

Pooperačná bolesť – pohľad na súčasný stav liečby v SR

MUDr. Milan Onderčanin, PhD., MUDr. Matej Mezey, MUDr. Andrea Gáľusová

Klinika anestéziológie a intenzívnej medicíny Lekárskej fakulty SZU a UN Bratislava

Bolesť je predovšetkým subjektívnym vnemom, prežitkom, ktorý sa dá na rozdiel od podstatných elementárnych zmyslových vnemov len obtiažne objektívne merať a kvantifikovať. U človeka ide vždy o kategóriu psychofyziologickú, keď na jednej strane leží systém percepcie a transmisie nociceptívnych podnetov a na strane druhej kognitívne a afektívne spracovanie tejto zmyslovej informácie. Neliečená a perzistujúca bolesť vedie k psychogénnej morbidite, k anxiózite, 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. Nedostatočne ošetrená pooperačná bolesť, neošetrená alebo nedostatočne ošetrená môže mať právne následky. Je preto na mieste otázka, ako je riešený nárok pacientov na tlázenie bolesti. Na základe vykonaných prierezovej štúdií v r. 2008 a v r. 2011 vo vybraných nemocniciach v SR sa ukázalo, že ošetrovanie bolesti ako práva pacienta je nedostatočné. Cieľom práce je podanie prehľadu o možnosti kombinácie liečiv a návrhov na zriadenie služby akútnej liečby najmä pooperačnej bolesti spojenej zo skúsenosti v zahraničí.

Kľúčové slová: bolesť, analgézia, analgetiká, služba liečby akútnej bolesti.

Postoperative pain management in Slovak Republic

Every year approximately 300 000 anesthetics are performed for diagnostic, therapeutic and mainly surgical procedures in Slovak Republic. Therefore we have to ask the question how is the patient's right for pain-control managed. In 2008 and 2011 we performed two cross-sectional studies of pain management in selected hospitals in Slovakia. From these studies it is obvious that the patient's rights for pain management are not met sufficiently. There has been some positive progress in postoperative pain management in recent years, but inappropriate methods of pain management are still utilized, stereotypes are repeated, there is insufficient communication with the patients, documentation is inadequate or the problem of acute pain management is not taken seriously. Pain is perceived as a phenomenon that will disappear on its own. In many hospitals pain management guidelines are lacking and responsibility for pain management is not designated properly. Postoperative pain management should not only fulfill healthcare purposes, but should also be focused on ethical and economical aspects of pain management. Untreated or insufficiently treated postoperative pain can have legal consequences. Unlike other sensory perception, pain is a very subjective perception, which is very hard to objectively quantify. There is a substantial psychophysiological interaction between the perception and transmission of pain on one hand and cognitive and affective processing of the information on the other. Untreated and persisting pain leads to psychogenic morbidity, anxiety, depression and despair. Early postoperative pain management can prevent such complications. During therapy we have the option to use multimodal analgesic regimens in logical order with overlapping analgesic effects to achieve sufficient pain control. The goal of this work is to give us the overview of the main drug classes being used, some specific drugs utilized, the possibilities of combined drug therapy and the proposition of establishing an acute pain management service.

Key words: pain analgesia, analgesics, acute pain management service.

Úvod

V nemocniciach Slovenskej republiky sa vykoná ročne okolo 300 000 anestetických výkonov v anestézii pre diagnostické, liečebné, ale najmä pre chirurgické operačné zákroky. Je preto na mieste otázka, ako je riešený nárok pacientov na tlázenie bolesti. Na základe vykonanej prierezovej štúdie vo vybraných nemocniciach v SR sa ukázalo, že ošetrovanie bolesti ako práva pacienta je nedostatočné.

V posledných rokoch zaznamenávame pozitívny vývoj v oblasti pooperačnej liečby bolesti, ale stále sa používajú nevhodné formy liečby, uplatňujú sa stereotypy, viazne komunikácia s pacientmi, nevedie sa dokumentácia alebo sa neberie dostatočne vážne problém akútnej bolesti. Bolesť je vnímaná ako jav, ktorý sám od seba dozní. V mnohých zdravotníckych zaria-

deniach chýbajú koncepty liečby bolesti, nie je určená zodpovednosť za liečbu a chýba určená kompetencia. Pooperačná liečba bolesti by mala spĺňať nielen lekárske, ale i etické a ekonomické požiadavky. 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.

Definícia, podstata bolesti a jej fyziológia

Bolesť je definovaná ako "neprijemný senzorický a afektívny zážitok, spojený s aktuálnym alebo potenciálnym poškodením tkaniva". Vznik bolesti signalizuje narušenie integrity organizmu, a preto vedie k aktivácii všeobecných stresových mechanizmov i organizmu ako celku.

Anestéziol. intenzívna med., 2012; 1(1): 9–16

Obvykle je sprevádzaná silnými negatívnymi afektami, ktoré majú obranný význam a sú dôležité pre prežitie akútnej bolesti.

Nocicepcia je senzácia vyvolaná noxióznym stimulom, aktivuje nociceptory a následne senzorický nervový systém. Je to taká aktivita v periférnych nociceptívnych dráhach, ktorá prenáša alebo sprostredkuje informáciu o škodlivých udalostiach.

Percepcia bolesti je identifikácia senzorickej informácie ako bolestivej (bolesť je percepcia nocicepcie, ktorá sa uskutoční v mozgu).

Rozdelenie bolesti

Podľa vyvolávajúcej príčiny

1. somatogénna – má zrejmu príčinu v poškodení integrity organizmu

2. psychogénna – bez zrejmeho kauzálneho vzťahu k pôsobiacej noxe
3. akútna – je fyziologická, informuje o ohrození organizmu škodlivými noxami a má funkciu signálnu a varovnú. Jej nástup je rýchly, bolesť je intenzívna, ale ustupuje okamžite po odstránení vyvolávajúcej príčiny. Vzniká prakticky po každom operačnom výkone. Vo včasnom pooperačnom období je najsilnejšia a behom pooperačného obdobia jej intenzita slabne.

Pooperačná bolesť je modelovým príkladom akútnej bolesti ako z patofyziologického, tak aj terapeutického hľadiska. Chirurgický zákrok miestne poškodzuje tkanivo, čo má za následok uvoľnenie prostaglandínov, histamínu, serotonínu, bradykinínu, substancie P a ďalších látok. Patofyziologická odpoveď na poškodenie tkaniva a stres je charakterizovaná pľúcnou, kardiovaskulárnou, gastrointestinálnou a renálnou dysfunkciou, postihnutím svalového metabolizmu a funkcie neuroendokrinnými, imunitnými a metabolickými zmenami. Väčšinu týchto účinkov je možné zmierniť súčasnými analgetickými terapeutickými postupmi.

Podľa etiológie

1. bolesť vyvolaná mechanickými faktormi (spastická bolesť pri nadmernej kontrakcii hladkej svaloviny vnútorných orgánov)
2. bolesť vyvolaná zápalom (apendicitída, pankreatitída)
3. dysregulačné bolesti (porucha regulačného mechanizmu – chybné držanie tela, migréna)
4. psychosomatické bolesti (migréna po psychickom zaťažení)

Fyziológia nocicepcie

Nervový systém, ktorý zabezpečuje senzorické informácie vo vzťahu k bolesti sa označuje ako nociceptívny. Neurofyziológia bolesti rozoznáva 3 základné systémy:

1. senzorický
2. motivačný
3. kognitívny

Senzorický systém prijíma a spracúva podnety z vonkajšieho alebo vnútorného prostredia podľa ich vlastností (sila, intenzita, dĺžka trvania). Vzruchová aktivita sa dostredivými dráhami dostáva do miechy, mozgového kmeňa a vyšších mozgových 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 cieľenú odpoveď jedinca na bolesť. Ovplynovaný je viacerými faktormi: kultúrou, výchovou, skúsenosťou, pohlavím. Tieto vplyvy môžu významne ovplyvňovať percepciu bolesti v zmysle jej zníženého alebo zvýšeného vnímania.

