

Rok 2020 v přehledu – Perioperační analgezie

Málek J.

Klinika anesteziologie a resuscitace 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

Článek přináší vybraný přehled prací a témat, která byla v oblasti léčby především akutní bolesti publikována za poslední rok. Věnuje se novinkám v systémové analgezi, organizaci léčby bolesti a vybraným mezinárodním doporučením.

Klíčová slova: analgezie, chronická pooperační bolest, mezinárodní doporučení, ketamin, gabapentiny, opioidy.

Year 2020 in review – Perioperative pain therapy

The article highlights and discusses several current topics that have been published in the field of acute pain therapy last year. It summarizes the current publications concerning systemic analgesia, organisation of pain therapy and international guidelines concerning acute pain therapy.

Key words: analgesia, chronic postoperative pain, international guidelines, ketamine, gabapentinoids, opioids.

Úvod

Mezinárodní společnost pro studium a léčbu bolesti vyhlásila rok 2020 Rokem prevence bolesti a jedním z velkých témat, na které bylo uspořádáno i několik webinářů, byla i prevence chronické pooperační bolesti. O důležitosti, jaká je připisována její diagnostice, svědčí i to, že v nově připravované mezinárodní klasifikaci nemocí (MKN-11), která by měla platit od r. 2022, je uvedena jako samostatné onemocnění s podskupinami bolest po amputaci, po operaci páteře, po torakotomii, po operaci prsu, po operaci kýly, po hysterektomii a po aloplastice kloubu [1]. Nové je i sjednocení diagnostiky jednoznačnou definicí stavu: chronická pooperační bolest je chronická bolest, která vznikla, nebo zesílila v souvislosti s operačním výkonem a trvá či se opakuje i po zhojení, tj. trvá nejméně 3 měsíce od vzniku inzultu. Je přitom třeba vyloučit pokračování preexistujících bolestivých stavů, infekci a bolest způsobenou progresí onemocnění. V roce 2020 přijala Mezinárodní společnost pro studium a léčbu bolesti (International Association for the Study of Pain – IASP) rovněž novou definici bolesti [2]: „Bolest je nepříjemný sensorický a emocionální prožitek spojený se skutečným či se mu podobajícím poškozením tkání“. Oproti původní definici z r. 1974 („Bolest je nepříjemný sensorický a emocionální prožitek spojený se skutečným či potencionálním poškozením tkání nebo je popisována výrazy takového poškození“) se liší hlavně vynecháním části „popisována výrazy“, takže zahrnuje i osoby, které nemohou sdělovat či popisovat svůj stav, a přidáním části „či se mu podobajícím“, což zahrnuje situace, kdy je bolest vyvolána procesy, které nejsou spojené s poškozením tkání. Hlavní body definice jsou shrnuté do následujících bodů [2]:

- Bolest je vždy subjektivní a je ovlivněna biologickými, psychologickými a sociálními faktory
- Bolest a nocicepce není totéž: bolest nelze charakterizovat pouze na základě aktivity sensorických neuronů
- V průběhu života se koncepce vnímání bolesti u člověka mění
- Mělo by se respektovat subjektivní sdělení o bolesti
- Ačkoliv bolest má většinou adaptivní úlohu, může mít nežádoucí účinky na funkční, sociální a psychickou kvalitu života
- Slovní popis je jen jednou z možností vyjádření bolesti: neschopnost komunikace nevylučuje možnost, že člověk či jiný tvor má bolest

Za poslední rok vyšlo i několik nových doporučení pro léčbu akutní pooperační bolesti, nejzajímavější pro náš obor bude pravděpodobně analgezie u kojících žen, v přednemocniční péči a na urgentních příjmech. Trvalým tématem zůstávají opioidy, většina rukopisů se zaměřuje na snahu o jejich omezení, případně náhradu jinými skupinami léků. V oblasti multimodální analgezie vyšlo velmi mnoho článků, často s kontroverzními výsledky. Vzhledem k počtu publikací je jejich výběr jistě subjektivní a soustředěný především na systémovou analgezi; lokoregionální metody budou součástí jiného přehledu.

