasti.

Animalkulus - motorická schéma tela v mozgovej kôre, odkiaľ vychádzajú pokyny pre motorickú činnosť rôznych častí tela.

Animalkulus je neproporcionálny veľkosťou plochy, ale proporcionálny dôležitosťou riadených periférnych oblastí.

Animalkulus senzitívny - schéma tela v oblasti, kam sa premietajú informácie pochádzajúce z rôznych častí tela. Schéma je nerovnomerná. Nerovnomernosť je daná častosťou prenosu informácií z rôznych častí tela.

Antalgický - prostriedok alebo činnosť potlačujúca bolesť.

Antidrómnny prenos - prenos nervových signálov vláknom v opačnom smere oproti norme (ortodrómnne). Pri antidrómnnom prenose vzruch neprekračuje najbližšiu synapsu.

Antropoidné opice - podtrieda primátov, ktorá zahŕňa veľké

opice (gibon, šimpanz, gorila, orangutan). Medzi primáty patrí aj človek.

Asociačné oblasti - kôrové oblasti, ktoré neprijímajú aferencie bez prepojenia z talamu a ktoré nevysielajú motorické pokyny. Prijímajú informácie z viacerých modalít.

Autodiografická metóda - injekcia značených aminokyselín do oblasti bunkových tel, využíva sa ortográdne vedenie v axónoch, vedenie k zakončeniam axonov, kde ich možno fotograficky zobraziť.

Aura - senzitívna manifestácia, ktorá predchádza a oznamuje napr. epileptickú krízu. Je to subjektívny pocit vnímaný v lokalizovanej oblasti tela vtedy, ak epilepsia stimuluje parietálny lalok. Pociťuje sa ako výsledkom stimulácie, pričom sa pociťuje skôr, ako sú spustené motorické deje.

Axón - pozri nervové vlákno, vlákno vychádzajúce z tela nervovej bunky k inému excitabilnému elementu. Axóny vedú nervové vzruchy od tela bunky k iným štruktúram. Axóny majú rôznu dĺžku - od niekoľkých mikrometrov až po viac ako meter.

Axónový prenos - technika využívajúca axónový prenos látky vstriednutej do nervového zakončenia, ktoré umožňuje nájsť telo príslušnej bunky. Poznáme prenos rýchly (50-400 mm/deň) a pomalý (4-6 mm/deň), ale aj spätný (antidrómnny) a ortográdny (ortodrómnny).

Bazálne gangliá - dôležité jadrá umiestnené medzi talamom a mozgovou kôrou. Patrí sem corpus striatum a palidum. Uplatňujú sa pri koordinácii pohybov.

Blokáda vedenia vzruchu - zastavenie vedenia vzruchov v nervovom vlákne. Môže byť spôsobená mechanicky (stlačenie, tumor) alebo rôznymi látkami (farmakologicky, anestetikum), ale napr. aj elektrickým prúdom, chladom a podobne.

Bolesť - nepríjemný zmyslový a emocionálny zážitok, ktorý sa spája so skutočným alebo potencionálnym poškodením tkaniva, alebo sa ako taký opisuje (Medzinárodná spoločnosť pre štúdium bolesti, 1986).

Bolestivé body - body na rôznych miestach na povrchu tela bolestivé na tlak.

Bradykinín - kinín obsahujúci reťazec 9 aminokyselín. Po intraarteriálnej aplikácii spôsobuje silnú bolesť.

Brodmannova nomenklatúra - povrch mozgu je rozdelený podľa Brodmanna (1909) na oblasti podľa typu buniek, počtu bunkových vrstiev a vlákien. Brodmannove architektonické oblasti sú očíslované.

Brucín - blokátor receptorov glycínu (pozri mediátory).

Capsaicin - extrakt z červenej papriky, ktorý dráždi nociceptné vlákna a poškodzuje ich.

Capsula interna - zväzok intracerebrálnych vlákien medzi talamom a ďalšími subkortikálnymi štruktúrami (najmä corpus striatum). Obsahuje vlákna z talamických jadier smerujúce do kôry, ale aj vlákna vychádzajúce z kôry do mozgového kmeňa, ktoré v mieche tvoria pyramídovú dráhu.

Centrálna bolesť - bolesť súvisiaca s léziou CNS.

Cerebrospinálny (mozgovomiechový) systém - zahŕňa vlákna z periférnych tkanív (koža, svaly, kĺby a iné) -- všetky spojenia do centra a naopak aj vlákna vedúce z centra na perifériu, okrem aferentácie z vnútorných orgánov do centra a z centra do vnútorných orgánov.