Nocicepcia je spracovanie signálov v CNS, ktoré vznikajú aktiváciou špecializovaných senzorických receptorov – nociceptorov. Nociceptory podávajú informácie o poškodení tkaniva. Bolesť je subjektívny pocit nepríjemného vnemu, ktorý vzniká v CNS ako dôsledok podráždenia nociceptorov v určitej časti organizmu.

Nocicepcia zahŕňa:

1. percepciu (nociceptory)
2. transdukciu (nervové vlákna)
3. transmisiu (postup do vyšších nervových center)

Pooperačná bolesť, mechanizmy

Operačné výkony vyvolávajú poškodenie alebo zničenie nervov a iných tkanív. V operačnej rane sú tým nociceptory dráždené priamo a poranené axóny navyše produkujú veľmi silné impulzy vedené Delta a C vláknami do miechy. Masívny prúd impulzov vyvoláva behom operácie senzibilizáciu buniek nociceptívnych receptorov a tým zvyšuje ich citlivosť voči neskoršiemu trvalému prúdu nociceptívnych impulzov v pooperačnom období.

Po operácii prichádza mohutný prúd impulzov dráždením nociceptorov z oblasti rany, ďalej látkami vyvolávajúcimi bolesť, tlakom opuchu okolitých tkanív, spontánnou aktivitou regenerujúcich sa nociceptívnych axónov. Pri vstupe do zadných miechových rohov podliehajú operačné bolestivé impulzy modulácii, ktorá ovplyvňuje ich ďalšiu propagáciu. Niektoré impulzy vyvolávajú segmentálne reflektorické odpovede na miechovej úrovni, iné sú vedené rostrálne a vyvolávajú reakcie suprasegmentálne a kôrové.

Segmentálne miechové reflektorické reakcie – chirurgické stimuly vyvolávajú segmentálne reflektorické miechové reakcie, významný vzostup tonusu kostrového svalstva a pokles poddajnosti hrudnej steny. Nociceptívne impulzy vznikajú tiež vo svaloch. Okrem toho stúpa srdcová frekvencia a systolický srdcový objem vplyvom reflektorickej aktivity sympatických neurónov.

Suprasegmentálne miechové reflektorické reakcie – nociceptívne impulzy môžu reflektoricky aktivovať kardiovaskulárne a dychové centrum v predĺženej mieche, a tým stimulovať dýchanie, srdce a obeh, čo ďalej zvyšuje produkciu katabolických hormónov (katecholamínov,

kortikosteroidov, ACTH, ADH, glukagónu atď.). Sekrécia anabolických hormónov sa týmito reflexami naopak tlmi.

Kôrové reakcie – na vyšších úrovniach mozgu existujú komplexné systémy, aktivované nociceptívnymi impulzami, ktoré sa podieľajú na integrácii bolesti a jej vnímania a môžu vyvolať motorické reakcie, úzkosť a obavy a tomu odpovedajúce úzkostné správanie (na imárnych aferentných nervových vláknach až po zásahu 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, vystrelujúca bolesť, necitlivosť, chlad, oťaženie, pálenie a iné.

Syndróm centrálnej bolesti často spôsobuje väčší distress, ako pôvodná bolesť, pre ktorú bol chirurgický zákrok vykonaný. Veľmi často vzniká chronická bolesť ako dôsledok spontánnych lézií centrálnych zakončení nociceptívnych dráh. V roku 1906 J. Dejerine a G. Roussy opísali niekoľko prípadov úpornej bolesti vzniknutej pri poškodení cievného riečiska v CNS. Autori 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 nociceptívnych dráh.

Hodnotenie bolesti

Bolesť je zážitok vždy subjektívny. Pri bolesti síce existuje vzťah medzi silou vyvolávajúceho podráždenia a silou takto vyvolaného pocitu bolesti, avšak u konkrétneho pacienta nemôžeme merať ani silu podnetu, teda aktivitu nociceptorov, ani objektivizovať intenzitu pocitu bolesti, pričom „prežívanie bolesti“ je ovplyvnené inými (vnútornými i vonkajšími) faktormi.

Kategoriálne a analógové stupnice

K zaznamenaniu bolesti, jej sily a kvality slúžia za klinických podmienok tzv. analógové alebo kategoriálne stupnice. Kategoriálne stupnice poskytujú slová (kritériá), ktorými pacient môže vyjadriť silu a druh bolesti, napr.:

0 – žiadna bolesť

1 – ľahká bolesť

2 – obtiažna bolesť

3 – rušivá bolesť

4 – strašná bolesť

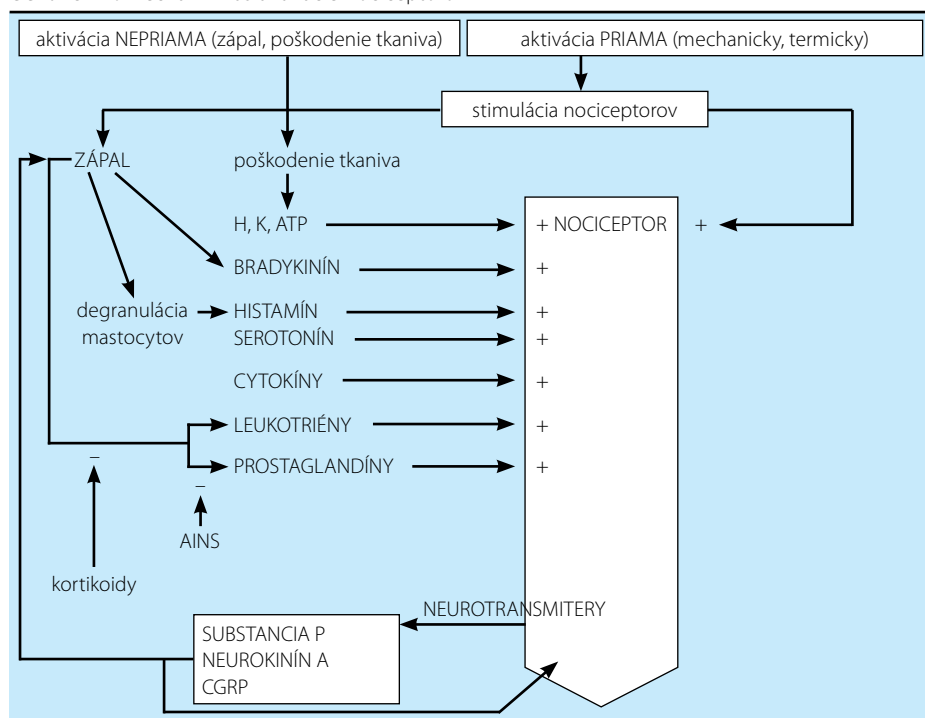
5 – mučivá bolesť

Modulácia nocicepcie

Na nocicepcii sa zúčastňujú transmitery (ACTH, histamín, serotonín) a ióny (draslík, voda). V tkanive postihnutom úrazom alebo zápalom

Tabuľka 1. Niektoré prirodzené látky, ktoré aktivujú alebo senzibilizujú nociceptory

mediátor	zdroj	účinnok na primárne aferentné vlákna
draslík	poškodené bunky	aktivácia
serotonín	krvné doštičky	aktivácia
bradykinín	plazmatický kininogén	aktivácia
histamín	mastocyty	aktivácia
prostaglandíny	poškodené bunky	senzibilizácia
leukotriény	poškodené bunky	senzibilizácia
substancia P	primárne aferentné vlákna	senzibilizácia

Obrázok 1. Mechanizmus aktivácie nociceptorov

sa ďalej tvoria mediátory (adenozín, bradykinín, prostaglandíny a ďalšie) (tabuľka 1, obrázok 1).

