

1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA

UNIVERZITA KARLOVA

NOVÉ TRENDY V LÉČBĚ BOLESTI

HABILITAČNÍ PRÁCE

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

Praha, 2020

PER ASPERA AD ASTRA

Poděkování

Velmi rád bych zde *in memoriam* poděkoval za podporu a odborné vedení svému školiteli Prof. MUDr. Miloslavu Kršiakovi, DrSc. Nemenší díky patří i mému kolegovi a současně blízkému příteli Doc. MUDr. Martinu Votavovi, Ph.D. a po odborné stránce též Doc. MUDr. Ladislavu Hessovi, CSc.

Díky náleží rovněž vedoucímu našeho pracoviště Prof. MUDr. Janu Bultasovi, CSc., za jeho neskonalou trpělivost při čekání na sepsání této práce.

Nepochybně díky patří i všem mým pracovním kolegyním a kolegům, se kterými jsem na jednotlivých částech svého výzkumu participoval, kolektiv našich šikovných laborantek nevyjímaje.

Na závěr bych rád vyslovil též díky všem mým blízkým, kteří mě v této věci podporovali, zejména pak mým rodičům, dceři Kateřině a mé přítelkyni Petře.

Konečně nemohu opomenout poděkovat ani 3. lékařské fakultě a IKEMu (Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny), na jejichž půdě a pod jejichž ochrannými křídly většina experimentů a studií byla realizována.

V Praze 23.4.2020



Obsah

POUŽITÉ ZKRATKY	7
ÚVOD	11
1. STRUČNĚ K FYZIOLOGII BOLESTI	14
1.1. VLASTNÍ PRÁCE.....	16
<i>Hodnocení exprese mRNA pro COX-1/2 v míše po různých stimulech</i>	16
2. STRUČNĚ K TERAPII BOLESTI	19
3. FIXNÍ LÉKOVÉ KOMBINACE	22
3.1. OBECNÁ CHARAKTERISTIKA	22
<i>Kombinace analgetik</i>	23
3.3. VLASTNÍ PRÁCE.....	24
<i>Kombinace s guaifenezinem</i>	25
<i>Kombinace s beta-cyklodextrinem</i>	29
<i>Kombinace s kanabinoidy</i>	32
4. PREEMPTIVNÍ ANALGÉZIE	36
4.1. OBECNÁ CHARAKTERISTIKA	36
4.2. VLASTNÍ PRÁCE.....	37
<i>Preemptivní potenciál levetiracetamu</i>	37
5. NETRADIČNÍ CESTY APLIKACE	40
5.1. OBECNÁ CHARAKTERISTIKA	40
<i>Intranazální aplikace</i>	40
<i>Intrakonjunktivální aplikace</i>	43
5.2. VLASTNÍ PRÁCE.....	43
<i>Remifentanil</i>	43
<i>Oxytocin</i>	47
6. POTŘEBA KOMPLEXNÍHO PŘÍSTUPU	50
6.1. OBECNÁ CHARAKTERISTIKA	50
6.2. VLASTNÍ PRÁCE.....	53
<i>Bolest zad</i>	53
7. ZÁVĚR	56
LITERATURA	59
PŘÍLOHY	75

Seznam obrázků

Obrázek 1: Náklady spojené s léčbou bolesti a vybraných onemocnění.....	13
Obrázek 2: Reakční doba po aplikaci karagenanu s.c. do pravé zadní tlapky v plantar testu .	16
Obrázek 3: Reakční doba po incizi a opětovné sutuře pravé zadní tlapky v plantar testu	17
Obrázek 4: Odlišná exprese mRNA COX-1 a COX-2 v zadních rozích míšních	17
Obrázek 5: Relativní exprese mRNA COX-1 a COX-2 v zadních rozích míšních	18
Obrázek 6: WHO žebříček analgetik	19
Obrázek 7: Různá místa antinocicepčního působení vybraných farmak.....	21
Obrázek 8: Klasifikace analgetických kombinací.....	24
Obrázek 9: Guajak léčivý (<i>Guajacum officinale</i> Linné).....	25
Obrázek 10: Ibuprofen vs. ibuprofen + guaifenezin v testu peritoneálního dráždění	27
Obrázek 11: Nimesulid vs. nimesulid + guaifenezin v testu peritoneálního dráždění	27
Obrázek 12: Celekoxib vs. celekoxib + guaifenezin v testu peritoneálního dráždění.....	28
Obrázek 13: Profil plazmatické hladiny nimesulidu podaného samostatně nebo v kombinaci s guaifenezinem	29
Obrázek 14: Změna reakční doby po aplikaci karagenanu s.c. do pravé zadní tlapky v plantar testu při aplikaci meloxikamu vs. BCD-meloxikamu (3 mg/kg)	30
Obrázek 15: Změna reakční doby po aplikaci karagenanu s.c. do pravé zadní tlapky v plantar testu při aplikaci meloxikamu vs. BCD-meloxikamu (5 mg/kg)	31
Obrázek 16: Meloxikam vs. BCD-meloxikam v testu peritoneálního dráždění	31
Obrázek 17: Porovnání sérové koncentrace meloxikamu při podání 10 mg/kg per os samostatně nebo v kombinaci s BCD	32
Obrázek 18: Vztah účinku NSA k endokannabinoidnímu systému	33
Obrázek 19: Diklofenak (1 mg/kg i.p.) vs. CP-55940 (0,001 mg/kg s.c.) a jejich vzájemná kombinace v testu peritoneálního dráždění	34
Obrázek 20: Diklofenak (3 mg/kg i.p.) vs. CP-55940 (0,001 mg/kg s.c.) a jejich vzájemná kombinace v testu peritoneálního dráždění	34
Obrázek 21: Diklofenak (5 mg/kg i.p.), CP-55940 (0,01 mg/kg i.p.) a jejich vzájemná kombinace v plantar testu	35
Obrázek 22: Na dávce závislé vyšší hodnoty PWL u zvířat předléčených levetiracetamem ...	39
Obrázek 23: Králík po aplikaci remifentanilu se zřejmou ztrátou vzpřimovacího reflexu.....	45

Obrázek 24: Vliv remifentanilu na TK u králíka	46
Obrázek 25: Vliv remifentanilu na tepovou frekvenci u králíka	46
Obrázek 26: Vliv remifentanilu na SpO ₂ u králíka	47
Obrázek 27: Relaxovaný a neagresivní makak po intranazální aplikaci oxytocinu	48
Obrázek 28: Vliv oxytocinu na TK u makaka	49
Obrázek 29: Design studie s tropokolagenem	53
Obrázek 30: Změna intenzity klidové bolesti vyjádřená stupnicí VAS.....	54
Obrázek 31: Změna intenzity námahové bolesti vyjádřená stupnicí VAS	55

Seznam tabulek

Tabulka 1: Hodnoty PWL (s) u potkanů, kterým bylo preemptivně podáno intraperitoneálně placebo, morfin (5 mg/kg) a nebo levetiracetam (250, 500 a 1 000 mg/kg)	38
Tabulka 2: Hodnoty PWL (s) u potkanů, kterým bylo pooperačně podáno intraperitoneálně placebo, morfin (5 mg/kg) a nebo levetiracetam (250, 500 a 1 000 mg/kg)	38

Použité zkratky

ACE	...	Angiotenzinkonvertáza
AMPA	...	Alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionate
ANOVA	...	Analýza rozptylu (<i>Analysis of Variance</i>)
AVP	...	Vazopresinové receptory (<i>Arginine Vasopressin Receptors</i>)
BCD	...	Beta-cyklodextrin
CGRP	...	Kalcitoninu příbuzný peptid (<i>Calcitonin Gene-Related Peptide</i>)
CHMP	...	Komise pro humánní léčivé přípravky (<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
CLBP	...	Chronická bolest dolních zad (<i>Chronic Low-Back Pain</i>)
COX	...	Cyklooxygenáza
DALY	...	Ztracená léta života v důsledku nemoci (<i>Disability Adjusted Live Year</i>)
EBM	...	Medicína založená na důkazech (<i>Evidence-Based Medicine</i>)
EMA	...	Evropská léková agentura (<i>European Medicine Agency</i>)
FAAH	...	Amidhydroláza mastných kyselin (<i>Fatty Acid Amid Hydrolase</i>)
FDA	...	Úřad pro potraviny a léčiva (<i>Food and Drug Administration</i>)
GABA	...	Gama-aminomáselná kyselina (<i>Gamma-AminoButyric Acid</i>)
HPLC	...	Vysokovýkonná kapalinová chromatografie (<i>High-Performance Liquid Chromatography</i>)
CHOPN	...	Chronická obstrukční plicní nemoc

Nové trendy v léčbě bolesti

IASP	...	Mezinárodní asociace pro studium bolesti (<i>The International Association for the Study of Pain</i>)
IgG	...	Imunoglobulin G
IKEM	...	Institut klinické a experimentální medicíny
IKS	...	Inhalační kortikosteroid
i.m.	...	Intramuskulárně
i.p.	...	Intraperitoneálně
KAS	...	Kyselina acetylsalicylová
LABA	...	Dlouhodobě působící beta-2 mimetikum (<i>Long-acting beta-2 agonist</i>)
LAMA	...	Dlouhodobě působící muskarinový agonista (<i>Long-acting muscarinic agonist</i>)
LBP	...	Bolest dolních zad (<i>Low-Back Pain</i>)
MD	...	Zdravotnický prostředek (<i>Medical Device</i>)
MLX	...	Meloxikam
MOR	...	Mí-opioidní receptor
mRNA	...	Messengerová ribonukleová kyselina (<i>Messenger Ribonucleic Acid</i>)
n	...	Počet (<i>Number</i>)
NGF	...	Nervový růstový faktor (<i>Nerve Growth Factor</i>)
NHIS	...	National Health Interview Survey
NICE	...	The National Institute for Health and Care Excellence

Nové trendy v léčbě bolesti

NK-1	...	Neurokinin-1
NMDA	...	N-metyl-D-aspartát
NNT	...	Number Needed to Treat
NOS	...	Syntáza oxidu dusnatého
n.s.	...	Nesignifikantní
NSA	...	Nesteroidní antiflogistika
OIC	...	Opioidy-indukovaná zácpa (<i>Opioid-Induced Constipation</i>)
OTR	...	Oxytocinové receptory
p	...	Pravděpodobnost
PCR	...	Polymerázová řetězová reakce (<i>Polymerase Chain Reaction</i>)
PG	...	Prostaglandin
pKa	...	Záporný logaritmus disociační konstanty kyseliny
PWL	...	Doba do odsunutí tlapy (<i>Paw Withdrawal Latency</i>)
QoL	...	Kvalita života (<i>Quality of Life</i>)
s.c.	...	Subkutánně
SD	...	Standardní odchylka (<i>Standard Deviation</i>)
S.E.M.	...	Standardní chyba průměrů (<i>Standard Error of Means</i>)
SPC	...	Souhrn údajů o přípravku
SpO ₂	...	Saturace kyslíkem
SSLB	...	Společnost pro studium a léčbu bolesti

Nové trendy v léčbě bolesti

TENS	...	Transkutánní elektronervová stimulace
TK	...	Tlak krve
TrK	...	Tropomyosinová kináza
TRPV	...	Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily V
VAS	...	Vizuálně-analogová škála (<i>Visual Analogue Scale</i>)
VIP	...	Vazoaktivní intestinální polypeptid (<i>Vasoactive Intestinal Polypeptide</i>)
WHO	...	Světová zdravotnická organizace (<i>World Health Organization</i>)

Úvod

I v 21. století platí, že bolest (lat. *dolor*, řec. *algos*) je čistě subjektivní fenomén. Záměrně nepíšu symptom, neboť jde-li o bolest akutní, pak má pro organismus informativní charakter, tj. zabraňuje jeho možnému dalšímu poškození. Typickým příkladem je sáhnutí si na horkou plotnu, vložení horkého sousta do úst – rukou ucukneme, sousto obvykle vyplivneme. Aferentními sensorickými drahami byl bolestivý podnět po jeho transformaci přenesen do centrálního nervového systému, kde byl bryskně vyhodnocen jako potenciálně škodlivý a prostřednictvím motorických vláken byl efektor (sval či skupina svalů) přinucen k obranné reakci.

V případě subakutní a chronické bolesti však jakékoliv protektivní pozadí schází. Bolest je pouze obtěžující a nepříjemná. Tuto skutečnost ostatně reflektuje i stávající definice IASP¹: *"Nepříjemná smyslová a emoční zkušenost spojená se skutečným nebo potenciálním poškozením tkáně nebo zkušenost popsaná z hlediska takového poškození."* Ani tato definice není členy této společnosti vnímána jako úplná, a je proto aktuálně diskutována její revize. Nová definice by pak měla více reflektovat komplexní charakter bolesti a stejně tak i různé variace způsobu jejího vyjádření, tj. nikoliv pouze verbální popis.

Chronická bolest pro nemocného nemá žádný přínos. Má ryze detrimetální účinek, pacient ji vnímá pouze negativně, jako obtěžující, nezřídka za emočního doprovodu apod. Patrný je rovněž zásah do běžných každodenních aktivit s literárně bohatě dokumentovaným snížením kvality života, QoL (Gordon, 1997) (Jakobsson & Hallberg, 2002) (Park *et al.*, 2015) (Gautschi *et al.*, 2016) (Yetwin *et al.*, 2018) (Putri Mellaratna W. *et al.*, 2020) (Martinez-Calderon *et al.*, 2020), a to bez ohledu na etiologii bolestivého stavu.

Etiologicky je přitom bolest velice pestrá. Velmi jednoduše ji dělíme na bolest nociceptivní a na bolest neuropatickou. Bolest neuropatická je taková bolest, která je vyvolána lézí nebo onemocněním somatosenzorického nervového systému. Bolest nociceptivní naproti tomu vzniká skutečným nebo hrozícím poškozením tkáně jiné než

¹ IASP je mezinárodní nevládní organizací zabývající se výzkumem, prevencí a léčbou bolesti (včetně přidružené edukace formou doporučených diagnosticko-terapeutických postupů). Založena byla r. 1973 americkým anesteziologem sicilského původu Johnem Josephem Bonicou (1917-1994). Pod její záštitou vychází odborný časopis *Pain* a pravidelně probíhá řada vzdělávacích s celosvětovým pokrytím (URL: <https://www.iasp-pain.org>)

nervové a je způsobena aktivací nociceptorů². Nociceptivní bolest může být původu zánětlivého (appendicitis, cholecystitis, furunkl aj.), traumatického (distorze, fraktura aj.) nebo ischemického (stenokardie, klaudikační bolesti, intoxikace námelovými alkaloidy apod.). Často zvláště je vymezována rovněž nádorová bolest, která má v různé míře zastoupeny atributy bolesti nociceptivní i neuropatické.

Bolest je třeba vnímat ve všech jejích partikulárních složkách a současně nanejvýš komplexně, tj. vnímat nejenom její medicínský, nýbrž i psycho-sociální rozměr a v neposlední řadě i rozměr ekonomický (Andronis *et al.*, 2017) (Afzali *et al.*, 2018) (Ruiz-Negron *et al.*, 2019) (AlMazrou *et al.*, 2020). Je totiž vysoce prevalentní a je-li řeč o chronické formě pak je zde zřejmá závislost na zvyšujícím se věku. Nejčastějším zdrojem chronické bolesti jsou bezesporu bolesti zad a kloubů. Například studie NHIS realizovaná ve Spojených státech amerických v r. 2016 prokazuje přítomnost chronické bolesti nezasahující do běžných denních aktivit tamní dospělé populace u 20,4 % osob (≈ cca 50 milionů dospělých), a bolest naopak každodenní aktivity ovlivňující u 8 % osob (≈ 19,6 milionů dospělých). V tomto případě přibližně $\frac{4}{5}$ nebyli schopni pracovat a $\frac{1}{3}$ dotázaných měla dokonce potíže s péčí o sebe samé. Nemocní rovněž vykazovali vyšší úroveň úzkosti, deprese, únavy a kognitivních obtíží a častější využívání zdravotnických služeb (Dahlhamer *et al.*, 2018). To koresponduje s dřívějším šetřením, na základě kterého se odhaduje, že 126,1 milionů tamních dospělých obyvatel v předchozích třech měsících trpělo nějakou formou bolesti, přičemž 25,3 miliony dospělých (11,2 %) trpěly každodenní (chronickou) bolestí a 23,4 miliony (10,3 %) měly těžkou bolest (Nahin, 2015).

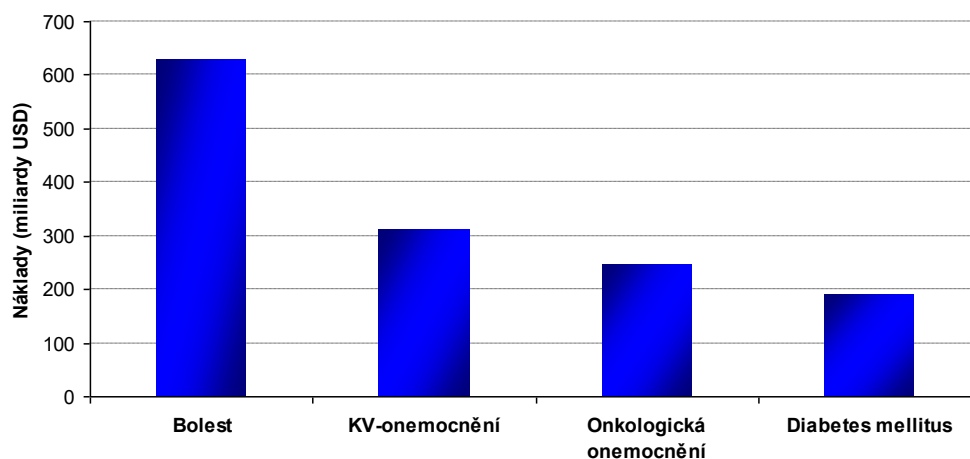
Z pohledu prevalence chronické bolesti je zjevný trend jejího nárůstu v posledních letech, což lze, zřejmě nejsnadněji vysvětlit nastalými globálními změnami životního stylu, jakkoliv do určité míry zde může rovněž participovat i lepší diagnostika apod. Rostoucí prevalence s sebou bohužel přináší i horší soběstačnost (vyjádřenou např. jako DALY), což se promítá do zvyšujících se nároků na sociální sféru, resp. zátěž zdravotního se přenáší do sociálního systému. V tomto duchu vyznívá i recentní zpráva Světové zdravotnické organizace. Zatímco v r. 2010 např. "bolest zad a krku" figurovala na 18. místě v celosvětovém hodnocení nejvýznamnějších příčin ztráty soběstačnosti, o šest let později

² Jde o vysoce prahové senzorké receptory periferního somatosenzorického nervového systému, které jsou schopny přenášet a kódovat bolestivé podněty.

Nové trendy v léčbě bolesti

v r. 2016 již byla na 13. pozici – aneb mezi sledovanými roky došlo k vzestupu DALY z 36 711 tisíc na 47 515 tisíc, tj. 598 vs. 637 DALY / 100 tisíc obyvatel (WHO, 2018).

Bohužel proto léčba bolesti konzumuje i nemalé finanční prostředky. Z prostředí Spojených států jsou zřejmé náklady na léčbu bolesti hlavy ve výši 14 miliard amerických dolarů, u osteoartrózy jde o 189 a u bolesti zad dokonce o 200 miliard amerických dolarů, což je přibližně částka odpovídající hrubému domácímu produktu Portugalska. Celkové náklady na léčbu bolesti tak zjevně převyšují náklady na kardiovaskulární onemocnění, onkologická onemocnění či diabetes mellitus – **obrázek 1** (Holmes, 2016). Jakkoliv analogické údaje z České republiky nemáme k dispozici a i s vědomím odlišných atributů tamního a zdejšího zdravotního systému, lze i v našich podmínkách usuzovat na nemalé náklady (přímé, nepřímé i nehmotné) spojené s efektivním zvládnutím bolestivých stavů.