Chronická pooperační bolest

V úvodu je třeba konstatovat, že ani za 22 let od prvního popisu tohoto fenoménu [3] se téměř nezměnil výskyt, ani se neobjevily nové možnosti prevence [4]. Naše znalosti o patofyziologii primární a centrální senzitivizaci se sice zvyšují a počet publikací stoupá, ale žádný skutečný

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
doc. MUDr. Jiří Málek, CSc., malekj@fnkv.cz

Článek přijat redakcí: 15. 11. 2020; **Článek přijat k tisku:** 3. 12. 2020;
Cit. zkr: Anest intenziv Med. 2020; 31(6): 282–286

průlom se zatím neuskutečnil. Od r. 2017 běží 5letý výzkumný projekt ROCKet Trial zaměřený na použití ketaminu v prevenci chronické pooperační bolesti [5]. Je multicentrický, s plánovaným zařazením téměř 5 000 pacientů, dvojitě zaslepený a placebem kontrolovaný. Pokud se potvrdí předpoklad organizátorů studie, význam analgetických dávek ketaminu pro praxi bude konečně potvrzený. Gabapentiny naopak již pravděpodobně definitivně prokázaly v prevenci chronické pooperační bolesti svou neúčinnost [6].

Léky

Ketamin

Ketamin je stále jedním z nejčastěji sledovaných adjuvantních léků v perioperační analgezi, i pro prevenci chronické pooperační bolesti (viz ROCKet Trail výše). Vzhledem k probíhajícím potížím s nadužíváním opioidů v USA se ketamin stal nejčastěji doporučovaným lékem, který by je měl nahradit. Co se týče použití v terapii akutní bolesti, tři americké odborné společnosti vydaly společné doporučení [7], že malé dávky ketaminu (< 0,35 mg/kg i. v. nebo < 1 mg/kg/h v infuzi) by se měly rutinně používat všude tam, kde se dá předpokládat silná pooperační bolest, u pacientů opioid dependentních či opioid tolerantních a u pacientů s obstrukční spánkovou apnoí. Alternativou u akutní bolesti a procedurální sedace je intranazální (i. n.) podání ketaminu, především u dětí a všude tam, kde je intravenózní přístup obtížný [7]. Ketamin je často používaným analgetikem i v přednemocniční péči a na centrálních příjmech nemocnic. Metaanalýza 8 randomizovaných studií publikovaná 24. října 2020 [8] s celkovým počtem téměř 2 000 pacientů srovnávala analgetické i nežádoucí účinky analgezie po podání 0,1 mg/kg morfinu i. v. a 0,2–0,5 mg/kg ketaminu i. v. Výsledky byly srovnatelné během prvé hodiny, stejně jako nežádoucí účinky (ketamin verus morfin: nauzea 10,7 % vs. 11,1 %; hypoxie 3,9 % vs. 14,4 %; nutnost záchranné analgetické medikace 14,4 % vs. 11,1 %). Autoři doporučují použití ketaminu jako analgetika zejména u pacientů, kde by použití opioidů mohlo být nebezpečné nebo jejich účinky nepředvídatelné: pacienti v ebrietě, hypotenzi, se substituční léčbou závislosti na opioidech a s chronickým používáním opioidů. Přehledný článek o praktickém využití ketaminu na urgentních příjmech vydali i Kestonian et al. [9] rovněž v tomto roce a ketamin je zmiňován i v recentních doporučeních pro léčbu akutní bolesti v přednemocniční péči vydané Evropskou společností urgentní medicíny (EUSEM) [10]. Ketamin je všestranně používaný nejen v akutní medicíně, ale i u pacientů na jednotkách intenzivní péče (JIP). Přehledný článek shrnující danou problematiku a ve finálním výsledku jednoznačně doporučující používat nízké dávky (< 0,5 mg/kg) ketaminu u hospitalizovaných pacientů na JIP vyšel v březnu 2020 v časopise U. S. Pharmacist [11]. Pro doplnění uvádím i doporučení třech amerických odborných společností k používání ketaminu v terapii chronické bolesti [12].