V nervovom tkanive sa pri prenose a modulácii bolesti uplatňujú neurotransmitery (glutamát, substancia P, somatostatín, peptid príbuzný génu pre kalcitonín – CGRP).

Druhý najväčší descendný systém z mostu využíva noradrenalín. Descendentné serotonínergické a noradrenergické dráhy sú rozhodujúcim mostom pri supraspinálnej modulácii nociceptívneho prenosu. Zničením týchto neurónov neurotoxími alebo elektricky sa redukuje až blokuje analgetický efekt celkovo aplikovaných opiátov. Podobne analgézia vyvolaná supraspinálnym podaním morfinu môže byť redukovaná podaním antagonistov serotonínových receptorov do miechy.

Podanie nízkych dávok opiátov priamo do špecifických oblastí mozgu spôsobuje výraznú analgéziu. Analgetické účinky systematicky aplikovaných opiátov sú sprostredkované priamym účinkom na CNS. Miesta v mozgu, kde morfin účinkuje, sa prekrývajú s miestami, ktorých drážením možno vyvolať analgéziu. Morfin a ďalšie

alkaloidy prejavujú svoj fyziologický efekt spojením so špecifickými membránovými receptormi. Mozog obsahuje prirodzené vlastné endogénne opioidné peptidy – enkefalíny, endorfíny (beta-lypotrofiny), dynorfin. Morfin a peptidové opioidy sa spájajú s rôznymi druhmi opiátových receptorov, ktoré sú v plazmatickej membráne aferentných neurónov. Rozlišujeme 3 druhy opioidných receptorov: mí, delta a kappa. Opiátové alkaloidy, ako je morfin, sú silné antagonisy mí-receptorov. Endogénne enkefalíny sú účinné na mí- aj delta- receptoroch. Dynorfin je antagonist kappa- receptorov. Každý z uvedených receptorov je rozšírený prakticky v celom CNS.

Pooperačná bolesť

Faktory ovplyvňujúce pooperačnú bolesť:

- miesto, typ a trvanie operačného výkonu
- typ a rozsah incízie a ďalšieho chirurgického zákroku
- fyzický a psychický stav pacienta, vrátane individuálneho prístupu pacienta k bolesti
- predoperačná psychologická a farmakologická príprava

- typ anestézie
- tíšenie bolesti pred a po chirurgickom výkone
- výskyt chirurgických komplikácií
- kvalita pooperačnej starostlivosti

Operačné výkony vyvolávajú poškodenie alebo zničenie nervov a iných tkanív. V operačnej rane sú tým nociceptory dráždené priamo a poranené axóny navyše produkujú veľmi silné impulzy vedené A-delta a C vláknami do miechy. Masívny prúd impulzov vyvoláva behom operácie senzibilizáciu buniek nociceptných receptorov a tým zvyšuje ich citlivosť voči neskoršiemu trvalému prúdu nociceptných impulzov v pooperačnom období.

Po operácii prichádza mohutný prúd impulzov drážením nociceptorov z oblasti rany, ďalej látkami vyvolávajúcimi bolesť, tlakom opuchu okolitých tkanív, spontánnou aktivitou regenerujúcich sa nociceptných axónov. Pri vstupe do zadných miechových rohov podliehajú operačné bolestivé impulzy modulácii, ktorá ovplyvňuje ich ďalšiu propagáciu. Niektoré impulzy vyvolávajú segmentálne reflektorické odpovede na miechovej úrovni, iné sú vedené rostrálne a vyvolávajú reakcie suprasegmentálne a kôrové.

Segmentálne miechové reflektorické reakcie – chirurgické stimuly vyvolávajú segmentálne reflektorické miechové reakcie, významný vzostup tonusu kostrového svalstva a pokles poddajnosti hrudnej steny. Nociceptné impulzy vznikajú tiež vo svaloch. Okrem toho stúpa srdcová frekvencia a systolický srdcový objem vplyvom reflektorickej aktivácie sympatických neurónov.

Suprasegmentálne miechové reflektorické reakcie – nociceptné impulzy môžu reflektoricky aktivovať kardiovaskulárne a dýchové centrum v predĺženej mieche a tým stimulovať dýchanie, srdce a obeh, čo ďalej zvyšuje produkciu katabolických hormónov (katecholamínov, kortikosteroidov, ACTH, ADH, glukagónu atď.). Sekrécia anabolických hormónov sa týmito reflexami naopak tlmi.

Kôrové reakcie – na vyšších úrovniach mozgu existujú komplexné systémy, aktivované nociceptnými impulzami, ktoré sa podieľajú na integrácii bolesti a jej vnímania a môžu vyvolať motorické reakcie, úzkosť, obavy a tomu zodpovedajúce úzkostné správanie.

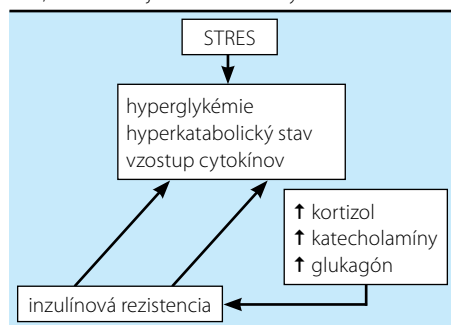
Pooperačná bolesť a endokrinná regulácia

Pooperačné stresové situácie sa vyznačujú hormonálnymi zmenami:

1. zvýšená sekrécia glukokortikoidov, katecholamínov, glukagónu, prolaktínu, ACTH, STH
2. znížená sekrécia inzulínu

Energetický výdaj sa v kritických stavoch zvyšuje o 25 – 100 %. Objavuje sa ťažko zvládnuteľná hyperglykémia, ktorá je daná jednak extrémnou glukoneogenezou, jednak zníženou utilizáciou glukózy periférnymi tkanivami v strese. Glukóza slúži ako zdroj energie pre CNS, erytrocyty, ale tiež pre hypoxické tkanivá. Tam je však metabolizovaná len z laktátu, z ktorého pečeň znovu tvorí glukózu. Pri nízkej koncentrácii inzulínu však glukóza nemôže vstúpiť do svalových buniek. Ak nie sú svaly (vrátane myokardu) hypoxické, využívajú pre získanie energie mastné kyseliny. V stresových podmienkach však nie sú tvorené v pečeni z mastných kyselín ketolátky (ktoré sú fyziologicky hlavným zdrojom energie pri prostom hladovaní). Sval v strese utilizuje ako zdroj energie predovšetkým svoje vlastné bielkoviny, konkrétne rozvetvené aminokyseliny (leucín, izoleucín, valín) s následným rýchlym rozpadom svalovej hmoty (obrázok 2). Znížená proteosyntéza má za následok okrem iného i zníženie kolagénu, koagulačných faktorov a imunoglobulínov. To je jedna z príčin zlého hojenia či rozpadu rán, porúch krvnej zrážanlivosti a insuficiencie imunitného systému s následným vznikom infekčných a septických komplikácií.