Obrázek 1: Náklady spojené s léčbou bolesti a vybraných onemocnění (*upraveno dle (Holmes, 2016)*)

1. Stručně k fyziologii bolesti

Daná klasifikace bolesti dává tušit odlišné patofyziologické mechanismy participující na vzniku a transdukcii bolestivého signálu, respektive jeho uvědomění si v mozgovém kortexu společně s aktivací kolaterálních projekcí majících vztah k emocionálnímu doprovodu bolesti. Pouze ve stručnosti. Periferní podnět je na úrovni nociceptoru transformován do akčního potenciálu směřujícího centripetálně, přičemž může být na své cestě jak zesilován tak naopak inhibován. Jakkoli přenos může být ovlivňován řadou neurotransmiterů, klíčovými jsou glutamát s vazbou na receptory AMPA/NMDA a substance P s vazbou na NK-1 receptory (dále jde např. o kalcitonin příbuzný peptid CGRP, vazomotorní intestinální polypeptid VIP či galanin). Jak již bylo uvedeno, uplatňuje se zde však také celá řada systémů schopných intenzitu signálu modulovat: GABA-ergní, cholinergní, adenosinový, adrenergní, kanabinoidní, serotonergní a samozřejmě též systém opioidní. Velmi důležitá je rovněž postsynaptická modulace signálu na úrovni postreceptorových mechanismů. Zde vystupuje klíčová role cyklooxygenáz (COX) a syntázy oxidu dusnatého (NOS). Jejich aktivita přímo koreluje s aktivitou proteinkinázy C závislé na intracelulární koncentraci kalcia (Yaksh, 1999) (Besson, 1999) (Slíva *et al.*, 2004).

Vlastní přenos je přitom realizován slabě myelinizovanými vlákny typu A delta (rychlost přenosu impulsu: 7–14 m/s) a tenčími nemyelinizovanými vlákny typu C (rychlost přenosu impulsu: 0,5–3,5 m/s). Dráha bolesti zahrnuje tři vzájemně navázané neurony. První zajišťuje transmissi z periferie do zadních rohů míšních. Zde se přepojuje na druhý neuron jehož axon směřuje kontralaterálně a v anterolaterálních provazcích míšních směřuje kraniálně za formace třech drah bolesti: tractus spinothalamicus, tractus spinoreticularis a tractus spinomesencephalicus. Axony první dráhy jsou somatotopicky přepojeny ve ventroposteriorním thalamicím jádře na třetí neuron s axonem směřujícím do somatosenzorického kortexu gyrus postcentralis. Axony spinoretikulární dráhy právě na úrovni retikulární formace jsou přepojovány na třetí neuron s projekcemi do thalamu, zejména do jeho mediální části. Konečně axony spinomesencephalicé dráhy jsou zakončeny v colliculus superior nuclei cuneiformis a periaqueductální šedi. Odsud pak lze nalézt projekce do ventrobazálního thalamu, hypothalamu, limbického mozku a neokortexu.

V periaqueductální šedi jsou také přítomny neurony descendních drah bolesti zodpovědné za hypoalgezii na míšní úrovni (Rokyta *et al.*, 2012).

K pochopení základních mechanismů přenosu bolestivého signálu jsme přispěli i na našem pracovišti, a sice základním výzkumem vztaženým k cyklooxygenáze v zadních rozích míšních u potkanů *Wistar albino* (Prochazkova *et al.*, 2006).

Cyklooxygenáza byla definována jako místo působení kyseliny acetylsalicylové a nesteroidních antiflogistik (NSA)³ již zkraje 70. let minulého století (Vane, 1971). Jde o klíčový enzym syntézy prostanoidů, komplexu působků s vazoaktivní, trombogenní a reparační (zánětlivou) aktivitou. Dnes rozlišujeme její dvě základní isoformy, a sice cyklooxygenázu 1 (COX-1) a cyklooxygenázu 2 (COX-2) (Feng *et al.*, 1993). Každá z nich disponuje jednak vlastní cyklooxygenázovou aktivitou zodpovědnou za tvorbu prostaglandinu PGG₂ z kyseliny arachidonové a jednak aktivitou peroxidázovou navozující redukci PGG₂ na prostaglandin PGH₂. Ten je následně metabolizován na další prostaglandiny prostřednictvím prostaglandinsyntetáz.

Zatímco COX-1 byla od své identifikace považována za konstitutivně přítomnou v téměř všech tkáních, COX-2 je zmiňována jakožto forma inducibilní, tj. její množství/aktivita se zvyšuje v návaznosti na přítomné zánětlivé podněty. Obě izoformy jsou přítomny i ve hřbetní míše. Indukce COX-2 v zadních rozích míšních tak lze snadno dosáhnout navozením zánětu na periférii. V experimentech je za tímto účelem často využíváno kompletní Freundovo adjuvans aplikované subkutánně do zadní tlapy potkana. Výsledkem je rozvoj mechanické allodynie⁴ i termální hyperalgie⁵ (Beiche *et al.*, 1996) (Beiche *et al.*, 1998). Zatímco aplikace COX-1 inhibitoru tento rozvoj nikterak neovlivňuje, COX-2 inhibitory allodynii i hyperalgezií významně potlačují (Yaksh *et al.*, 2001).

³ Mechanismus působení těchto látek poprvé popsal britský farmakolog John Robert Vane (1927-2004), jenž společně se Sunem Bergströmem a Bengtem Samuelssonem za své objevy v oblasti prostaglandinů získal v roce 1982 Nobelovu cenu za fyziologii.

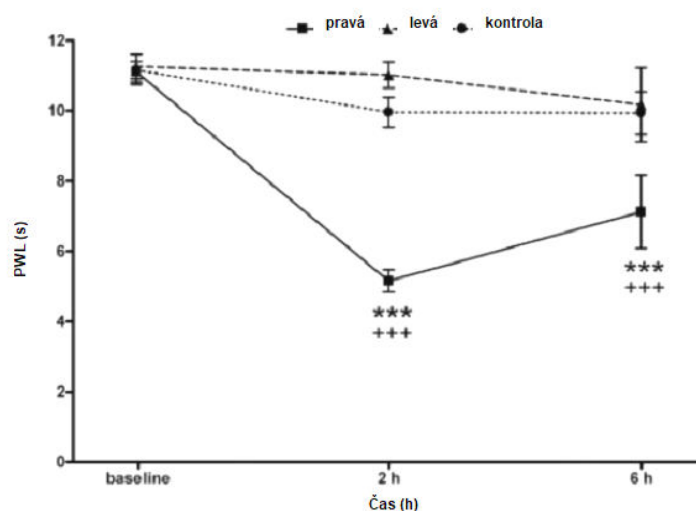
⁴ Allodynie je bolest vyvolaná za fyziologických okolností nebolestivými podněty (např. dotyk popálené kůže působí bolest)

⁵ Hyperalgie je zesílený pocit bolesti v návaznosti na aplikaci mírného bolestivého stimulu (např. lehký úder na popálenou pokožku).

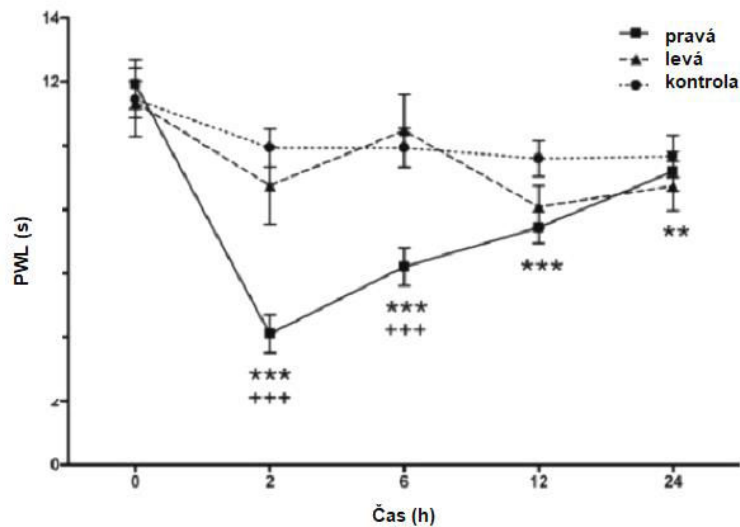
1.1. Vlastní práce

Hodnocení exprese mRNA pro COX-1/2 v míše po různých stimulech

V naší experimentální práci (Prochazkova *et al.*, 2006) jsme studovali ovlivnění exprese mRNA pro obě formy cyklooxygenáz v míše potkana, avšak nikoliv pouze v návaznosti na aplikaci zánětlivého podnětu (zvolen rovněž zánětlivě působící 1% karagenan s.c.), nýbrž také na incizi tlapy s následnou suturou navozující pooperační bolest. Oba uvedené zákroky jsou validovanými a široce užívanými modely bolesti u hlodavců (Hargreaves *et al.*, 1988) (Le Bars *et al.*, 2001). V obou případech byla dle očekávání zaznamenána výrazně kratší reakční doba (pozn.: vyjádřena jako tzv. *PWL* – *paw withdrawal latency*) při aplikaci tepelného zdroje (tzv. plantar test) na postiženou tlapy – **obrázky 2 a 3**.

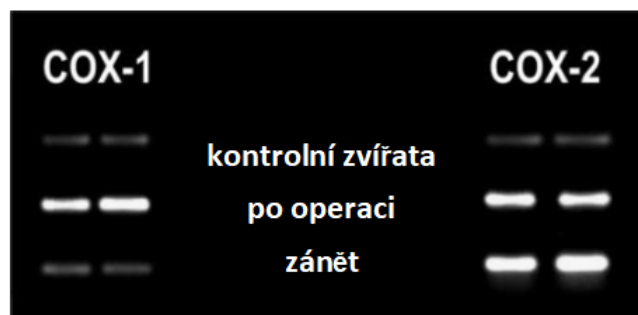


Obrázek 2: Reakční doba (vyjádřena jako PWL) po aplikaci karagenanu s.c. do pravé zadní tlapy v plantar testu (ANOVA s následným Student-Newman-Keulsovým testem: *** $p < 0,001$ vs. baseline a +++ $p < 0,001$ vs. kontroly) (Prochazkova *et al.*, 2006)



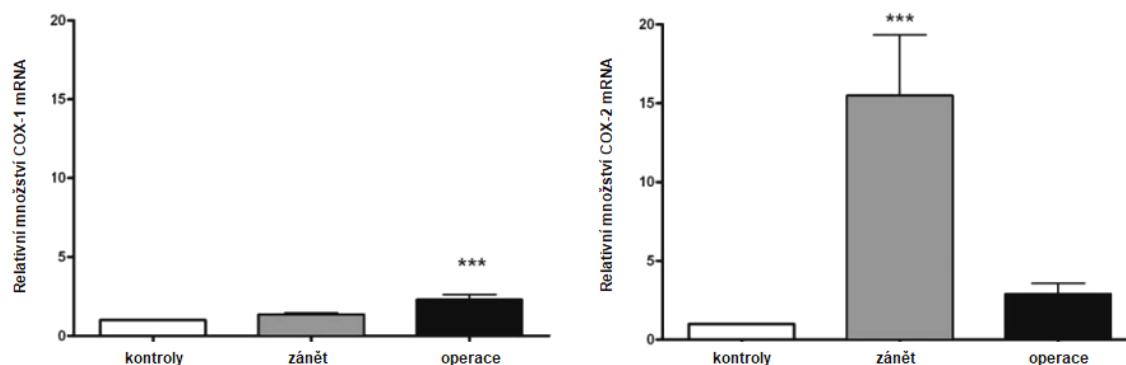
Obrázek 3: Reakční doba (vyjádřena jako PWL) po incizi a opětovné sutuře pravé zadní tlapky v plantar testu (ANOVA s následným Student-Newman-Keulsovým testem: $^{**}p < 0,01$; $^{***}p < 0,001$ vs. baseline a $^{+++}p < 0,001$ vs. kontroly) (Prochazkova et al., 2006)

V izolované míše jsme však metodou real-time PCR prokázaly překvapivě zvýšenou expresi COX-1 i COX-2 v obou zvolených modelech bolesti, zatímco u zánětlivé bolesti byla patrná zvýšená exprese pouze COX-2 – **obrázky 4 a 5**.



Obrázek 4: Odlišná exprese mRNA COX-1 a COX-2 v zadních rozích míšních (Prochazkova et al., 2006)

Nové trendy v léčbě bolesti



Obrázek 5: Relativní exprese mRNA COX-1 a COX-2 v zadních rozích míšních po 6 hodinách po zákroku (ANOVA s následným Tukey testem: *** $p < 0,001$ vs. kontroly) (Prochazkova *et al.*, 2006)

Tato pozorování jsou v souladu např. s prací autorského kolektivu prokazující významnou COX-1 imunoreaktivitu v zadních rozích míšních u potkanů s pooperační bolestí. Navíc zde užitý specifický inhibitor COX-1, SC-560 (podobně též COX-1 významně inhibičně působící ketorolak), v závislosti na velikosti podané dávky signifikantně prodlužoval reakční dobu v testu mechanické allodynie von Freyovými filamenty (analogie klinicky využívané esteziometrie) (Zhu *et al.*, 2003).

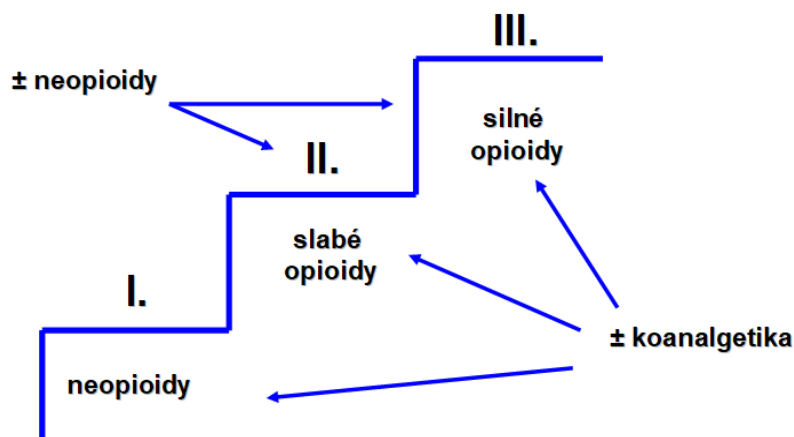
2. Stručně k terapii bolesti

Jako je tomu u většiny, ne-li u všech, patologických stavů, i v případě bolesti se snažíme o eliminaci vyvolávající příčiny a nebo alespoň o snížení její intenzity. I přesto však jsou stávající možnosti ovlivnění bolesti často takové, které lze označit jako léčbu symptomatickou.

Terapie bolesti vždy musí reflektovat nejenom její etiologii, respektive odpovídající patofyziologický podklad, ale také individualitu nemocného v podobě komorbidit a komedikace. Při volbě přístupu hraje jistě neméně důležitou roli též soběstačnost nemocného a schopnost pochopit a správně užít předepsanou léčbu.

Léčba bolesti tak nezdřídka vyžaduje multidisciplinární přístup. Jednoduše ji lze rozdělit na medikamentózní (analgetika a koanalgetika) a nemedikamentózní. Nemedikamentózní přístupy zahrnují zejména rehabilitaci/fyzioterapii, psychoterapii, intervenční techniky, neuromodulaci, radiofrekvenční léčbu, neurochirurgické zákroky, v některých případech též např. akupunkturu, akupresuru, hypnózu apod. (Rokyta *et al.*, 2012).

Stran farmakoterapie je v souladu s doporučením WHO i zdejší Společnosti pro studium a léčbu bolesti (SSLB) plošně akceptován tzv. *WHO žebříček analgetik* – **obrázek 6**.



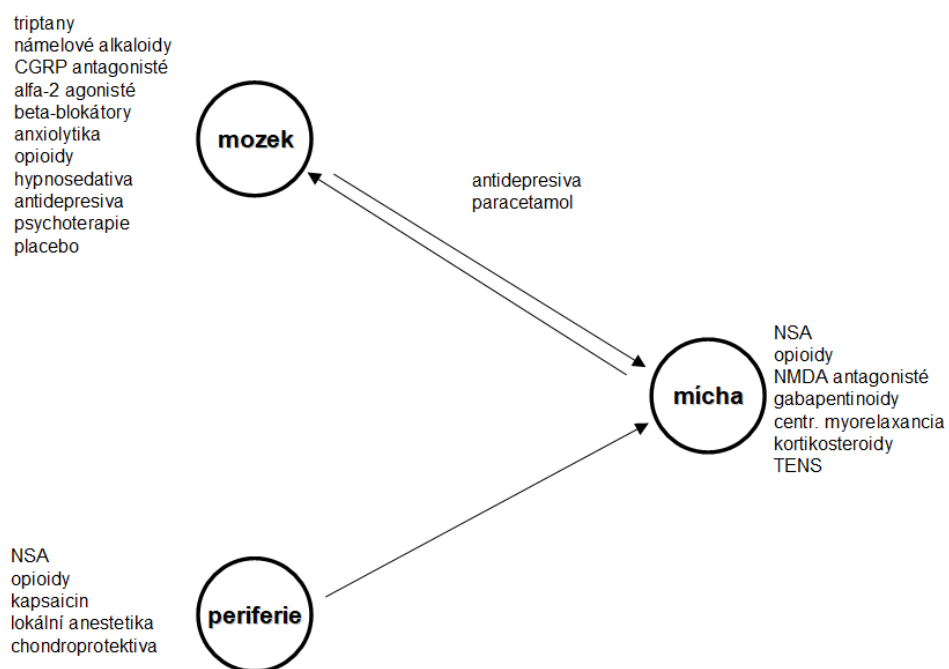
Obrázek 6: WHO žebříček analgetik (upraveno dle <https://www.who.int/ncds/management/palliative-care/Infographic-cancer-pain-lowres.pdf>)

Uvedené schéma *de facto* reflektuje princip volby přípravku od nejméně analgeticky účinného směrem k účinnějšímu při jeho selhání. Při chronické bolesti je volena chůze směrem nahoru (*step-up*), naopak při velmi intenzivní bolesti je možné nemocnému podat rovnou opioidní analgetikum (použijeme výtah, angl. *elevator*) a při zaléčení se obrátit a jít směrem dolů (*step-down*). Výraz neopioid přitom zahrnuje především nesteroidní antiflogistika (NSA), paracetamol a pyrazolony (Slíva *et al.*, 2012).

Schéma současně poukazuje na možnost kombinace neopioidního a opioidního analgetika (Slíva & Doležal, 2009) a také možnost využití tzv. koanalgetik (syn. adjuvantních) analgetik, často využívaných zejména u neuropatické bolesti (Slíva *et al.*, 2011) (Votava *et al.*, 2012). Koanalgetikem rozumíme *de facto* látku s analgetickými účinky, ovšem tato není primárně jako analgetikum využívána. V klinické praxi jde především o antidepresiva (zejména tricyklická antidepresiva (amitriptylin aj.) a látky ze skupiny inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (duloxetin aj.)) a antikonvulziva (karbamazepin, pregabalin aj.) jakkoliv možný přínos u bolestivých stavů byl zaznamenán u celé plejády dalších lékových skupin a jejich zástupců.

V kontextu výše zmíněné etiologické, a tedy i patofyziologické heterogenity bolestivých stavů je zřejmá rozdílná účinnost rovněž na poli farmakoterapie. Antikonvulziva či antidepresiva nikterak významně nepůsobí u nociceptivní bolesti a naopak nesteroidní antiflogistika jsou prakticky neúčinná u neuropatické bolesti. Zejména u komplikovanějších bolestivých stavů jsou tak využívány látky různých lékových skupin, a tedy i odlišným mechanismem a místem svého účinku (**obrázek 7**), s předpokladem jejich vzájemné komplementarity, tj. s cílem dosažení *aditivního* (\approx finální účinek je součtem účinku užitých látek, resp. $1 + 1 = 2$) a nebo ještě lépe *synergického* (\approx finální účinek je násobkem účinku užitých látek, resp. $1 + 1 > 2$) účinku (Slíva *et al.*, 2012).