Gabapentin a pregabalin

Co se počtu studií týče, o prvé místo s ketaminem dlouhou dobu soupeří gabapentiny. Od prvních entuziastických zpráv až po nejnovější výzkumy se pohled na jejich využití v perioperační analgezi změnil

prakticky o 180 stupňů. S počtem kvalitních klinických pokusů klesal jejich význam pro analgezi a zvyšoval se počet sledovaných nežádoucích účinků. V letošním roce vyšla velká metaanalýza [13] doprovázená editorialem [14], který snad ukončí diskuzi o jejich podávání. Autoři metaanalýzy našli celkem 6 795 relevantních citací, z toho splňující kritéria pro další sledování 429 studií. Do metaanalýzy bylo zařazeno 281 randomizovaných klinických studií používajících gabapentin (58 % studií) nebo pregabalin (47 % studií) a splňujících všechna kritéria (nejčastěji chyběl deklarovaný konflikt zájmů a randomizace) s celkem 24 682 pacienty. Sledovanými parametry byla intenzita pooperační bolesti, a to akutní (6, 12, 24, 48 a 72 hodin po operaci), subakutní (4–12 týdnů po operaci) a chronická (3–12 měsíců po operaci). Za klinicky významný analgetický efekt byl považován pokles intenzity bolesti o 10 stupňů na stupnici 0–100. Dalšími sledovanými parametry byla kumulativní dávka opioidů, dlouhodobé používání opioidů, délka hospitalizace a vedlejší účinky terapie. Výsledky ukázaly velmi mírný analgetický efekt obou látek v prvních dvou dnech po operaci, ale bez klinického významu a žádný další účinek v následujících časových intervalech. Z pozitivních účinků byl prokázán mírný pokles pooperační nevolnosti a zvracení, z negativních vyšší výskyt závratí a zrakových poruch. Závěr zní, že analgetický efekt ani jedné sledované látky nebyl prokázán, navíc gabapentiny nesnižují riziko chronické pooperační bolesti a mají řadu nežádoucích účinků, takže by se v léčbě pooperační bolesti u dospělých již rutinně používat neměly. Již zmíněný editorial varuje i před dalšími nežádoucími účinky, jako je zvýšený výskyt dechové deprese při současném podávání s opioidy, který může být i fatální, a prodloužení pobytu ve zdravotnickém zařízení po ambulantní chirurgii. V loňském doporučení pro léčbu akutní pooperační bolesti vydaném Francouzskou společností anesteziologie a intenzivní medicíny [15] je již uvedeno, že gabapentiny se během perioperační analgezie nemají nepoužívat a autor editorialem předpokládá, že se další odborné společnosti k tomuto závěru připojí [14].

Systémový lidokain

Intravenózní lidokain je v současnosti již často používanou látkou v perioperační analgezi především u kolorektálních operací. Analgetické účinky i. v. lidokainu jsou způsobeny jeho anti-hyperalgičným a protizánětlivým účinkem a přetrvávají i po ukončení infuze. Podrobný přehled molekulárních cílů lidokainu vyšel v r. 2019 [16]. Kromě standardních účinků na napětově řízené sodíkové kanály má i účinek na draslíkové, vápníkové a TRP (transient receptor potential) iontové kanály, hyperpolarizací aktivované a cyklickými nukleotidy řízené kanály, na receptory spážené s G-proteinem, na acetylcholinové, glutamátové, opioidní, serotoninové, purinové, GABAergní, glycinové a toll-like receptory. Většina účinků na receptorech však pochází z laboratorních experimentů v koncentracích, které jsou pro člověka toxické. Na druhou stranu to není látka, která by byla zcela bezpečná a bez nežádoucích účinků, včetně těch život ohrožujících. V roce 2020 vyšlo prvé mezinárodní doporučení k používání i. v. lidokainu [17]. Autoři v úvodní části s odvoláním na metaanalýzu z r. 2018 [18] zpochybňují významný přínos i. v. lidokainu na zlepšení analgezie a zotavení gastrointestinálního traktu a zdůrazňují riziko toxicity a použití mimo schválenou