Obrázok 2. Stres a trauma vyvolávajú hyperkatabolický stav, katabolizmus proteínov a hyperglykémiu vplyvom stresových hormónov, inzulínovej rezistencie a cytokínov



Preemptívna analgézia

Cieľom preemptívnej analgézie je zabránenie rozvoja vzniku pooperačného algického syndrómu alebo maximálne zníženie jeho intenzity. Analgézia musí byť začatá do začiatku operačného výkonu, pretože vzniká hyperalgiezia v dôsledku periférnej a centrálnej senzitivácie z miesta poškodenia. Ak už došlo k hyperalgiezii, nie je potrebné udržiavať ju impulzami z operačnej rany (Ševčík), operácia spôsobuje množstvo bolestivých signálov prenášaných do CNS a vyvoláva zápalovú odpoveď, ktorá významne prispieva k pooperačnej bolesti.

Nie sú doteraz presne odporúčané postupy k realizácii preemptívnej analgézie. Všeobecne sa používajú analgetiká (opioidy, COX inhibítory), epidurálna analgézia (pred veľkými operačnými výkonmi a pred amputáciami končatín), katéetrová technika aj po výkone, NMDA antagonista (Ketamín, Lornoxicam).

Teóriu preemptívnej analgézie uviedol Walla (1986), postavil ju ako ukotvenie bolestivej stimulácie a jej uloženie (zapamätanie) do mozgových pamäťových štruktúr. Neriešenie bolesti zakladá chronifikáciu bolesti.

Voľba aplikačnej formy pre liečbu pooperačnej bolesti:

- regionálne postupy
- systémová farmakologická liečba
- koncept stupňovanej analgézie
- kontinuálne techniky – pacientom kontrolovaná analgézia (PCA)
- kontinuálne techniky – non PCA

Metódy pri pooperačnej liečbe bolesti

Pri voľbe pooperačných metód a postupov tlmenia bolesti je treba dbať na indikácie a kontraindikácie, avšak vo väčšine prípadov je možné použiť niekoľko rozdielnych metód.

Všeobecne používame systémové a regionálne metódy liečby bolesti. Medzi systémové metódy zaraďujeme formy enterálne a parenterálne. Okrem toho rozlišujeme analgéziu, ktorá je kontrolovaná pacientmi (PCA) a analgéziu kontrolovanú zdravotnými sestrami.

Regionálne metódy, v porovnaní so systémovými metódami, dobre tlmia bolesť bez toho, aby dochádzalo k tlmeniu sedatívami. Nemajú takmer žiadne systémové vedľajšie účinky, pôsobia zväčša len v príslušnej časti tela, umožňujú skorú pasívnu i aktívnu bezbolestnú mobilizáciu a neovplyvňujú dýchanie. Okrem toho majú priaznivý vplyv na prekrvenie, na sklon k trombóзам a na dĺžku hospitalizácie. Nevýhodou je riziko infekcie a krvácania, vysoká technická náročnosť, nevyhnutné pravidelné kontroly pre včasné rozpoznanie prípadných komplikácií.

V pooperačnom období po určitých operačných výkonoch prichádza do úvahy i intraartikulárna terapia bolesti, kde sa používajú lokálne anestetiká s alebo bez opioidov.

V pooperačnej liečbe bolesti sú nevhodné TTS (transdermálne terapeutické systémy) s fentanylom a buprenorphinom, pretože sa nedajú dobre cielene ovládať, plný analgetický účinok dosahujú až po niekoľkých dňoch a existuje tu značné riziko predávkovania.

Voľba vhodného analgetického pooperačného postupu súvisí aj s bezpečnosťou, praktickosťou a hospodárnosťou. Na základe týchto kritérií môžeme spôsoby aplikácie pooperačnej analgézie rozdeliť:

Podľa bezpečnosti

- orálne / rektálne
- neopioidné infúzie

- kombinovaná infúzia neopioid + tramadol
- intravenózne opioid – PCA
- kontinuálna regionálna blokáda vedenia (katéter)
- subkutánna / intramuskulárna aplikácia podľa potreby)
- regionálna analgézia v blízkosti chrbtice
- kontinuálna infúzia silných opioidov

Podľa praktickosti podania

- orálna
- rektálna
- neopioidná infúzia
- kombinovaná infúzia neopioid + tramadol
- intravenózne PCA
- subkutánna / intramuskulárna aplikácia podľa potreby
- regionálna analgézia v blízkosti chrbtice
- kontinuálna regionálna blokáda vedenia
- kontinuálna infúzia silných opioidov

Z ekonomického hľadiska

- orálna
- rektálna
- subkutánna / intramuskulárna aplikácia podľa potreby
- kombinovaná infúzia metamizol + tramadol
- intravenózne PCA
- intravenózne podávanie NSAR (paracetamol)
- kontinuálna regionálna blokáda vedenia
- regionálna analgézia v blízkosti chrbtice

Praktické použitie analgetík pooperačne vo vybraných odboroch chirurgie. Modelové protokoly

Pooperačná analgézia v ortopédii

(Centre Hospitalier et Universitaire de Clermont Ferrand, France 2007)

- i. v. Perfalgan 1 – 2 g každých 6 – 8 hod.
- i. v. profenid (Ketoprofen) 50 – 100 mg každých 8 – 12 hod.
- i. v. Acupan 20 – 40 mg každých 6 – 8 hod.
- i. v. Morfin (s. c.) 5 – 10 mg každých 6 – 8 hod. alebo kontinuálne morfinovou pumpou: riedenie 1 mg/ml, bolus 1 ml v perióde nie menšej ako 10 min., napr. kontinuálne: Morfin 1 mg/ml + ketalar (Ketamin) 0,5 mg/ml + droleptan (Droperidol) 2,5 mg

Pooperačná analgézia v hrudnej chirurgii

(Centre Hospitalier et Universitaire de Clermont Ferrand, France 2007)

- Perfalgan 1 – 2 g každých 6 – 8 hod.

profenid (Ketoprofen) i. v. 50 – 100 mg každých 8 – 12 hod.

titrácia Morfínu: s. c. 5 – 10 mg každých 4 – 6 hod. kontinuálne morfinovou pumpou: Morfín i. v. 1 mg/ml dávka bolusová 1 mg/interval 10 min. max. 4 hod. + adjuvans:

- bez
- Catapressan (clonidine) 1,5 µg/ml
- Ketalar (ketamín) 1 mg/ml

■ nežiaduce účinky: nauzea – Primperan (metoklopramid), Zophren (ondasetron)

Pooperačná analgézia v urológii

(Centre Hospitalier et Universitaire de Clermont Ferrand, France 2007)

Používané kombinácie analgetík:

Perfalgan + AINS alebo nefopam + AINS alebo tramadol + AINS

Perfalgan 1 g á 6 hod. i. v.

Acupan (nefopam) 20 mg á 8 hod. sublingual. ak bolesť pretrváva: paracetamol codeine (effealgalan) alebo tramadol

Pooperačná analgézia v cievnej chirurgii

(Centre Hospitalier et Universitaire de Clermont Ferrand, France 2007):

Používané kombinácie analgetík:

Perfalgan 1 g/24 hod.

Acupan 20 mg/6 hod.