Nové trendy v léčbě bolesti



Obrázek 7: Různá místa antinocicepčního působení vybraných farmak (Slíva *et al.*, 2012)

3. Fixní lékové kombinace

3.1. Obecná charakteristika

Fixní lékové kombinace aktuálně představují zřejmý trend v celé řadě oborů medicíny. V kardiologii jsou bohatě využívány fixní kombinace antihypertenziv (inhibitory ACE/sartany + thiazidová a příbuzná diuretika, inhibitory ACE/sartany + dihydropyridinové blokátory kalciových kanálů aj.), v léčbě asthma bronchiale se uplatňují glukokortikoidy (IKS) v kombinaci s dlouhodobě působícími beta-2 mimetiky (LABA), u chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) se pak k uvedené kombinaci LABA + IKS přidávají též dlouhodobě působící muskarinové agonisté (LAMA), v léčbě diabetes mellitus máme celou plejádu fixních kombinací metforminu s většinou zástupců běžně užívaných perorálních antidiabetik (aktuálně velké oblibě se těší kombinace s gliptiny či glifloziny). Příkladů je spousta...

Výhodou kombinované terapie je již výše zmíněná adice/synergie účinku za předpokladu užití látek s rozdílným mechanismem účinku. Jasnou konsekvencí je pak možnost užití nižších dávek jednotlivých komponent, čímž často klesá i pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků ve vztahu k jednotlivým komponentám. Užití jedné tablety namísto dvou (často lépe účinkující a/nebo lépe snášené) je pak předpokladem i lepší adherence. Finálně pak lze hovořit nejenom o snazším dosažení stanoveného terapeutického cíle, nýbrž také o úspoře nákladů. Spokojen je tedy nejenom lékař/ošetřující personál a nemocný, ale též zdravotně-sociální systém.

Kombinovaná léčba má však bohužel i svoje stinné stránky. Při fixním poměru léčivých látek ve finálním léčivém přípravku již logicky není možné titrovat dávky dílčích komponent. Objevit se mohou také potíže při identifikaci příčiny nežádoucího účinku té či oné léčivé látky. I v případě, že je pozorovaný nežádoucí účinek evidentně spojen pouze s jednou z komponent, je nezbytné redukovat dávku celého přípravku, nebo jej rovnou zcela vysadit. Pro zvýšení flexibility dávkování se proto vyvíjejí lékové formy obsahující jednotlivé účinné látky na opačných koncích tablety s mezizónou bez obsahu účinné látky tak, aby bylo možné tabletu případně dělit (pozn.: zejména u tablet s enterosolventním potahem je však jakékoliv dělení dnes jen ztěžší představitelné). Diskutováno je též možné vyšší riziko lékových interakcí.

Obecně platí, že fixní léková kombinace by měla splňovat tyto základní principy (Gautam & Saha, 2008):

- účinné látky v kombinaci by měly mít rozdílný mechanismus účinku;
- farmakokinetické vlastnosti užitých látek by neměly být příliš odlišné;
- účinné látky v kombinaci by neměly vzájemně zvyšovat toxický účinek.

Kombinace analgetik

Obdobné trendy lze vyzorovat také na poli léčiv využívaných k tišení bolesti. Fixní kombinace byly v běžném klinickém užívání již v minulém století. Bohužel však zdaleka ne vždy šlo o přípravky, které by se mohly chlubit svým příznivým bezpečnostním profilem. K nejvýznamnějším patřily ALNAGON (kyselina acetylsalicylová + kofein + kodein + fenobarbital), DINYL (fenacetin + aminofenazon + allobarbital + butobarbital + kofein) či EUNALGIT (aminofenazon + allobarbital). Postupně byly staženy z trhu pro riziko závislosti, orgánové toxicity (hepato- či nefrotoxicita) a rovněž pro nedostatek podkladů stran jejich účinnosti na úrovni medicíny založené na důkazech (*evidence-based medicine, EBM*).

Komise pro humánní léčivé přípravky (CHMP) při Evropské lékové agentuře (EMA) ve vztahu k vývoji nových analgetik vydala závazné dokumenty, ve kterých reflektuje výše uvedené principy, tj. potřebu dosažení co nejvyšší hodnoty poměru přínosu a rizik (\approx dosažení nejvyšší účinnosti za co možná nejnižšího rizika nežádoucích účinků). Účinné látky v kombinovaných přípravcích by měly mít podobné farmakokinetické vlastnosti a měla by být důkladně zmapována jejich vzájemná interakce. Jako optimální CHMP doporučuje užití dvou, nanejvýš třech farmakologicky účinných komponent. Klíčový je požadavek na průkaz účinnosti v závislosti na dávce na preklinické i klinické úrovni (EMA, 2016) (EMA, 2017).

Po období zatracování analgetických kombinací je dnes jejich využití opět běžnou součástí klinické praxe. **Obrázek 8** zachycuje klasifikaci analgetických kombinací, přičemž současně platí, že každá ze zde uvedených podskupin je aktuálně registrována i na českém trhu.

I. Analgetikum + non-analgetikum

- potenciace analgésie – kombinace s guaifenesinem, beta-cykloextrinem, kofeinem apod.
- jiný účel
 - spazmoanalgésie (metamizol + fempiverin + pitofenon, aj.)
 - „cold-remedies“ (paracetamol + dextrometorfan + fenylefrin aj.)

II. Analgetikum + analgetikum

- **aditivní** (doplňkový) účinek ($1 + 1 = 2$)
 - např. ibuprofen + paracetamol
- **synergní** (zesilující) účinek ($1 + 1 > 2$)
 - např. paracetamol + slabé opioidy (tramadol, kodein aj.)

Obrázek 8: Klasifikace analgetických kombinací

V České republice aktuálně dostupné ryze analgetické kombinace jsou následující:

- kyselina acetylsalicylová (KAS) + paracetamol
- KAS/NSA + kodein
- paracetamol + kodein/tramadol aj.
- paracetamol + propyfenazon + kofein
- paracetamol + ibuprofen
- KAS/NSA/paracetamol + kofein

3.3. Vlastní práce

S odkazem na předchozí práce poukazující na významné zesílení analgetického účinku paracetamolu při jeho kombinaci s guaifenezinem (Perlik *et al.*, 1988) (Dolezal & Krsiak, 2002) jsme dále studovali možnost replikace tohoto účinku na zástupce NSA. Vedle toho jsme v experimentálním modelu rovněž hodnotili možný přínos cyklodextrinu (Janovsky *et al.*, 2010)

Kombinace s guaifenezinem

Guaifenezin je léčivá látka disponující pleiotrofními účinky. Jakkoliv neznáme přesný mechanismus jejího působení, připisovány jí jsou vlastnosti centrálně myorelaxační, anxiolytické a expektorační; ve veterinární medicíně je dokonce využíván jako anestetikum (Matthews *et al.*, 1997) (Taylor *et al.*, 2008). Po chemické stránce jde o glyceryléter guajakolu; odvozena je tedy od stále zelené dřeviny severního pobřeží Jižní Ameriky a Indie – guajaku léčivého (*Guajacum officinale* Linné) z čeledi kacíbovité (Zygophyllaceae) – **obrázek 9**.



Obrázek 9: Guajak léčivý (*Guajacum officinale* Linné) (Zdroj: <http://www.tropilab.com/view-lignumvitae.jpg>)

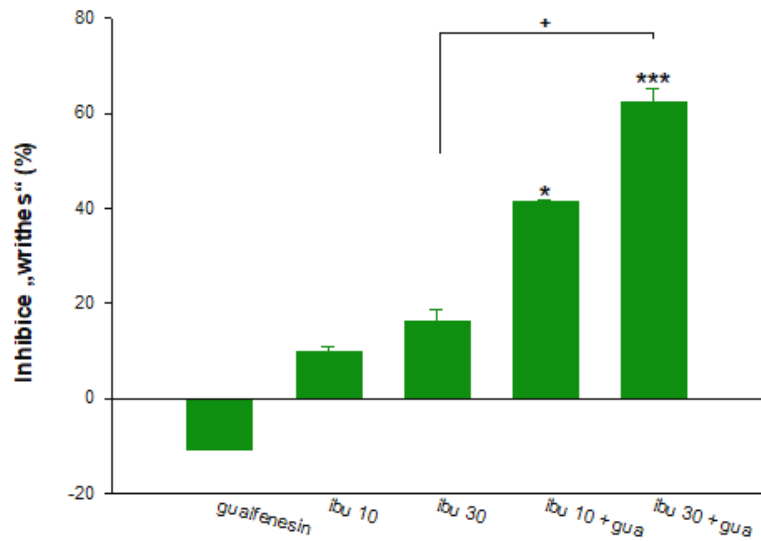
Evropa tuto rostlinu poznává v 16. století, kdy je využívána k léčbě syfilis. Nicméně velkého rozmachu se extrakt guajaku dočkává teprve ve 20. století, kdy nachází uplatnění jako lokální imunostimulans (*pozn.: využíván při bolesti v krku*); jeho pryskyřice se uplatňuje v léčbě dny a revmatismu (Matheson *et al.*, 1982). Jako léčivo je oficiálně schválen americkým Úřadem pro potraviny a léčiva (FDA) v roce 1952, a to k léčbě vlhkého kašle. V České republice je aktuálně využíván jednak v monoterapii jakožto centrální myorelaxans

(např. přípravek GUAJACURAN) jednak v kombinaci s paracetamolem a kofeinem k léčbě bolesti (přípravek ATARALGIN). Mimoto je i zde využíván v léčbě vlhké formy kašle.

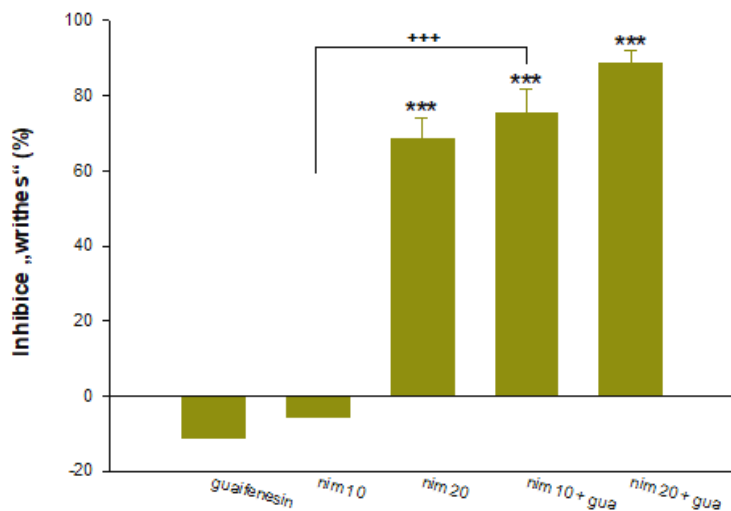
Z pohledu jeho využití jako koanalgetika se u guaifenezinu předpokládá ovlivnění glycinergní či glutamatergní transmise. Nejnověji je popisován příznivý vliv guaifenezinu na růst neuritů (Hadimani *et al.*, 2013) či jeho antikonvulzivní účinek v pentylentetrazolovém testu u myši (Keshavarz *et al.*, 2013).

V naší experimentální práci jsme hodnotili vliv guaifenezinu užitého v kombinaci s třemi zástupci NSA podanými per os – ibuprofenem, nimesulidem a celekoxibem. Uvedené látky byly zvoleny jakožto významní reprezentanti NSA vzájemně se odlišující selektivitou svého účinku k cyklooxygenáze 2. Ibuprofen je typickým představitelem neselektivně působících NSA, nimesulid řadíme mezi preferenční COX-2 inhibitory a celekoxib mezi specifické COX-2 inhibitory (syn. koxiby).

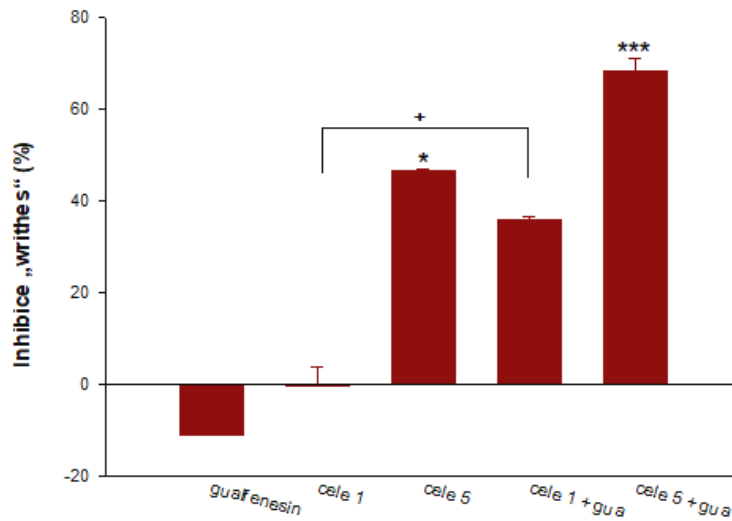
Zvoleným algickým modelem byl validovaný test peritoneálního dráždění u NMRI myši 0,7% kyselinou octovou (Le Bars *et al.*, 2001). Tato je aplikována 30 minut před podáním experimentální látky. Následně je, obvykle v pětiminutových intervalech, hodnocen počet tzv. *writhes*, tj. křečovitých stahů břišního svalstva následovaných dorsiflexí a natažením zadních končetin. Nižší počet pozorovaných stahů je korelátem vyšší analgetické účinnosti hodnocené látky. Pozorování zachycují **obrázky 10-12** (Slíva *et al.*, 2009).



Obrázek 10: Ibuprofen vs. ibuprofen + guaifenezin 200 mg/kg v testu peritoneálního dráždění (ANOVA s následným Bonferroniho testem: * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$ mezi experimentální a kontrolní skupinou; + $p < 0,05$ mezi experimentálními skupinami) (Slíva et al., 2009)

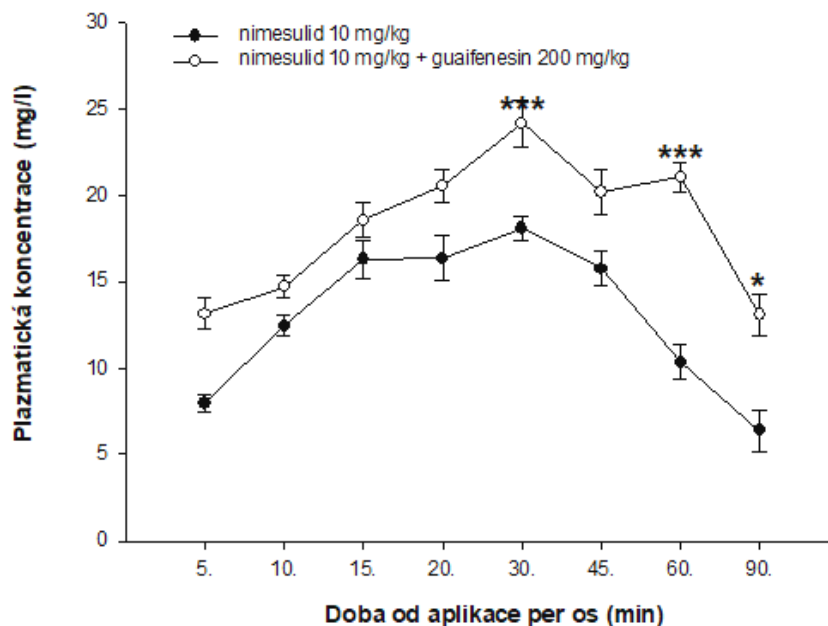


Obrázek 11: Nimesulid vs. nimesulid + guaifenezin 200 mg/kg v testu peritoneálního dráždění (ANOVA s následným Bonferroniho testem: *** $p < 0,001$ mezi experimentální a kontrolní skupinou; *** $p < 0,001$ mezi experimentálními skupinami) (Slíva et al., 2009)



Obrázek 12: Celekoxib vs. celekoxib + guaifenezin 200 mg/kg v testu peritoneálního dráždění (ANOVA s následným Bonferroniho testem: * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$ mezi experimentální a kontrolní skupinou; + $p < 0,05$ mezi experimentálními skupinami) (Slíva et al., 2009)

S cílem dále objasnit, zda-li uvedený analgetický účinek je spíše farmakodynamického nebo naopak farmakokinetického pozadí jsme dále u myši ve spolupráci s Vysokou školou chemicko-technologickou za využití metody HPLC stanovovali plazmatickou hladinu nimesulidu podaného myším per os v dávce 10 mg/kg (odběr krve dekapitací) – **obrázek 13**.



Obrázek 13: Profil plazmatické hladiny nimesulidu podaného samostatně nebo v kombinaci s guaifenezinem 200 mg/kg (ANOVA s následným Bonferroniho testem: * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$) (Slíva *et al.*, 2009)

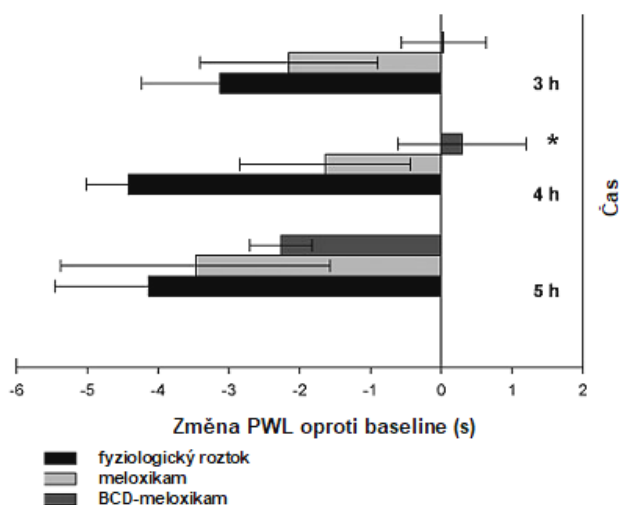
Naše výsledky jsou plně v souladu s předchozími a výše uvedenými pozorováními poukazujícími na zesílení analgetického účinku analgetik při jejich současném podání s guaifenezinem. Velmi pravděpodobně je tento efekt dán facilitací gastrointestinální absorpce podaného analgetika, o čem svědčí i zaznamenaný významně vyšší profil plazmatických hladin nimesulidu.

Kombinace s beta-cyklodextrinem

Cyklodextriny jsou cyklické oligosacharidy s centrálně lokalizovanou hydrofobní kavitou a naopak hydrofilním povrchem (Strickley, 2004). Ve farmaceutickém průmyslu je nejvíce rozšířen beta-cyklodextrin (BCD), jenž tak optimalizuje fyzikálně-chemické vlastnosti léčiva s cílem dosáhnout jeho požadovaného stupně absorpce. Využíván je mj. s piroxikamem – zástupcem NSA z podskupiny oxikamů – jenž vykazuje pouze velmi omezenou rozpustnost.

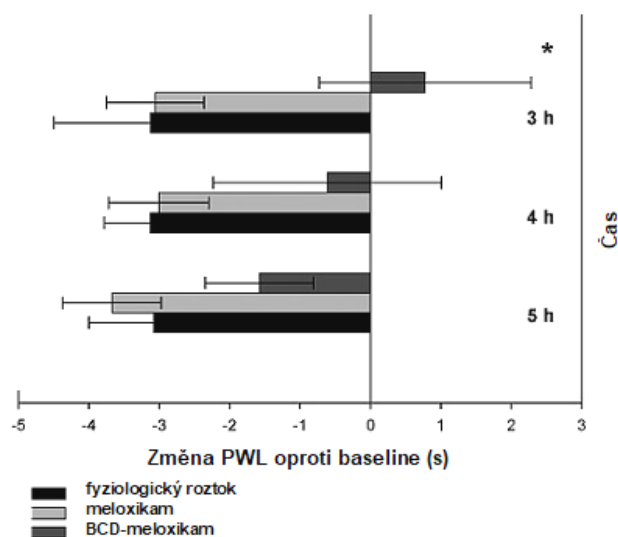
Nicméně komplexace nejenom, že zlepšuje absorpci, ale dle řady prací rovněž zlepšuje gastrointestinální snášenlivost (Warrington *et al.*, 1991) (Warrington, 1993) (Scarpignato, 2013).

