

Patofyziologie bolesti a její klinické aplikace

Richard Rokyta

Ústav normální, patologické a klinické fyziologie 3. LF UK v Praze

Čas. Léč. čes. 2018; 157: 57–61

SOUHRN

V článku je popsána patofyziologie bolesti akutní i chronické. Jsou zdůrazněny některé společné mechanismy chronické bolesti včetně bolestí somatických i viscerálních. Jsou také uvedeny některé bolestivé syndromy a jejich patofyziologické mechanismy s přímým vztahem k jejich léčbě. Kromě základních možností farmakoterapeutických vyplývajících z patofyziologie bolesti jsou zmíněny i nové možnosti terapie bolesti neuromodulačními a neurostimulačními metodami, opět z hlediska patofyziologických principů. Mezi léčebné metody dále patří psychotherapie i užití placebo podle zásad medicíny založené na důkazech.

KLÍČOVÁ SLOVA

bolest, patofyziologie, akutní a chronická bolest, mechanismy léčby vyplývající z patofyziologie včetně nových neuromodulačních metod

SUMMARY

Rokyta R. Pathophysiology of pain and its clinical application

The article describes the pathophysiology of both acute and chronic pain. Some common mechanisms of chronic pain, including somatic and visceral pains, are highlighted. There are also some painful syndromes and their pathophysiological mechanisms with a direct relationship to their treatment. In addition to the basic pharmacotherapeutic options resulting from the pathophysiology of pain, new possibilities of pain therapy are also mentioned, especially the neuromodulatory and neurostimulatory methods again from the point of view of pathophysiological principles. Therapies also include psychotherapy and placebo effect with the point of evidence-based medicine.

KEYWORDS

pain, pathophysiology of acute and chronic pain, mechanisms of treatment resulting from pathophysiology including new neuromodulation methods

„Všichni musíme zemřít, ale já jako lékař musím člověka zachránit ode dne utrpení a to cítím jako velký a věčný svůj přednostní úkol. Bolest je nejstrašnější pán lidstva, který sám o sobě zabíjí.“

Albert Schweitzer

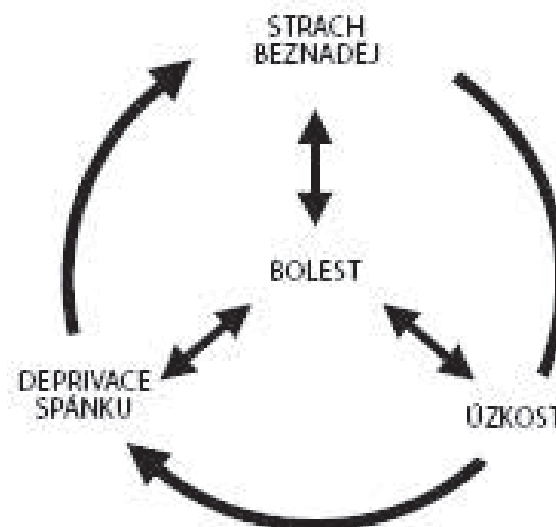
BOLEST

Definice IASP (*International Association for the Study of Pain*), kterou přijala i Světová zdravotnická organizace (WHO), zní: „Bolest je nepříjemná senzoričká a emocionální zkušenost spojená s akutním nebo potenciálním poškozením tkání, případně je popisována výrazy takového poškození. Bolest je vždy subjektivní.“ (1)

Bolest a zejména chronická bolest představuje *circulus vitiosus*, při kterém se potencují některé negativní složky vznikající při chronické bolesti jako nespavost, úzkost a strach (obr. 1). Proto také bolest můžeme léčit i antidepressivy, která tyto složky významně snižují. Bolest se někdy počítá i jako pátá vitální funkce. Chronická bolest je onemocnění samo o sobě.

Akutní bolest se pozná poměrně lépe, protože má známou příčinu. Představuje signál, že je v organismu něco v nepořádku. Když nás bolí zub, víme, že je to od zubu; když je diagnostikován zánět apendixu, víme, že jde o zánět apendixu; když nás bolí zlomená noha víme, že je to zlomená noha. Ale ani u akutní bolesti nevíme vždy, o jakou bolest se jedná. Poměrně snadno poznáme koliku. Na akutní bolest máme adekvátní léčiva. V momentě, kdy příčinu vyléčíme, bolest odezní a již se nevrací. Pouze bolest při kolikách, ať již ledvinových, žlučnickových nebo i střevních, se opakuje. Není to bolest chronická, ale opakující se akutní bolest. Takovou bolestí je i bolest při angině pectoris. Jasně je tedy definována bolest akutní, kdy je skutečně poškozena tkáň (2).