indikaci. Autoři doporučují důsledně zvážit indikace a kontraindikace použití systémového lidokainu (tj. onemocnění myokardu, anamnéza křečových stavů, elektrolytové dysbalance, gravidita a kojení, závažné onemocnění jater a ledvin a neurologická onemocnění), získat explicitní souhlas pacienta s touto metodou a pečlivě monitorovat jak intenzitu bolesti, tak vitální funkce a vedlejší účinky terapie. Pro výpočet dávky by měla být použita ideální tělesná hmotnost; lidokain by neměl být používán u osob lehčích než 40 kg a u žádného pacienta by neměla být překročena dávka 120 mg/h. Iniciální bolus maximálně 1,5 mg/h by měl být podáván v infuzi trvající minimálně 10 minut a následná infuze pokračovat rychlostí 1,5 mg/kg/h po dobu maximálně 24 hodin. Pokud pacient dostával/bude dostávat další lokální anestetika, minimální interval mezi začátkem/ukončením infuze a zahájením/ukončením nervové blokády má být alespoň 4 hodiny, a to včetně epidurálního podání. Všechna pracoviště, kde se lidokainové infuze podávají, musí mít bezprostředně k dispozici 20% lipidovou infuzi [17]. Ke článku ještě patří editorial, který rovněž varuje před off-label podáváním lidokainu [19].

Opioidy

Recentní snahy o omezení spotřeby opioidů vyústily v USA v sérii žalob proti farmaceutickým firmám, které je vyrábějí a distribuují [20]. Firma Purdue Pharma byla za klamavou kampaň o bezpečnosti oxycodonu (preparát Oxycotin®) odsouzena k pokutě 635 milionů dolarů a skončila v konkurzu. V letošním roce došlo poprvé k odsouzení na několik let do vězení i vedoucích činitelů farmaceutických firem (firma Insys Therapeutics vyrábějící intranazální sublinguální sprej s fentanylem) [21]. Nejvyšší trest, 5,5 roku, dostal zakladatel firmy, miliardář John Kapoor, což, jak připomněly autorky citované zprávy, je stále ještě podstatně méně, než 15 let, které navrhoval státní zástupce. Další soudní rozhodnutí se očekávají. Velkým překvapením proto byl souhlas FDA s registrací jednorázového aplikátoru, který obsahuje jednu sublinguální tabletu sufentanilu (DSUVIA®) [22], tj. další snadno aplikovatelný opioid s rychlým nástupem účinku a potenciálem ke zneužití. Konečně 7. 8. 2020 schválila FDA nový typ opioidu – olicepidin (Olinvyk®) vyvinutý firmou Trevena [23]. Jde o upravený typ μ opioidního agonisty, který na opioidním receptoru působí převážně na G protein, který zprostředkovává analgezii, a podstatně méně na beta-arrestin, který je zodpovědný za nežádoucí účinky opioidů na dýchání a trávicí trakt. Lék je určen pro intravenózní terapii střední až silné akutní bolesti pod lékařským dohledem v nemocnicích nebo podobných zařízeních [24].

Analgezie u vybraných skupin pacientů

Léčba bolesti v době epidemie COVID-19

Společné doporučení řady odborných amerických společností z dubna 2020 [25] k terapii bolesti v době epidemie COVID-19 se zaměřuje především na bolest chronickou. Zdůrazňuje rizika spojená s péčí o pacienty a popisuje optimální ochranu zdravotníků a možnosti telemedicíny. Doporučuje triáž pacientů s ohledem na možnost jejich návštěvy u lékaře odložit. Za neodkladné výkony se považují jakékoliv komplikace spojené s implantovaným zařízením, doplnění zásobníků