Meloxicam (MLX) je piroxikamu strukturně blízký a dnes je z pohledu gastrointestinálního traktu nahlížen jako šetrnější léčivo ve srovnání s neselektivními zástupci NSA (Slíva, 2014). V našem experimentu jsme hodnotili jeho analgetickou účinnost jednak v plantar testu u potkanů *Wistar albino* (3 a 10 mg/kg per os) po intraplantární aplikaci karagenanu a jednak v testu peritoneálního dráždění u NMRI myši (1, 7 a 15 mg/kg per os). Podání meloxicamu s BCD bylo provázeno výraznější analgetickou odpovědí v obou užitých modelech, tj. nedošlo ke zkrácení PWL oproti výchozímu stavu v plantar testu (**obrázky 14 a 15**) a v závislosti na dávce klesal i počet stahů v testu peritoneálního dráždění (**obrázek 16**) (Janovský *et al.*, 2010). **Obrázek 17** pak zachycuje vliv BCD na sérovou koncentraci MLX při dávce 10 mg/kg za 30 minut a 1 hodinu po podání, přičemž odběr byl prováděn kapilárou z retrobulbárního plexu.

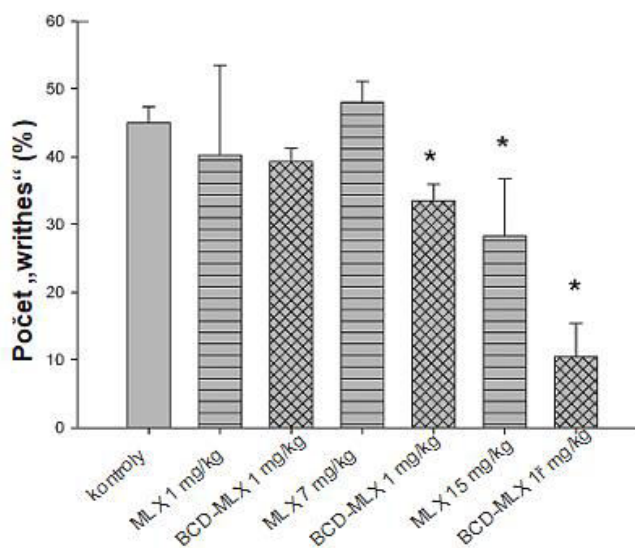


Obrázek 14: Změna reakční doby (vyjádřena jako změna PWL) po aplikaci karagenanu s.c. do pravé zadní tlapy v plantar testu při aplikaci meloxicamu vs. BCD-meloxicamu (3 mg/kg) (ANOVA s následným Holm-Sidakovým testem; $p < 0,05$) (Janovský *et al.*, 2010)

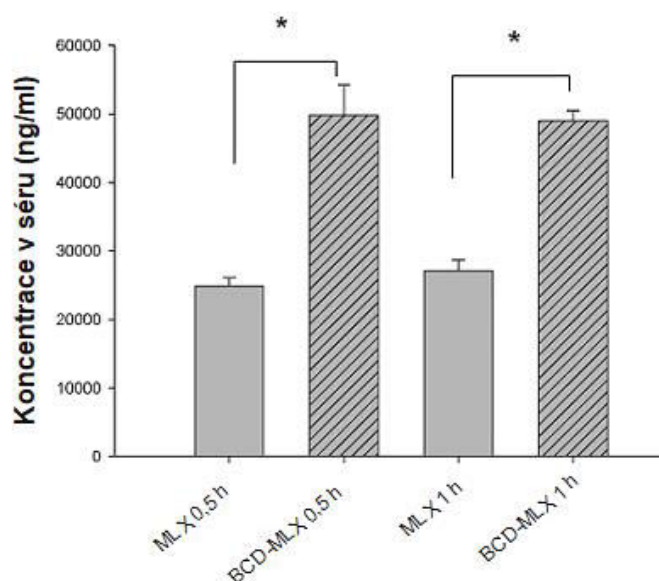
Nové trendy v léčbě bolesti



Obrázek 15: Změna reakční doby (vyjádřena jako změna PWL) po aplikaci karagenanu s.c. do pravé zadní tlapy v plantar testu při aplikaci meloxicamu vs. BCD-meloxicamu (5 mg/kg) (ANOVA s následným Holm-Sidakovým testem; * $p < 0,05$) (Janovský et al., 2010)



Obrázek 16: Meloxicam vs. BCD-meloxicam v testu peritoneálního dráždění (5 mg/kg) (ANOVA s následným Holm-Sidakovým testem; * $p < 0,05$) (Janovský et al., 2010)



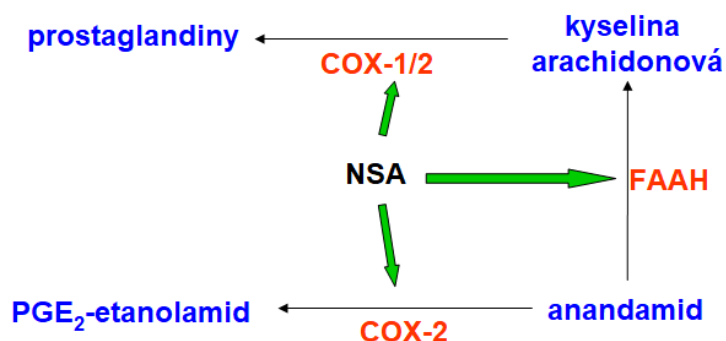
Obrázek 17: Porovnání sérové koncentrace meloxicamu při podání 10 mg/kg per os samostatně nebo v kombinaci s BCD (ANOVA s následným Holm-Sidakovým testem; $p < 0,05$) (Janovský *et al.*, 2010)

Předložené výsledky, analogicky jako výše v případě guaifenesinu, dokumentují potenciační vliv beta-cyklodextrinu na dosaženou analgetickou odpověď, přičemž i zde se nabízí farmakokinetické vysvětlení spočívající ve facilitované absorpci analgeticky účinné látky.

Kombinace s kanabinoidy

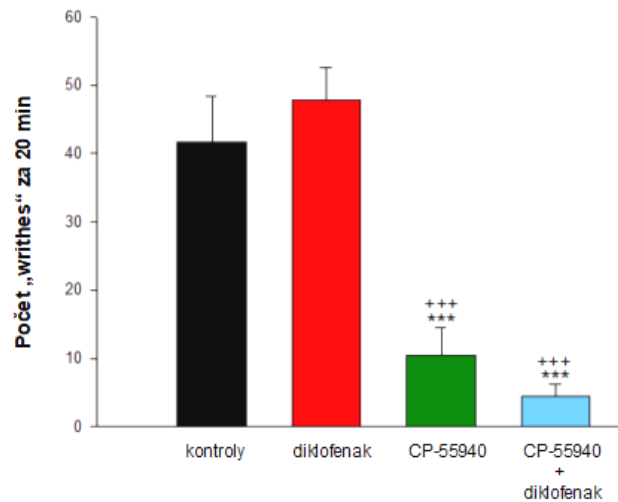
Kanabis, respektive kanabinoidy a ovlivnění endokanabinoidního systému představuje zajímavý terapeutický cíl u celé řady bolestivých stavů (Landa *et al.*, 2018) (Štrofová & Slíva, 2019). V této oblasti jsme provedli pouze dva pilotní experimenty, které naznačují zřejmý potenciál. Inspirací k nim byly publikované práce prokazující vztah mezi inhibicí amidhydrolázy mastných kyselin (FAAH) a navozeným analgetickým účinkem (Lichtman *et al.*, 2004a). V jiné práci pak knock-outované myši na FAAH oproti zdravým jedincům vykazovaly výrazný stupeň hypoalgie (Lichtman *et al.*, 2004b). Ta se ještě dále zesilovala aplikací přirozeného ligandu kanabinoidních receptorů, anandamidu (Walker *et al.*, 1999).

Tyto a ještě přehledová práce Fowlera (2004) (Fowler, 2004) tak prakticky definují možný vztah endokannabinoidního systému a metabolismem kyseliny arachidonové – **obrázek 18**.

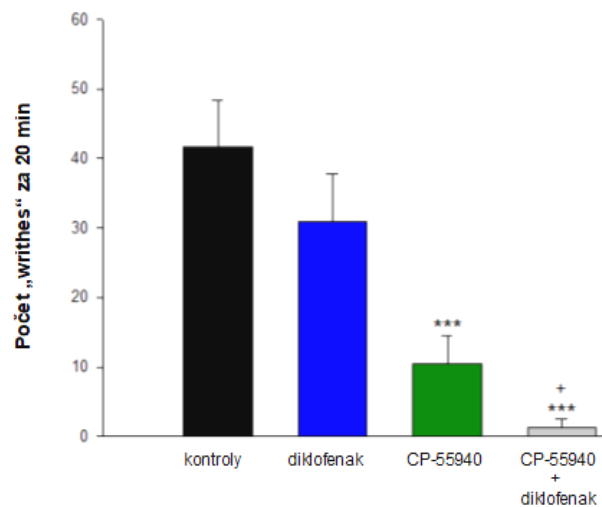


Obrázek 18: Vztah účinku NSA k endokannabinoidnímu systému (*upraveno dle (Fowler, 2004)*)

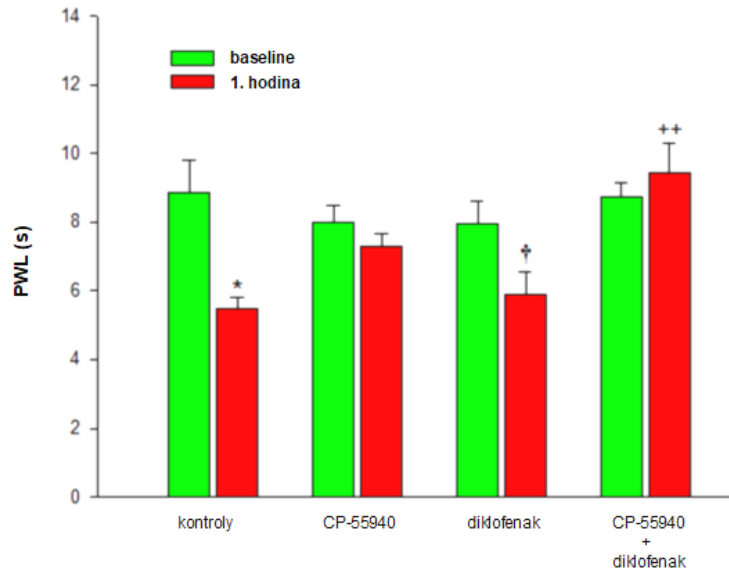
Lze tak usuzovat na možnou synergii mezi NSA a inhibitory FAAH, respektive mezi NSA a anandamidem či agonisticky působícími ligandy kanabinoidních (CB) receptorů. Pro ověření této hypotézy jsme zvolily ověřené testy peritoneálního dráždění u NMRI myší a plantar testu po aplikaci karagenanu u potkanů *Wistar albino*. Pro ilustraci jsme zvolili neselektivně COX-inhibující diklofenak, a to samostatně nebo v kombinaci s agonistou CB₁ receptorů CP-55940. Výsledky obou experimentů zachycují **obrázky 19 a 20** (Slíva *et al.*, 2006).



Obrázek 19: Diklofenak (1 mg/kg i.p.) vs. CP-55940 (0,001 mg/kg s.c.) a jejich vzájemná kombinace v testu peritoneálního dráždění (ANOVA s následným Bonferroniho testem; *** $p < 0,001$ vůči kontrolní skupině; +++ $p < 0,001$ vůči skupině léčené diklofenakem) (Slíva et al., 2006)



Obrázek 20: Diklofenak (3 mg/kg i.p.) vs. CP-55940 (0,001 mg/kg s.c.) a jejich vzájemná kombinace v testu peritoneálního dráždění (ANOVA s následným Bonferroniho testem; *** $p < 0,001$ vůči kontrolní skupině; + $p < 0,03$ vůči skupině léčené diklofenakem) (Slíva et al., 2006)



Obrázek 21: Diklofenak (5 mg/kg i.p.), CP-55940 (0,01 mg/kg i.p.) a jejich vzájemná kombinace v plantar testu – reakční doba vyjádřena jako PWL (ANOVA s následným Bonferroniho testem; * $p < 0,05$ vůči výchozí hodnotě (baseline); † $p < 0,05$ a ** $p < 0,01$ vůči kontrole v 1. hodině a † $p < 0,05$ vůči kombinaci v 1. hodině) (Slíva et al., 2006)

Třebaže jde v tomto případě pouze o pilotní experimenty, je zřejmý vzájemně aditivní účinek hodnocených látek. Bohužel jsme však současně pozorovali jistou změnu chování experimentálních zvířat, v případě aplikovaného kanabinoidu, což by se v budoucnu mohlo ukázat jako významně limitující ve snaze pokračujícího výzkumu směrem do klinické praxe...

4. Preemptivní analgésie

4.1. Obecná charakteristika

Vlastní idea tzv. preemptivní analgésie se datuje do první poloviny 80. let minulého století (Woolf, 1983). Výraz "preemptivní" přitom lze vyložit a vnímat rovněž jako "předoperační", neboť jde o aplikaci analgeticky působícího farmaka ještě dříve, než se u sledovaného jedince rozvine bolest, a to s odkazem na klíčovou roli senzitivace, které se při preemptivním užití analgetika snažíme předejít. Je přitom dobře známo, že periferní i centrální senzitivace významně snižují práh bolesti (Woolf & Chong, 1993) (Rokyta *et al.*, 2012).

V ideálním případě by pak ve zkratce platilo, že před operací užitá analgetika zabrání genezi bolestivého stimulu a nebo jej alespoň významně omezí. Nemocný následně netrpí bolestí, operační rána se rychleji hojí, celková rekonvalescence a návrat k běžným denním aktivitám nemocného jsou významně urychleny.

Jakkoliv lze takový účinek předpokládat a více či méně rovněž pozorovat na úrovni klinických studií u řady analgetik a koanalgetik, názory na preemptivní analgézii s přesahem k jejímu využití v každodenní klinické praxi se často různí (Moiniche *et al.*, 2002) (Ong *et al.*, 2005).

Od doby publikace těchto prvních metaanalýz byla prezentována celá řada prací, které se problematikou preemptivní analgésie zabývaly na preklinické i klinické úrovni. Jistě velmi zajímavé je tak recentní konstatování přínosu preemptivně intravenózně aplikovaného paracetamolu u žen rodivších císařským řezem. Autoři této metaanalýzy zdůrazňují především pooperačně výrazně nižší spotřebu opioidních analgetik (Ng *et al.*, 2019). Z dalších novějších prací zmiňme rovněž preemptivně účinný nefopam u nemocných podstupujících operaci pro karcinom tlustého střeva. Oproti aplikaci během operace významně snižoval bolest, avšak spotřeba opioidů se nikterak nelišila (Lim *et al.*, 2019). Preemptivní účinky jsou nicméně zmiňovány např. u ketaminu v metaanalýze studií sledujících jeho využití u osob podstupujících náhradu kolenního kloubu (Yang *et al.*, 2014). Velmi povzbudivé jsou též recentní výsledky s preemptivním podáváním pregabalínu či klonidinu u nemocných po

operaci thorakolumbální páteře (Bala *et al.*, 2019). Naopak velmi sporné zůstávají účinky nesteroidních antiflogistik, snad s určitým účinkem v případě COX-2 selektivněji působících zástupců (Costa *et al.*, 2015).

4.2. Vlastní práce

Preemptivní potenciál levetiracetamu

S přihlédnutím k pestré paletě léčiv využívaných v léčbě bolesti v době plánování experimentu a současně i s ohledem na farmakologické vlastnosti jsme se rozhodli pro ověření preemptivního potenciálu levetiracetamu. Jde o látku, která je strukturně blízká nootropicky působícímu piracetamu. Navzdory tomu se jako nootropikum neuplatňuje a nachází uplatnění jako antikonvulzivum jakožto monoterapie při léčbě parciálních záchvatů s nebo bez sekundární generalizace u dospělých a dospívajících od 16 let s nově diagnostikovanou epilepsií.

Antikonvulziva mají dobře dokumentovanou účinnost zejména u neuropatické bolesti a navíc mechanismus účinku levetiracetamu je svým způsobem unikátní, jakkoliv i u něho je poukazováno na možné modulace systémů typických pro tuto lékovou skupinu (tj. inhibice excitačních okruhů (glutamát, aspartát), stimulace inhibičních okruhů (GABA, glycin) a samozřejmě modulace průchodnosti nejrůznějších iontových kanálů (Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Cl^-)). Vykazuje totiž vysokou vazebnou afinitu k synaptickému vezikulárnímu proteinu SV2A, čímž zabraňuje translokaci synaptických vezikul směrem k presynaptické membráně, jejich společné fúzi a vylití neurotransmiteru do synaptické štěrbiny.

V našem experimentu jsme hodnotili antihyperalgickou účinnost levetiracetamu oproti fyziologickému roztoku (kontroly) a morfinu, vždy s aplikací předoperačně (preemptivně) nebo pooperačně, a to u potkanů *Wistar albino* za sledování reakční doby (PWL) v rámci plantar testu. Výsledky zachycují **tabulky 1 a 2** (Slíva *et al.*, 2008).

Preemptivní aplikace					
	před zákrokem	2. hod	6. hod	12. hod	24. hod
Kontroly	10,36	8,15	6,77***	4,94***	7,86*
S.E.M. (n = 9)	0,34	0,65	0,45	0,76	1,21
Morfin 5 mg/kg	9,28	8,54	5,44***	5,04***	6,05*
S.E.M. (n = 6)	0,27	0,31	0,37	0,46	0,34
Levetiracetam 250 mg/kg	9,73	9,16	7,18**	6,84***	8,16
S.E.M. (n = 12)	0,54	0,59	0,69	0,65	0,92
Levetiracetam 500 mg/kg	9,98	8,97	8,04	7,07	6,83
S.E.M. (n = 6)	0,56	0,26	0,36	0,62	0,21
Levetiracetam 1 000 mg/kg	10,95	9,12	7,80	7,77	7,49*
S.E.M. (n = 7)	0,84	0,74	0,52	0,28	0,80

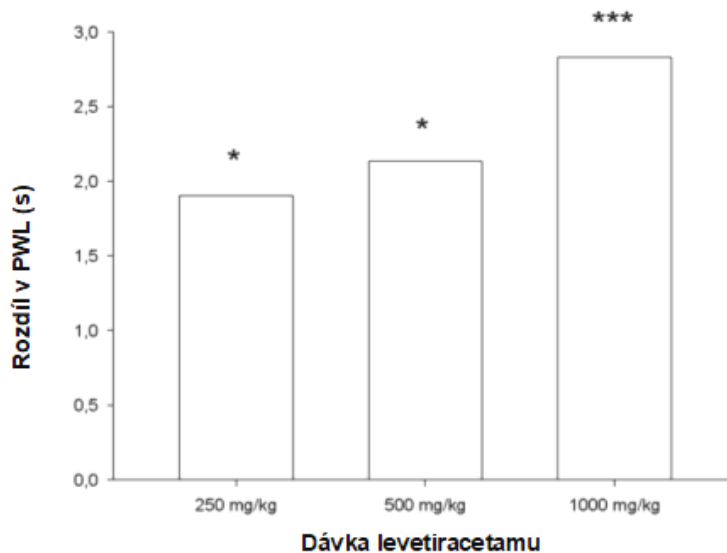
Tabulka 1: Ovlivnění PWL (s) intraperitoneálně aplikovanou medikací preemptivně (ANOVA pro opakovaná měření s post-hoc Bonferroniho t-testem; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ pro rozdíl mezi hodnotami před operací a hodnotami po operaci) (Slíva et al., 2008)

Pooperační aplikace					
	před zákrokem	2. hod	6. hod	12. hod	24. hod
Kontroly	10,65	5,37***	5,18***	6,18***	7,74***
S.E.M. (n = 8)	0,23	0,54	0,62	0,56	0,55
Morfin 5 mg/kg	9,06	11,07	7,33	7,45	7,57
S.E.M. (n = 6)	0,71	0,60	0,75	0,66	0,60
Levetiracetam 250 mg/kg	8,96	5,94***	6,83*	6,36**	6,78*
S.E.M. (n = 7)	0,83	0,48	0,44	0,24	0,44
Levetiracetam 500 mg/kg	9,75	5,96***	5,83***	6,57***	7,76
S.E.M. (n = 7)	0,86	0,60	0,24	0,36	0,58
Levetiracetam 1 000 mg/kg	9,01	6,68*	5,95***	6,11***	6,93*
S.E.M. (n = 8)	1,09	0,47	0,34	0,40	0,33

Tabulka 2: Ovlivnění PWL (s) intraperitoneálně aplikovanou medikací pooperačně (ANOVA pro opakovaná měření s post-hoc Bonferroniho t-testem; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ pro rozdíl mezi hodnotami před operací a po operaci) (Slíva et al., 2008)

Nové trendy v léčbě bolesti

Z výsledků je patrné, že zatímco pooperačně podaný levetiracetam na rozdíl od morfinu (zde nedošlo k významnému zkrácení PWL) nikterak významně analgeticky nepůsobil, v případě jeho preemptivního podání poskytoval na dávce závislý antihyperalgičtý efekt – naopak morfin byl neúčinný. Zřejmý benefit byl zaznamenán zejména ve 12. hodině po zákroku – **obrázek 22** (Slíva *et al.*, 2008).