Chronická bolest je nejkomplicovanější situací v algeziologii. Prevalence chronické bolesti má stoupající tendenci a v průměru postihuje 30 % obyvatel. Ve vyspělých

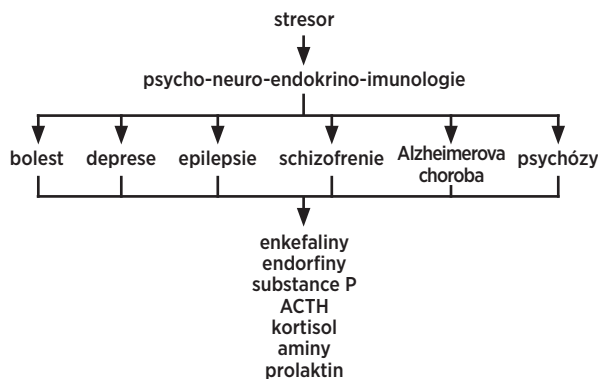


Obr. 1 *Circulus vitiosus* spojený s bolestí

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

státech je to i o něco více, protože je tam lepší diagnostika bolesti a také jsou lidé citlivější na bolestivé podněty než v méně rozvinutých zemích. U mnoha chronických bolestí zůstává utajena jejich příčina. Pacient chodí za lékařem, ono ho něco pořád bolí, lékař mu dává všechno možné, ale nic mu nepomáhá. To způsobuje určitou beznaděj a někdy tyto pacienti končí na psychiatrii s tím, že si bolest vymýšlí. Je třeba uvážit, že simulantů je zhruba kolem 5 %, ale většina lidí bolest skutečně má a cítí, a proto jim musíme věřit (3).

Bolest je často způsobená a doprovázená stresem, podobně jako jiná psycho-neuro-endokrino-imunologická onemocnění (1, 4). Při psycho-neuro-endokrino-imunologickém působení se uplatňují všechny řídicí systémy v organismu, a to nejjednodušší imunologický, velmi rozsáhlý endokrinní a pak řídicí systém nervový, který je ovlivňován také psychickými (zejména emočními) faktory (obr. 2) (1, 5).



Obr. 2 Psycho-neuro-endokrino-imunologické souvislosti stresu a bolesti

Patofyziologická klasifikace bolesti (modifikované schéma podle Lindbloma, 1993) (6):

- nociceptorová (nociceptivní)
- periferní neurogenní (+ neuropatická)
- centrální neurogenní
- bolest dysautonomní – z dysfunkce sympatiku
- viscerální
- psychogenní
- nespecifikovatelná

Z celkového přehledu podle Lindbloma lze shrnout, že existují bolesti nociceptivní, které začínají na nociceptorech, a bolesti neuropatické, jež začínají až v průběhu vedení bolestivého vzruchu na periferních nervech C a Aδ (buď vůbec, nebo málo myelinizovaných).

Patofyziologie neuropatické bolesti nezačíná na nociceptorech, ale v primárních aferentních vláknech: hypersenzitivita vláken C a Aδ, efastický přenos mezi periferními vlákny, změna uspořádání neuronových odpovědí, kanalopatie (sodíkové, vápníkové a draslíkové kanály).

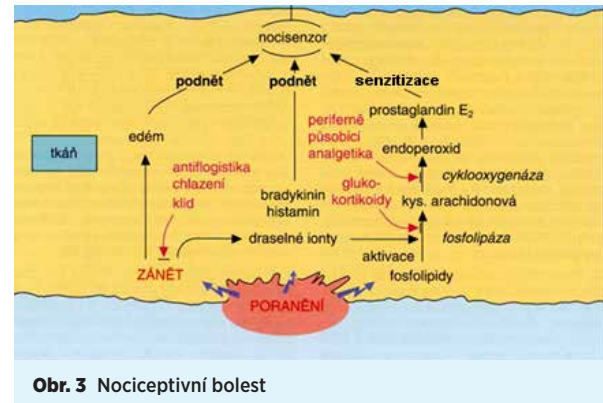
Bolest psychogenní se týká pouze bolesti u závažných psychiatrických onemocnění a je porušena pouze mozková kůra a limbický systém. Častou chybou je zaměňovat bolest psychogenní za psychosomatickou (7).