implantovaných intrathekálních pump, krevní záplata u refrakterní postpunkční bolesti a zavedení epidurálního či paravertebrálního katetru při zlomenině žeber. Za individuálně odložitelné (případně po provedení vyšetření na COVID-19) se považují analgetické neuroaxiální postupy při nádorové či vertebrogenní neztížitelné bolesti nejrůznější etiologie, terapie úžinových neuropatií, vertebro- a kyfoplastika při neztížitelné bolesti při akutních kompresivních frakturách obratlů, sympatické blokády u začínajícího komplexního regionálního bolestivého syndromu a akutní bolest hlavy, která je pravděpodobně indikovaná k provedení nervové blokády (okcipitální a trigeminální neuralgie). Za zcela odložitelné se považují epidurální aplikace kortikosteroidů pro chronickou bolest, selektivní terapeutické i diagnostické blokády, neuromodulace, infuze s ketaminem a dalšími látkami. Doporučení upozorňuje na problém s možným vyčerpáním zásob léků u pacientů, kteří se z nejrůznějších důvodů nedostaví pro jejich další dodávku nebo recept. Jsou zmíněny nežádoucí účinky opioidů a kortikosteroidů na imunitu, ale s konstatováním, že dosud nebyla publikována žádná práce prokazující, že by tyto léky měly vliv na průběh infekce COVID-19. Zvláštní část doporučení je věnována duševnímu zdraví během epidemie, a to nikoliv pouze pacientů, ale i zdravotníků.

Analgezie u těhotných a kojících patientek

Recentně vydané doporučení týkající se anestezie a sedace u kojících patientek [26] dále rozšiřuje o 3 roky starší doporučení k používání analgetik u těhotných žen [27]. K použití analgetik během těhotenství existuje velmi málo studií. Z neopioidních analgetik se za bezpečný považuje paracetamol, naopak metamizol by používan být neměl, stejně jako nesteroidní analgetika. V jejich případě je jasná kontraindikace ve třetím trimestru těhotenství vzhledem k riziku předčasného uzávěru Botalloy dučeje. Je zajímavé, že se to týká i lokálně aplikovaných přípravků s NSAID. Opioidy v běžných dávkách jsou během těhotenství považovány za bezpečné. Konečně článek upozorňuje na to, že vzhledem ke změnám na sliznici je nazální aplikace fentanylem v pokročilém těhotenství méně účinná než u netěhotných [27].

U kojících žen by se mělo kojení podporovat i v perioperačním období. S výjimkou kodeinu není kontraindikace žádného běžně používaného analgetika, pokud se podává ve standardních dávkách [26]. Nebezpečí kodeinu spočívá v tom, že v populaci existují osoby s ultrarychlým metabolizováním kodeinu na morfin, což může vést k jeho významně vysoké koncentraci v mateřském mléce. Naopak hluboko pod běžnými terapeutickými hladinami se v mateřském mléce vyskytují paracetamol, nesteroidní antiflogistika (kyselina salicylová se k analgezii nedoporučuje, resp. u kojících nepoužívá), dále z opioidů je bezpečný morfin. Kromě kodeinu FDA nedoporučuje podávání tramadolu ze stejného důvodu jako u kodeinu, ale evropské anesteziologické společnosti tramadol s pečlivou monitorací kojence stran sedace a dechové deprese používat dovolují. V menší míře se varování týká i oxycodonu. Opioidy fentanylové řady jsou bezpečné vzhledem ke své malé biologické dostupnosti při perorálním podání. Petidin se používat nemá. Metamizol v tomto doporučení zmiňován není, ale Evropská léková agentura doporučuje, že při podávání během kojení by se mělo mateřské mléko odstříkat a nepodávat 48 hodin po podání

metamizolu, protože koncentrace metamizolu v mateřském mléce mohou být vysoké [28].

