

Rok 2023 v přehledu – Léčba chronické bolesti

Fricová J.

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny,

Centrum pro léčbu bolesti 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice, Praha

Článek přináší výběr zajímavých základních výzkumů zejména významu mikroglie u chronické bolesti, nových doporučení k optimalizaci a urychlení vývoje „přesné“ léčby chronické bolesti, IASP doporučení pro rok integrativní medicíny, kterým byl rok 2023. Pozoruhodnou publikací je rovněž alkoholem indukovaná mechanická alodynie, kdy chronická konzumace alkoholu může způsobit, že lidé jsou citlivější na bolest prostřednictvím dvou různých molekulárních mechanismů. Posledním neméně zajímavým tématem je uvedení nasálního naloxonu na americký trh ve verzi volně prodejněho léku. Zpracovány jsou pouze zahraniční a relevantní zdroje.

Klíčová slova: chronická bolest, mikroglie, astrocyty, epigenetika, doporučení IMMPACT, IASP, alkoholem indukovaná mechanická alodynie, FDA, naloxon spray.

Year 2023 in review – Chronic pain treatment

The article presents a selection of interesting basic research, particularly the importance of microglia in chronic pain, new recommendations to optimize and accelerate the development of „precision“ treatments for chronic pain, IASP recommendations for the year of integrative medicine, which was 2023. Also of note is alcohol-induced mechanical allodynia, where chronic alcohol consumption can make people more sensitive to pain through two different molecular mechanisms. A final no less interesting topic is the introduction of nasal naloxone to the american market as an over-the-counter drug. Only international and relevant sources are discussed.

Key words: chronic pain, microglia, astrocytes, epigenetics, IMMPACT recommendations, IASP, alcohol-induced mechanical allodynia, FDA, naloxone spray.

Zajímavé výzkumy v léčbě bolesti

Význam mikroglie u chronické bolesti „Mikrogliogenní bolest“

Tento zajímavý výzkum poukazuje na klíčovou úlohu interakce glie-neuron v patogenezi chronické bolesti. Zejména mikroglie hrají důležitou roli ve vývoji chronické bolesti. Chemogenetika je termín pro nově vytvořené nástroje k manipulaci aktivity buněk. Skládá se z receptoru, který je mutovaný, aby neodpovídal na endogenní ligandy, a ze syntetického ligandu, který neinteraguje s endogenními receptory. Chemogenetické nástroje umožňují expresi designových receptorů aktivovaných výhradně designovými léky (DREADDs) specificky v mikroglích. DREADDs jsou uměle vytvořené receptory, které umožňují selektivní modulaci neuronální aktivity. Podobně jako optogenetické nástroje umožňují manipulaci s mikroglíí prostřednictvím aktivace uměle exprimovaných proteinů citlivých na světlo [1].

Chemogenetická aktivace Gi DREADD tlumí neuropatickou bolest po poranění periferních nervů. Gi-DREADD je chemogenetický nástroj používaný v neurovědním výzkumu k selektivní modulaci specifických skupin buněk. Jedná se o zkratku G protein-coupled receptor engineering and downstream detection. Konkrétně Gi-DREADD je mutovaný muskarinový acetylcholinový receptor, který po aktivaci svým ligandem, klopazín-N-oxidem (CNO), iniciuje inhibiční signalizační kaskádu G-proteinu (Gi), která inhibuje neuronální signalizaci a/nebo excitabilitu. Po transekcii míšního nervu L4 (SNT) způsobí aktivace mikroglie exprimující Gi DREADD CNO (clozapine-N-oxide) k inhibici mikroglie. Gi-DREADD se aktivuje pomocí ligandu CNO a spouští inhibiční G-proteinovou (Gi) signální kaskádu, která inhibuje neuronální signalizaci a/nebo excitabilitu. Existují dva typy Gi-DREADD založené na lidských muskarinových receptorech, hM2Di a hM4Di, a Gi-DREADD založený na lidském κ -opioidním receptoru, označovaný jako KORD (nebo KORDi). Následně je inhibována

