

# Léčba bolesti



# Bolest

- **Bolest** je subjektivní nepříjemný pocit zprostředkovaný aferentním nervovým systémem a mozkovou kůrou, související s poškozením tkáně
- **Analgetika** - snižují vnímání bolesti
  - algognostická složka – tlumí sílu, lokalizaci a charakter bolesti
  - algothymická složka – ovlivňuje afektivní, emocionální reakce
  - působí tlumivě v průběhu dráhy bolesti

# Analgezie

- tlumení vnímání bolesti na třech úrovních
  - a) vznik impulsu - snížení vnímavosti receptorů pro bolest (nociceptorů) → potlačením procesu podráždění v nervových zakončeních
  - b) vedení impulsu
  - c) uvědomění si bolesti

# Analgetika

## Opioidní analgetika

- *opioidní* – vysoká analgetická účinnost, ovlivňují somatickou i viscerální bolest, tlumí emotivní náboj a psychickou složku
- brání vzniku bolestivého vjemu na míšní úrovni nebo na úrovni nociceptivních receptorů, především supraspinálně

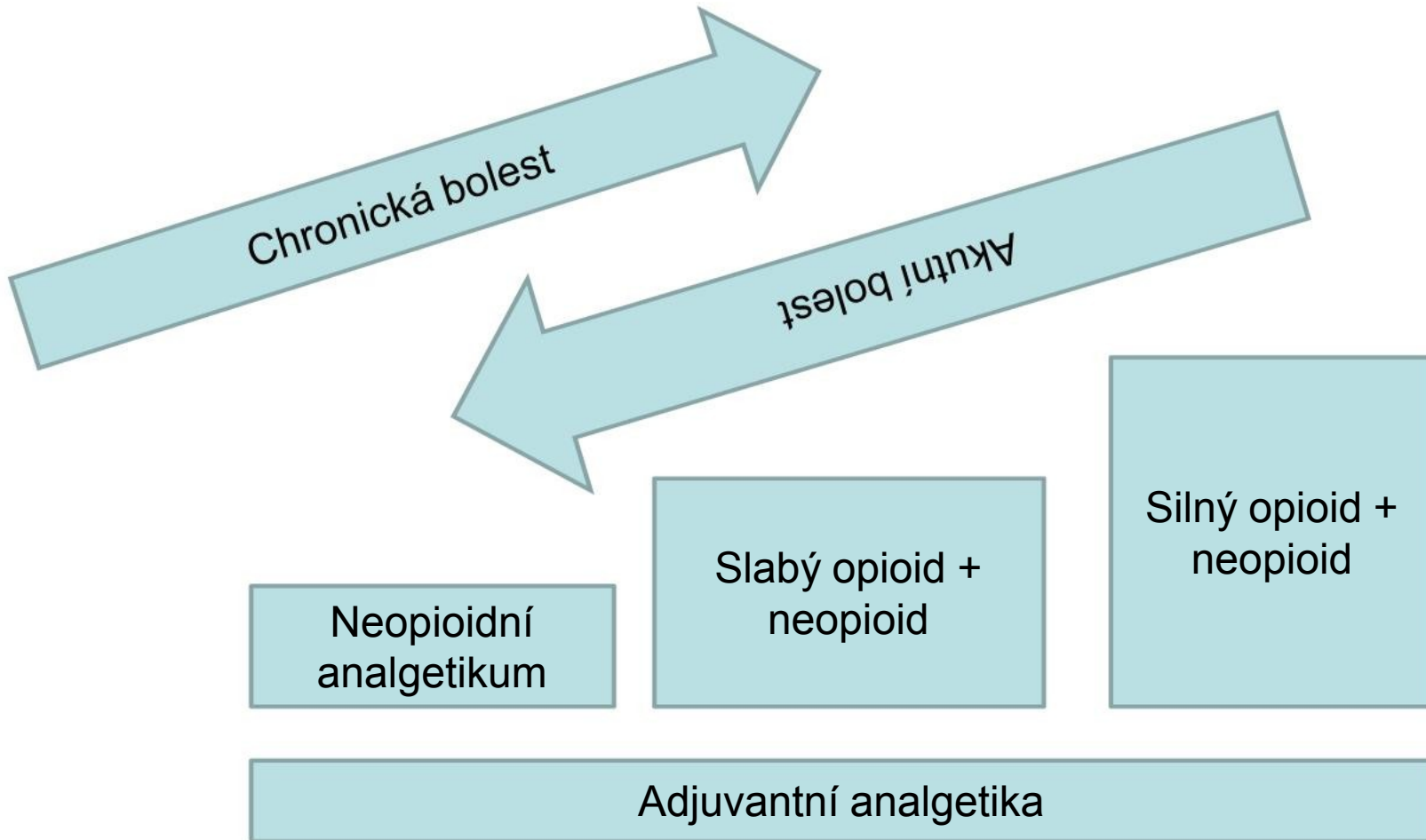
## Neopioidní analgetika

- *neopioidní* (analgetika-antipyretika) – zařazeny mezi nesteroidní protizánětlivé látky (NSAID) → tlumí především zánětlivou bolest, periferně, inhibicí syntézy prostaglandinů snižují citlivost nociceptorů na bradykinin a další mediátory bolesti

# Analgetika

- **adjuvantní léčiva** – léčiva, která nemají analgetický efekt, ale používají se jako pomocná léčiva k léčbě bolesti:
- antidepresiva (TCA)
- neuroleptika
- anxiolytika
- antiepileptika

# Analgetický žebříček WHO



# Opioidní analgetika

- působí především v CNS v oblastech, ve kterých dochází k transmisi a modulaci bolestivých impulzů – mícha, thalamus, šedá hmota, hypothalamus, retikulární formace, mozková kůra – receptory  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$
- $\mu$ -receptory – analgesie; útlum dýchání, sedace, euforie, *fyzická závislost*, zpomalení střevní pasáže