Obrázek 22: Na dávce závislé vyšší hodnoty PWL u zvířat předléčených levetiracetamem oproti kontrolním zvířatům ve 12. hodině po operačním zákroku (ANOVA pro opakovaná měření s post-hoc Bonferroniho t-testem; * $p < 0,05$, *** $p < 0,001$) (Slíva *et al.*, 2008)

5. Netradiční cesty aplikace

5.1. Obecná charakteristika

Fundamentálním předpokladem dosažení účinku jakéhokoliv farmaka je jeho interakce s organismem – ve správný čas a na správném místě. Tomu je třeba uzpůsobit nejenom lékovou formu, nýbrž také jasně definovat optimální způsob a cestu podání. Ve zkratce, rozlišujeme mezi aplikací systémovou a topickou/lokální, jiným dělením je aplikace enterální nebo parenterální. Méně skloňované dělení pak definuje tradiční a netradiční cesty podání.

Zatímco tradiční cesta podání je užití léčiva v souladu se zvyklostmi, respektive Souhrnem údajů o přípravku (SPC), netradiční cestou podání (v angl. častěji využíván termín nekonvenční nebo alternativní) rozumíme *de facto* jakoukoliv cestu, která je netypická a nezaužívaná, zejména pak ve vztahu ke konkrétní léčivé látce. Tyto cesty přísunu léčiva nejsou využívány jednak z důvodu nedostatečných znalostí o možném finálním účinku, jednak může být důvodem složitost aplikace. Mohou však v mnohých případech představovat inspiraci, respektive podklad pro optimalizaci způsobu podání léčiva vzhledem např. k vyšší biologické dostupnosti, rychlejšímu nástupu účinku, nižší četnosti nežádoucích účinků či lékových interakcí apod. Vzhledem k naší výzkumné práci je zde blíže pojednán intranazální a intrakonjunktivální způsob aplikace léčiv.

Intranazální aplikace

Lze si představit celou řadu patologických stavů vyžadujících akutní systémové podání léčiva, přičemž perorální ani nitrožilní cesta nemůže být využita, ať již z důvodu na straně ošetřujícího nebo ošetřovaného (špatná žilní dostupnost, neproškolený personál, emergentní situace, v případě perorální aplikace pak jistě významnou roli hraje stav vědomí, přítomnost nevolnosti/zvracení, polykací potíže apod.). Zřejmá je tak poptávka po jiné možnosti podání, která by však byla jednoduchá ("*user-friendly*") a současně zaručovala spolehlivou dodávku léčiva do systémové cirkulace. Intranazální aplikace tak jistě představuje vzhledem k fyziologii nosní sliznice nepochybně velmi zajímavý přístup.

V moderním slova smyslu je intranazální způsob aplikace léčiv zmiňován přibližně od 50. let minulého století. V jednom z prvních hodnocení šlo např. o hodnocení absorpce hyoscinu a atropinu v řadách rekrutů americké *Air Force*. *De facto* byl hledán způsob jak co nejrychleji a nejjednodušeji v případě potřeby podat účinné antidotum při intoxikaci organofosfáty⁶. Absorpce těchto látek byla porovnávána s jejich užitím formou kapslí k perorálnímu podání, sublinguálních tablet či subkutánních injekcí a dávána do korelace s modulovanou salivací. Navíc již v této práci je hledána odpověď, zda-li absorpce nemůže být facilitována přidáním detergentu nebo hyaluronidázy (Hyde *et al.*, 1953). V tehdejší Československu na tyto práce úspěšně navázal mj. primář Oddělení otorinolaryngologie v Karlových Varech, dr. Otakar Bořík, realizující studie se skopolaminem jakožto premedikace u dětských pacientů; dále takto sledoval např. pilokarpin, klonidin či kyselinu nikotinovou (Borik, 1964).

Od té doby byly v literatuře publikovány tisíce studií na preklinické i klinické úrovni. Od strukturně velmi jednoduchých molekul přešel výzkum ke komplexnějším strukturám, jakými jsou např. peptidy, včetně růstových hormonů (Pontiroli *et al.*, 1989) (Laron *et al.*, 1995). Sice dnes již z důvodu nepříznivého bezpečnostního profilu bylo upuštěno od terapeuticky využívaného kalcitoninu⁷, lze se však setkat s intranazálně aplikovaným inzulínem⁸ či glukagonem⁹; otevírá se dokonce možnost i cíleného podávání kmenových buněk (Danielyan *et al.*, 2009).

Faktory ovlivňující vstřebávání farmaka podaného na nosní sliznici lze vnímat duálně. Jednak jde o vlastnosti léčivé látky (velikost molekuly, polarita, pK_a farmaka), respektive

⁶ Mj. využívány jako bojové plyny. K nejvýznamnějším zástupcům patří sarin, soman, tabun. Mediální slávu si užil sarin v r. 1995 při útoku sekty Aum Shinrikyo (vyžádal si 13 obětí), v poslední době je mediálně známý Novičok nebo také látka VX, která se stala osudná Kim-Jong Namovi, staršímu bratrovi stávajícího vůdce KLDK. Společná všem těmto látkám je inhibice cholinesteráz, která je při včasném podání antidota (oximy) zrušitelná. Bohužel, zejména poslední dva zástupci mají příliš rychlý účinek.

⁷ CHMP po hodnocení poměru přínosu a rizik v únoru 2013 rozhodla o stažení intranazálně aplikovaného kalcitoninu v indikaci léčby osteoporózy. Důvodem byl pozorovaný vztah mezi jeho užíváním a vyšším výskytem nádorového onemocnění. Současně nevyloučila jeho podání ve zvláště indikovaných případech Pagetovy nemoci, hyperkalcémie či v prevenci akutní ztráty kostního materiálu z důvodu náhlé imobilizace. Aktuálně však v ČR není žádný léčivý přípravek s obsahem této účinné látky ani registrován.

⁸ Rychle působící inzulínový prášek určený k intranazálnímu podání pod obchodním názvem Exubera byl centrálně registrován (na úrovni EMA). Pro nepřesvědčivý poměr přínosu a rizik (poukazováno bylo zejména na kašel a vyšší výskyt hypoglykemií) však nebyl v ČR až na výjimky využíván. Dnes zde není registrován.

⁹ V prosinci 2019 byl na úrovni EMA schválen intranazálně podávaný glukagon. V registračních studiích prokázal svoji non-inferioritu oproti glukagonu aplikovanému intramuskulárně. Indikován je tak k léčbě těžké hypoglykémie u dospělých, adolescentů a dětí starších čtyř let trpících diabetem.

zvoleného vehikula (stupeň ředění (objem vehikula/koncentrace léčiva), viskozita, pH roztoku), a zvolenou lékovou formu (sprej/aerosol vs. roztok/kapky); více či méně významně rozsah absorpce mohou ovlivňovat různé urychlovače ("*enhancery*") – nejčastěji je zmiňována role hyaluronidázy (Schwartzman, 1951) (Girish & Kemparaju, 2007). Z pohledu nemocného pak bude jistě determinující průchodnost nosu (anatomické odchylky, nazální cyklus), přítomnost infekce a bezpochyby aktivita řasinkového epitelu.

Velmi obecně lze uvést, že vyšší rozsah absorpce lze očekávat v případě aplikace formou spreje, což je dáno především pokrytím větší plochy sliznice, respektive rovnoměrnější distribucí léčivé látky. Vždy je však třeba pamatovat na skutečnost, že část léčivé látky se dostane do nosohltanu a odsud dále do trávící trubice se vstřebáním přes vena portae do jater. Intranazální aplikací léčiva současně vytváříme určitý by-pass (analogie sublinguálního podání), díky kterému je léčivo ušetřeno metabolismu v rámci prvního průchodu játry (*first-pass* efekt).

Z anatomického pohledu je zřejmá komunikace nosní dutiny s dutinou lební definovaná ploténkou lamina cribriformis. Určitý podíl vstřebaného léčiva vstupuje totiž díky komunikacím mezi oftalmickými žilami a plexus pterygoideus přímo do sinus cavernosus. Současně je prokazován přestup léčiva perineurálním prostorem čichových neuronů přímo do mozku, respektive mízními cestami do mozkomíšního moku (Chow *et al.*, 1999) (Chapman *et al.*, 2013) (Lochhead *et al.*, 2015) (Crowe *et al.*, 2018).

Intranazální způsob podání léčiv s cílem dosažení jejich systémové expozice představuje, zejména ve srovnání s intravenózní aplikací, výrazně méně technicky náročný úkon. Mimo jiné díky bezbolestnosti bývá nemocnými obvykle dobře snášen, a je tak dobře přijímán i u dětí (Walbergh *et al.*, 1991) (Laron *et al.*, 1995) (Scheibe *et al.*, 2008).

Jelikož účinek intranazálně aplikovaného farmaka je obvykle dobře říditelný a krátkodobý, nalézá svůj potenciál u klinických stavů, charakterizovaných potřebou dosažení rychlého zklidnění/odstranění úzkosti, stejně tak v premedikaci u dětí (viz. výše) nebo např. při léčbě intoxikace agonisty opioidních receptorů (spíše *off-label* užití). Bohaté využití v dnešní době je nicméně zřejmé u ketaminu a především fentanylu u nemocných s velmi intenzivní průlomovou bolestí (Bornemann-Cimenti *et al.*, 2013) (Frey *et al.*, 2019).

Intranazálně je nově fentanyl mj. zkoušen u dětí a adolescentů v léčbě akutních atak respirační tísně (Pieper *et al.*, 2018).

Intrakonjunktivální aplikace

Na rozdíl od intranazální aplikace je aplikace do spojivky více limitována objemem přípravku, který lze do spojivkového vaku aplikovat. Léčivá látka je do systémové cirkulace vstřebávána jednak cévami spojivky, jednak stéká cestou ductus nasolacrimalis do dutiny nosní pod concha nasalis inferior – k absorpci tak dochází i v těchto partiích. Analogicky i v tomto případě lze očekávat přechod léčiva do okolních struktur (dominantně do očního bulbu) a i v tomto případě vstřebaná látka obchází portální řečiště, tj. je zde absence *first-pass* efektu. Víceméně obdobné jsou též faktory determinující celý proces absorpce, tj. faktory na straně podávaného léčivého přípravku a faktory dané fyziologií (event. přítomným patologickým procesem) oka (Gaudana *et al.*, 2010) (Achouri *et al.*, 2013) (Agrahari *et al.*, 2016).

Jakkoliv rovněž intrakonjunktivální aplikace skýtá rychlé dosažení terapeutické hladiny léčiva v krvi (\approx základní předpoklad účinku), na rozdíl od intranazálního přístupu, není této cesty s výjimkou experimentálních či *off-label* užití v klinické praxi využíváno.

5.2. Vlastní práce

Remifentanil

Remifentanil je syntetickým derivátem fentanylu s vysokou afinitou k μ -opioidním receptorům (MOR). Disponuje velmi rychlým nástupem účinku, přičemž je následně poměrně rychle odbouráván prostřednictvím tkáňových a plazmatických esteráz s biologickým poločasem v rozmezí 3 až 10 minut. Terapeuticky je běžně využíván jako analgetikum využívané při úvodu a/nebo udržování celkové anestézie nebo k zajištění

analgézie u nemocných na jednotkách intenzivní péče, uměle ventilovaných, od 18 let věku výše. Podáván je výhradně intravenózní cestou.

Literárně však lze dohledat práce např. o jeho úspěšném intranazálním podání u pediatrických pacientů za účelem usnadnění intubace při kombinaci se sevofluranem¹⁰ (Verghese *et al.*, 2008). Příznivé výsledky byly replikovány i v pozdější studii definující optimální koncentraci remifentanilu v laryngeální masce u dětí podstupujících elektivní chirurgický zákrok v anestézii sevofluranem (Yao *et al.*, 2015).

Intranazální způsob podání je přitom popsán nikoliv pouze u remifentanilu, ale obecně u lipofilních opioidů včetně s fentanylem¹¹. Ten byl mj. úspěšně intranazální cestou použit ke kontrole bolesti, respektive podrážděnosti u dětí podstupujících myringotomii (Galinkin *et al.*, 2000) (Finkel *et al.*, 2001).

Vzhledem k jeho schválené, výhradně intravenózní, cestě podání, lze jakýkoliv jiný způsob aplikace považovat netradiční. V rámci vlastní experimentální práce s králíky (*Oryctolagus cuniculus*) byl hodnocen jeho účinek při intranazálním (10,0 µg/kg a 25,0 µg/kg), intrakonjunktiválním (5,0 a 10,0 µg/kg) a intramuskulárním (aplikace 1,0 µg/kg a 3,0 µg/kg do musculus semitendinosus) podání. Vedle rychlosti nástupu účinku (definován jako ztráta vzpřimovacího reflexu – **obrázek 23**) byly u všech zvířat měřeny arteriální krevní tlak (TK), tepová frekvence a saturace hemoglobinu (SpO₂).

¹⁰ Pro usnadnění intubace je často využíváno intravenózně podávaných opioidů, propofolu nebo periferních myorelaxancií.

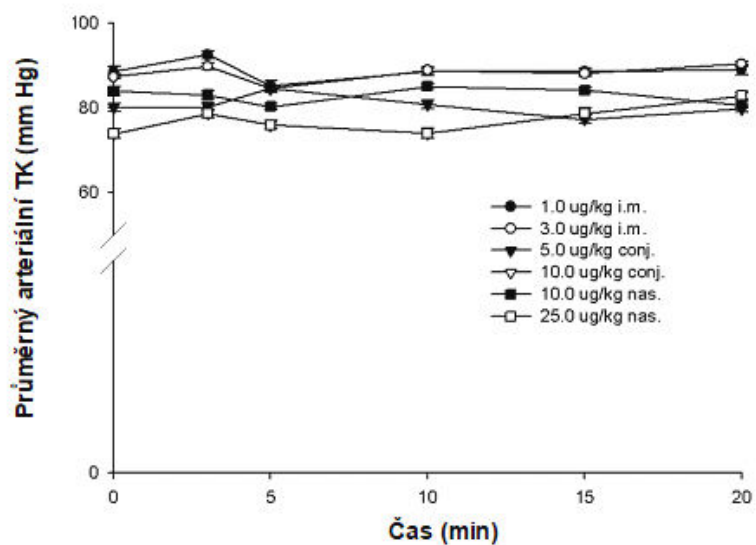
¹¹ Tzv. slizniční fentanyly jsou dnes základním pilířem úspěšné léčby tzv. průlomové bolesti u onkologicky nemocných osob. Vedle intranazálního podání jsou užívány rovněž bukálně nebo sublinguálně. Nástup účinku je velmi rychlý (v řádech minut), délka trvání účinku je krátká (v řádech desítek minut) napříč všemi uvedenými cestami podání.



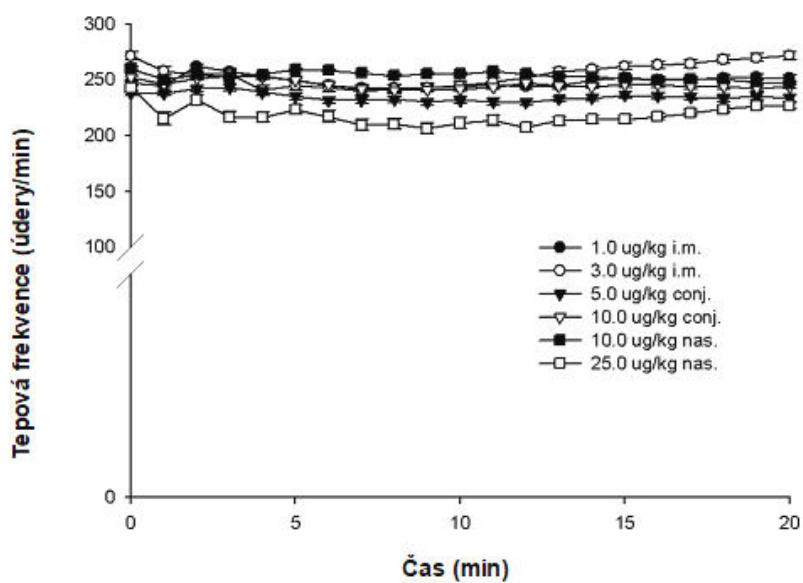
Obrázek 23: Králík po aplikaci remifentanilu se zřejmou ztrátou vzpřimovacího reflexu (obrázek s laskavým svolením doc. MUDr. Ladislava Hesse, CSc.)

Podávání remifentanilu v dávkách 3,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ i.m., 10,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a 25,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ intranazálně a 5,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a 10,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ konjunktiválně vedlo ke ztrátě vzpřimovacího reflexu (průměr \pm SD) o 143,0 \pm 84,7 s, 165,0 \pm 92,9 s, 111,5 \pm 38,6 s, 123,6 \pm 65,8 s a 187,0 \pm 110,2 s. Mezi jednotlivými skupinami nebyl zaznamenán jakkoliv statisticky významný (*Friedmanova analýza a Kruskal-Wallisova analýza*) rozdíl v rychlosti nástupu ani délce trvání ztráty reflexu. Při nejnižší intramuskulárně podané dávce (1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$) ke ztrátě reflexu prakticky nedošlo (Kurzová *et al.*, 2019).

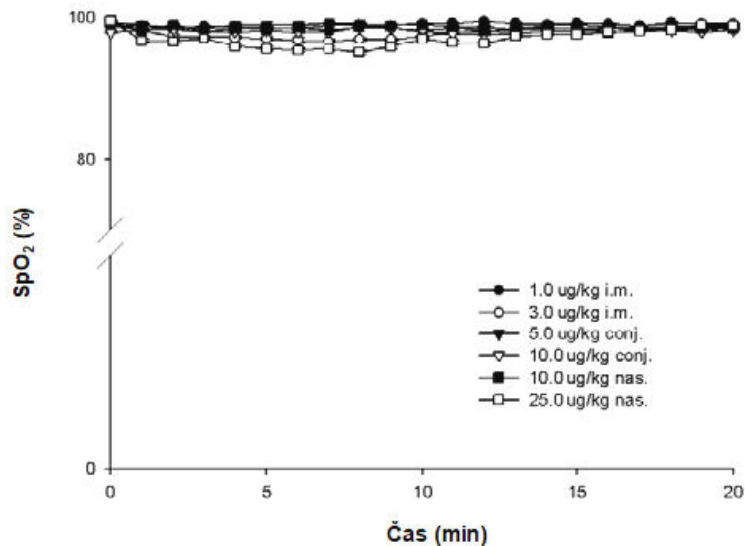
Neméně podstatný je rovněž zaznamenaný nevýznamný (*ANOVA pro opakovaná měření s následným Bonferroniho testem*) dopad aplikace remifentanilu uvedenými cestami na parametry kardiorespirační činnosti – **obrázky 24-26**. Tato pozorování tak remifentanil ukazují jako velmi nadějnou látku pro klinické užití v emergentních situacích vyžadujících rychlou a krátce trvající analgosedaci (Kurzová *et al.*, 2019).