(Topalgic)

Morfín: – titrácia

i. v. kontinuálne pumpou: Morfín 100 mg/100 ml + droleptan 5 mg

+ ketamín 50 mg/100ml

Actiskenan (morfín): 10 mg/6 hod.

■ nežiaduce účinky: nauzea – Primperan i. v., Zophren i. v.

Pooperačná analgézia po špecifických operáciách

(Schmerznachrichten Konsensus-statement XI):

– Abdominálna cievna chirurgia

1. hrudná epidurálna analgézia + coxib alebo paracetamol/metamizol, lumbálna epidurálna analgézia + coxib alebo paracetamol/metamizol, ďalej coxib + paracetamol/metamizol + opioid-PCA

– Iliacofemorálny vypase

1. lumbálna epidurálna analgézia + NSAID/coxib alebo paracetamol/metamizol NSAID/coxib + paracetamol/metamizol + opioid-PCA

– Varixy

1. NSAID/coxib + paracetamol/metamizol + opioid-PCA, ďalej lumbálna epidurálna analgézia + NSAID/coxib

Pooperačná analgézia v neurochirurgii

(Centre Hospitalier et Universitaire de Clermont Ferrand, France 2007)

Perfalgan 500 mg – 1g, 3 – 4-krát/deň

Profenid (ketoprofen) 100 mg/100 ml fyziol. roztoku 2-krát/deň

Acupan (nefopam) 20 mg/100 ml fyziol. roztoku 4-krát/deň

Topalgic (tramadol) 100 mg/100 ml fyziol. roztoku 3-krát/deň

event. Temgesic (bupremorfin) 7 µg/kg

ak bolesť pretrváva:

Morfín s. c. 5 – 10 mg, 4 – 6-krát/deň

Pooperačná analgézia v kardiochirurgii

(Centre Hospitalier et Universitaire de Clermont Ferrand, France 2007)

Používané kombinácie analgetík:

I. Perfalgan 1 g á 6 hod.

Morfín (...) mg, maximálna dávka 20 mg/4 hod.

ketamín 20 mg/10 min. (ak má pacient bolesti)

Acupan (nefopam) 20 mg á 4 hod. (max. dávka 120 mg/24 hod.)

event. kontin.

Morfín i. v. kontin.: 0,15 µg/kg – 5 µg/kg/hod.

II. Perfalgan 1 g á 6 hod.

Morfín 5 mg

Profenid (ketoprofen) 50 mg i. v. á 6 hod.

Acupan (nefopam) kontin.: 40 – 80 mg /48 ml fyziol. rozt., maximálna dávka 120 mg/deň

Pooperačná analgézia po špecifických operáciách

(Schmerznachrichten Konsensus-statement XI)

■ Sternotomia

1. NSAID/coxib + paracetamol/metamizol + opioid – PCA
2. hrudná epidurálna analgézia + NSAID/coxib alebo paracetamol/metamizol

■ Thorakotomia

1. hrudná epidurálna analgézia + NSAID/coxib alebo paracetamol/metamizol paravertebrálna blokáda + NSAID/coxib + paracetamol/metamizol, alebo NSAID/coxib + paracetamol/metamizol + opioid-PCA

Pooperačná analgézia v brušnej chirurgii

(Protocoles anesthésiques et analgésiques en ambulatoire, Groupe Liaisons SA, France 2007)

Používané kombinácie analgetík:

Perfalgan + AINS alebo nefopam + AINS alebo tramadol + AINS

Perfalgan 1 g á 6 hod.

nefopam 20 mg á 4 hod., maximálna dávka 120 mg AINS

ak bolesť pretrváva: paracetamol codeine (effealgalan) alebo tramadol alebo sulfát morfínu (Actiskenan) p. o.

Kombinácie analgetík po špecifických operačných výkonoch

(Schmerznachrichten Konsensus-statement XI)

■ Colectomia

1. epidurálna analgézia + NSAID/coxib alebo paracetamol/metamizol coxib alebo NSAID + paracetamol/metamizol + opioid-PCA

■ Cholecystectomy

1. epidurálna analgézia + neopioid NSAID/coxib + paracetamol/metamizol + opioid-PCA

■ Cholecystectomy laparoskopická

1. NSAID/coxib + paracetamol opioid-PCA podľa potreby
2. coxib + paracetamol/metamizol alebo NSAID + paracetamol/metamizol

■ Mastectomy

1. NSAID/coxib + paracetamol/metamizol + opioid-PCA coxib/NSAID + paracetamol + tramadol

Pooperačná analgézia v gynekológii

(Protocoles d'anesthésie – réanimation obstetricale, Groupe Liaisons SA, France 2005)

Perfalgan 1 g i. v. počas 20 minút á 6 hod.

tramadol 50 mg i. v. počas 20 minút á 6 hod.

ketoprofén 50 mg i. v. počas 20 minút á 6 hod.

pri kontraindikácii tramadolu:

nefopam 20 mg i. v., á 4 – 6 hod.

Stav liečby pooperačnej bolesti v SR, prierezová štúdia, porovnanie rokov 2008 a 2011

(v dňoch 29. – 30. apríla 2008 a v dňoch 18. – 19. apríla 2011)

Efektívna liečba pooperačnej bolesti je

súčasťou komplexnej perioperačnej starostlivosti a perioperačnej medicíny, napriek súčasným poznatkom a možnostiam liečby je aj vo vyspelých štátoch bolesť po operácii účinne kontrolovaná len asi u 50 % pacientov.

Do štúdie sa prihlásilo 23 pracovišť: Považská Bystrica, Piešťany, Myjava, Skalica, Handlová, Dolný Kubín, FNsP Trenčín, FNsP Trnava, UN LP Košice, FN SNP Košice, DFN Prešov, DFNSP Banská Bystrica, OÚSA Bratislava, UN Bratislava – Nemocnica Ružinov, UN Bratislava – Nemocnica akad. L. Déryera, DFNSP Bratislava, FNsP Nové Zámky, NOÚ Bratislava, ŽZ Košice, Žilina, Púchov, FN Nitra, FN Banská Bystrica.

Pooperačná bolesť – dvojdňová prierezová štúdia na pracoviskách OAİM v SR v dňoch 18. – 19. 4. 2011. Do štúdie sa prihlásilo 10 pracovísk: OÚSA Bratislava, UN Martin, UN LP Košice, FNŠP B. Bystrica, FNŠP Žilina, FNŠP Nitra, Nemocnica Topoľčany, FNŠP N. Zámky, Nemocnica Skalica, Nemocnica D. Kubín.

Cieľom bolo zmapovať súčasný stav poskytovania služby akútnej bolesti, zistiť rozsah liekov a používaných techník. Prierezová štúdia bola realizovaná dotazníkovou formou, opakovanie štúdie bolo s cieľom zmapovať súčasný stav, prípadný pohyb v zmene poskytovania služby akútnej bolesti, zistiť nový rozsah liekov a techník. Prierezová štúdia bola realizovaná dotazníkovou formou a 24-hodinovým pohľadom. Zber údajov sa realizoval elektronickou formou.

Celkový počet operácií ročne v SR 300 307, na jeden deň je to 1 201,2 pacienta.

Boli oslovení všetci respondenti v prvej štúdiu, ale opakovane sa neprihlásili.