Corpus calosum - zväzky vlákien spájajúce obe hemisféry mozgu. Vlákna spájajú oblasti, ktoré majú rovnaké funkcie.

Corpus striatum - časť bazálnych ganglií. Skladá sa z dvoch štruktúr, nucleus caudatus a putamen.

Cytoarchitektonika - klasifikácia oblastí centrálneho nervového systému na základe tvaru bunkových tiel neurónov.

Časová sumácia - dočasné znásobenie účinkov mediátoru vylúčeného na úrovni excitačnej alebo inhibičnej synapsy v dôsledku nepretržitého prísunu vzruchov jedným axónom. Excitačné vzruchy sa sumujú a výsledný efekt na cieľovej membráne je znásobený.

Deaferentácia - o deaferentácii periférnej časti hovoríme, ak časť nervov, ktoré z tejto časti vychádzajú, neprevedie vzruchy do vyšších nervových centier. Deaferentácia môže byť úplná (nerv je úplne prerušený) alebo čiastočná. Prejavom deaferentácie je strata citlivosti v príslušnej oblasti. Napriek deaferentácii môže vzniknúť v tejto oblasti pocit bolesti.

Degenerácia - pri poškodení nervovej bunky alebo jej axónu môžu rôzne časti (alebo celá bunka) degenerovať. Poznáme degeneráciu priamu (Wallerova d.) a degeneráciu retrográdnú.

Dendrit - výbežok nervovej bunky, ktorý privádza vzruchy do tela nervovej bunky. Jedna bunka má spravidla jeden axón a viac dendritov. Dendrity sú krátke, husté a len zriedkavo sú myelinizované.

Dermatóm - kožná oblasť, ktorá inervuje senzitívny miechový

koreň. Susedné oblasti sa dopĺňajú, takže hovoríme o prekrížení medzi dermatómami susedných koreňov.

Dyzestézia - nepríjemné pocity, skreslené vnímanie bolesti, napr. chlad sa vníma ako teplo, dotyk ako bolesť.

Efektor - svaly alebo žľazy, ktoré prijímajú nervové signály z centra a reagujú na tieto signály pohybom alebo sekréciou.

Eferentácia - nervové informácie, ktoré vychádzajú z centra a smerujú na perifériu.

Eferentný - vedúci z centra na perifériu.

Elektrofyziológia - veda založená na registrácii, analýze a interpretácii elektrických javov, ktoré sprevádzajú nervovú alebo svalovú činnosť.

Endogénne opioidové peptidy - po objavení receptorových miest v nervovom systéme pre opioidové substancie bolo zrejme, že podobné látky sa musia tvoriť aj v normálnom organizme. Tieto endogénne látky boli skutočne opísané a nazývajú sa endomorfiny alebo endorfiny, napriek tomu, že tieto peptidy majú chemický vzorec veľmi vzdialený od opioidov. Endorfiny tvoria 3 skupiny, ktoré majú rôzne prekursorov.

Excitácia - aktívne zmeny polarizácie bunkovej membrány excitačnej jednotky. Excitáciu môže vyvolať prirodzená alebo elektrická stimulácia.

Facilitácia - zväčšenie citlivosti alebo aktivity.

Headové zóny - dermatómy.

Hemiplégia - strata vôľovej pohyblivosti na polovici tela. Najčastejšie je dôsledkom poškodenia pyramídovej dráhy. Príčina môže byť na úrovni mozgu alebo miechy.

Homunkulus - schéma človeka v talame alebo v oblasti kôry mozgu, ktorá riadi (prijíma alebo vysiela) informácie do príslušných oblastí. Podobne ako animalkulus rozmery zodpovedajú relatívnej dôležitosti reprezentácie rôznych častí tela.

Hypalgézia - znížené vnímanie bolesti (pri normálnom bolestivom podnete, pričom nie je znížená citlivosť nociceptorov).

Hyperalgézia - zvýšená citlivosť na bolesť, zvýšená odpoveď na

špecifické druhy podnetu, ktoré za normálnych okolností nevyvolávajú bolesť.

Hyperestézia - zvýšenie hmatovej, termickej a bolestivej citlivosti (netýka sa špeciálnych zmyslov). Ide o zníženie prahu bolesti na akékoľvek podnety a zvýšenú reakciu na podnety, ktoré za normálnych okolností bolesť nevyvolávajú.