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY:

doc. MUDr. Jitka Fricová, Ph.D., Jitka.Fricova@vfn.cz

Článek přijat redakcí: 26. 11. 2023

Cit. zkr: Anest intenziv Med. 2023;34(5):239-243

SNT-indukovaná mikroglální upregulace IRF8 a IL-1 β . Chemogenetická inhibice mikroglíí tedy normalizuje neuronální hyperaktivitu a tlumí chronické bolestivé chování po SNT. Optogenetická aktivace míšní mikroglie vyvolává chronickou „mikroglionenní“ bolest. Optogenetická stimulace míšní mikroglie exprimující ReaChR červeným světlem (625 nm) aktivuje mikroglíi a zvyšuje Ca²⁺-závislé uvolňování IL-1 β , které senzibilizuje neuronální aktivitu, což vede k chronickému bolestivému chování Chemo a optogenetické manipulace mikroglíí in vivo jsou účinné při zkoumání funkce mikroglie u chronické bolesti. Tento zajímavý přehled shrnuje nově vznikající nástroje při studiu role mikroglíí u chronické bolesti a zdůrazňuje jejich potenciální aplikace u neurologických poruch souvisejících s mikroglíemi [1].

Mikroglie a astrocyty „Retranslační stanice pro epigenetickou léčbu chronické bolesti“

Úloha zánětu při vzniku chronické bolesti je již obecně přijata a uznána. Mikroglie a astrocyty v CNS a satelitní glie v dorzálních kořenech a ganglia trojklanného nervu se podílejí na vzniku a udržování chronické bolesti. V tomto přehledovém článku jsou diskutovány mikroglie a astrocyty, zejména mikroglie. Aktivace mikroglíí a astrocytů v míše a dorzálním kořenovém gangliu vede k produkci prozánětlivých cytokinů/chemokinů, která nashoduje zánětlivou kaskádu. Aktivované mikroglie mají jak prozánětlivé, tak protizánětlivé (M2) funkce. M1 mikroglie exprimují prozánětlivé molekuly, zatímco M2 mikroglie exprimují protizánětlivé molekuly. Neuronální zánět je obranná reakce organismu, protizánětlivé cytokiny a prozánětlivé faktory tyto bolestivé stavy regulují. Epigenetické modifikace prozánětlivých a protizánětlivých faktorů zvýšily naše porozumění mechanismů, které jsou základem bolesti. Mikroglie a astrocyty mají úzké spojení s neurony a komunikují s nimi obousměrně. Po aktivaci mikroglie astrocyty regulují interakci mezi nervovým systémem a imunitním systémem, zejména vylučováním rozpustných mediátorů, včetně chemokinů [2]. Tato zánětlivá reakce nakonec snižuje spouštěcí práh nociceptorů A- σ - a C-vláken a tímto nashoduje vznik chronické bolesti. Četné studie prokázaly, že mikroglie a astrocyty hrají klíčovou roli ve vzniku neuropatické a akutní zánětlivé bolesti. Jako promotory chronické bolesti mohou neneuronální imunitní buňky poskytnout terapeutické možnosti pro budoucí léčbu [2]. V současné době je naše diskuse o modelech hlodavců, které představují výzvu pro klinickou transformaci, stále v preklinické fázi. K nalezení preklinického transformačního managementu neuropatické bolesti jsou zapotřebí další studie o epigenetice a neurozánětu. Epigenetické mechanismy kontrolující chronickou bolest mohou nabídnout širokou škálu potenciálních terapeutických cílů. Jako potenciální cílená intervence může epigenetika zlepšit příznaky chronické bolesti potlačením zánětu a zabránit další bolestivé senzibilizaci [2].

Astrocyty u chronické bolesti „Astrocytární regulace chronické bolesti“

Astrocytární, mikroglální a neuronální interakce u chronické bolesti. Poranění nervů indukuje uvolňování chemokinů CXCL13, který akti-