- $\delta$ -receptory - analgezie
- $\kappa$ -receptory – analgezie; dysforie, zpomalení střevní pasáže

# Opioidní analgetika

Léčivo/Receptory	$\mu$	$\delta$	$\kappa$
<b>Plní agonisté</b>			
<i>morfin</i>	+++	+	+
<i>kodein</i>	+	0	0
<i>metadon</i>	+++	0	0
<i>pethidin</i>	++	+	+
<i>fentanyl, sufentanil</i>	+++	+	0
<b>Parciální a smíšené agonisté- -antagonisté</b>			
<i>pentazocin</i>	-	+	++
<i>buprenorfin</i>	(+++)	0	--
<b>Antagonisté</b>			
<i>naloxon</i>	---	-	--



# Opioidní analgetika

- NÚ: útlum dechového centra ( $\mu_2$ )  
sedace, ospalost ( $\kappa$ )  
euforie ( $\mu_1$ ), mióza ( $\mu$ ,  $\kappa$ )  
brochokonstrikce, snížení děložní motility  
vazodilatace, snížení TK, bradykardie  
zácpa, kolika ( $\mu_2$ ), retence moči  
neurotoxicita (halucinace, delirium, křeče)
- *hyperalgezie – paradoxní snížení prahu pro vyvolání bolesti → pokles účinnosti (rotace opioidů, metadon, buprenorfin; ketamin; malá dávka antidota; kanabinoidy)*

# Opioidní analgetika- účinky

- analgetický účinek:
- působí na **těžké stálé bolesti lépe než na ostrou, přerušovanou krutou bolest**
- selektivní analgetický účinek, neoslabují vnímání jiných podnětů
- analgezií doprovází **emoční zklidnění**, odstranění **napětí, strachu**, pocit spokojenosti, dobrá nálada – *euforie* (někdy naopak dysforie - *pentazocin*)
- průvodním jevem analgezie – ***sedace***
- ***riziko tolerance a závislosti*** (fyzická cca za 20-25 dnů)

# Opioidní analgetika- účinky

- útlum dechového centra:
- snižují citlivost pneumotaktického a dechového centra na CO<sub>2</sub>
- antitusický účinek:
- tlumí centrum pro kašel – nekoreluje s útlumem dýchání ani intenzitou analgetického účinku
- nepříjemný NÚ – *nauzea a zvracení* – podráždění chemorecepční zóny v area postrema, zřejmě se podílí i vestibulární složka (více u ambulantních)