Obrázek 24: Vliv remifentanilu na TK u králíka (Kurzová *et al.*, 2019)



Obrázek 25: Vliv remifentanilu na tepovou frekvenci u králíka (Kurzová *et al.*, 2019)



Obrázek 26: Vliv remifentanilu na SpO₂ u králíka (Kurzová *et al.*, 2019)

Oxytocin

Oxytocin je neurohypofyzární hormon, jehož účinky jsou sice primárně zprostředkovány jeho receptory (OTR), nicméně interaguje též s receptory vazopresinovými (AVP). OTR nacházíme primárně v děloze a mléčných žlázách (kontrakce dělohy a ejekce mléka), ovšem prokázány byly též v pohlavních žlázách obou pohlaví, nadledvinách, kůži, kostech, endotelu, tukové tkáni a v mozku (kortex, hipokampus, hypothalamus aj.), a přisuzovány jsou mu proto i účinky podobné neurotransmitterům (Kimura *et al.*, 1992) (Knobloch *et al.*, 2012).

Začalo se hovořit o jeho zapojení do modulace neuroendokrinních reflexů a sociálního chování (Gimpl & Fahrenholz, 2001) (Guzman *et al.*, 2014), objevují se práce popisující dokonce jeho příznivý vliv na tlumení stresu a úzkosti nejenom u zvířat (Huang *et al.*, 2014) (Peters *et al.*, 2014) (Calcagnoli *et al.*, 2015) (Jones *et al.*, 2017) (Zoratto *et al.*, 2018), ale i u člověka (Heinrichs *et al.*, 2003) (Eckstein *et al.*, 2015) (Neumann & Slattery, 2016) (Bredewold & Veenema, 2018) (Gottschalk & Domschke, 2018). Jelikož anxiety je častou komorbiditou stavů provázených bolestí, nabízí se zde možnost využití oxytocinu, jakožto

látky s potenciálně zklidňujícím a sedativním účinkem v rámci komplexního přístupu k nemocným trpícím bolestí.

V rámci vlastní práce jsme hodnotili sedativní účinky intranazálně či intramuskulárně aplikovaného oxytocinu u králíka (*Oryctolagus cuniculus*) a makaka (*Macaca mulatta*). Analogicky jako v experimentu s remifentanilem, i zde byly současně sledovány kardiorespirační funkce (Hess *et al.*, 2016).

Intranazální podání králíkům vedlo oproti aplikaci i.m. k rychlejšímu nástupu ztráty vzpřimovacího reflexu (225 ± 107 vs. 420 ± 60 s). Doba trvání této ztráty se mezi oběma přístupy nikterak významně nelišila ($15,3 \pm 2,6$ vs. $15,5 \pm 5$ min). Rovněž u makaků došlo při intranazálním podání k rychlému nástupu sedace¹² – 7x skóre 1, 12x skóre 2 – nástup účinku byl zřejmý v řádech několika minut při obou cestách podání (**obrázek 27**).

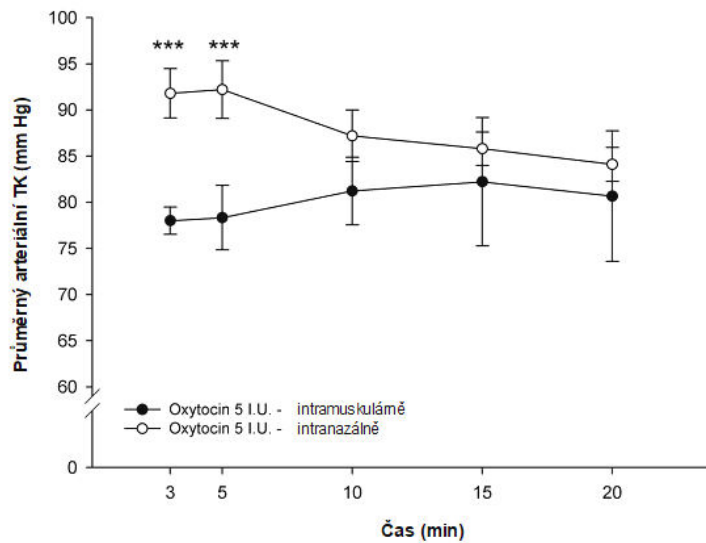


Obrázek 27: Relaxovaný a neagresivní makak po intranazální aplikaci oxytocinu (obrázek s laskavým svolením doc. MUDr. Ladislava Hesse, CSc.)

¹² Vlastní škála: 0 – bez sedace, aktivně pozoruje své okolí a snaží se osvobodit; 1 - uklidněná, klidná, částečná ztráta agresivity po mírném dotyku prstem vyšetřovatele; 2 - silně uklidněná, klidně ležící, plná ztráta agresivity, období se zavřenými očima.

Nové trendy v léčbě bolesti

Podávání oxytocinu nemělo u zvířat žádný vliv na hodnoty středního arteriálního tlaku ani na SpO₂. Zpočátku měření pozorovaný signifikantní (*ANOVA pro opakovaná měření s následným Tukey t-testem*) rozdíl v hodnotách TK (výrazně vyšší hodnota při intranazální aplikaci ve 3. a 5. minutě) lze vysvětlit potřebnou manipulací se zvířaty (tj. jde o stresovou reakci), zatímco při intramuskulární aplikaci taková manipulace nebyla zapotřebí – **obrázek 28** (Hess *et al.*, 2016).



Obrázek 28: Vliv oxytocinu na TK u makaka (Hess *et al.*, 2016)

6. Potřeba komplexního přístupu

6.1. Obecná charakteristika

Léčba bolesti není jednoduchou rovnicí se znalostí všech proměnných. Bolest má mnoho podob daných etiologickou heterogenitou a tomu odpovídající patofyziologií. K tomu je třeba připočítat individualitu nemocného s jeho genetickou výbavou, přítomné nemoci, užívanou komedikaci, sociálně-ekonomické faktory či dokonce vyznání. Pestrá směsice ingrediencí, které musí být zvažovány před nasazením léčby.

Jakkoliv se může zdát, že výzkum v oblasti farmakologie stagnuje, není tomu tak. Algeziologie nezažívá takový boom léčivých látek, jaký lze pozorovat např. v onkologii. Přesto i zde v poslední době došlo ke znatelným pokrokům a jistě další budou následovat. V dalším textu se pokusím poukázat na zajímavé trendy, kterých nyní můžeme být svědky.

Již v úvodu této práce jsem uvedl, že mezi nejčastější patří bolest zad, respektive bolesti vzniklé v důsledku degenerativních změn.

Bolest dolních zad (v odborné slangu zaužíván anglický termín *low-back pain, LBP*) v průběhu života zaznamená až 85 % dospělé populace (Balague *et al.*, 2012). Může se sice vyskytnout pouze jako akutní problém, se zvyšujícím se věkem však vzrůstá pravděpodobnost chronické formy (CLBP), kdy bolest perzistuje po dobu nejméně 12 týdnů, a to i navzdory podávané léčbě. Tou trpí přibližně 10 až 15 % populace (Juniper *et al.*, 2009) (Shmagel *et al.*, 2016), přičemž v posledních dekádách je zřejmý nárůst výskytu (Freburger *et al.*, 2009).

CLBP je typickým příkladem bolestivého stavu vyžadující komplexní a multidisciplinární přístup. Chirurgické řešení bohužel nezřídka selhává (Machado *et al.*, 2015a), možnosti farmakoterapie jsou stále velmi omezené, jakkoliv paleta nabízených a klinicky užívaných léčiv je pestrá¹³ (Pavelka *et al.*, 2019b).

¹³ Nedílnou součástí léčby CLBP je samozřejmě též fyzioterapie/rehabilitace (v ČR oblíbený např. SM-systém aj.), která by v optimálním místě měla stát na prvním místě. Bohužel nemocný často odmítá akceptovat doporučená režimová opatření.

Paracetamol, byť v analgeticky účinné dávce 10-15 mg/kg tělesné hmotnosti (*dosis maxima pro die*: 4 g *pro adultis* s potřebnou redukcí na nanejvýš 2,5 g při desetidenním a delším užívání) je prakticky neúčinný, a to u chronické i akutní formy LBP, respektive jeho účinnost není signifikantně rozdílná oproti placebo (Machado *et al.*, 2015b) (Saragiotto *et al.*, 2016).

Zástupci NSA sice mohou snížit intenzitu bolesti ($NNT^{14} = 6$) a tím zlepšit i funkci a kvalitu života, avšak rovněž nikterak významně nezpomalují progresi onemocnění. Autoři recentních metanalýz nicméně konstatují nesignifikantní rozdíl účinnosti této intervence ve srovnání s placebem (Machado *et al.*, 2017). Navíc jejich dlouhodobé užívání je provázáno řadou rizik – vedle typických nežádoucích účinků (gastro-, entero-, hepato-, nefro- či kardiotoxicita) je třeba upozornit i na riziko lékových interakcí s látkami, které jsou často užívány seniory (antikoagulancia, antiagregancia či antihypertenzíva) (Roelofs *et al.*, 2008) (Slíva & Doležal, 2009) (Machado *et al.*, 2017).

Opioidní analgetika jsou sice účinná u akutní i chronické bolesti (Meske *et al.*, 2018), avšak i zde jsou zřejmá rizika z jejich užívání a v poslední době i zneužívání (Higgins *et al.*, 2018) (Cragg *et al.*, 2019) (Stoicea *et al.*, 2019). Dlouhodobý přínos opioidů, tak v léčbě CLBP zůstává spíše sporný (Deshpande *et al.*, 2007). Určité naděje jsou dnes vkládány do tapentadolu (Pergolizzi, Jr. *et al.*, 2018), což z farmakologického pohledu může být dáno jeho duálním mechanismem účinku spočívajícím ve stimulaci mí-opioidních receptorů na straně jedné a v inhibici zpětného vychytávání noradrenalinu na straně druhé. Do určité míry tímto mechanismem imituje účinky antidepresiv, která jsou často využívána v léčbě neuropatické bolesti, přičemž je zřejmé, že CLBP má rovněž svoji neuropatickou komponentu (Deeks, 2018). Analogicky by mohl působit též vyvíjený farmakologicky účinný metabolit tramadolu (vedle agonistického působení na opioidních receptorech působí navíc duální inhibici zpětného vychytávání noradrenalinu a serotoninu), desmetramadol (Zebala *et al.*, 2019).

Terapeutická účinnost antidepresiv samotných je nicméně v této indikaci velmi sporná, zejména s odkazem na nedostatek metodicky kvalitních studií (Urquhart *et al.*, 2008)

¹⁴ NNT je hodnota udávající, kolik pacientů nereagujících na placebo je třeba léčit, abychom alespoň u jednoho dosáhli snížení intenzity bolesti nejméně o 50 %

(Ramezani Tehrani F. *et al.*, 2020), ještě hůře si v tomto smyslu stojí antikonvulziva (Pavelka *et al.*, 2019b).

Krátkodobý přínos mohou nemocným přinést centrálně působící myorelaxancia (Bavage *et al.*, 2016), nicméně z dlouhodobějšího hlediska je jejich pravidelné užívání spíše kontraproduktivní z důvodu zhoršující se kondice svalového korzetu (Abdel *et al.*, 2017).

Určitý přínos mohou znamenat rovněž lokální přístupy spočívající v podání kapsaicinu (Keitel *et al.*, 2001), lokálních anestetik (Xia *et al.*, 2002) (Galer *et al.*, 2004) (Affaitati *et al.*, 2009) (Yousefshahi *et al.*, 2017) nebo kortikosteroidů (Valat & Rozenberg, 2008) (Torstensson *et al.*, 2009), spíše nejasné je využití botulotoxinu (Waseem *et al.*, 2011) (Wu *et al.*, 2012).

V souladu s doporučeními NICE pro léčbu LBP již není užívání akupunktury doporučeno (NICE, 2016). Naopak horkou novinkou je aktuálně probíhající registrační řízení na úrovni EMA pro látku tanezumab. Ta je sice v dané indikaci testována již celou jednu dekádu (Katz *et al.*, 2011) (Gimbel *et al.*, 2014), avšak teprve nyní v návaznosti na loňské dokončení studií 3. fáze klinického zkoušení je zvažována její centralizovaná registrace. Ve zkratce k této látce budiž řečeno, že jde o rekombinantní humanizovanou monoklonální IgG protilátku namířenou proti nervovému růstovému faktoru (NGF) schopnou vázat jeho cirkulující i ve tkáních vázanou formu, čímž zabraňuje jeho interakci s tropomyosinovými kinázami (TrK, zejména TrK-A), v menší míře též s receptory p75. NGF je přitom uvolňován v místech poškození tkáně (uvolňován makrofágy, mastocyty a lymfocyty) a uplatňuje se mj. jako modulátor nocicepce. Jeho vazba na Trk-A v zadních rozích míšních významně zvyšuje aktivitu iontových kanálů, které jsou klíčové z pohledu přenosu bolestivého vzruchu – Na_{v1,8}, TRPV. Tanezumab tuto aktivitu tlumí (Patel *et al.*, 2018).

6.2. Vlastní práce

Bolest zad

Na českém trhu jsou cca v posledních deseti letech k dispozici injekce (registrovány jako zdravotnický prostředek) s obsahem tropokolagenu. Jelikož je kolagen nejvýznamnějším proteinem mezibuněčné matrix pojivové tkáně a jeho kvalita se zhoršuje úměrně věku, zátěži/traumatům (Frank *et al.*, 1999) (Provenzano *et al.*, 2001), nabízí se otázka jak efektivně těmto změnám zabránit. V preklinických experimentech bylo zjištěno, že cílené přidávání kolagenu má příznivý dopad na morfologické a funkční vlastnosti tenocytů (Randelli *et al.*, 2018).

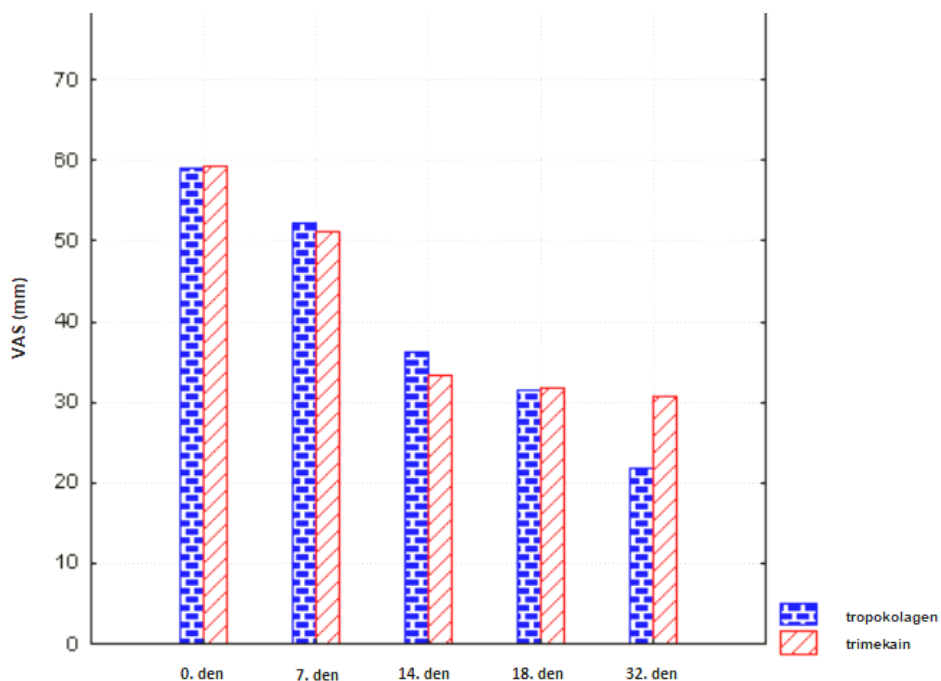
Ve spolupráci s Revmatologickým ústavem v Praze jsme proto přistoupili k randomizované jednoduše zaslepené klinické studii, v rámci které byl nemocným s akutní formou LBP ($n = 73$; věkové rozmezí 26-70 let) podáván přípravek s definovaným obsahem tropokolagenu (kombinace přípravků MD-Lumbar, MD-Muscle a MD-Neural v poměru 1 : 2 : 1; *inPHARM, spol s r.o., Praha, ČR*) o objemu 4 ml nebo 4 ml 1% trimekainu (Mesokain 1% inj, *Zentiva, k.s., Praha, ČR*) s.c. paravertebrálně. Nemocní dostali celkem 5 aplikací injekcí během třech týdnů, a to v režimu (první dva týdny 2x týdně, 3. týden 1x týdně) + follow up – **obrázek 29** (Pavelka *et al.*, 2019a).



Obrázek 29: Design studie s tropokolagenem (Pavelka *et al.*, 2019a).

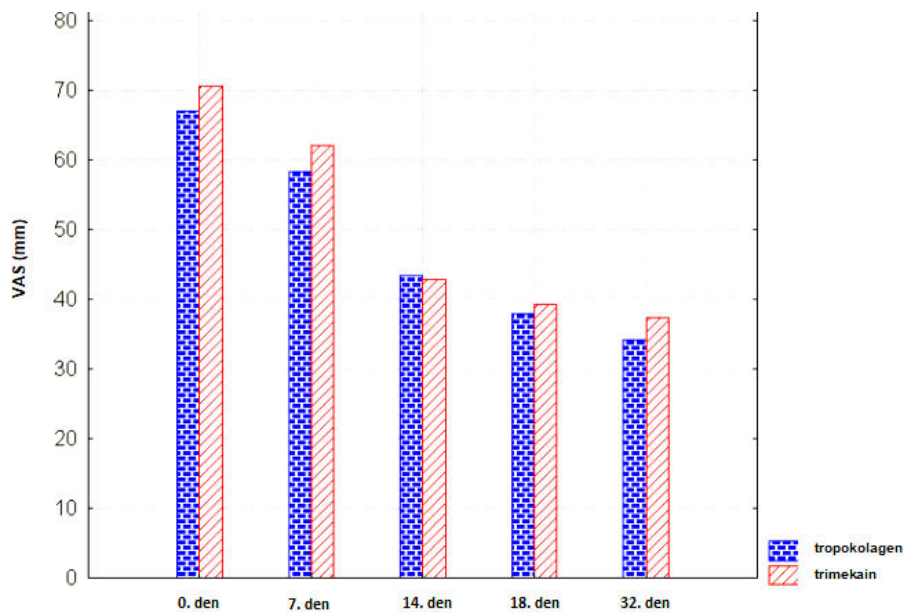
Nové trendy v léčbě bolesti

Mezi oběma přístupy nebyl v průběhu studie zaznamenán jakkoliv významný rozdíl v rychlosti nástupu ani intenzitě analgetického účinku, a to jak při hodnocení stupně bolesti v klidu, tak při námaze – **obrázky 30 a 31**. Oproti stavu před léčbou klesla při aplikaci tropokolagenových injekcí klidová bolest o 54 % (vs. o 48 %; $p = n.s.$) a námahová bolest o 50 % (vs. o 47 %; ANOVA s následným Fisherovým testem: $p = n.s.$). U nemocných, jimž byly aplikovány tropokolagenové injekce byla zjištěna signifikantně nižší ($13,7 \pm 20,7$ vs. $24,5 \pm 28,9$ kusů tablet/osobu; t -test: $p = 0,049$) spotřeba záchrané medikace, kterou byl paracetamol v analgetické dávce. Z pohledu bezpečnosti nebyl mezi oběma rameny studie pozorován žádný rozdíl (Pavelka *et al.*, 2019a).



Obrázek 30: Změna intenzity klidové bolesti vyjádřená stupnicí VAS (Pavelka *et al.*, 2019a)

Nové trendy v léčbě bolesti



Obrázek 31: Změna intenzity námaňové bolesti vyjádřená stupnicí VAS (Pavelka *et al.*, 2019a)

Z předložených výsledků je zřejmá účinnost a bezpečnost/dobrá snášenlivost tropokolagenových injekcí, je však třeba přiznat určité limitace. Zřejmě tou nejzásadnější je absence placebového ramene, které by mělo být obsaženo i ve studiích hodnotících non-inferioritu jednoho (\approx inovativního) oproti druhému (\approx standardně užívanému) přístupu. Zejména to platí u akutní formy LBP, kdy potíže často spontánně odezní i navzdory lékařové snaze léčit... Na stranu druhou však aplikace placebo představuje jistý etický problém.