vuje astrocyty prostřednictvím receptoru CXCR5. Aktivace astrocytů vede k upregulaci exprese CX43 a přepnutí funkce zprostředkované CX43 z komunikace gap-junction na parakrinní signalizaci zprostředkovanou hemikanálem CX43, což vede ke zvýšenému uvolňování prozánětlivých cytokinů, chemokinů, glutamátu a ATP, které aktivují mikroglie prostřednictvím P2RX4, P2RX7 a dalších receptorů. Aktivace těchto mikroglálních receptorů indukuje uvolňování prozánětlivých cytokinů (včetně TNF- α a IL-1 β) a dále zesiluje excitabilitu neuronů. Tyto cytokiny také vedou k upregulaci transkripčních regulátorů TRAF6, STAT3 a následné aktivaci astrocytů, což dále zvyšuje jejich produkci a uvolňování chemokinů a usnadňuje vznik neuropatické bolesti. Ablace Lfng+ astrocytů snižuje glutamatergní synapse a mechanosenzorické odpovědi [3]. Kromě toho, ve srovnání s klasickou teorií kontroly neuronálních bran bolesti, Xu et al. uvedli novou funkci astrocytů při bránění přenosu nociceptivních signálů v míše. Spinální astrocyty jsou aktivovány elektrickou stimulací periferních A β vláken, která indukuje dlouhodobou depresi neuronů NK1R+ a antinocicepci. Mezitím potlačení reaktivních astrocytů různými metodami takové procesy blokuje. Jejich výsledky ukazují, že astrocyty jsou novou a důležitou složkou hradlování bolesti aktivací A β vláken, která vykonávají neneuronální kontrolu bolesti. Tyto recentní výzkumy a částečné i objevy tak mohou poskytnout nový směr výzkumu astrocytární regulace chronické bolesti [3].

Optimalizace a urychlení vývoje přesné léčby chronické bolesti „Přehled a doporučení IMPACT“

Klinicky je pozorována velká variabilita v individuální odpovědi i na neúčinnější léčbu bolesti, což vedlo k hladu po personalizovanějším, na míru šitým přístupu k léčbě pacientů s chronickou bolestí („precizní medicína bolesti“). Precizní medicína bolesti, která je v současné době cílem, by se skládala z empiricky založených algoritmů, které určují optimální léčbu nebo kombinace léčby pro konkrétní pacienty (zacílení správné léčby ve správné dávce na správného pacienta ve správný čas). Odpověď na tuto otázku „co funguje u koho“ zcela jistě zlepší klinickou péči o pacienty s bolestí. Může také podpořit úspěch vývoje nových léků na bolest, což usnadní identifikaci nových léčebných postupů, které fungují u určitých pacientů, a přesnější určení efektivity léčebného účinku pro tyto definované podskupiny. V této oblasti byly provedeny významné předběžné pilotní projekty a klinické analgetické studie, které začínají využívat přístupy „přesné precizní“ medicíny bolesti, jako je například stratifikovaná alokace na základě předem specifikovaných fenotypů pacientů pomocí metodik hodnocení, jako je kvantitativní senzorické testování [4].

Mezi současné hlavní výzvy v této oblasti optimalizace patří [4]

1. Identifikace optimálních přístupů k měření pro hodnocení charakteristik pacientů, které nejdříve a nejkonzistentněji predikují rozdíly mezi pacienty ve specifických výsledcích analgetické léčby.
2. Navrhování klinických studií, které mohou identifikovat interakce léčby podle fenotypu pacienta.
3. Výběr nejslibnějších analgetik, která mají být tímto způsobem testována.

Tento přehled mapuje současný stav precizní medicíny bolesti se zaměřením na medikamentózní léčbu (která byla nejvíce studována v tomto kontextu precizní medicíny chronické bolesti). Dále představuje soubor doporučení založených na důkazech pro urychlení aplikace přesných metod bolesti ve výzkumu chronické bolesti. Nicméně vzhledem ke značné variabilitě výsledků léčby chronické bolesti je pokrok v precizní léčbě bolesti pro obor algeziologie zásadní. K chronické bolesti přispívá řada fenotypů a mechanismů a tento přehledový článek shrnuje současné poznatky o tom, která léčba by mohla být nejúčinnější pro pacienty se specifickými biopsychosociálními charakteristikami [4].

Antagonisté kalciových kanálů gabapentin a pregabalin [4]