# Agonisté opioidních receptorů

- ***morfin*** (Morphin Biotika<sup>®</sup>, Sevredol<sup>®</sup>) nejstarší známé opioidní analgetikum
- hlavní přirozený alkaloid přítomný v opiu
- dobře se vstřebává, do cirkulace jen 10-50% (first-pass metabolismus)
- výrazná interindividuální variabilita
- prostupuje placentární bariérou (závislost a útlum dýchání novorozence)



# Agonisté opioidních receptorů

- ***fentanyl, alfentanyl*** (Fentalis<sup>®</sup>, Effentora<sup>®</sup>) – patří mezi nejúčinnější opioidní analgetika, rychlý průnik do CNS, po parenterálním podání silná krátkodobá analgezie  
krátkodobý, intenzivní účinek bez ovlivnění KVS  
umožňuje neuroleptanalgezi
- ***pethidin*** (Dolsin<sup>®</sup>) – částečně nižší účinnost a kratší doba působení, méně výrazný útlum dechu  
malé spasmogenní účinky  
nesmí se podávat s IMAO – vážná reakce: deprese dechu, hyperpyrexie, delirium

# Agonisté opioidních receptorů

- ***kodein*** – přirozený alkaloid opia, v organismu se metabolizuje z 10% na morfin  
v subanalgetických dávkách působí antitusicky a snižuje bronchiální sekreci  
jako analgetikum v kombinaci s paracetamolem (Ultracod®)  
nepodléhá zákonu o omamných látkách
- ***dihydrokodein*** (DHC continus®) – derivát kodeinu, má 1/6 analgetického působení morfinu  
chronické nádorové bolesti střední intenzity

# Agonisté opioidních receptorů

- ***tapentadol*** (Palexia®)– látka s duálním účinkem (silný opioid + inhibitor zpětného vychytávání NoA)  
útlum dechu závislý na dávce (naloxon)  
KI: IMAO (vysazení 2 týdny předem)  
výhodný i u neuropatické bolesti

# Parciální agonisté a agonisté-antagonisté opioidních receptorů

- ***buprenorfin*** (Transtec®) – jediný klinicky používaný parciální agonista (25-50x účinnější než morfin) dobré analgetické účinky po parenterálním nebo sublinguálním podání (výrazný first-pass) akutní i chronické bolesti, substituční terapie při léčbě závislosti – výrazně nižší riziko závislosti vzácně dysforie, při zvyšování dávek deprese dechu s pomalým a protrahovaným nástupem účinku (vzniklá deprese se odstraňuje těžko naloxonem)



# Parciální agonisté a agonisté-antagonisté opioidních receptorů

- ***tramadol*** (Tramal®) – představitel atypických opioidů s nízkou afinitou  
na analgetickém působení se podílí neopioidní mechanismy – blokáda reuptake noradrenalinu a serotoninu (slabá)  
prodrug – CYP2D6, 3A4  
účinek 6x nižší než u morfinu, velmi malý výskyt NÚ (prakticky nevyvolává obstipaci a netlumí dýchání)  
možnost p.o. aplikace – nejpoužívanější centrálně působící analgetikum