Analgezie u opioid-dependentních pacientů

V roce 2020 byl publikován rozsáhlý přehledný článek o léčbě bolesti u pacientů dlouhodobě závislých na opioidech [29]. Problematika je prezentována v celé šíři počínaje patofyziologickými změnami při dlouhodobém používání opioidů, vznikem tolerance, fyzické i psychické závislosti a opioidy indukované hyperalgezie. Následuje doporučení pro provádění multimodální analgezie včetně výběru jednotlivých nervových blokad u nejčastěji prováděných operací. Pro lékaře v oboru AIM je pravděpodobně nejvíc užitečný princip rotace opioidů u pacientů. Důvodem výměny opioidu za jiný bývá rychlá eskalace dávek původního preparátu, nutná pro poskytnutí dostatečné analgezie, nebo dokonce jeho postupná neúčinnost, dále stavy, kdy pacient jeví známky aberantního chování, ve zdravotnickém zařízení je omezená dostupnost (z ekonomických či legislativních příčin) dosud používané medikace, případně se projeví nové lékové interakce. Je známo, že u onkologických pacientů na vysokých dávkách jednoho opioidu dojde při jeho výměně za jiný opioid často ke snížení potřebné ekvivalentní dávky. Postup má 5 kroků. Za prvé se spočítá denní dávka opioidů včetně SOS medikace. Ta se převede na morfinovou denní ekvivalentní dávku a přes další přepočítání se dojde k denní dávce nového preparátu. Z vypočteného množství se iniciálně podá 50–75 %, protože opioidy mají nekompletní zkříženou toleranci, takže by mohlo dojít při podání celé vypočtené dávky k předávkování. Celý výpočet i s kalkulací dávek nejčastěji podávaných opioidů je k dispozici i v češtině [30]. Zvlášť je uveden postup léčba pooperační bolesti u pacientů na udržovací terapii metadonem, buprenorfinem a naltrexonem [29]. Na konci je publikováno několik příkladů při plánování terapie u pacientů s chronickou bolestí v perioperačním období [29].

Doporučení k léčbě bolesti odborných národních společností

V roce 2019 vyšla inovovaná doporučení k léčbě bolesti Francouzské společnosti anesteziologie a intenzivní medicíny [15] a v r. 2020 rozsáhlé

doporučení Evropské společnosti urgentní medicíny k léčbě akutní bolesti v urgentních stavech [10]. Obě doporučení jsou volně dostupná na internetu, a vzhledem k jejich komplexnosti je mimo rozsah tohoto článku z nich obšírně citovat.

Příliš mnoho studií

V obrovské záplavě nových informací je obtížné se orientovat. Navíc některé studie mohou být zavádějící, až falešné. Již před více než 10 lety otřásl odbornou anesteziologickou a algeziologickou obcí skandál, kdy došlo k odhalení, že americký profesor anesteziologie Scott Reuben zfalšoval nebo si přímo vymyslel výsledky více než 20 studií, převážně o výborném účinku tehdy nových analgetik – koxibů – u pacientů po ortopedických operacích [31]. Recentní studie J. B. Carlisleho [32] uvádí, že z 526 randomizovaných klinických studií, které byly přijaty do časopisu *Anaesthesia* (IF 5,060) mezi únorem 2017 a březnem 2020 a které podrobně analyzoval, velmi pravděpodobně 14 % uvádělo falešná data a 8 % bylo velmi pravděpodobně zfalšováno. Většina autorů těchto studií pocházela z pracovišť z Číny (18 %), Jižní Koreje (17 %), Indie (8 %), Japonska (7 %) a Egypta (6 %). Pokud byl použit jako základ celkový počet přijatých článků z dané země, pak falešná data/zfalšované studie byly z Číny (48 %/38 %), Jižní Koreje (32 %/5 %), Indie (62 %/46 %), Japonska (18 %/18 %) a Egypta (90 %/70 %). Autor konečně shrnuje, že všechny randomizované studie by a priori měly být považované za zfalšované a každý recenzent by měl analyzovat jednotlivé pacienty [32].

Závěr

Na závěr přehledu trochu optimismu. Informace předkládané nejen v tomto přehledu, ale obecně v celém časopise *Anesteziologie a intenzivní medicína* procházejí pečlivou kontrolou recenzentů stran kvality a věrohodnosti. Je však třeba připomenout, že nikdy nejde o dogmata, tj. neměnné pravdy, ale vždy o paradigmaty, tj. souhrn znalostí odpovídající nejlepší dané úrovni poznání. To ostatně dokumentují i příklady zde uvedených léků: ketamin je recentně na vzestupu, gabapentiny opouštěny a systémový lidokain i opioidy očekávají další studie.

PROHLÁŠENÍ AUTORA: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Autor prohlašuje, že nemá střet zájmů v souvislosti s tématem práce. **Financování:** Práce vznikla za podpory projektu Progres Q37.