Vyhodnotenie dotazníkov

Pooperačná bolesť – dvojdňová prierezová štúdia na oddeleniach KAİM, OAİM v SR v dňoch 29. 4. 2008 – 30. 4. 2008

Cieľom bolo zmapovať súčasný stav poskytovania služby akútnej bolesti, zistiť rozsah liekov a používaných techník. Prierezová štúdia bola realizovaná dotazníkovou formou. Otázky dotazníka č. 1 a výsledky sú uvedené v tabuľke 2. Grafické znázornenie výsledkov štúdie je v grafoch 1 až 4. Otázky a odpovede dotazníka z roku 2011 sú uvedené v tabuľke 3.

Zistenie

- napriek pozitívnemu vývoju v oblasti pooperačnej bolesti nielen v medicíne bolesti, ale aj v liečbe, dosahuje úroveň účinnej kontroly liečby bolesti len 20 % v SR, k zmene nedošlo ani po dvoch rokoch
- existuje reálny deficit v jej liečbe
- napriek pozitívnemu vývoju v oblasti pooperačnej liečby bolesti nielen v medicíne bolesti ale aj aplikáciou multimodálneho manažmentu bolesti dosahuje úroveň v SR okolo 20 % účinnej kontroly

Príčiny

- nedostatočná starostlivosť a pozornosť liečbe bolesti
- bolesť je vnímaná ako jav, ktorý k chirurgickému výkonu patrí
- nedostatok vedomostí na úrovni súčasných poznatkov a postupov

Tabuľka 2. Dotazník č. 1 (rok 2008)

1. Služba akútnej bolesti vo vašom nemocničnom zariadení existuje?	
Nie	61,9 %
Áno	28,5 %
Na požiadanie	9,5 %
2. U ktorých typov bolesti ju preferujete?	
Slabá	19,0 %
Stredne silná	76,1 %
Silná	9,5 %
3. Kto ju zabezpečuje?	
Chirurgické odd.	52,3 %
Anest + Ch + Alg	33,3 %
Anest + Alg	21,9 %
Anest	19,9 %
4. Kto ju vykonáva?	
Ošetrojúci lekár	71,1 %
Anest	14,2 %
Anest + Alg	14,2 %
5. Jej účinnosť sa kontroluje a vyhodnocuje?	
Áno	19,0 %
Nie	38,0 %
Sporadicky	42,8 %
6. Keď áno, v akých časových intervaloch?	
Individuálne, ale od 4 – 6 – 12 hod.	
7. Aká je účasť anesteziológov na jej riešení?	
Aktívna	38,0 %
Občasne	57,1 %
8. Aké analgetické kombinácie používate?	
Novalgín	42,8 %
Perfalgán	28,5 %
Slabé opioidy	31,3 %
Silné opioidy	38,0 %
9. V akej dávke a v akých časových následnostiach?	
Podľa hmotnosti a odporúčenia	
10. Aké aplikačné formy preferujete?	
Parenterálne i. m. a i. v.	82,4 %
11. Do akej miery používate neuraxiálne blokády?	
Áno	52,9 %
Nie	23,8 %
12. Ktoré analgetiká sú najfrekvencovanejšími, pokiaľ sú v monoterapii?	
Novalgín	42,8 %
Perfalgán	28,5 %
Slabé opioidy	31,3 %
Silné opioidy	38,0 %
13. Používate pri účinnej kontrole známe stupnice?	
Nie	90,4 %
Áno	9,6 %
14. Ako sa využíva adjuvantná liečba?	
Sporadicky	52,3 %
Cielene	19,0 %
Vôbec	19,0 %
15. Výsledok liečby?	
Uspokojivý	66,6 %
Neuviedli	23,8 %

- chýba vyčlenená zodpovednosť za liečbu a nie je určená kompetencia
- nedostatočná ošetrovateľská pozornosť

Dôsledky

- zvýšená komorbidity a zhoršenie klinického stavu
- pamäť bolesti
- chronifikácia bolesti
- nedostatočne ošetrovaná a liečená pooperačná bolesť má etický, právny, lekársko-odborný a ekonomický dôsledok

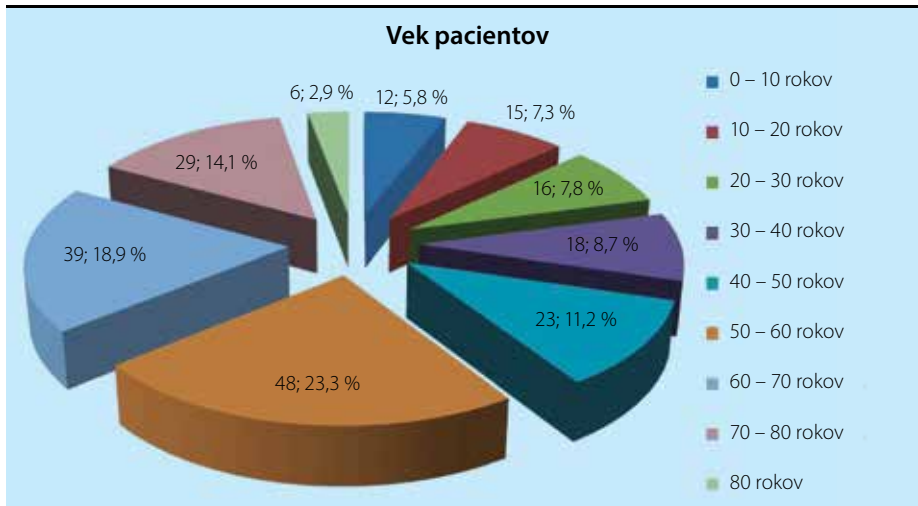
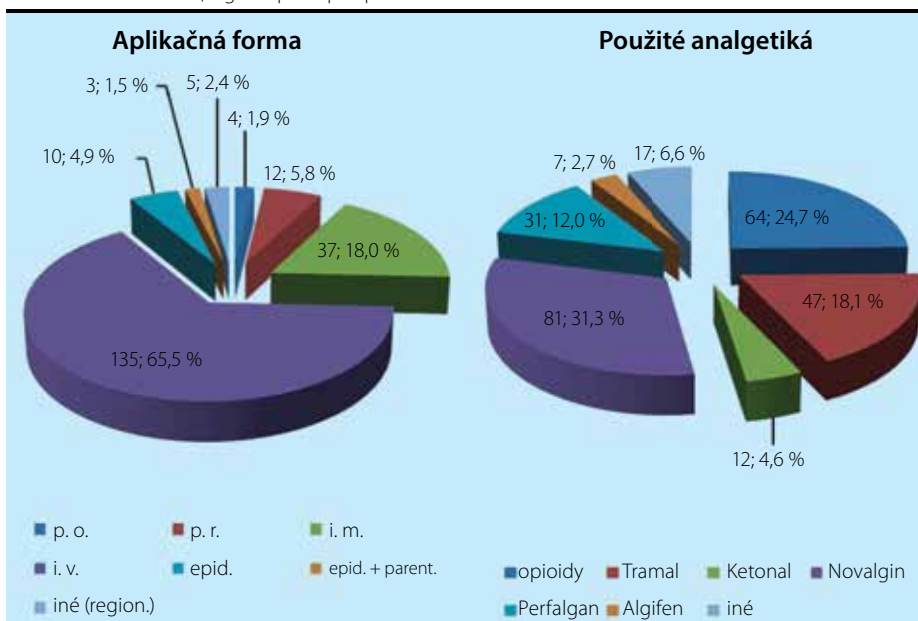
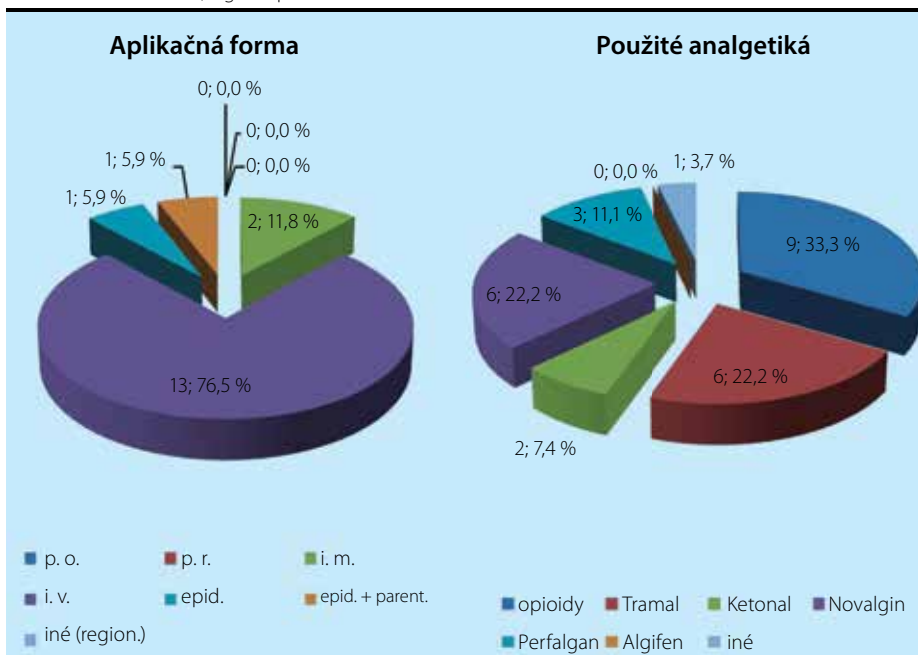
Zhodnotenie oboch štúdií