# Ekvianalgetické dávky opioidů – rotace opioidů

Morfin s. c. (i. m.)	10	20	30	40	50	60	80	100	200
Morfin p. o.	30	60	90	120	150	180	240	300	600
TTS fentanyl v µg / h ( <i>Durogesic</i> )	12,5	25	—	50	—	75	100	125	250
TTS fentanyl mg / 24 h	0,3	0,6	—	1,2	—	1,8	2,4	3,0	6,0
Oxykodon p. o. ( <i>Oxycontin</i> )	20 (15)	40 (30)	60 (45)	80 (60)	100 (75)	120 (90)	160 (120)	200 (150)	400
Buprenorfin i. m.	0,3	0,6	0,9	1,2	1,5	1,8	2,4	—	—
Buprenorfin s. l. v mg / 24 h ( <i>Temgesic</i> )	0,4	0,8	1,2	1,6	2,0	2,4	3,2	—	—
TDS Buprenorfin v mg / 24 h ( <i>Transtec</i> )	—	0,84	1,26	1,68	2,1	2,52	3,36	—	—
TDS Buprenorfin v µg / h ( <i>Transtec</i> )	—	35	52,5	70	87,5	105	140	—	—
Hydromorfon i. m. ( <i>Dilaudid</i> )	1,5	—	—	—	—	—	—	—	—
Hydromorfon p. o. ( <i>Jurnista, Palladone</i> )	4	8	12	16	20	24	32	—	—
Petidin – meperidin i. m. ( <i>Dolsin</i> )	100 (75)	—	—	—	—	—	—	—	—
Petidin p. o.	300	—	—	—	—	—	—	—	—
Piritramid i. m. ( <i>Dipidolor</i> )	15	30	45	—	—	—	—	—	—
Nalbufin ( <i>Nubain</i> )	20	—	—	—	—	—	—	—	—
Tramadol p. o.	150	300	450	600	—	—	—	—	—
Tramadol i. m./i. v.	100	200	300	400	—	—	—	—	—
Dihydrokodein p. o.	120	240	320	—	—	—	—	—	—

# Neopioidní analgetika

# Nesteroidní protizánětlivé látky (NSAID) a neopioidní analgetika

- účinek: analgetický, antipyretický, protizánětlivý (NSAID) spasmolytický
- tlumí bolest převážně periferním a částečně i centrálním působením
- jsou účinné hlavně tam, **kde zánětlivé procesy vedly k senzitivaci receptorů pro bolest** na mechanické a chemické podněty

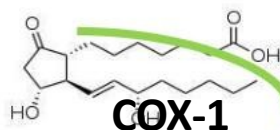
# NSAID a neopioidní analgetika

- nepůsobí u viscerální bolesti
- dříve některé látky (anilinové deriváty – paracetamol, pyrazolidinové deriváty – aminofenazon, metamizol a kyselina acetylsalicylová) tvořily samostatnou skupinu „analgetika-antipyretika“, dnes označovanou jako neopioidní analgetika, popř. někdy řazený i do NSAIDs