Bolest nociceptivní začíná na nociceptorech (nociceptorech), které jsou trojího druhu.

1. vysokoprahové mechanoreceptory
2. polymodální nociceptory
3. specifické nociceptory – volná zakončení nervová

Z nociceptorů se bolest vede do míchy, do podkorových oblastí a do mozkové kůry třemi mechanismy na nociceptory. Nejčastěji je to zánětem, dále přímým drážděním draselnými ionty a silnými vazodilatačními látkami (bradykinin, histamin) a potom senzitivací prostřednictvím fosfolipidů (obr. 3).

Bolest a zánět způsobují senzitivaci. Ta vyvolá genovou expresi substance P a aktivaci receptorů NK1 a CGRP (*calcitonin gene-related peptide*).



Obr. 3 Nociceptivní bolest

Při bolestivé stimulaci se:

- otevírají tetrodotoxin-rezistentní (TTX-R) kanály.
- upregulují postsynaptické receptory pro excitační transmittery – glutamátové NMDA a substance P – NK1; antagonistou receptorů NK1 je látka 0869;
- snižuje aktivita inhibičních systémů (endogenních opioidů, GABA);
- uvolňuje z poškozených buněk ATP a působí pravděpodobně jako mediátor bolesti; receptory ATP jsou purinové receptory P2X;
- aktivují vanilloidové receptory VR1; to jsou receptory pro kapsaicin, který se zvyšuje ve tkáních při poškozující teplotě (u člověka většinou kolem 40 °C) (8);
- aktivují ASIC (*acid sensing ion channels*); Tyto iontové kanály se uplatňují zejména při acidifikaci tkání.

Celkové vedení bolesti má čtyři složky:

1. Senzoricko-diskriminační komponenta – ta je nejvíce prostudována i popsána a má své klasické dráhy o kterých se zmíníme.
2. Afektivní (emociální) komponenta, jež má také své dráhy.
3. Vegetativní (autonomní) komponenta je rovněž reprezentována svým vlastním vedením.
4. To, že do bolesti je zakomponován i stres, dosvědčuje motorická komponenta, která se uplatňuje zejména v obranném mechanismu proti bolesti (*fight or flight* – boj, nebo uteč) (1, 9).

VEDENÍ BOLESTI

Bolest je vedena z periferních receptorů nebo pomalu vedoucích vláken C a Aδ do míchy, kde už je určitá algotopická distribuce. Somatická aferentní vlákna se vedou v míše do povrchových Rexedových vrstev I, II, III, IV, přičemž I a II představuje *substantia gelatinosa Rolandi*, vrstvu I, II a III *nucleus proprius*. Viscerální aferentace jde do hlubších Rexedových zón, a to V–X. To bylo prokázáno metodou C-fos. Na úrovni míchy také existuje plasticita, protože při přetnutí některých

vláken již není jejich reprezentace v jednotlivých Rexedových zónách, ale jsou nahrazeny některými jinými vlákny, které tuto reprezentaci doplňují.

Na úrovni míšni se rozvíjí rozsáhlý transmisní systém endokrinních působků, z nichž nejvýznamnější je glutamátový systém. Soli glutamátové kyseliny představují 80 % všech excitačních transmittérů v míše a v mozku. Působí na receptory NMDA (N-methyl-D-aspartát) a AMPA (kyselina aminopropionová). Ty urychlí v míše přenos bolestivého signálu, který nazýváme wind-up. Přenos vzruchu mezi presynaptickými receptory a receptory buňky zrychlují ještě substance P, dále CGRP a neurokinin A. V míše jsou ovšem i inhibiční neurony, které obsahují glycin, GABA (kyselinu gamaaminomáselnou), enkefaliny a CCK (cholecystokinin). V synaptické šterbině se uplatňují opioidy svým tlumivým účinkem na přenos glutamátém.