LITERATURA

- Schug SA, Lavand'homme P, Barke A, Korwisi B, Rief W, Treede RD, IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic post-surgical or posttraumatic pain. *Pain* 2019; 160: 45–52. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001413.
- Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain* 2020 (published ahead of press).
- Crombie IK, Davies HT, Macrae WA. Cut and thrust: antecedent surgery and trauma among patients attending a chronic pain clinic. *Pain*. 1998; 76(1–2): 167–171.
- Pogatzki-Zahn E. Prevention of chronic post-surgical pain. *International Association for the Study of Pain*. 2020 [on-line] [cit. 2020-11-10]. Dostupné z: http://s3.amazonaws.com/rdcms-iasp/files/production/public/8_Global%20Year%202020%20Pain%20After%20Surgery%20Fact%20Sheet.pdf
- Peyton P. ROCK trial. [on-line] [cit. 2020-11-10]. Dostupné z: <https://medicine.unimelb.edu.au/research-groups/medicine-and-radiology-research/critcare/appmu/the-rocket-study>
- Verret M, Lauzier F, Zarychansky R, Perron C, Savard, Pinard AM, et al.; the Canadian Perioperative Anesthesia Clinical Trials (PACT) Group. Perioperative use of gabapentinoids for the management of postoperative acute pain: A systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology* 2020, 133(8): 265–279. doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003428>
- Schwenk ES, Viscusi ER, Buvanendran A, Hurley RW, Wasan AD, Narouze S, et al. Consensus guidelines on the use of intravenous ketamine infusions for acute pain management from the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. *Regional anesthesia and pain medicine* 2018; 43(5): 456–466. [on-line] [cit. 2020-11-10]. <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000806>
- Balzer N, McLeod S, Walsh C, Grewal K. Low-dose ketamine for acute pain control in the emergency department: A systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med*. 2020 Oct 24. doi: 10.1111/acem.14159. Epub ahead of print.