# Mechanismus účinku NSAID



kyselina arachidonová



COX-1

COX-2

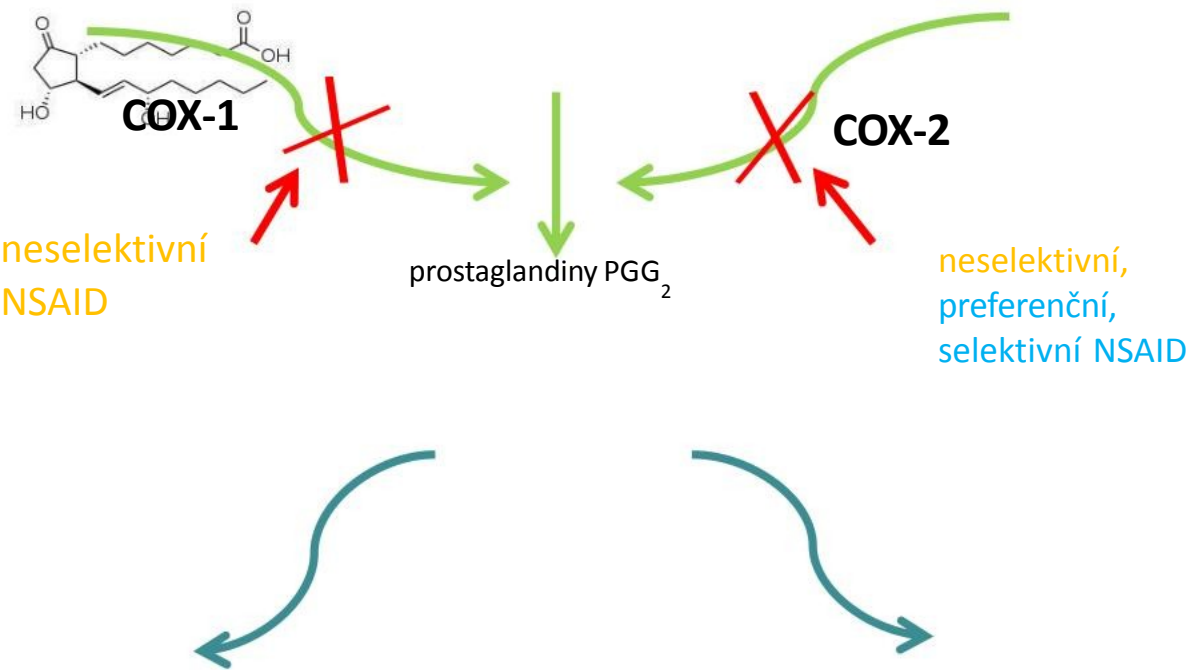
neselektivní  
NSAID

neselektivní,  
preferenční,  
selektivní NSAID

prostaglandiny PGG<sub>2</sub>

prostaglandiny zajišťující  
fyziologické funkce

prozánětlivě a algogenně  
působící prostaglandiny



# Cyklooxygenáza 1

- COX-1 – **konstitutivní** forma („*house-keeping*“)
- v mnoha buněčných typech v konstantním množství
- cytoprotektivní prostaglandiny v GIT
- syntéza tromboxanu A<sub>2</sub> v krevních destičkách

# Cyklooxygenáza 2

- COX-2 – **indukovatelná** forma
- **produkovaná v místě zánětu** imunitními buňkami a buňkami cévního endotelu po expozici bakteriálnímu lipopolysacharidu (LPS) nebo prozánětlivým cytokinům (IL-1, IL-2, TNF-  $\alpha$ )
- naopak protizánětlivé cytokiny (IL-4, IL-10, IL-13) a kortikosteroidy produkci COX-2 snižují



# Neopioidní analgetika

neselektivní inhibitory COX – kys. acetylsalicylová,  
diklofenak, ibuprofen, naproxen

preferenční inhibitory COX-2 – meloxikam, nimesulid  
(100x vyšší selektivita ke COX-2 než ke COX-1)

selektivní COX-2 (koxiby) – celekoxib, parekoxib,  
etorikoxib

# Neopioidní analgetika -ASA

- *kyselina acetylsalicylová (ASA)*  
neselektivní inhibitor COX – blokáce je irreverzibilní  
(u ostatních reverzibilní)  
na protizánětlivém účinku se podílí i schopnost  
stabilizovat kapilární permeabilitu, inhibovat tvorbu  
komplexů antigen-protilátka a inhibovat uvolnění  
histaminu  
analgetický účinek – mírné a středně silné bolesti  
antipyretický účinek – nástup za 30 min, trvá 3-4 hod.  
(ne u dětí)

# Neopioidní analgetika-ASA

- antiflogistický, antirevmatický a antiuratický účinek – ve vyšších dávkách (3,6-4g/den); v nízkých dávkách může snižovat eliminaci kys. močové – ne u akutního záchvatu dny!
- *antiagregační účinek – irreverzibilně inhibuje v portálním řečišti destičkovou cyklooxygenázu a brání vzniku tromboxanu  $A_2$  – porušení agregability destiček po celou dobu jejich života (3-7 dnů) stačí již 75 mg/den, které neruší tvorbu vazodilatačně účinného  $PGI_2$  a má minimální nežádoucí účinky*

# Neopioidní analgetika-ASA

- NÚ a KI: GIT obtíže – nauzea, dyspepsie, vomitus, okultní krvácení, eroze, gastroduodenální vředy
- po opakovaném podání vyšších dávek – poruchy sluchu, tinitus, hluchota, vertigo
- vzácně poruchy renálních funkcí (analgetická nefropatie) a asymptomatická hepatitida
- zvýšená krvácivost
- bronchokonstrikce a indukce astmatického záchvatu
- ASA nekombinujeme s jinými NSAID – snížení protizánětlivého účinku