Z míchy do vyšších etází mozku vede pět drah (1):

1. *Tractus spinothalamicus ventrolateralis*, který směřuje do laterální části talamu, do *nucleus ventrobasalis* (VB). Je složen ze dvou jader – VPL (*ventroposterolateralis*) přijímá informace z těla a končetin, VPM (*ventroposteromedialis*) přijímá informace z hlavy. Z talamu vedou dráhy do *gyrus postcentralis* (Brodmannova area 3, 2, 1) v parietální a částečně temporální oblasti. Touto drahou se nejčastěji vedou povrchové (kožní a slizniční) informace.
2. *Tractus spinoreticulothalamicus* začíná v míše, běží přes retikulární formaci do mediálních talamických jader – CM (*centrum medianum*), CL (*nc. centralis lateralis*) a pF (*nucleus parafascicularis*). Z nich se vede informace převážně do limbického systému, zejména do *gyrus cinguli* – ACC (*anterior cingular cortex*). Těmito drahami se vede především hluboká viscerální bolest.
3. *Tractus spinoparabrachialis hypothalamicus*.
4. *Tractus spinobrachialis amygdalaris* – tyto dráhy zajišťují především přenos emočních a viscerálních změn při bolesti.
5. Při neurochirurgických operacích bylo zjištěno, že při přetnutí mediální části *fasciculus dorsalis medialis* (Gollie) se snižuje intenzita vnímání viscerální bolesti (10).

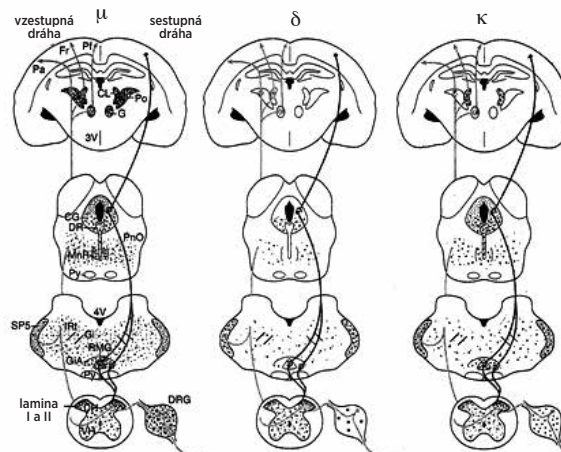
Všechny uvedené dráhy jsou spojeny na různých úrovních se sympatickými vlákny, a to počínaje primárními aferentními vlákny, kde se sympatický systém zapojuje jak preganglionálně, tak postganglionálně a ovlivňuje primární aferentní vlákna především produkcí noradrenalinu. Sympatikus tedy podporuje bolestivou transmisí. Proto se dříve prováděla sympatektomie pro odstranění bolesti. Bohužel měla i vedlejší účinky a je ireverzibilní. Dnes se k ovlivnění sympatiky používají spíše neurostimulační metody.

Kromě vzestupných drah byly v 70. letech 20. století objeveny i bolestivé dráhy sestupné. Především to byla rafeální jádra v oblasti mozkového kmene. Při jejich vyřazení u potkanů nastala úplná analgezie, kterou bohužel u člověka nelze provést, protože vzniká nebezpečí bulbárního edému. Ve stejném období objevil vídeňský rodák Hans Kosterlitz, že v téže oblasti vzniká velké množství endogenních opioidů, zejména endorfinů a dynorfinů. Později bylo zjištěno, že tyto endogenní opioidy se objevují i v periakveduktální šedi okolo Sylviova kanálku mezi třetí a čtvrtou komorou mozkovou. Na využití endogenních opioidů v tlumení bolesti se stále pracuje. Endogenní opioidy a i jiné opioidy působí zejména na receptory bolesti μ , δ a κ (obr. 4) (11, 12). Endorfiny mají nejenom účast na tlumení bolesti, při které také vznikají, ale zvyšují se i při ostatní fyzické činnosti, například při běhu, cvičení a hrách. Dokonce

u některých profesionálních sportovců může na endorfiny vznikat závislost.