Aplikace tropokolagenových injekcí se však mj. ukázala být účinná rovněž v randomizované studii u nemocných stížených myofasciální bolestí žvýkacích svalů (prokázána superiorita oproti lidokainu) (Nitecka-Buchta *et al.*, 2018) a také ve dvojitě zaslepené randomizované studii při intraartikulární aplikaci u nemocných s gonartrózou, ve které byl srovnatelně účinný jako toutéž cestou aplikovaný hyaluronát (Martin Martin *et al.*, 2016). Tato pozorování tak podporují možný přínos tropokolagenových injekcí u osob s LBP, spíše než by se mohlo jednat o tzv. *efekt jehly*.

7. Závěr

Je mnoho nemocí bez bolesti, ale jen malý podíl vnímané bolesti není etiologicky podložen nějakým patologickým stavem. Ať na duši nebo na těle. Na bolesti duše kromě vlídného slova mohou pomoci psychofarmaka. Na bolest tělesnou často užíváme analgetik. Když malé dítě upadne a odře si koleno, nikoliv překvapivě pomůže konejšivý hlas matky. Jde o prostou a nesčetněkrát ověřenou ilustraci faktu, jak bolest může být efektivně tlumena jinými způsoby než jsme v algeziologii zvyklí, jakkoliv uvedený způsob je zřejmě tím nejstandardnějším možným a jakkoliv postrádá důkazy na úrovni meta-analýz.

Pole léčebných možností bolesti je velmi pestré a úzce souvisí s její etiologickou heterogenitou. V této své habilitační práci jsem se snažil poukázat alespoň na malé střípky pestré mozaiky možností, jak farmakologicky efektivně tlumit její negativní dopady na naše žití. Často není jednoduché řešení. Je třeba balancovat na ostré hraně mezi poptávkou po účinné analgézii a současně rizikem nežádoucích účinků. Ostatně i proto u nemocného nezřídka kombinujeme různé přístupy s vědomím jejich vzájemné komplementarity a zároveň předpokladem vyššího a bezpečnějšího účinku.

Tento aspekt jsem se snažil zohlednit ve své dosavadní profesní činnosti a současně jej přiblížit v dílčích kapitolách této práce. Mám-li zde shrnout její hlavní postuláty, pak asi takto:

- **mechanismy vzniku, transformace, přenosu a uvědomění si bolestivého podnětu jsou stále zpřesňovány a upravovány.** Skutečnosti, které považujeme v jednu chvíli za jasně dané až dogmaticky správné, se na druhý den mohou ukázat ve zcela opačném světle např.:
 - překvapivá indukce cyklooxygenázy 1 u pooperační bolesti;
 - plamenná prohlášení o existenci cyklooxygenázy 3 jakožto cílové struktury pro paracetamol – nejenom, že se záhy ukázalo, že jde o posttranslačně modifikovanou COX-1 u psa, ale dodnes nevíme přesný mechanismus účinku této analgeticky působící látky syntetizované již r. 1893;
 - koncem 90. let a v prvních letech tohoto století na trhu bohatě propagované specifické COX-2 inhibitory a jejich postupný útlum po r. 2004 v souvislosti

s tzv. koxibovou aférou. Paradoxně z kdysi veleslavných koxibů je dnes nejvíce využíván nejméně COX-2 selektivní zástupce, celekoxib.

- **kombinovaná analgetika** koncem 20. století začínala postupně skomírat z důvodu negativního nazírání jejich bezpečnosti. Vstala však z popela jako bájný Fénix a dnes máme jenom na českém trhu desítky léčivých přípravků s fixním poměrem účinných látek z nichž mnohé jsou dokonce ve volném prodeji.
 - v této práci diskutovaný guaifenesin je již od 80. let minulého století součástí fixní kombinace s paracetamolem a kofeinem; současně však je dostupný v tabletách či injekčním roztoku k monoterapii úzkosti nebo křečových stavů a v kombinaci s butamirátem k léčbě kašle;
 - kombinace beta-cyklodextrinu s meloxicamem či piroxicamem jsou běžně využívány v léčbě bolestivých stavů;
 - kanabinoidy se stále těší velkému zájmu a postupně pronikají do klinické praxe. Vedle zde stále těžkopádně užívaného medicijního konopí se právě kanabinoidy dostávají do klinického užití i v České republice. Kromě orálního spreje se standardizovaným výtažkem z *Cannabis sativae* určeného k léčbě neuropatické bolesti, spasticity, hyperaktivního močového měchýře a dalších symptomů u nemocných stížených roztroušenou sklerózou byl v loňském roce evropskou centrální procedurou schválen kanabidiol k léčbě některých forem epilepsie (křeče spojené s Lennox-Gastautovým syndromem nebo Dravetovým syndromem);
 - z farmakologického pohledu zajímavá je jistě též fixní kombinace silného opioidního analgetika oxykodonu s jeho antagonistou. Na první pohled zcela nelogická kombinace v sobě skrývá kouzlo vzájemné kompetice obou látek na úrovni opioidních receptorů ve střevě. Poté, co se obě látky vstřebají, je pouze naloxon intenzivně metabolizován při prvním průchodu játry (až z 96 %). Pacient má tak výrazně menší riziko opioidy-indukované zácpy (OIC) a současně je dostatečně analgeticky pokryt.
- **otázka možného preemptivního podávání léčiv** stále není definitivně zodpovězena:
 - jakkoliv je takové užití analgetika racionálně zdůvodnitelné, nelze jej s odkazem na dosud realizované studie vztahovat na veškerá

analgetika/koanalgetika. Zřejmě je nutné diferencovat mezi jednotlivými látkami, respektive mechanismy jejich působení.

- **netradiční způsoby podání léčiv:**
 - často *off-label* způsoby užití léčiv se mohou postupem času ukázat jako velmi nosné. V této práci uvedené experimenty mají svůj přesah do klinické praxe, o čemž mj. svědčí stále se zvyšující počet publikovaných prací s intranazálně aplikovaným oxytocinem za účelem odstranění stresu a/nebo úzkosti u nemocných.
- **stále problematická léčba LBP:**
 - nemocných s touto diagnózou rozhodně neubývá, ba právě naopak. Bohužel tomu neodpovídají terapeutické možnosti, které bychom nemocným mohli nabídnout. Zde prezentované výsledky aplikovaného tropokolagenu sice mají dílčí oporu v obdobně vyznívajících studiích z jiných pracovišť, přesto téměř zcela jistě tento přístup nebude univerzální pro všechny nemocné. Spíše je třeba jej vnímat jako možný směr a teprve budoucí studie a klinické zkušenosti ukážou, zda-li tato cesta byla správná. Analogicky jako tomu je u perorálně užívaných přípravků s kolagenem.

Léčba bolesti není slastí. Slastný pocit má však nemocný, je-li bolesti zbaven.

Literatura

1. Abdel, SC, Maher, CG, Williams, KA & McLachlan, AJ. (2017). Efficacy and tolerability of muscle relaxants for low back pain: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain*, **21**, 228-237.
2. Achouri, D, Alhanout, K, Piccerelle, P & Andrieu, V. (2013). Recent advances in ocular drug delivery. *Drug Dev Ind Pharm*, **39**, 1599-1617.
3. Affaitati, G, Fabrizio, A, Savini, A, Lerza, R, Tafuri, E, Costantini, R, Lapenna, D & Giamberardino, MA. (2009). A randomized, controlled study comparing a lidocaine patch, a placebo patch, and anesthetic injection for treatment of trigger points in patients with myofascial pain syndrome: evaluation of pain and somatic pain thresholds. *Clin Ther*, **31**, 705-720.
4. Afzali, T, Fangel, MV, Vestergaard, AS, Rathleff, MS, Ehlers, LH & Jensen, MB. (2018). Cost-effectiveness of treatments for non-osteoarthritic knee pain conditions: A systematic review. *PLoS One*, **13**, e0209240.
5. Agrahari, V, Mandal, A, Agrahari, V, Trinh, HM, Joseph, M, Ray, A, Hadji, H, Mitra, R, Pal, D & Mitra, AK. (2016). A comprehensive insight on ocular pharmacokinetics. *Drug Deliv Transl Res*, **6**, 735-754.
6. AlMazrou, SH, Elliott, RA, Knaggs, RD & AlAujan, SS. (2020). Cost-effectiveness of pain management services for chronic low back pain: a systematic review of published studies. *BMC Health Serv Res*, **20**, 194.
7. Andronis, L, Kinghorn, P, Qiao, S, Whitehurst, DG, Durrell, S & McLeod, H. (2017). Cost-Effectiveness of Non-Invasive and Non-Pharmacological Interventions for Low Back Pain: a Systematic Literature Review. *Appl Health Econ Health Policy*, **15**, 173-201.

8. Bala, R, Kaur, J, Sharma, J & Singh, R. (2019). Comparative Evaluation of Pregabalin and Clonidine as Preemptive Analgesics for the Attenuation of Postoperative Pain Following Thoracolumbar Spine Surgery. *Asian Spine J*, **13**, 967-975.
9. Balague, F, Mannion, AF, Pellise, F & Cedraschi, C. (2012). Non-specific low back pain. *Lancet*, **379**, 482-491.
10. Bavage, S, Durg, S, Ali, KS & Dhadde, SB. (2016). Clinical efficacy and safety of eperisone for low back pain: A systematic literature review. *Pharmacol Rep*, **68**, 903-912.
11. Beiche, F, Brune, K, Geisslinger, G & Goppelt-Struebe, M. (1998). Expression of cyclooxygenase isoforms in the rat spinal cord and their regulation during adjuvant-induced arthritis. *Inflamm Res*, **47**, 482-487.
12. Beiche, F, Scheuerer, S, Brune, K, Geisslinger, G & Goppelt-Struebe, M. (1996). Up-regulation of cyclooxygenase-2 mRNA in the rat spinal cord following peripheral inflammation. *FEBS Lett*, **390**, 165-169.
13. Besson, JM. (1999). The neurobiology of pain. *Lancet*, **353**, 1610-1615.
14. Bořík, O. (1964). Resorpční schopnost sliznice dýchacích cest. *Plzeňský lékařský sborník, Suppl.*, 8-72.
15. Bornemann-Cimenti, H, Wejbor, M, Szilagy, IS & Sandner-Kiesling, A. (2013). Fentanyl for the treatment of tumor-related breakthrough pain. *Dtsch Arztebl Int*, **110**, 271-277.
16. Bredewold, R & Veenema, AH. (2018). Sex differences in the regulation of social and anxiety-related behaviors: insights from vasopressin and oxytocin brain systems. *Curr Opin Neurobiol*, **49**, 132-140.
17. Calcagnoli, F, Kreutzmann, JC, de Boer, SF, Althaus, M & Koolhaas, JM. (2015). Acute and repeated intranasal oxytocin administration exerts anti-aggressive and pro-affiliative effects in male rats. *Psychoneuroendocrinology*, **51**, 112-121.

18. Chapman, CD, Frey, WH, Craft, S, Danielyan, L, Hallschmid, M, Schioth, HB & Benedict, C. (2013). Intranasal treatment of central nervous system dysfunction in humans. *Pharm Res*, **30**, 2475-2484.
19. Chow, HS, Chen, Z & Matsuura, GT. (1999). Direct transport of cocaine from the nasal cavity to the brain following intranasal cocaine administration in rats. *J Pharm Sci*, **88**, 754-758.
20. Costa, FW, Esses, DF, de Barros Silva, PG, Carvalho, FS, Sa, CD, Albuquerque, AF, Bezerra, TP, Ribeiro, TR, Sa Roriz, FC & Soares, EC. (2015). Does the Preemptive Use of Oral Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Reduce Postoperative Pain in Surgical Removal of Third Molars? A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Anesth Prog*, **62**, 57-63.
21. Cragg, A, Hau, JP, Woo, SA, Kitchen, SA, Liu, C, Doyle-Waters, MM & Hohl, CM. (2019). Risk Factors for Misuse of Prescribed Opioids: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Emerg Med*, **74**, 634-646.
22. Crowe, TP, Greenlee, MHW, Kanthasamy, AG & Hsu, WH. (2018). Mechanism of intranasal drug delivery directly to the brain. *Life Sci*, **195**, 44-52.
23. Dahlhamer, J, Lucas, J, Zelaya, C, Nahin, R, Mackey, S & Debar, L. (2018). Prevalence of Chronic Pain and High-Impact Chronic Pain Among Adults — United States, 2016. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, **67**, 1001-1006.
24. Danielyan, L, Schafer, R, von Ameln-Mayerhofer, A, Buadze, M, Geisler, J, Klopfer, T, Burkhardt, U, Proksch, B, Verleysdonk, S, Ayturan, M, Buniatian, GH, Gleiter, CH & Frey, WH. (2009). Intranasal delivery of cells to the brain. *Eur J Cell Biol*, **88**, 315-324.
25. Deeks, ED. (2018). Tapentadol Prolonged Release: A Review in Pain Management. *Drugs*, **78**, 1805-1816.
26. Deshpande, A, Furlan, A, Mailis-Gagnon, A, Atlas, S & Turk, D. (2007). Opioids for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev*, CD004959.

27. Dolezal, T & Krsiak, M. (2002). Guaifenesin enhances the analgesic potency of paracetamol in mice. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, **366**, 551-554.
28. Eckstein, M, Becker, B, Scheele, D, Scholz, C, Preckel, K, Schlaepfer, TE, Grinevich, V, Kendrick, KM, Maier, W & Hurlemann, R. (2015). Oxytocin facilitates the extinction of conditioned fear in humans. *Biol Psychiatry*, **78**, 194-202.
29. EMA. (2016). Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of pain. *EMA/CHMP/970057/2011*.
30. EMA. (2017). Guideline on clinical development of fixed combination medicinal products. *EMA/CHMP/158268/2017*.
31. Feng, L, Sun, W, Xia, Y, Tang, WW, Chanmugam, P, Soyoola, E, Wilson, CB & Hwang, D. (1993). Cloning two isoforms of rat cyclooxygenase: differential regulation of their expression. *Arch Biochem Biophys*, **307**, 361-368.
32. Finkel, JC, Cohen, IT, Hannallah, RS, Patel, KM, Kim, MS, Hummer, KA, Choi, SS, Pena, M, Schreiber, SB & Zalzal, G. (2001). The effect of intranasal fentanyl on the emergence characteristics after sevoflurane anesthesia in children undergoing surgery for bilateral myringotomy tube placement. *Anesth Analg*, **92**, 1164-1168.
33. Fowler, CJ. (2004). Possible involvement of the endocannabinoid system in the actions of three clinically used drugs. *Trends Pharmacol Sci*, **25**, 59-61.
34. Frank, CB, Hart, DA & Shrive, NG. (1999). Molecular biology and biomechanics of normal and healing ligaments--a review. *Osteoarthritis Cartilage*, **7**, 130-140.
35. Freburger, JK, Holmes, GM, Agans, RP, Jackman, AM, Darter, JD, Wallace, AS, Castel, LD, Kalsbeek, WD & Carey, TS. (2009). The rising prevalence of chronic low back pain. *Arch Intern Med*, **169**, 251-258.
36. Frey, TM, Florin, TA, Caruso, M, Zhang, N, Zhang, Y & Mittiga, MR. (2019). Effect of Intranasal Ketamine vs Fentanyl on Pain Reduction for Extremity Injuries in Children: The PRIME Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*, **173**, 140-146.

37. Galer, BS, Gammaitoni, AR, Oleka, N, Jensen, MP & Argoff, CE. (2004). Use of the lidocaine patch 5% in reducing intensity of various pain qualities reported by patients with low-back pain. *Curr Med Res Opin*, **20 Suppl 2**, S5-12.
38. Galinkin, JL, Fazi, LM, Cuy, RM, Chiavacci, RM, Kurth, CD, Shah, UK, Jacobs, IN & Watcha, MF. (2000). Use of intranasal fentanyl in children undergoing myringotomy and tube placement during halothane and sevoflurane anesthesia. *Anesthesiology*, **93**, 1378-1383.
39. Gaudana, R, Ananthula, HK, Parenky, A & Mitra, AK. (2010). Ocular drug delivery. *AAPS J*, **12**, 348-360.
40. Gautam, CS & Saha, L. (2008). Fixed dose drug combinations (FDCs): rational or irrational: a view point. *Br J Clin Pharmacol*, **65**, 795-796.
41. Gautschi, OP, Smoll, NR, Joswig, H, Corniola, MV, Schaller, K, Hildebrandt, G & Stienen, MN. (2016). Influence of age on pain intensity, functional impairment and health-related quality of life before and after surgery for lumbar degenerative disc disease. *Clin Neurol Neurosurg*, **150**, 33-39.
42. Gimbel, JS, Kivitz, AJ, Bramson, C, Nemeth, MA, Keller, DS, Brown, MT, West, CR & Verbarg, KM. (2014). Long-term safety and effectiveness of tanezumab as treatment for chronic low back pain. *Pain*, **155**, 1793-1801.
43. Gimpl, G & Fahrenholz, F. (2001). The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol Rev*, **81**, 629-683.
44. Girish, KS & Kemparaju, K. (2007). The magic glue hyaluronan and its eraser hyaluronidase: a biological overview. *Life Sci*, **80**, 1921-1943.
45. Gordon, C. (1997). The effect of cancer pain on quality of life in different ethnic groups: a literature review. *Nurse Pract Forum*, **8**, 5-13.
46. Gottschalk, MG & Domschke, K. (2018). Oxytocin and Anxiety Disorders. *Curr Top Behav Neurosci*, **35**, 467-498.

47. Guzman, YF, Tronson, NC, Sato, K, Mesic, I, Guedea, AL, Nishimori, K & Radulovic, J. (2014). Role of oxytocin receptors in modulation of fear by social memory. *Psychopharmacology (Berl)*, **231**, 2097-2105.
48. Hadimani, MB, Purohit, MK, Vanampally, C, Van der Ploeg, R, Arballo, V, Morrow, D, Frizzi, KE, Calcutt, NA, Fernyhough, P & Kotra, LP. (2013). Guaifenesin derivatives promote neurite outgrowth and protect diabetic mice from neuropathy. *J Med Chem*, **56**, 5071-5078.
49. Hargreaves, K, Dubner, R, Brown, F, Flores, C & Joris, J. (1988). A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia. *Pain*, **32**, 77-88.
50. Heinrichs, M, Baumgartner, T, Kirschbaum, C & Ehlert, U. (2003). Social support and oxytocin interact to suppress cortisol and subjective responses to psychosocial stress. *Biol Psychiatry*, **54**, 1389-1398.
51. Hess, L, Votava, M, Malek, J, Kurzova, A & Sliva, J. (2016). Sedative effects of intranasal oxytocin in rabbits and rhesus monkeys. *Physiol Res*, **65**, S473-S480.
52. Higgins, C, Smith, BH & Matthews, K. (2018). Incidence of iatrogenic opioid dependence or abuse in patients with pain who were exposed to opioid analgesic therapy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*, **120**, 1335-1344.
53. Holmes, D. (2016). The pain drain. *Nature*, **535**, S2-S3.
54. Huang, H, Michetti, C, Busnelli, M, Manago, F, Sannino, S, Scheggia, D, Giancardo, L, Sona, D, Murino, V, Chini, B, Scattoni, ML & Papaleo, F. (2014). Chronic and acute intranasal oxytocin produce divergent social effects in mice. *Neuropsychopharmacology*, **39**, 1102-1114.
55. Hyde, RW, TONNDORF, J & Chinn, HI. (1953). Absorption from the nasal mucous membrane. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, **62**, 957-968.