Hypestézia - znížená odpoveď na podnety, ktoré za normálnych okolností nevyvolávajú bolesť.

IASP - Medzinárodná spoločnosť pre štúdium bolesti (International Association for the Study of Pain).

Inhibícia alebo útlm - potlačenie alebo redukcia excitačnej nervovej informácie. Tento jav pozorujeme len v nervovom systéme. Zabraňuje alebo obmedzuje prenos vzruchu na úrovni synapsy. Rozoznávame postsynaptickú inhibíciu (hyperpolarizácia bráni postupu vzruchu na ďalší neurón) a presynaptickú inhibíciu (redukuje sekréciu mediátora na axónovom konci prvého neurónu).

Interneurón - neurón, ktorého všetky výbežky sú v nervovom systéme. Je viac typov interneurónov. Slúžia pravdepodobne na skvalitnenie prepojenia nervových buniek, ale aj usmernenie prenosu vzruchu medzi nimi.

Ipsilaterálny - nervové vlákna alebo signály, ktoré sa viažu na rovnakú polovicu tela, na ktorej vznikol vzruch (pôsobí stimulácia).

Kauzalgia - syndróm pálivej, stálej bolesti vyvolanej skreslenou Informáciou často po úrazovom poškodení nervov.

Kontralaterálny - z druhej strany, periférne oblasti na druhej polovici tela, ktorá nie je predmetom sledovania.

Konvergencia - sústredenie toku vzruchov do jedného bunkového tela. Nervové vzruchy sa sčítavajú na axónovom zakončení, ktoré má kontakt s cieľovým neurónom. Vlákna, ktoré takýto signál prinášajú, označujeme konvergentné.

Latencia - oneskorenie, po ktorom prichádza nervový signál do cieľovej štruktúry. Za začiatok považujeme moment zahájenia stimulácie.

Mediátor, transmitter, prenášač - látka vylúčená na synapse alebo nervovosvalovej platničke pri vzniku nervového vzruchu. Mediátor ovplyvňuje (modifikuje) subsynaptickú membránu nasledujúceho neurónu. Ak mediátor membránu depolarizuje, vytvára prepoklady pre jej podráždenie a prenos vzruchu, ak ju hyperpolarizuje,

vytvára inhibíciu. Známe mediátory sú napr. acetylcholín, monoamíny (adrenalin, noradrenalin, dopamín, sérotonín, histamín), aminokyseliny a ich soli (GABA a glycín - inhibícia, glutamát a aspartát - vzruch, substancia P je najznámejšia z neuropeptidových mediátorov).

Medzibunkové spojenie - nervové obvody tvorí reťazec neurónov. Neuróny sú medzi sebou funkčne prepojené spojením, ktoré nie je splynutím ich membrán, ale tzv. synaptickým spojením. Spojenie medzi neurónom a svalovou bunkou sa označuje ako nervovosvalové spojenie.

Metaméra - segment organizmu.

Mikroelektroda - veľmi tenká elektroda s koncom, ktorý má priemer asi 1 mikrón. Slúžia na kontakt s bunkou (extracelulárne elektródy) a jej vnútorným prostredím (intracelulárne elektródy). Používajú sa sklenené elektródy naplnené roztokom NaCl a KCl.

Miechový segment - časť miechy odpovedajúca vstupu jedného koreňa.

Modalita - termín pre opísanie spektra rôznych pocitov. Napr. súbor pocitov tepla rôznej intenzity je jedna modalita, súbor pocitov chladu je iná modalita.

Monoplégia - postihnutie iba jednej končatiny pri poškodení pyramídovej dráhy.

Motoneuróny - bunky, ktorých telo je v prednej časti miechy a ktorých axóny (motorické nervové vlákna) prenášajú pokyny do svalov.

Myelín - lipidová substancia, ktorá tvorí izolačnú vrstvu obklopujúcu nervové vlákna. Zvyšuje rýchlosť vedenia vzruchu.

Myelinizované nervové vlákno - vlákno, ktoré má myelínový obal (pošvu). Obal spravidla tvorí viac vrstiev tzv. Schwannových buniek.

Nervový vzruch - prechodná zmena polarizácie vyvolaná na vzrušivej membráne podráždením. Vzruch sa šíri z miesta vzniku do okolia.

Neuralgia - bolesť v distribučnej oblasti nervov.

Neuritická bolesť - bolesť následkom zápalu nervu.