Přenos na míšni úrovni vysvětluje vrátková teorie publikovaná v roce 1965 Patrickem Wallem z *University College* v Londýně a Ronaldem Melzackem z *McGill University* v Montrealu. Popsali, že rychlá a pomalá vlákna, která vedou informaci do *substantia gelatinosa Rolandi* v míše a potom do transmisní buňky na druhou stranu míchy a odtud do spinotalamických drah, mají zásadní vliv na kvalitu přenášeného signálu. Za normálních okolností jsou v převaze rychlá vlákna, zatímco při bolesti se uplatňují vlákna pomalá (C a A δ). Tím vysvětlovali mnoho situací a jevů, mimo jiné též akupunkturu. Ukázalo se však, že při akupunktuře se uplatňuje jiný mechanismus, zejména zvýšená produkce endogenních opioidů. Nicméně význam vrátkové teorie spočíval především v tom, že začal soustavný výzkum mechanismů bolesti a její patofyziologie (7, 9).

Podle Melzacka „*chronická a prolongovaná bolest ničí kvalitu života a narušuje chuť žít a často způsobuje ukončení života sebevraždou. Bolesti totiž nevyvolávají jen přirozené fyziologické a patofyziologické procesy, ale pramení i z našich interakcí se společností.*“ (13)



Obr. 4 Receptory a dráhy bolesti

CHRONICKÁ BOLEST

Chronická bolest postihuje každého 4.-5. dospělého Evropana, mnoho nemocí je doprovázeno právě chronickou bolestí. Chronická bolest je častější než diabetes, srdeční infarkt, mozkové příhody a nádory. Bolesti zad trpí alespoň jednou za život 82 % lidí ve vyspělých státech (3).

Chronická bolest je perzistující bolest v trvání 3–6 měsíců. Závisí to na podmínkách, za jakých vznikla. Může se jednat o pooperační bolest, bolest po různých implantátech, ale také způsobenou orgánovými poruchami. Podle údajů skotské Národní zdravotní služby trpí bolestí 18 % Skotů. Ve Spojených státech amerických trpí chronickou bolestí 100 milionů dospělých Američanů, což je více než součet srdečních infarktů, nádorů a diabetu. Cena bolesti činí z hlediska nákladů v USA každoročně 635 miliard USD.

STRES

Stres přispívá k rozvoji chronické bolesti. Mírnění stresu odstraňuje především akutní bolest, ale daleko méně bolest chronickou. Přesto by stálo za to najít nové neurotransmitery pro odstraňování stresu u chronické bolesti. Odstraňování

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK

stresu je málokdy uplatňováno při bolestivé rehabilitaci. Je třeba používat nejenom kortisol, ale i další látky, které ovlivňují stres, a zejména psychoterapii (7).

CHRONICKÁ BOLEST A GLIE

V pokusech na zvířatech bylo jednoznačně prokázáno, že mikroglie a astrocyty hrají klíčovou úlohu při trvání bolesti. U lidí však úloha gliových buněk zůstává neznámá, i když v některých posledních nálezech se zjistilo, že při chronických bolestech zad se zvyšuje výskyt gliových buněk v některých částech mozku, zejména v limbickém systému.

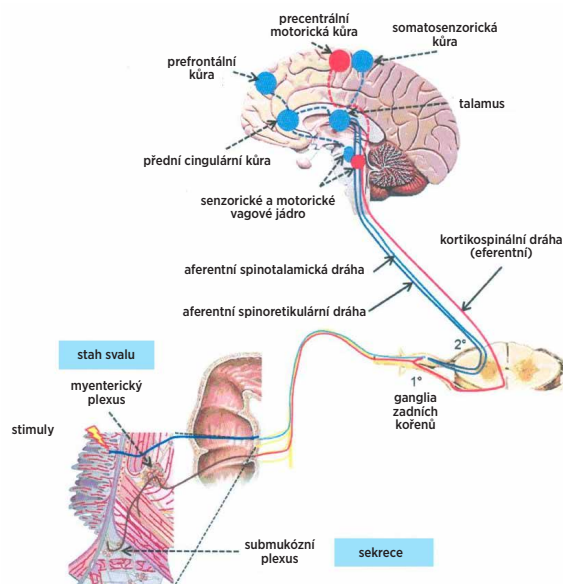
PATOFYZIOLOGIE CHRONICKÉ BOLESTI

Chronifikace bolesti může být také způsobena sestupným bolestivým modulačním okruhem (DNIC). Spolupůsobí zde endogenní i exogenní faktory. Porucha rovnováhy descendentního modulačního okruhu ve prospěch jeho facilitace může způsobit chronickou bolest a být její podstatou. Snížení descendentní inhibice je důležitým elementem pro vznik chronické bolesti. To potvrzují nálezy při zvýšení spinální noradrenergní aktivity vyvolané léky ze skupiny inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) (1).