56. Jakobsson, U & Hallberg, IR. (2002). Pain and quality of life among older people with rheumatoid arthritis and/or osteoarthritis: a literature review. *J Clin Nurs*, **11**, 430-443.
57. Janovsky, M, Dolezal, T, Prochaizkova, M, Sliva, J & Krsiak, M. (2010). Influence on analgesic activity and serum levels after meloxicam complexation with beta-cyclodextrin in mice and rats. *Arzneimittelforschung*, **60**, 320-323.
58. Jones, C, Barrera, I, Brothers, S, Ring, R & Wahlestedt, C. (2017). Oxytocin and social functioning. *Dialogues Clin Neurosci*, **19**, 193-201.
59. Juniper, M, Le, TK & Mladi, D. (2009). The epidemiology, economic burden, and pharmacological treatment of chronic low back pain in France, Germany, Italy, Spain and the UK: a literature-based review. *Expert Opin Pharmacother*, **10**, 2581-2592.
60. Katz, N, Borenstein, DG, Birbara, C, Bramson, C, Nemeth, MA, Smith, MD & Brown, MT. (2011). Efficacy and safety of tanezumab in the treatment of chronic low back pain. *Pain*, **152**, 2248-2258.
61. Keitel, W, Frerick, H, Kuhn, U, Schmidt, U, Kuhlmann, M & Bredehorst, A. (2001). Capsicum pain plaster in chronic non-specific low back pain. *Arzneimittelforschung*, **51**, 896-903.
62. Keshavarz, M, Showraki, A & Emamghoreishi, M. (2013). Anticonvulsant Effect of Guaifenesin against Pentylenetetrazol-Induced Seizure in Mice. *Iran J Med Sci*, **38**, 116-121.
63. Kimura, T, Tanizawa, O, Mori, K, Brownstein, MJ & Okayama, H. (1992). Structure and expression of a human oxytocin receptor. *Nature*, **356**, 526-529.
64. Knobloch, HS, Charlet, A, Hoffmann, LC, Eliava, M, Khrulev, S, Cetin, AH, Osten, P, Schwarz, MK, Seeburg, PH, Stoop, R & Grinevich, V. (2012). Evoked axonal oxytocin release in the central amygdala attenuates fear response. *Neuron*, **73**, 553-566.

65. Kurzova, A, Malek, J, Hess, L, Jacek, M & Sliva, J. (2019). Non-traditional administration of remifentanyl in an experimental setting. *Physiol Res*, **68**, S97-S103.
66. Landa, L, Jurica, J, Sliva, J, Pechackova, M & Demlova, R. (2018). Medical cannabis in the treatment of cancer pain and spastic conditions and options of drug delivery in clinical practice. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, **162**, 18-25.
67. Laron, Z, Frenkel, J, Deghenghi, R, Anin, S, Klinger, B & Silbergeld, A. (1995). Intranasal administration of the GHRP hexarelin accelerates growth in short children. *Clin Endocrinol (Oxf)*, **43**, 631-635.
68. Le Bars, D, Gozariu, M & Cadden, SW. (2001). Animal models of nociception. *Pharmacol Rev*, **53**, 597-652.
69. Lichtman, AH, Leung, D, Shelton, CC, Saghatelian, A, Hardouin, C, Boger, DL & Cravatt, BF. (2004a). Reversible inhibitors of fatty acid amide hydrolase that promote analgesia: evidence for an unprecedented combination of potency and selectivity. *J Pharmacol Exp Ther*, **311**, 441-448.
70. Lichtman, AH, Shelton, CC, Advani, T & Cravatt, BF. (2004b). Mice lacking fatty acid amide hydrolase exhibit a cannabinoid receptor-mediated phenotypic hypoalgesia. *Pain*, **109**, 319-327.
71. Lim, H, Kang, S, Kim, B & Ko, S. (2019). Comparison Between Preoperative and Intraoperative Administration of Nefopam for Acute and Chronic Postoperative Pain in Colon Cancer Patients: A Prospective, Randomized, Double-Blind Study. *World J Surg*, **43**, 3191-3197.
72. Lochhead, JJ, Wolak, DJ, Pizzo, ME & Thorne, RG. (2015). Rapid transport within cerebral perivascular spaces underlies widespread tracer distribution in the brain after intranasal administration. *J Cereb Blood Flow Metab*, **35**, 371-381.

73. Machado, GC, Ferreira, PH, Harris, IA, Pinheiro, MB, Koes, BW, van, TM, Rzewuska, M, Maher, CG & Ferreira, ML. (2015a). Effectiveness of surgery for lumbar spinal stenosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, **10**, e0122800.
74. Machado, GC, Maher, CG, Ferreira, PH, Day, RO, Pinheiro, MB & Ferreira, ML. (2017). Non-steroidal anti-inflammatory drugs for spinal pain: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*, **76**, 1269-1278.
75. Machado, GC, Maher, CG, Ferreira, PH, Pinheiro, MB, Lin, CW, Day, RO, McLachlan, AJ & Ferreira, ML. (2015b). Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ*, **350**, h1225.
76. Martin Martin, LS, Massafra, U, Bizzi, E & Migliore, A. (2016). A double blind randomized active-controlled clinical trial on the intra-articular use of Md-Knee versus sodium hyaluronate in patients with knee osteoarthritis ("Joint"). *BMC Musculoskelet Disord*, **17**, 94.
77. Martinez-Calderon, JP, Meeus, MP, Struyf, FP & Luque-Suarez, AP. (2020). The role of self-efficacy in pain intensity, function, psychological factors, health behaviors, and quality of life in people with rheumatoid arthritis: A systematic review. *Physiother Theory Pract*, **36**, 21-37.
78. Matheson, CE, Murphy, JE, Gibson, SH & Moffitt, S. (1982). The effect of acute guaifenesin administration on serum uric acid. *Drug Intell Clin Pharm*, **16**, 332-334.
79. Matthews, NS, Peck, KE, Mealey, KL, Taylor, TS & Ray, AC. (1997). Pharmacokinetics and cardiopulmonary effects of guaifenesin in donkeys. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, **20**, 442-446.
80. Meske, DS, Lawal, OD, Elder, H, Langberg, V, Paillard, F & Katz, N. (2018). Efficacy of opioids versus placebo in chronic pain: a systematic review and meta-analysis of enriched enrollment randomized withdrawal trials. *J Pain Res*, **11**, 923-934.

81. Moiniche, S, Kehlet, H & Dahl, JB. (2002). A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief: the role of timing of analgesia. *Anesthesiology*, **96**, 725-741.
82. Nahin, RL. (2015). Estimates of pain prevalence and severity in adults: United States, 2012. *J Pain*, **16**, 769-780.
83. Neumann, ID & Slattery, DA. (2016). Oxytocin in General Anxiety and Social Fear: A Translational Approach. *Biol Psychiatry*, **79**, 213-221.
84. Ng, QX, Loke, W, Yeo, WS, Chng, KY & Tan, CH. (2019). A Meta-Analysis of the Utility of Preoperative Intravenous Paracetamol for Post-Caesarean Analgesia. *Medicina (Kaunas)*, **55**.
85. NICE. (2016). Low back pain and sciatica in over 16s: assessment and management. *NICE Clinical Guidelines*, <https://www.nice.org.uk/guidance/NG59> (accessed 11 April 2020).
86. Nitecka-Buchta, A, Walczynska-Dragon, K, Batko-Kapustecka, J & Wieckiewicz, M. (2018). Comparison between Collagen and Lidocaine Intramuscular Injections in Terms of Their Efficiency in Decreasing Myofascial Pain within Masseter Muscles: A Randomized, Single-Blind Controlled Trial. *Pain Res Manag*, **2018**, 8261090.
87. Ong, CK, Lirk, P, Seymour, RA & Jenkins, BJ. (2005). The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis. *Anesth Analg*, **100**, 757-73, table.
88. Park, J, Engstrom, G, Tappen, R & Ouslander, J. (2015). Health-Related Quality of Life and Pain Intensity Among Ethnically Diverse Community-Dwelling Older Adults. *Pain Manag Nurs*, **16**, 733-742.
89. Patel, MK, Kaye, AD & Urman, RD. (2018). Tanezumab: Therapy targeting nerve growth factor in pain pathogenesis. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, **34**, 111-116.

90. Pavelka, K, Jarosova, H, Milani, L, Prochazka, Z, Kostiuk, P, Kotlarova, L, Meroni, AM & Sliva, J. (2019a). Efficacy and tolerability of injectable collagen-containing products in comparison to trimecaine in patients with acute lumbar spine pain (Study FUTURE-MD-Back Pain). *Physiol Res*, **68**, S65-S74.
91. Pavelka, K, Jarosova, H, Sleglova, O, Svobodova, R, Votavova, M, Milani, L, Prochazka, Z, Kotlarova, L, Kostiuk, P, Sliva, J & Meroni, AM. (2019b). Chronic Low Back Pain: Current Pharmacotherapeutic Therapies and a New Biological Approach. *Curr Med Chem*, **26**, 1019-1026.
92. Pergolizzi, JV, Jr., Taylor, R, Jr., LeQuang, JA, Raffa, RB & Bisney, J. (2018). Tapentadol Extended Release in the Treatment of Severe Chronic Low Back Pain and Osteoarthritis Pain. *Pain Ther*, **7**, 37-57.
93. Perlik, F, Janku, I & Kordac, V. (1988). The effect of guaiphenesin on absorption and bioavailability of paracetamol from composite analgesic preparations. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, **26**, 413-416.
94. Peters, S, Slattery, DA, Uschold-Schmidt, N, Reber, SO & Neumann, ID. (2014). Dose-dependent effects of chronic central infusion of oxytocin on anxiety, oxytocin receptor binding and stress-related parameters in mice. *Psychoneuroendocrinology*, **42**, 225-236.
95. Pieper, L, Wager, J & Zernikow, B. (2018). Intranasal fentanyl for respiratory distress in children and adolescents with life-limiting conditions. *BMC Palliat Care*, **17**, 106.
96. Pontiroli, AE, Calderara, A & Pozza, G. (1989). Intranasal drug delivery. Potential advantages and limitations from a clinical pharmacokinetic perspective. *Clin Pharmacokinet*, **17**, 299-307.
97. Prochazkova, M, Dolezal, T, Sliva, J & Krsiak, M. (2006). Different patterns of spinal cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 mRNA expression in inflammatory and postoperative pain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, **99**, 173-177.

98. Provenzano, PP, Hurschler, C & Vanderby, R, Jr. (2001). Microstructural morphology in the transition region between scar and intact residual segments of a healing rat medial collateral ligament. *Connect Tissue Res*, **42**, 123-133.
99. Putri Mellaratna W., Jusuf, NK & Yosi, A. (2020). The impact of pain intensity on quality of life of postherpetic neuralgia patients. *Med Glas (Zenica)*, **17**.
100. Ramezani Tehrani F., Bidhendi, YR, Solaymani-Dodaran, M, Tohidi, M, Firouzi, F & Azizi, F. (2020). Improving Prediction of Age at Menopause Using Multiple Anti-Mullerian Hormone Measurements: the Tehran Lipid-Glucose Study. *J Clin Endocrinol Metab*, **105**.
101. Randelli, F, Menon, A, Giai, VA, Mazzoleni, MG, Sciancalepore, F, Brioschi, M & Gagliano, N. (2018). Effect of a Collagen-Based Compound on Morpho-Functional Properties of Cultured Human Tenocytes. *Cells*, **7**.
102. Roelofs, PD, Deyo, RA, Koes, BW, Scholten, RJ & van Tulder, MW. (2008). Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*, CD000396.
103. Rokyta, R, Kršiak, M & Kozák, J. (2012). *Bolest*. Tigris: Praha.
104. Ruiz-Negron, N, Menon, J, King, JB, Ma, J & Bellows, BK. (2019). Cost-Effectiveness of Treatment Options for Neuropathic Pain: a Systematic Review. *Pharmacoeconomics*, **37**, 669-688.
105. Saragiotto, BT, Machado, GC, Ferreira, ML, Pinheiro, MB, Abdel, SC & Maher, CG. (2016). Paracetamol for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*, CD012230.
106. Scarpignato, C. (2013). Piroxicam-beta-cyclodextrin: a GI safer piroxicam. *Curr Med Chem*, **20**, 2415-2437.
107. Scheibe, M, Bethge, C, Witt, M & Hummel, T. (2008). Intranasal administration of drugs. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, **134**, 643-646.

108. Schwartzman, J. (1951). Hyaluronidase; a review of its therapeutic use in pediatrics. *J Pediatr*, **39**, 491-502.
109. Shmagel, A, Foley, R & Ibrahim, H. (2016). Epidemiology of Chronic Low Back Pain in US Adults: Data From the 2009-2010 National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, **68**, 1688-1694.
110. Slíva, J. (2014). Meloxicam a NSA v léčbě revmatických onemocnění. *Causa subita*, **17**, 182-185.
111. Slíva, J, Doležal, T, Procházková, M, Votava, M & Kršiak, M. (2008). Preemptive levetiracetam decreases postoperative pain in rats. *Neuro Endocrinol Lett*, **29**, 953-957.
112. Slíva, J, Doležal, T, Sýkora, D, Vosmanská, M & Kršiak, M. (2009). Guaifenesin enhances the analgesic potency of ibuprofen, nimesulide and celecoxib in mice. *Neuro Endocrinol Lett*, **30**, 352-356.
113. Slíva, J & Doležal, T. (2009). *Farmakoterapie bolesti*. Maxdorf: Praha. ISBN: 978-80-7345-182-0.
114. Slíva, J, Doležal, T & Kršiak, M. (2012). Farmakologie nocicepce. In *Bolest*. ed. Rokyta, R., Kršiak, M. & Kozák, J. pp. 108-115. Tigris: Praha.
115. Slíva, J, Doležal, T, Procházková, M & Kršiak, M. (2006). Analgesic efficacy of CP55940 in combination with diclofenac in rodents. *ACTA PHARMACOLOGICA SINICA*, **27**, 113.
116. Slíva, J, Kozák, J & Černý, R. (2011). *Farmakoterapie neuropatické bolesti*. Maxdorf: Praha.
117. Slíva, J, Procházková, M & Doležal, T. (2004). Role cyklooxygenázy při přenosu bolesti v CNS. *Československá fyziologie*, **53**, 176-180.
118. Stoicea, N, Costa, A, Periel, L, Uribe, A, Weaver, T & Bergese, SD. (2019). Current perspectives on the opioid crisis in the US healthcare system: A comprehensive literature review. *Medicine (Baltimore)*, **98**, e15425.

119. Strickley, RG. (2004). Solubilizing excipients in oral and injectable formulations. *Pharm Res*, **21**, 201-230.
120. Štrofová, M & Slíva, J. (2019). Kanabinoidy a jejich možné využití v léčbě bolesti. *Postgrad Med*, **21**, 455-459.
121. Taylor, EV, Baetge, CL, Matthews, NS, Taylor, TS & Barling, KS. (2008). Guaifenesin-ketamine-xylazine infusions to provide anesthesia in donkeys. *Journal of Equine Veterinary Science*, **28**, 295-300.
122. Torstensson, T, Lindgren, A & Kristiansson, P. (2009). Corticosteroid injection treatment to the ischiadic spine reduced pain in women with long-lasting sacral low back pain with onset during pregnancy: a randomized, double blind, controlled trial. *Spine (Phila Pa 1976)*, **34**, 2254-2258.
123. Urquhart, DM, Hoving, JL, Assendelft, WW, Roland, M & van Tulder, MW. (2008). Antidepressants for non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*, CD001703.
124. Valat, JP & Rozenberg, S. (2008). Local corticosteroid injections for low back pain and sciatica. *Joint Bone Spine*, **75**, 403-407.
125. Vane, JR. (1971). Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol*, **231**, 232-235.
126. Verghese, ST, Hannallah, RS, Brennan, M, Yarvitz, JL, Hummer, KA, Patel, KM, He, J & McCarter, R. (2008). The effect of intranasal administration of remifentanyl on intubating conditions and airway response after sevoflurane induction of anesthesia in children. *Anesth Analg*, **107**, 1176-1181.
127. Votava, M, Doležal, T, Slíva, J & Kršiak, M. (2012). Specifická a adjuvantní léčiva v terapii bolesti. In *Bolest*. ed. Rokyta, R., Kršiak, M. & Kozák, J. pp. 146-155. Tigris: Praha.
128. Walbergh, EJ, Wills, RJ & Eckhert, J. (1991). Plasma concentrations of midazolam in children following intranasal administration. *Anesthesiology*, **74**, 233-235.

129. Walker, JM, Hohmann, AG, Martin, WJ, Strangman, NM, Huang, SM & Tsou, K. (1999). The neurobiology of cannabinoid analgesia. *Life Sci*, **65**, 665-673.
130. Warrington, S. (1993). Effects of piroxicam-beta-cyclodextrin on the gastrointestinal tract. *Eur J Rheumatol Inflamm*, **12**, 29-37.
131. Warrington, S, Debbas, N, Farthing, M, Horton, M & Umile, A. (1991). Piroxicam-beta-cyclodextrin: effects on gastrointestinal blood loss and gastric mucosal appearance in healthy men. *Int J Tissue React*, **13**, 243-248.
132. Waseem, Z, Boulias, C, Gordon, A, Ismail, F, Sheean, G & Furlan, AD. (2011). Botulinum toxin injections for low-back pain and sciatica. *Cochrane Database Syst Rev*, CD008257.
133. WHO. (2018). Global Health Estimates 2016: Disease burden by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016.
134. Woolf, CJ. (1983). Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature*, **306**, 686-688.
135. Woolf, CJ & Chong, MS. (1993). Preemptive analgesia--treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg*, **77**, 362-379.
136. Wu, H, Sultana, R, Taylor, KB & Szabo, A. (2012). A prospective randomized double-blinded pilot study to examine the effect of botulinum toxin type A injection versus Lidocaine/Depomedrol injection on residual and phantom limb pain: initial report. *Clin J Pain*, **28**, 108-112.
137. Xia, Y, Chen, E, Tibbits, DL, Reilley, TE & McSweeney, TD. (2002). Comparison of effects of lidocaine hydrochloride, buffered lidocaine, diphenhydramine, and normal saline after intradermal injection. *J Clin Anesth*, **14**, 339-343.
138. Yaksh, TL. (1999). Spinal systems and pain processing: development of novel analgesic drugs with mechanistically defined models. *Trends Pharmacol Sci*, **20**, 329-337.

139. Yaksh, TL, Dirig, DM, Conway, CM, Svensson, C, Luo, ZD & Isakson, PC. (2001). The acute antihyperalgesic action of nonsteroidal, anti-inflammatory drugs and release of spinal prostaglandin E₂ is mediated by the inhibition of constitutive spinal cyclooxygenase-2 (COX-2) but not COX-1. *J Neurosci*, **21**, 5847-5853.
140. Yang, L, Zhang, J, Zhang, Z, Zhang, C, Zhao, D & Li, J. (2014). Preemptive analgesia effects of ketamine in patients undergoing surgery. A meta-analysis. *Acta Cir Bras*, **29**, 819-825.
141. Yao, Y, Ni, J, Yang, Y, Guo, Y, Ye, H & Chen, Y. (2015). The optimum dose of intranasal remifentanyl for laryngeal mask airway insertion during sevoflurane induction in children: a randomized controlled trial. *Int J Clin Exp Med*, **8**, 21235-21240.
142. Yetwin, AK, Mahrer, NE, John, C & Gold, JI. (2018). Does Pain Intensity Matter? The Relation between Coping and Quality of Life in Pediatric Patients with Chronic Pain. *J Pediatr Nurs*, **40**, 7-13.
143. Yousefshahi, F, Predescu, O & Francisco, AJ. (2017). The Efficacy of Systemic Lidocaine in the Management of Chronic Pain: A Literature Review. *Anesth Pain Med*, **7**, e44732.
144. Zebala, JA, Searle, SL, Webster, LR, Johnson, MS, Schuler, AD, Maeda, DY & Kahn, SJ. (2019). Desmetramadol Has the Safety and Analgesic Profile of Tramadol Without Its Metabolic Liabilities: Consecutive Randomized, Double-Blind, Placebo- and Active Comparator-Controlled Trials. *J Pain*, **20**, 1218-1235.
145. Zhu, X, Conklin, D & Eisenach, JC. (2003). Cyclooxygenase-1 in the spinal cord plays an important role in postoperative pain. *Pain*, **104**, 15-23.
146. Zoratto, F, Sbriccoli, M, Martinelli, A, Glennon, JC, Macri, S & Laviola, G. (2018). Intranasal oxytocin administration promotes emotional contagion and reduces aggression in a mouse model of callousness. *Neuropharmacology*, **143**, 250-267.