# Neopioidní analgetika-PAR

- *paracetamol*
- výborně tolerované analgetikum, antipyretikum **bez významného protizánětlivého působení**
- antipyretické vlastnosti – inhibice COX v hypothalamu
- centrální MÚ se podílí i na analgetickém účinku (nepřímé působení na 5-HT<sub>3</sub>-receptory v míše)
- na periférii urychluje přeměnu PGG<sub>2</sub> na PGH<sub>2</sub> a tím snižuje prozánětlivé působení PGG<sub>2</sub>

# Neopioidní analgetika -PAR

- analgeticko-antipyretické účinky shodné s ASA, má **lepší GIT snášenlivost** a **neovlivňuje krevní srážlivost**
- **vhodný především u dětí**
- při běžných dávkách malý výskyt NÚ
- při akutním předávkování dochází k vyčerpání zásob glutathionu v játrech a vzniklý reaktivní metabolit *N-acetylbenzochinonimin* poškozuje jaterní buňky a může vyvolat selhání jater, které může končit smrtí (toxická dávka – 140mg/kg; 70kg člověk →  $70 * 140 = 9800\text{mg}$  / 500mg (1tbl)= cca 20tbl *paracetamolu*)

# Neopioidní analgetika METAM

- *metamizol* (Novalgin<sup>®</sup>, Algifen Neo<sup>®</sup>)
- silné analgetikum-antipyretikum
- méně toxický, není podezříván z kancerogenity
- doporučuje se při spastických bolestech
- výskyt NÚ se s délkou podávání zvyšuje
- Malý počet interakcí – vhodný např. u pacientů s gastroduodenálními vředy v anamnéze, u warfarinizovaných pacientů
- vhodný do kombinace se silnými analgetiky

# NSAID COX neselektivní

## *ibuprofen*

- dobré antiflogistické a analgetické účinky
- bolest hlavy, zubů, dysmenorea
- vhodný při horečnatých onemocněních dětí i dospělých
- lék volby při zánětlivých a degenerativních onemocněních kloubů i mimokloubním revmatismu



# NSAID COX neselektivní

## *diklofenak*

- středně silný protizánětlivý, dobrý analgetický a mírný antipyretický účinek
- dobrá tolerance ze strany GIT
- hromadí se v synoviální tekutině – dobře potlačuje bolest u osteoartrózy; i u svalových bolestí
- retardované formy i formy s rychlým nástupem účinku

# NSAID COX neselektivní

***piroxikam*** – úzká terapeutická šíře, výrazný vzestup rizika NÚ při zvyšování dávky

***indometacin*** - dobrý protizánětlivý, analgetický a antipyretický účinek

10-40x vyšší účinnost než ASA

časté a závažné NÚ – **krátkodobé používání**, u akutních stavů a speciálních indikací (dnavá artritida, mimokloubní záněty – perikarditida, záněty žil)

dnes pouze jako rct spp, nebo lok.podání – sprej,gel,krém

# NSAID COX neselektivní

NÚ: výrazné GIT poruchy – průjemy, krvácení do GIT  
prudké bolesti hlavy, deprese, zmatenost;  
poškození krevní tvorby – trombocytopenie

- speciální indikace: u předčasně narozených dětí k uzavření ductus arteriosus (Pedea® 5mg/ml – *ibuprofen*)

# COX-2 inhibitory

- *aceklofenak* – (Biofenac<sup>®</sup>)

vysoce selektivní účinek na COX-2

nízké riziko GIT toxicity

léčba revmatoidní artritidy

# COX-2 inhibitory

Původně vyvíjeny ve snaze snížit GIT toxicitu NSAID

*celecoxib* (Aclexa<sup>®</sup>)

*parecoxib* (Dynastat<sup>®</sup>)

*etorikoxib* (Arcoxia<sup>®</sup>)

- **KVS toxicita** – protrombotický efekt + ↑ TK (všechny NSAID) → ↑ **riziko IM, CMP**
- mohou vyvolávat renální toxicitu (COX-2 konstitutivní v ledvinách)
- LI – CYP 2C9