VISCERÁLNÍ BOLEST

Je velmi častou nepříjemnou bolestí a liší se od **bolesti somatické**. Rozdíly jsou především patofyziologické a tyto rozdíly mají vliv i na léčení viscerálních bolestí. Viscerální bolest je přenášena na povrch těla konvergencí aferentní signalizace z vnitřních orgánů a z kůže na míšních neuronech. Proto nemůžeme vždy rozlišit, odkud bolest v daném případě pochází (15).

Viscerální bolest má **difuzní charakter**. Stejně jako somatická bolest začíná na nocisenzorech. Nejdůležitější z těchto nocisenzorů jsou mlčící nebo spící nocisenzory (*silent nocisensors*), které za normálních okolností nevnímají bolest a teprve když nastává velká distenze orgánů nebo jsou v nich některé patologické změny jako záněty, tyto nocisenzory bolest registrují.



Obr. 5 Enterický nervový systém

Určitou participaci mají ostatní polymodální nocisenzory především tehdy, když je viscerální bolest původu termického nebo mechanického (16).

ENTERICKÝ NERVOVÝ SYSTÉM

Nachází se v trávicím traktu a jeho hlavní součástí je nervový aferentní a eferentní autonomní systém sympatický a parasympatický (obr. 5).

Sympatický nervový systém je lépe prozkoumán, a proto vznikla domněnka, že právě on má hlavní roli při přenosu bolesti v enterickém nervovém systému. Není tomu tak, protože i **kraniosakrální vagový systém** (a především vagová simulace) má stejnou důležitost. **Vagus** může vést jak aferentní, tak eferentní informace. Viscerální bolest například z močového měchýře, z dělohy nebo rekta je vedena vagovými drahami.

Enterický nervový systém je hustá neuronová síť, obsahuje asi 108 neuronů. Je také nazývána *little brain of the gut* – malý mozek střeva. Základem jsou *plexus myentericus Auerbachii* a *plexus submucosus Meissneri*. Odtud se může stimulovat centrální nervový systém. Nejvíce je stimulován při průjemech a při zácpě.

NEUROMEDIÁTORY VISCERÁLNÍ BOLESTI

Jsou na míšní úrovni stejné jako u somatické bolesti: glutamát a další důležité mediátory především CGRP a substance P s mediátorem neurokininem I. Působí i ostatní mediátory např. **bradykinin** a **cholecystokinin**.

Adenosin a **serotonin** mají vliv na signalizační význam viscerální bolesti. Viscerální hyperalgezie je zvláště významná při patologických okolnostech, při zánětech vnitřních orgánů (apendicitida, kolitida, ileus). Za těchto stavů vzniká buď hyperalgezie, nebo viscerální algodynie.

SYNDROM DRÁŽDIVÉHO TRAČNÍKU

Syndrom dráždivého tračníku (IBS – *irritable bowel syndrome*) je onemocnění s vysokou prevalencí, které se objevuje u mnoha mladých lidí, s predominancí žen, ovlivňuje kvalitu života a také má velké sociální náklady.

Tradičně je IBS léčen léky, ale i modifikací životního stylu, dodáváním vlákniny a samozřejmě psychologicky a farmakologicky.

Vztah mezi centrálním nervovým systémem a střevními potížemi je intenzivní, dokonce se nazývá **osa mozek – střevo**. Při IBS je narušena kompozice střevního mikrobiomu. Po infekci salmonelou je 8× větší risk vznik IBS.

Není žádný specifický laboratorní test nebo **biomarkery** IBS. IBS je klasifikován jako funkční porucha a diagnóza závisí na velmi pečlivé anamnéze a velmi pečlivém fyzikálním vyšetření.

IBS se považuje za multifunkční onemocnění, při němž je poškozená gastrointestinální motilita, dochází k viscerální hypersenzitivitě a je porušena interakce mezi mozkem a střevem (7).