9. Kestenian C, Gantioque R, Snyder E. Low dose ketamine used for acute pain management in the emergency department. *Open Journal of Emergency Medicine* 2020; 8: 21–30. [on-line] [cit. 2020-11-10]. <https://doi.org/10.4236/ojem.2020.81003>
10. Hachimi-Idrissi S. Guidelines for the management of acute pain in emergency situations. The European Society for Emergency Medicine (EUSEM) 2020, Belgie [on-line] [cit. 2020-11-10]. https://eusem.org/images/EUSEM_EPI_GUIDELINES_MARCH_2020.pdf
11. Lipscomb J, Oliver A, Ryan L, Ryan-Hummel K. Subanesthetic ketamine for acute pain in critically-ill patients. *US Pharm.* 2020; 45(4): HS-2-HS-HS-6. [on-line] [cit. 2020-11-10]. <https://www.uspharmacist.com/article/subanesthetic-ketamine-for-acute-pain-in-critically-ill-patients>
12. Cohen SP, Bhatia A, Buvanendran A, Schwenk ES, Wasan AD, Hurley RW, et al. Consensus guidelines on the use of intravenous ketamine infusions for chronic pain from the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists. *Reg Anesth Pain Med.* 2018; 43(5): 521–546.
13. Verret M, Lauzier F, Zarychanski R, Perron C, Savard X, Pinard AM, et al. Perioperative use of gabapentinoids for the management of postoperative acute pain: A systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology* 2020; 133: 265–279. doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003428>
14. Kharash ED, Clark JD, Kheterpal S. Perioperative Gabapentinoids: Deflating the bubble. *Anesthesiology* 2020; 133(2): 251–254. doi: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003394>
15. Aubrun F, Nouette-Gaulain K, Fletcher D, Belbachir A, Beloeil H, Carles M, et al. Revision of expert panel's guidelines on postoperative pain management. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2019; 38: 405–411.
16. Hermanns H, Hollmann MW, Stevens MF, Lirk P, Brandenburger T, Piegeler T, et al. Molecular mechanisms of action of systemic lidocaine in acute and chronic pain: a narrative review. *British Journal of Anaesthesia* 2019; 123: 335–349.
17. Foo I, Macfarlane AJR, Srivastava D, Bhaskar A, Barker H, Knaggs R, et al. The use of intravenous lidocaine for postoperative pain and recovery: consensus statement on efficacy and safety. *Anaesthesia* 2020. <https://doi.org/10.1111/anae.15270>
18. Weibel S, Jelting Y, Pace NL, Helf A, Eberhart LHH, Hahnenkamp K, et al. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018; (6): CD009642. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009642.pub3>
19. Pandit JJ, McGuire N. Unlicensed intravenous lidocaine for postoperative pain: always a safer 'licence to stop' than to start. *Anaesthesia* 2020 [on-line] [cit. 2020-11-10]. <https://doi.org/10.1111/anae.15286>
20. Bernstein L. High-profile trial over who should pay for the opioid crisis begins. *Washington Post* [2019-10-16] [on-line] [cit. 2020-11-10]. Dostupné z: https://www.washingtonpost.com/health/high-profile-trial-over-who-should-pay-for-the-opioid-crisis-begins-wednesday/2019/10/15/ce536cb2-ee12-11e9-89eb-ec56cd414732_story.html
21. Emanuel G, Romo V. Pharmaceutical executive John Kapoor sentenced to 66 months in prison in opioid trial. *NPR* [2020-01-23] [on-line] [cit. 2020-11-10]. Dostupné z: <https://www.npr.org/2020/01/23/798973304/pharmaceutical-executive-john-kapoor-sentenced-to-66-months-in-prison-in-opioid-trial-1605273374178>
22. Center for drug evaluation and research. Approval package for: application number 209128Orig1s000 [on-line] [cit. 2020-11-10]. Dostupné z: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/209128Orig1s000Approv.pdf
23. Olinvyk. Wikipedia [on-line] [cit. 2020-11-10]; Dostupné z: <https://www.drugs.com/history/olinvyk.html>
24. FDA Advisory Committee meeting oliceridine briefing document. [2018-10-11] [on-line] [cit. 2020-11-10]. Dostupné z: <https://www.fda.gov/media/121230/download>
25. Cohen SP, Baber ZB, Buvanendran A, McLean BC, Chen Y, Hooten WM et al. Pain management best practices from multispecialty organizations during the COVID-19 pandemic and public health crises. *Pain Med.* 2020 Nov 7; 21(7): 1331–1346. doi: 10.1093/pm/pnaa127.
26. Mitchell J, Jones W, Winkley E, Kinsella SM. Guideline on anaesthesia and sedation in breastfeeding women 2020: Guideline from the Association of Anaesthetists. *Anaesthesia* 2020; 75(11): 1482–1493. doi: 10.1111/anae.15179. Epub 2020 Aug 1. PMID: 32737881.
27. Price HR, Collier AC. Analgesics in pregnancy: An update on use, safety and pharmacokinetic changes in drug disposition. *Curr Pharm Des.* 2017; 23(40): 6098–6114. doi: 10.2174/1381612823666170825123754.
28. European Medicines Agency. Assessment report, Referral under Article 31 of Directive 2001/83/EC metamizole-containing medicinal products. [on-line] [cit. 2020-11-10]. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/metamizole-article-31-referral-chmp-assessment-report_en.pdf
29. Aroke EN, McMullan SP, Woodfin KO, Richey R, Doss J, Wilbanks BA. A practical approach to acute postoperative pain management in chronic pain patients. *Journal of PeriAnesthesia Nursing*, 2020, In Press. [on-line] [cit. 2020-11-10]. <https://doi.org/10.1016/j.jopan.2020.03.002>
30. Ekvialgetické dávky opioidů. 2015. [on-line] [cit. 2020-11-10]. Dostupné z: https://www.wikiskripta.eu/w/Ekvialgetick%C3%A9_d%C3%A1vky_opioid%C5%AF
31. Borel BA. medical madoff: Anesthesiologist Faked Data in 21 Studies. *Scientific American* 2007. [on-line] [cit. 2020-11-10]. Dostupné z: <https://www.scientificamerican.com/article/a-medical-madoff-anesthetologist-faked-data/>
32. Carlisle JB. False individual patient data and zombie randomised controlled trials submitted to Anaesthesia. *Anaesthesia* 2020; [on-line] [cit. 2020-11-10]. <https://doi.org/10.1111/anae.15263>