$\alpha 2\delta$ -1/2 ligandy pregabalin a gabapentin jsou používány po celém světě a oba léky tlumí neuropatickou bolest a vyvolávají hypersenzitivitu prostřednictvím centrálních mechanismů, zejména tam, kde je přítomna centrální senzitivace. Mnoho pacientů však nemá podstatně větší přínos oproti placebo v korelaci s NNT (number needed to treat) v rozmezí 5 až 6. To lze alespoň částečně připsat skutečnosti, že na zvířecích modelech jsou gabapentinoidy zvláště účinné při inhibici vysoce intenzivních, mechanicky vyvolaných neuronálních reakcí. Existují určité důkazy, že pregabalin může mít podobně selektivní účinky. Post-hoc analýza údajů z klinických studií odhalila, že pregabalin se liší od placebo u pacientů s HIV neuropatií a poskytoval úlevu od bolesti, a to v podskupině charakterizované těžkou mechanickou hyperalgezií. To je v souladu s publikací Barona a jeho kolegů, že centrální senzitivace může být převládajícím patofyziologickým mechanismem pro tento „mechanicky citlivý“ (senzitivovaný) fenotyp pacienta [5]. V souladu s rysy tohoto senzitivního profilu odvozeného z QST (Kvantitativní senzitivní testování) dospěla analýza samostatné studie pregabalínu k závěru, že analgezie korespondovala se zachovanou funkcí tlustých myelinizovaných vláken a horší výsledky byly pozorovány při ztrátě vláken. Kromě toho post-hoc analýza dotazníkových údajů a údajů QST u lůžka v sérii 5 studií s pregabalínem u neuropatické bolesti odhalila, že pacientem hlášená hyperalgezie v inventáři symptomů neuropatické bolesti byla spojena s významně lepší odpovědí na pregabalin než na placebo v primární i potvrzující analýze. Souhrnně lze uzavřít, že tyto nesourodé studie a výstupy z nich ukazují, že pregabalin je pravděpodobně rozdílně účinný při léčbě neuropatické bolesti u pacientů, kteří vykazují mechanicky senzitivovaný senzitivní profil, charakterizovaný alespoň mírnou hyperalgezií [4].

IASP (International Association for the study of pain) 2023 Globální rok „Integrativní péče o bolest“

IASP (mezinárodní společnost pro studium a léčbu bolesti) vyhlásila rok 2023 Globálním rokem integrativní péče o bolest. Cílem advokační kampaně Global Year je každý rok se zaměřit na zvláštní aspekt bolesti a zvýšit povědomí v komunitě zabývající se bolestí i mimo ni. S ohledem na opiodní krizi, která postihla lidi v mnoha zemích, je cílem letošní kampaně zvýšit povědomí klinických lékařů, vědců

Obr. 1. IASP logo Global Year 2023



a veřejnosti o používání integrativního přístupu k péči o bolest, který klade důraz na nemedikamentózní péči o sebezvládnutí bolesti [6].

Téma IASP 2023 Globální rok integrativní péče o bolest bylo zvoleno z několika důvodů:

- Vzhledem ke stále rostoucí zátěži chronické bolesti je zřejmé, že současné modely péče používané pro zvládnutí a léčbu bolesti jsou často neúčinné při řešení klinického problému.
- Vzhledem k tomu, že chronická bolest je komplexní a nejlépe konceptualizovaná v biopsychosociálním rámci, lze ji nejlépe řešit integrací různých přístupů k léčbě a léčbě.
- Vzhledem k tomu, že preference a hodnoty pacientů jsou důležité pro adherenci a účinnost léčby, je začlenění preferencí a hodnot pacienta do integrativní péče o bolest mnohem snazší než unimodální nebo jednooborové přístupy.
- Vzhledem k tomu, že důkazy o jednotlivých léčbách léčby bolesti se značně liší a jsou obzvláště slabé pro mnoho nefarmakologických přístupů. Pokud jde o integraci dvou nebo více léčebných přístupů, důkazů je velmi málo. K zaplnění této mezery je nezbytný rozsáhlý klinický a translační výzkum [6].

Definice Integrativní medicíny

IASP definuje integrativní péči o bolest jako časově koordinovanou, mechanismem řízenou, individualizovanou a na důkazech založenou integraci více možností léčby bolesti.

Globální rok integrativní péče o bolest 2023 si klade za cíl zvýšit povědomí o tomto důležitém tématu a ilustrovat známé a neznámé aspekty integrativní péče o bolest prostřednictvím různých iniciativ, včetně přípravy informačních materiálů a několika webinářů [6].

Specifickými cíli jsou

- Zvýšit celosvětové povědomí lékařů, vědců a veřejnosti o důležitosti integrativní péče o bolest.