Neurogram - zápis elektrofyziologickej krivky na nerve, ktorý je stimulovaný na jednom konci a odpoveď je zaznamenaná registračnými elektródami na jeho druhom konci.

Nocicepcia - vnímanie senzorických modalít a jej kvalít. Súhrn neurónových procesov zúčastňujúcich sa na identifikácii nociceptívneho podnetu a reakcií naň. Nocicepciu vyvoláva tlak, napätie, pôsobenie teploty viac ako 43 stupňov Celzia, chemické zmeny, pokles pH pod 6, pokles pO₂, uvoľnenie určitých chemických látok (bradykinín, histamín, polypeptid C, sérotonín a ďalšie). Nocicepcia nepredpokladá účasť vedomia.

Nociceptor - receptor primárne citlivý na nociceptívne podnety.

Paraplégia - paralýza oboch dolných končatín v dôsledku prerušenia oboch pyramídových dráh, resp. priečnym prerušením miechy.

Parestézie - spontánne alebo vyvolané abnormálne pocity, mravenčenie, pálenie, pocit tepla, chladu, bodanie ap.

Pokojoiný potenciál - základný rozdiel potenciálov medzi vnútornou a vonkajšou plochou bunkovej membrány. Možno ho určiť pomocou Nernstovej rovnice.

Pokojoiný reflex - flexorový reflex, ktorý je obranný a umožňuje vyhnúť sa nociceptívnym stimuláciám.

Prah bolesti - najmenší pocit bolesti, pri ktorom ešte jedinec vníma bolesť. Určuje sa najmenšou intenzitou podnetu, pri ktorej sa pociťuje bolesť (50 % podnetov sa ešte rozpoznáva ako bolesť).

Priestorová sumácia - telo bunky a dendrity neurónu sú pokryté tisíckami synaptických kontaktov. Ich účinky na membránový potenciál prijímajúceho neurónu sa priestorovo sčítavajú.

Receptorové pole - periférna oblasť, ktorá obsahuje receptory, ktoré vysielajú vzruchovú aktivitu k určitej nervovej štruktúre.

Receptor periférny - orgán, ktorý mení mechanickú, tepelnú alebo chemickú energiu (podnety vonkajšieho prostredia) na depolarizáciu membrány periférneho zakončenia senzitivného neurónu.

Receptor nervového systému - receptor vo vlastnom zmysle slova, oblasť synaptickej membrány, na ktorú pôsobí mediátor, ktorý prenáša nervový signál.

Refraktérna perióda (fáza) - časové obdobie, počas ktorého sa nemôže na nervovom vlákne - na ktorom bol práve vyvolaný akčný potenciál - vyvolať ďalší. Trvanie refraktérnej fázy je spravidla rovnako dlhé, ako trvanie akčného potenciálu a je kratšie ako 2 ms.

Spúšťacie body - trigger points - hypersenzitivné miesta, z

ktorých sa propaguje bolesť.

Stereotaxia - špeciálna neurochirurgická technika, ktorá dovoľuje lokalizovať body v anatomických štruktúrach mozgu podľa priestorových súradníc. Využíva sa pri stimulačných alebo aj iných chirurgických zákrokoch v hlbokých štruktúrach. Pre presnú lokalizáciu jednotlivých bodov sú vypracované stereotaktické mapy.

Synapsa - v reťazci neurónov je to miesto, kde sa axónové zakončenie prvého neurónu dotýka tela alebo dendritu nasledujúceho neurónu. Synapsu tvorí presynaptická membrána (axón), synaptická štrbina a postsynaptická membrána (nasledujúci neurón). V presynapse je v špeciálnych vakuolách obsiahnutý mediátor, ktorý sa vyleje do štrbiny, premostí ju a fixuje sa na receptory na postsynaptickej membráne. Spravidla táto väzba vedie k vzniku depolarizácie membrány druhého neurónu (dráždivá synapsa). Výsledná synaptická depolarizácia sa nazýva synaptický potenciál.

Telo bunky - časť nervovej bunky, ktorá obsahuje jadro a ďalšie organely a má trofickú úlohu pri výžive bunky a jej výbežkov. Ak sa oddelia dendrity alebo axon od tela bunky, stanú sa nefunkčné a vymiznú.

Tolerancia bolesti - najvyšší stupeň bolesti, ktorú ešte pacient toleruje.

Transsynaptická degenerácia - priama degenerácia nervového vlákna sa zastaví na prvej synapse. Za určitých podmienok sa však môže rozšíriť aj cez synapsu a postihovať aj postsynaptické vlákna.