# Preferenční inhibitory COX-2

- *meloxicam* - protizánětlivé, analgetické a antipyretické vlastnosti  
léčba revmatoidní artritidy, osteoartritidy a ankylozující spondylitidy
- *nimesulid* – léčba akutní bolesti (zuby), primární dysmenorea  
max. 15 dnů (údajná hepatotoxicita??)  
LI – CYP 2C9

# Antirevmatika – NSAID

## *látky k lokální terapii*

- cesta ke snížení NÚ, podávány samostatně nebo k doplnění celkové terapie
- lipofilní léčiva
- dobře pronikají kůží do hlubších vrstev epidermis, hromadí se ve svalech, vazivu, synoviální membráně a tekutině, kde mohou dosahovat vyšších koncentrací než po p.o. podání
- nízká dostupnost, nemusíme se obávat celkových NÚ (výjimka – aplikace na velké poškozené plochy kůže)

# Antirevmatika – NSAID

## látky k lokální terapii


- NÚ: podráždění kůže, alergické kožní reakce
- forma: masti, gely, spreje v traumatologii, revmatologii
- *Diklofenak* (Diky spray<sup>®</sup>), *ibuprofen* (Ibalgin gel<sup>®</sup>), *ketoprofen* (Fastum Gel<sup>®</sup>) – neslunit se



# MIGRÉNA

 MIGRÉNA



 TENZNÍ BOLEST HLAVY



# MIGRÉNA

- nejznámější primární bolest hlavy
- asi 20% záchvatů doprovázeno aurou
- chronická migréna – více než 15 bolestivých dnů v měsíci
- neléčený záchvat může trvat 4 hod až 3 dny
- léčba – **akutní i profylaktická**
- akutní léčba – nespecifická i specifická

# Akutní léčba migrény

1) nespecifická antimigrenika:

**analgetika** – *paracetamol, ASA*

nesteroidní antirevmatika – *ibuprofen, indometacin, diklofenak, nimesulid, naproxen (Nalgessin S<sup>®</sup>)*

**kombinovaná analgetika** – *paracetamol* nebo *ASA* s *kodeinem* nebo *kofeinem* (Panadol Extra Rapid<sup>®</sup>)

# Akutní léčba migrény

## 2) specifická antimigrenika:

- Starší látky - ergotamin, dihydroergotamin (Secatoxin®) – dnes už moc ne!
- nyní - **triptany** - specifické selektivně působící antimigrenika
- MÚ – **stimulují serotoninové 5-HT<sub>1B</sub> a 5-HT<sub>1D</sub> receptory → vazokonstrikce dilatovaných subdurálních cerebrálních tepen**

brání přenosu bolestivých stimulů do locus coeruleus a nucleus raphe dorsalis

# Akutní léčba migrény

## -triptany

- dobrá účinnost i snášenlivost
- snižují průměrnou délku trvání záchvatu, zkracují délku pracovní neschopnosti
- NÚ: spavost, malátnost, nauzea, parestézie, zvracení, poruchy chuti, pocity horka a poruchy termoregulace, stahování hrdla, pocit tísně
- KI: ICHS, Prinzmetalova AP, srdeční arytmie, srdeční infarkt, CMP, tranzitorní ischemická ataka, ischemická choroba periferních cév, těžká AH, těžké jaterní léze, současné podání IMAO

# Triptany

- sumatriptan (Rosemig) – základní látka, zlatý standard léčby  
různé lékové formy – tbl., inj., nosní sprej
- eletriptan (Relpax) – nejvyšší účinnost, nejméně NÚ
- zolmitriptan (Zomig)
- naratriptan (Naramig)
- frovatriptan (Fromin) – vhodné u menstruační migrény

# Profylaktická léčba migrény

- **k redukci frekvence, trvání, intenzity záchvatů** a při neúčinnosti nebo KI akutní terapie
- začíná se monoterapií
- u pacientů, kteří **trpí 3 a více záchvaty měsíčně** a jejichž záchvat trvá déle než 48 hod
- pokud je přítomná aura omezující kvalitu života
- **při neúčinnosti akutní terapie** a hrozbě nadužívání při KI triptanů