- Definovat poznatky a neznalosti integrativní péče o bolest.
- Poskytnout přehled léčebných postupů, které jsou k dispozici pro integraci chronické bolesti do integrativní péče o bolest.
- Poskytnout nápady na implementaci integrativní péče o bolest do každodenní klinické rutiny.
- Diskutovat o bariérách a možnostech integrativní péče o bolest.
- Poskytnout nápady pro navrhování účinných a efektivních klinických studií pro integrativní péči o bolest.
- Identifikovat příklady synergických přínosů integrativních přístupů k pacientům s bolestí z reálného světa [6].

Alkoholem indukovaná mechanická alodynie a neuroinflamace

Chronická konzumace alkoholu může způsobit, že lidé budou citlivější na bolest prostřednictvím dvou různých molekulárních mechanismů; jeden je způsoben příjmem alkoholu a jeden abstinencí příznakem. To je jeden z nových závěrů vědců ze Scripps Research o komplikovaných vazbách mezi alkoholem a chronickou bolestí [7].

Výzkum byl publikován 12. dubna 2023 v prestižním časopise *British Journal of Pharmacology*, také ukazuje potenciální nové cíle léků pro léčbu chronické bolesti a přecitlivělosti spojené s alkoholem. Existuje potřeba lépe porozumět obousměrné komunikaci mezi chronickou bolestí a závislostí na alkoholu. Bolest je rozšířeným symptomem u pacientů trpících závislostí na alkoholu a také důvodem, proč jsou lidé nuceni znovu pít.“ [7].

Poruchy způsobené užíváním alkoholu (AUD), která zahrnuje stavy běžně nazývané zneužívání alkoholu, závislost na alkoholu a závislost na alkoholu, postihuje podle Národního průzkumu užívání drog a zdraví z roku 2021 v USA 29,5 milionu lidí. V průběhu času může AUD vyvolat rozvoj mnoha chronických onemocnění, včetně srdečních chorob, mrtvice, onemocnění jater a některých druhů rakoviny.

Jedním z mnoha negativních dopadů dlouhodobé konzumace alkoholu je chronická bolest: více než polovina lidí s AUD pociťuje přetrvávající bolest nějakého typu. Patří mezi ně alkoholická neuropatie, což je poškození nervů, které způsobuje chronickou bolest a další příznaky. Studie také zjistily, že AUD je spojena se změnami v tom, jak mozek zpracovává signály bolesti, a také se změnami v tom, jak dochází k aktivaci imunitního systému. Tato bolest může vést ke zvýšené konzumaci alkoholu. Navíc během odvykání mohou lidé s AUD zažít alodynii, kdy je normálně nebolestivý podnět vnímán jako bolestivý [7].

Roberto a její kolegové se zajímali o základní příčiny těchto různých typů bolesti související s alkoholem. V nové studii porovnávali tři skupiny dospělých potkanů: zvířata, která byla závislá na alkoholu (nadměrní pijáci), zvířata, která měla omezený přístup k alkoholu a nebyla považována za závislá (mírní pijáci), a ta, která nikdy nedostala alkohol.

Zajímavé výzkumné výstupy [7]

- U závislých myší se alodynie vyvinula během odvykání alkoholu a následný přístup k alkoholu významně snížil citlivost na bolest.

Samostatně asi polovina potkanů, kteří nebyli závislí na alkoholu, také vykazovala známky zvýšené citlivosti na bolest během odvykání alkoholu, ale na rozdíl od závislých myší nebyla tato neuropatie zvrácena opětovným vystavením alkoholu.

- Výzkumná skupina měřila hladiny zánětlivých proteinů u zvířat a zjistila, že zatímco zánětlivé dráhy byly zvýšené u závislých i nezávislých zvířat, specifické molekuly byly zvýšeny pouze u závislých myší. To ukazuje, že tyto dva typy bolesti mohou řídit různé molekulární mechanismy. Zároveň také, které zánětlivé proteiny mohou být užitečné jako cíle léků v boji proti bolesti související s alkoholem.

Roberto a celá skupina pokračuje ve studiích, jak by tyto molekuly mohly být použity k diagnostice nebo léčbě chronických bolestivých stavů souvisejících s užíváním alkoholu [7].