Chceli sme poukázať na nevyhnutnosť vstupu kvalifikovaného manažmentu, ktorý rešpektuje súčasný stav vedeckých poznatkov, farmakoterapiu dať do rúk odborníkom, najmä

Tabuľka 3. Dotazník č. 1 (rok 2011)

1. Je vo vašom zariadení zriadená služba liečby akútnej bolesti?	
áno	33,3 %
nie	66,7 %
2. Vytvorila sa za posledných troch rokov vo vašom zariadení služba liečby akútnej bolesti?	
áno	11,1 %
nie	66,7 %
bola vytvorená už predtým	22,2 %
3. Zmenila sa v posledných troch rokoch stratégia liečby akútnej bolesti?	
áno	55,6 %
nie	44,4 %
4. Kto sa podieľa na liečbe akútnej bolesti?	
ošetrojúci lekár	40,0 %
anesteziológ	40,0 %
algéziológ	20,0 %
5. Kto zabezpečuje liečbu akútnej bolesti?	
oddelenie	70,0 %
anest. ambul.	0,0 %
algez. ambul.	30,0 %
6. Aké spôsoby tlmenia akútnej bolesti najčastejšie používate?	
enterálne	15,8 %
parenterálne	36,8 %
neuraxiálne bl.	31,6 %
perif. nerv. bl.	15,8 %
7. Kontroluje a vyhodnocuje sa účinnosť analgécie?	
áno	44,4 %
nie	0,0 %
sporadicky	55,6 %
8. Podieľajú sa anesteziológovia na jej riešení?	
vždy	22,2 %
nikdy	0,0 %
občas	22,2 %
na požiadanie	55,6 %
9. Kontroluje sa účinnosť analgécie častejšie ako pred tromi rokmi?	
áno	55,6 %
nie	44,4 %
10. Používate pri kontrole známe stupnice?	
áno	33,3 %
nie	22,2 %
niekedy	44,5 %
11. Aké analgetické kombinácie používate?	
metamizol	28,6 %
ketoprofen	10,2 %
paracetamol	28,6 %
slabé opioidy	18,3 %
silné opioidy	14,3 %
12. Zmenili sa analgetické kombinácie v posledných troch rokoch?	
áno	55,6 %
nie	44,4 %
13. Aké analgetiká používate najčastejšie v rámci monoterapie?	
metamizol	30,4 %
ketoprofen	13,0 %
paracetamol	21,8 %
slabé opioidy	17,4 %
silné opioidy	17,4 %
14. Ako často využívate adjuvantnú liečbu?	
vždy	22,2 %
nikdy	11,1 %
občas	66,7 %
15. Aký je výsledok liečby?	
väčšinou uspokojivý	100,0 %
väčšinou neuspokojivý	0,0 %

tímu akútnej služby bolesti, humanizovať perioperačný proces, dodržať práva pacientov na ochranu pred bolesťou, pripraviť metodický pokyn a odporúčenia pre liečbu pooperačnej bolesti, vytvoriť odborný konsensus odborníkov anesteziológov, algéziológov a lekárov v perioperačnej medicíne, v horizonte do 2 rokov zaviesť službu akútnej bolesti a dosiahnuť úroveň stredo európskych krajín, kontinuita s anestetickým výkonom, pokračovanie analgécie, využitie regionálnych anestetických techník za účelom

Graf 1. Dotazník č. 2 (rok 2008) – vek pacientov**Graf 2.** Dotazník č. 2, dg. skupina: pooperačné**Graf 3.** Dotazník č. 2, dg. skupina: trauma

pooperačnej analgézie, medikácia, preemprívna analgézia, konziliárne návštevy u pacienta v pooperačnej fáze na vyžiadanie.

Služba liečby akútnej pooperačnej bolesti

Analgézia akútnej bolesti sa stala nielen medicínskou odbornou a morálnou, ale aj právnou povinnosťou lekára. Anestéziológ je v súčasnosti odborovo svojimi poznatkami a možnosťami v optimálnom postavení zvládnuť pooperačnú a poúrazovú bolesť. Samozrejme, je potrebná spolupráca s ostatnými odborníkmi, najmä chirurgických odborov. Analgetická liečba po operácii je pokračovaním zložky celkovej a regionálnej anestézie ako jej nárokovateľná obligátna zložka. Aby sa skvalitnila pooperačná analgézia, zvýšil komfort pacienta, zlepšilo hojenie operačných rán, znížila pooperačná morbidita a tým aj ekonomické náklady, musia zdravotnícke zariadenia zaviesť do praxe protokoly a techniky na optimalizáciu liečby. Úlohou súčasnosti je vybudovať dobre fungujúcu službu liečby akútnej bolesti.