VISCERÁLNÍ BOLEST A MOZKOVÁ KÚRA

U pacientů s chronickou zánětlivou a nezánětlivou viscerální bolestí se mění regionální neuroplastické změny v mozku. Byl popsán rozdíl v šířce mozkové kůry mezi zdravými kontrolami a mezi pacienty s IBSD (*irritable bowel syndrome with diarrhea*) a ulcerózní kolitidou (UC). Pacienti s UC měli větší korovou šířku v subregionech ACC a v primární somatosenzorické kůře ve srovnání s těmi, kdo trpěli IBSD. Dále měli

menší korovou šířku v orbitofrontálním kortexu a ve střední a zadní inzule, zatímco pacienti s IBSD měli nižší korovou šířku v přední inzule (7).

Zdá se, že změny u pacientů s UC vznikly následkem periferního zánětu, zatímco u IBS hrají primární roli centrální mechanismy.

LÉČBA VISCERÁLNÍ BOLESTI

Celá historie léčby bolesti je založená na farmakoterapii. I uvedené patofyziologické nálezy jsou ovlivnitelné farmakologicky. Bohužel některá onemocnění jsou farmakorezistentní. Proto se pro farmakorezistentní chronické bolesti, kdy dlouhodobá léčba byla neúčinná, začaly používat zejména neurostimulační metody. U pacientů s chronickou neuropatickou bolestí, jež trvá déle než 6 měsíců a obvykle je refrakterní i k dobře zavedené analgetické léčbě, je vhodné, aby byla zvážena intervenční technika, jako je invazivní či neinvazivní neurostimulace (17, 18). **Neuromodulační (neurostimulační) metody** v léčbě bolesti lze rozdělit podle několika kritérií, nejčastěji podle jejich invazivity:

1. Intervenční neurostimulační metody (1):
 - a) PNS – periferní nervová stimulace
 - b) SCS (*spinal cord stimulation*) – stimulace anterolaterálních a zadních kořenů míšních
 - c) DBS (*deep brain stimulation*) – hluboká mozková stimulace
 - d) MCS (*motor cortex stimulation*) – stimulace motorické mozkové kůry
 - e) vagová stimulace
 - f) stimulace *nervus occipitalis*
 - g) sakrální stimulace
2. Neintervenční stimulační metody:
 - a) TENS (transkutánní elektrická nervová stimulace)
 - b) rTMS (repetitivní transkraniální magnetická stimulace)
 - c) tDCS (transkraniální stimulace stejnosměrným proudem)

Dřívější neurochirurgické metody jsou dnes omezeny již jen na dvě oblasti:

1. Parciální facetová rizotomie.
2. DREZ (*dorsal root entry zone*): Při ní se odstraní prvních 5 Rexedových zón, takže se omezí percepce bolesti. Tato metoda se používá zejména při poruchách periferních nervů nejčastěji vzniklých při porodu a také při některých vrozených poruchách periferních nervů a zejména na horních končetinách.

Samozřejmě, že při léčení bolesti kromě těchto metod používáme i **přístupy psychologické** (19), které jsou založeny zejména na zvyšování produkce endogenních opioidů. Velmi důležitý a lékaři často používaný je placebový efekt (7).

Placebo je léčebná metoda bez specifického účinku na pacientovu nemoc nebo její symptomy. Je to léčebná intervence, která skutečnou léčbu pouze simuluje, ale nemá specifický účinek na příslušnou nemoc. Placebový efekt je jakákoliv měřitelná pozitivní změna v pacientově zdravotním stavu po použití placeba. Nemusí být plně závislý na podání placeba a může být přítomen ve větší nebo menší míře i při specifické léčbě (20).

Nocebo (od *nocere* = škodit) a noxebo (noxa = škodlivina) je jev, kdy specifická léčebná intervence nemá pozitivní efekt, ale stav nemocného naopak zhoršuje. To může nastat u pacientů, kteří léčbě nevěří, kteří odmítají „chemickou“ medicínu a nemají důvěru v lékaře a moderní léčebné metody.

Na základě patofyziologických poznatků si dovoluujeme doporučit **algoritmus léčení bolesti**, jehož pořadí se samozřejmě nemusí dodržovat, ale vždy bychom měli využít všechny možnosti, které nám moderní terapie nabízí.