FDA schválila první volně prodejný nosní sprej s naloxonem [8]

Nosní sprej Narcan byl poprvé schválen FDA (Americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv) v roce 2015 jako lék na předpis. V souladu s postupem změny statusu léčivého přípravku z lékařského předpisu na lék bez lékařského předpisu poskytl výrobce údaje prokazující, že lék je bezpečný a účinný pro použití v souladu s navrhovaným označením. Výrobce také ukázal, že spotřebitelé mohou pochopit, jak bezpečně a efektivně užívat lék bez dohledu zdravotnického pracovníka. Žádosti o schválení nosního spreje Narcan pro volně prodejné použití byl udělen status přednostního přezkumu a byla předmětem zasedání poradního výboru v únoru 2023, kde členové výboru jednomyslně hlasovali pro doporučení, aby byl schválen k uvedení na trh bez lékařského předpisu. FDA dne 29. 3. 2023 schválil nosní sprej Narcan, 4 miligramy (mg) naloxon hydrochloridu pro volně prodejné (OTC), bez lékařského předpisu – první naloxonový přípravek schválený pro použití bez lékařského předpisu (pozn. aut: další preparát (RiVive nasal spray) byl pak schválen pro volný prodej 28. 7. 2023).

Naloxon je lék, který rychle antagonizuje účinky předávkování opioidy a je standardní léčbou předávkování opioidy. Snahou bylo, aby se život zachraňující léky na předávkování opioidy prodávaly přímo spotřebitelům na místech, jako jsou drogerie, večerky, obchody s potravinami a čerpací stanice, stejně jako online shopy. Časová osa dostupnosti a cena tohoto volně prodejného produktu je určena výrobcem. FDA bude spolupracovat se všemi zúčastněnými stranami, aby pomohla usnadnit trvalou dostupnost naloxonových nosních sprejů během doby potřebné k zavedení přechodu Narcanu z předpisu na volně prodejný status, což může trvat měsíce. Jiné formy a dávky naloxonu zůstanou dostupné pouze na lékařský předpis [8].

Předávkování opioidy přetrvává ve Spojených státech jako hlavní problém veřejného zdraví, přičemž během 12měsíčního období končícího v říjnu 2022 došlo k více než 101 750 smrtelným předávkováním, a to především kvůli syntetickým opioidům, jako je nelegální fentanyl [8].

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována, ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Prohlašuji, že v souvislosti s tématem práce nemám střet zájmů. **Podíl autorů:** NA. **Financování:** Článek byl podpořen MZ ČR-RVO-VFN 64165. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etikou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Parusel S, Yi MH, Hunt CL, Wu LJ. Chemogenetic and Optogenetic Manipulations of Microglia in Chronic Pain. *Neurosci Bull.* 2023;39(3):368-378. doi:10.1007/s12264-022-00937-3
2. Jiang W, Zhang LX, Tan XY, Yu P, Dong M. Inflammation and histone modification in chronic pain. *Front Immunol.* 2023 Jan 13;13:1087648. doi: 10.3389/fimmu.2022.1087648.
3. Lu HJ, Gao YJ. Astrocytes in Chronic Pain: Cellular and Molecular Mechanisms. *Neurosci Bull.* 2023 Mar;39(3):425-439. doi: 10.1007/s12264-022-00961-3. Epub 2022 Nov 14. PMID: 36376699.
4. Edwards RR, Schreiber KL, Dworkin RH, Turk DC, Baron R, Freeman R, et al. Optimizing and Accelerating the Development of Precision Pain Treatments for Chronic Pain: IMMPACT Review and Recommendations. *J Pain.* 2023 Feb;24(2):204-225. doi: 10.1016/j.jpain.2022.08.010.
5. Baron R, Maier C, Attal N, et al. Peripheral neuropathic pain: a mechanism-related organizing principle based on sensory profiles. *Pain.* 2017;158(2):261-272. doi:10.1097/j.pain.0000000000000753
6. Developing an Integrative Pain Care Plan - International Association for the Study of Pain (IASP) 2023 [on-line]. [cit. 2023-11-11]. Dostupné z: www.iasp-pain.org.
7. Borgonetti V, Roberts AJ, Bajo M, Galeotti N, Roberto M. Chronic alcohol induced mechanical allodynia by promoting neuroinflammation: A mouse model of alcohol-evoked neuropathic pain. *Br J Pharmacol.* 2023;180(18):2377-2392. doi:10.1111/bph.16091
8. Timeline of Selected FDA Activities and Significant Events Addressing Substance Use and Overdose Prevention | FDA U.S. Food and Drug Administration (fda.gov) [on-line]. [cit. 2022-11-11]. Dostupné z: www.fda.gov.