# Profylaktická léčba migrény

- formy léčby – **nefarmakologická** – odstranění spouštěcích faktorů
  - farmakologická**
- MÚ: -modulace sympatického, parasympatického a serotoninového tonu
  - podpora antinocicepce
  - inhibice periferní a centrální senzitivace
  - blokáda neurogenního zánětu



# Profylaktická léčba migrény

## léky první volby:

*kys. valproová* (AntiEpi)– nevýhoda hmotnostní přírůstek

*topiramát* (AntiEpi)– vysoká účinnost

*metoprolol* (BB)– nutné pomalé zvyšování dávky

## léky druhé volby:

*amitriptylin* (TCA)– dávka obvykle na noc

*bisoprolol*(BB)

# Profylaktická léčba migrény

léky třetí volby:

*gabapentin*

*lisinopril*

*hořčík*

další léky:

*botulotoxin A* – aplikace co 3 měsíce, velmi drahý

# Antagonisté CGRP

## Monoklonální protilátky

- Centrová léčba, jen pro vybrané pacienty
- Erenumab (AIMOVIG) 70mg a 140mg, dávka á 4 týdny  
70mg (140mg)
- Fremanezumab (AJOVY) 225mg
- Galkanezumab (EMGALITY) 120mg
  
- FD: váže se na receptor pro CGRP, inhibuje jeho působení (u pac s chron. migrénou dochází k nadprodukci CGRP)

AQUIPTA (atogepantum) perorální léčba

# Léčba neuropatické bolesti

- bolest neuropatická - patologická bolest vznikající v důsledku **postižení PNS či CNS**
- patofyziologie není zcela jasná
- bývá **rezistentní na klasická analgetika** (antipyretika, nesteroidní antirevmatika i opioidy) a příznivě reaguje na jiné léky, které je nutno při léčbě použít nebo přidat jako adjuvans ke klasickým analgetikům

# Léčba neuropatické bolesti

## 1. Analgetika

preferují se nesteroidní antirevmatika, obecně **není velký efekt**

ibuprofen, naproxen, indometacin

## 2. Adjuvantní analgetika

TCA – amitriptylin

anitkonvulziva – *karbamazepin* (hl. neuralgie trigeminu), *fenytoin*, *klonazepam*, příp. kys. *valproová s amitriptylinem*, ***gabapentin***, ***pregabalin***, *lamotrigin*, *topiramát*

# Léčba neuropatické bolesti

adjuvantní analgetika:

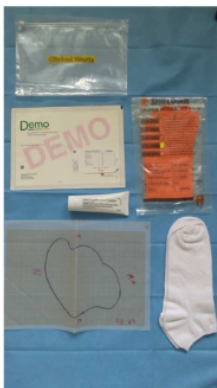
kortikoidy – *dexametason*

kys.  $\alpha$ -lipoová – diabetická polyneuropatie

myorelaxans – *baclofen*

náplast s **8 % kapsaicinu** – neuropatie mimo DM  
efekt po 60 min aplikaci 3-6 měsíců

## POMŮCKY K APLIKACI



- nitrilové rukavice
- polyetylenový sáček
- náplast QUTENZA
- tuba čistícího gelu s butylhydroxyanisolem
- 4% lidokain a ochranná folie
- obinadlo nebo stahovací ponožky
- milimetrový papír na folii
- mýdlo, umyvadlo s vodou, ústenka, sušení, jednorázová zínka, nůžky, popisovač na kůži, štětka
- lokální chlazení



# zapamatovat

Dělení analgetik – opioidní – silné a slabé opioidy  
Nesteroidní antiflogistika (NSAIDs), koanalgetika, příklady

Mechanismus účinku opioidních analgetik, NSAIDs

Dávkování paracetamolu, max. denní dávka, antidotum

Dávkování kys. acetylsalicyl. (jaká dávka je antiagregační a jaká protizánětlivá)

Účinky (žádoucí i nežádoucí) opioidních analgetik

Účinky (žádoucí i nežádoucí) NSAIDs

Antimigrenika – které se používají na akutní migren.záchvat a které jsou prevence