1. Fyzikální terapie – rehabilitace, např. v případě *low back pain*
2. Farmakoterapie neopioidní (21, 21)
3. Farmakoterapie opioidní
4. Psychoterapie
5. Neuromodulace invazivní a neinvazivní
6. Invazivní metody:
 - a) DREZ
 - b) parciální facetová rizotomie

Práce vznikla za podpory grantu AZV 15.31538 A a projektu Progres Q 35.

Literatura

1. Rokyta R, Kršiak M, Kozak J (eds.). Bolest. 2., přepracované a doplněné vydání. *Tigis*, Praha, 2012.
2. Rokyta R a kol. Bolest a jak s ní zacházet. *Grada*, Praha, 2009.
3. Rokyta R a kol. Bolesti zad. *Adela*, Plzeň, 2009.
4. Neradilek F. Emoce v algeziologické praxi. In: Rokyta R, Höschl C (eds.): Bolest a regenerace v medicíně. *Axonite*, Praha, 2015: 12–20.
5. Kolář P, Čech Z. Funkční změny hybného systému spojené s bolestivými stavy. In: Rokyta R, Kršiak M, Kozak J. (eds.). Bolest. 2., přepracované a doplněné vydání. *Tigis*, Praha, 2012: 684–698.
6. Albe-Fessard D. Bolest – mechanismy a základy léčení. *Grada*, Praha, 1998.
7. Rokyta R. Současné směry výzkumu léčby chronické bolesti. *Bolest* 2016; 4: 154–158.
8. Vlachová V, Vyklický L. Buněčné a molekulární mechanismy nocicepce. In: Rokyta R, Kršiak M, Kozak J. (eds.). Bolest. 2., přepracované a doplněné vydání. *Tigis*, Praha, 2012.
9. McMahon SB, Koltzenburg M (eds.). Wall & Melzack's Textbook of Pain (5th ed.). *Elsevier, Churchill Livingstone*, 2006.
10. Rokyta R. Patofyziologie akupunktury. *Acupuncture Bohemo Slovaca* 2010; 2–3: 16–22.
11. Lejčko J. Chronická bolest, opioidy a závislost – jdeme správným směrem? *Bolest* 2015; 18(4): 186–193.
12. Hák M a kol. Léčba bolesti. *Mladá fronta*, Praha, 2011.
13. Melzack R. Záhada bolesti. *Avicenum*, Praha, 1978.
14. Bouhassira D, Chassany O, Gaillat J et al. Patient perspective on herpes zoster and its complications: an observational prospective study in patients aged over 50 years in general practice. *Pain* 2012; 153: 342–349.
15. Fricová J. Dotazník průlomové bolesti. *Richter Gedeon*, 2011.
16. Opavský J. Bolest v ambulanci. *Maxdorf*, Praha, 2011.
17. Fricová J. Postherpetická neuralgie. *Bolest* 2009; 12(3): 144–145.
18. Fricová J. Léčba orofaciální bolesti neopioidními analgetiky. *Bolest* 2011; 14(2): 65–68.
19. Honzák R. Jak žít a vyhnout se syndromu vyhoření. *Vyšehrad*, Praha, 2013.
20. Jan Pavel II. Salvifici doloris. Apoštolský list Jana Pavla II. o křesťanském smyslu lidského utrpení z 11. února 1984. *Zvon*, Praha, 1995.
21. Záborský T, Hanuš L, Rokyta R. Přehled současných znalostí o léčebných účincích konopí a přípravků z něj a jeho perspektiv. 1 část. *Bulletin sdružení praktických lékařů* 2016; 6: 10–26.
22. Záborský T, Hanuš L, Rokyta R. Přehled současných znalostí o léčebných účincích konopí a přípravků z něj a jeho perspektiv. 2. část. *Bulletin sdružení praktických lékařů* 2017; 1: 15–35.

ADRESA PRO KORESPONDENCI:

prof. MUDr. Richard Rokyta, DrSc.

Ústav normální, patologické
a klinické fyziologie 3. LF UK
Ke Karlovu 4, 120 00 Praha 2
Tel.: 267 102 739
e-mail: richard.rokyta@lf3.cuni.cz