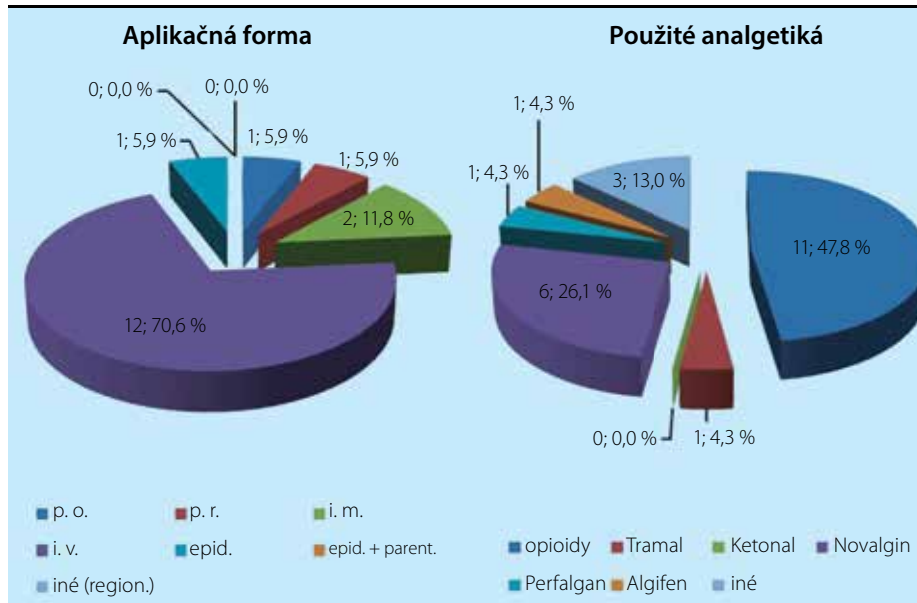
Všetky vedomosti a dostupné možnosti, ktoré sú k dispozícii na zvládnutie pooperačných bolestí pacientov, sa ťažko uplatňujú v každodennej praxi, pokiaľ nefunguje na prijateľnej úrovni služba akútnej bolesti (acute pain service). Podľa údajov Erdina z roku 1995, len približne 30 % pacientov v krajinách Európskej únie je dostupný tím pre liečbu pooperačnej bolesti. Len vybraní pacienti môžu mať z tejto služby úžitok a len 30 – 50 % pacientov má adekvátnu kontrolu pooperačnej bolesti. V Slovenskej republike je to len 19,5 % (prierezová štúdia 2008). Pritom všetci pacienti očakávajú po operácii prijateľnú mieru bolesti.

Základnou úlohou odborných spoločností je hľadať odborný konsenzus a vytvoriť tlak na manažmenty v nemocniciach na Slovensku pre zriadenie stálej služby liečby akútnej bolesti.

Navrhujeme:

- aby bola na súčasnej úrovni poznatkov vykonávaná analgetická liečba a stala sa súčasťou perioperačnej medicíny
- aby bola v kompetencii nielen ošetrojúceho lekára, ale tímu akútnej liečby bolesti (TALB), ktorí tvoria lekári s primeranou odbornou kvalifikáciou (anestéziológ, algeziológ, sestry špecialistky)
- aby každý pacient, ktorý podstupuje operačný výkon, mal založený protokol sledovania pooperačnej bolesti a aby mu bola vykonávaná účinná kontrola
- úlohou TALB je vypracovať štandardy analgetickej liečby, zaviesť štandardné protokoly, metodicky viesť personál, vykonávať preško-

Graf 4. Dotazník č. 2, dg. skupina: iné



- lenia, konziliárne vyšetrenia, viesť dokumentáciu (zaznamenávať zmeny liečby, evidovať komplikácie, monitorovať účinnosť liečby), úlohou TALB je informovať ošetrojúcich lekárov a pacientov
- úlohou TALB je pripraviť štandardné postupy, monitoring, vypracovať jednotný protokol
 - informovanosť o adverzite účinkov z bolesti pacientov, zdrav. pracovníkov
 - postoj k pooperačnej bolesti – faktor zhoršovania biologického a psychického komfortu pacienta
 - adekvátny pain-servis je súčasťou perioperačného manažmentu

Pain-servis by sa mal stať dennou súčasťou všetkých nemocníc, ktoré vykonávajú akútnu starostlivosť a poskytujú chirurgické služby.

Záver

Boleť 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. Bolesť normálne vedie k únikovým reflexom, k snahe dostať sa do pokoja, k zastaveniu aktivity.

V blízkej budúcnosti sa dá očakávať, že do terapie bolesti budú zavedené farmaká cielene inhibujúce vznik a pôsobenie jednotlivých mediátorov bolesti a zápalu, respektíve pôsobiace ako antagonisti na ich receptoroch. Preto je veľmi pravdepodobné, že postavenie a spektrum teraz používaných analgetík sa bude meniť a budú vznikať i analgetické kombinácie podstatne odlišné od súčasných.

Farmakoterapia bolesti ponúka v súčasnosti širokú paletu základných i adjuvančných analgetík, kde v závislosti od etiológie a typu bolesti je možné, vzhľadom k rastúcemu počtu poznatkov o patofyziologických mechanizmoch nocicepcie a bolesti, voliť najvhodnejšie lieky, respektíve ich vhodné kombinácie. U väčšiny algických stavov sa dá dosiahnuť uspokojivé potlačenie ich intenzity a zlepšenie kvality života pacientov. Predpokladom je však správna diagnostika typu bolesti a súčasne dostatočná znalosť farmakodynamických a farmakokinetických mechanizmov analgetík. Prínosom

pre pacientov je okrem nových liečiv i širšia ponuka spôsobov aplikácie analgeticky účinných látok.

Literatúra

- Gaertner É, Choquet O, Macaire Ph, Zetlaoui PJ. *Anesthésie régionale, anesthésie tronculaire et plexique de l'adulte*. Groupe liaisons SA; 2001:141–169.
- Capdevila X. *Analgesie postopératoire*. Paris: Masson; 2004: 69–95.
- Hertgen P, Fuilla C, Safran D. *Analgesie, sédation et anesthésie préhospitalières*. Groupe Liaisons SA; 2006:39–54.
- Křivohlavý J. *Boleť, její diagnostika a psychoterapie*. Brno: Vydavatelství Idvzp; 1992.
- Bartko D, Kondáš M, Jančo S. K problematice kvantifikace bolesti v neurologii. *Čs. neurologie a neurochirurgie*. 1984;47/80(2):113–121.
- Melzack R, Wall PD. *Pain mechanism – a new theory*. Science; 1965:971–979.
- Robert K. Stoelting. *Pharmacology and physiology in anesthetic practice*. 2nd ed. J. B. Lippincott company; 1991.
- Aidan K, Asehmoune K, Baujard C, Belosil H, Benhamou D, Bernard C, Bonnet MP. *Département d'anesthésie – réanimation de Bicêtre: Protocoles 2007*. 11th ed. Édition Mapar; 2007:591–617.
- Miller RD, Stoelting RK. *Basic of anesthesia*. New York, Edinburgh, London and Melbourne Churchill Livingstone; 1984:79–87.
- Varsik P, Černáček J, et al. *Neurologia I*. Bratislava: Lufema, spol. s r. o.; 1997:516–522.
- Beltram G. Katzung. *Základní a klinická farmakologie*. Nakladatelství a vydavatelství HH; 1994:375–381.
- Albrecht E, Haberer JP, Buchser E. *Manuel pratique d'anesthésie*. Elsevier – Masson S.A.S., Issy – les – Moulineaux; 2006:152–178.
- Sauvageon X, Viard P. *Les produits de l'anesthésie*. 3rd ed. Groupe Liaisons S.A., Une société Wolters Kluwer; 2006:25–38.
- Charles F, Plaisance P. *Samu Urgences. Guide pratique des médicaments et de leurs indications thérapeutiques*. Édition Estem; 2006: 9–11, 137–138.
- Beubler E. *Kompendium der medikamentösen Schmerztherapie*. 2nd ed. Wien, Austria: Springer Verlag; 2003.
- Goodman LS, Gilman A. *The pharmacological basis of the therapeutics*. 9th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 1996.
- Modules 4 & 6, Handicap – Incapacité – Dépendance, Douleur – Soins palliatifs – Accompagnement. Estem; 2006: 95–99.

MUDr. Milan Onderčanin, PhD.

KAIM LF SZU a UNB

Limbová 5, 833 05 Bratislava

kaim.ssaim@mail.t-com.sk



Viac informácií nájdete na

www.aimcasopis.sk