

Rok 2023 v přehledu – Léčba bolesti

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 akutní bolesti publikována za poslední rok. Věnuje se novinkám v systémové analgezií, postupech léčby bolesti a vybraným mezinárodními doporučením.

Klíčová slova: analgezie, akutní bolest, mezinárodní doporučení, opioidy, ketamin, kortikosteroidy, kanabis, nová farmaka.

Year 2023 in review – Pain management

This article presents a selected review of articles and topics published in the field of acute pain management in the last year. It focuses on new developments in systemic analgesia, pain management procedures, and selected international guidelines.

Key words: analgesia, acute pain, international guidelines, opioids, ketamine, corticosteroids, cannabis, new analgesics.

Úvod

Počet článků věnovaných léčbě akutní bolesti za poslední zhruba rok je tradičně vysoký. Následující výběr je stejně jako loni limitovaný zájmem autora především o systémovou analgezií a je doplněn několika kuriozitami, jejichž význam prověřit teprve budoucnost. Podrobnější údaje jsou uvedeny jen u některých prací vzhledem k jejich počtu a omezenému rozsahu článku. Zájemce o konkrétní detailní výsledky odkazují na citace u jednotlivých bodů.

Doporučení odborných společností

V USA vydaly Centers for disease control and prevention (CDC) v r. 2022 doporučení pro používání opioidů v léčbě akutní (byť ne přímo pooperační) i chronické bolesti, které je inovací jejich doporučení z r. 2016 [1]. Tento dokument je pak široce diskutován a komentován několika odbornými společnostmi. V úvodu rozsáhlé publikace je vyzdvížen negativní vliv bolesti na kvalitu života a zmíněna rasová nerovnoměrnost dostupnosti analgetické léčby v USA. Je jasně uvedeno, že opioidy stále tvoří jeden ze základních pilířů terapie bolesti, nicméně přinášejí známá rizika, zejména návykovost. Další text je pak rozdělen na jednotlivá doporučení. Prvé se týká především akutní bolesti, tj. zhodnocení, zda daná osoba skutečně potřebuje opioidy. Je zdůrazněn význam neopioidní multimodální terapie v léčbě akutní bolesti. Opioidy by měly být vyhrazeny jen pro velmi silnou bolest, kde se ostatní metody nedají použít. Je zajímavé, že se opět doporučuje dodržovat minimální intervaly a aplikovat opioidy jen na žádost, nikoli v pravidelných intervalech. Jsou zařazeny i nefarmakologické metody, jako akupunktura a fyzikální prostředky. V této souvislosti je citován přehled z r. 2020 uvádějící, že

v mnohých případech jsou neopioidní analgetika účinnější, než opioidy, například při renální kolice, bolestí muskuloskeletálního systému, akutním lumbagu, migréně aj. [2]. Druhé doporučení se týká subakutní a chronické bolesti, která není tématem článku. Třetí doporučení se týká preference léčby pomocí opioidů s krátkodobým účinkem a čtvrté doporučuje strategii začínat co nejnižšími, ještě účinnými dávkami. Zbýlá doporučení se pak týkají vedení léčby, předepisování opioidů, deescalace terapie a na závěr používání opioidů u speciálních skupin pacientů (těhotenství, osoby nad 65 let, osoby závislé apod.).

Australská a novozélandská anesteziologická společnost (ANZCA) vydává každých 5 let doporučení pro léčbu akutní bolesti (naposledy v r. 2020) [3]. Tento rok vydala inovaci, která se týká rovněž převážně opioidů u akutní bolesti [4]. Celá strategie léčby je rozdělena na část před přijetím do nemocnice (poučení pacienta a příbuzných o předpokládané intenzitě bolesti a možnostech léčby včetně nežádoucích účinků a rizik), část po příjmu do nemocnice a část po propuštění. V doporučení je mj. zdůrazněno, že měření pouze intenzity bolesti není dostatečné pro cílenou individualizovanou terapii a je třeba sledovat i vliv bolesti na kvalitu života, předvídat a s předstihem léčit její zvýšenou intenzitu (např. při rehabilitaci). Z méně běžných postupů je uvedena možnost podávat přechodně dlouhodobě účinné opioidy i u pacientů s akutní bolestí, pokud je silná a trvalá (např. rozsáhlé popáleniny).

Skupina PROSPECT za sledované období vytvořila nová nebo inovovala svá starší doporučení pro léčbu bolesti po sternotomii, kraniotomii, operaci hemoroidů a po videoasistované nitrohruční operaci. Detaily lze nalézt v citovaných článcích [5–10]. V r. 2023 inovovali na základě jediné práce své doporučení týkající se pooperační analgezie po cí-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Jiří Málek, CSc., malekj@fnkv.cz

Článek přijat redakcí: 11. 11. 2023

Cit. zkr: Anest intenziv Med. 2023;34(5):222-226

sařském řezu v neuroaxiální anestezii o sporné perioperační podání dexamethasonu (viz dále).

Jako kuriozitu pro všechny milovníky psů a koček bych upozornil závěrem této části na rozsáhlý přehled doporučené terapie bolesti z r. 2022 „Pain management guidelines for dogs and cats“, který vypracovala AAHA (Americká asociace veterinárních nemocnic – American Animal Hospital Association) [11].

Léky

Na jednom z čelných míst v počtu publikací jsou opioidy, ať již v článcích varujících před nežádoucími účinky, tak popisujících postupy snažící se omezit jejich spotřebu. Článek M. Brooksové z r. 2023 upozorňuje na to, že od začátku tzv. opioidní epidemie v USA uplynulo již 25 let a situace je stále kritická [12]. Autorka odkazuje na epidemiologický výzkum následků abúzu opioidů v USA. Mezi březnem 2021 a březnem 2022 zemřelo na předávkování 108 279 osob. V Kanadě pokračuje 13 % pacientů po ambulantních operacích v chronickém užívání opioidů [13]. Rizikovým faktorem je předchozí abúzus, deprese a současné používání benzodiazepinů. Předpoklad, že uvolnění a legalizace dostupnosti léčebného konopí v mnoha státech USA povede ke snížení spotřeby opioidů, se nepotvrdil [14]. Navíc se objevují nová syntetická snadno vyrobitelná opioidní analgetika, často ještě potentnější, než fentanyl: carfentanil, protonitazen a isotonitazen [15]. Hledají se proto nové možnosti modifikace dostupných opioidů znemožňující vznik závislosti a na druhé straně stimulancia dýchání jiná než relativně krátce účinný naloxon pro prevenci fatálního útlumu dechu. Jako zajímavost lze uvést, že byla popsána možnost vakcinace proti centrálnímu působení fentanylu, který je nejčastější příčinou smrti předávkováním [16]. Po vakcinaci se v těle vytvoří proti fentanylu protilátky, které se na něj v krvi naváží, a tím mu znemožní proniknout hematoencefalickou bariérou. Fáze jedna by se mohla uskutečnit již v r. 2024.

Opioidy přesto zůstávají základním kamenem terapie silné bolesti. V sekundární analýze studie PROPPR (Pragmatic Randomized Optimal Platelet and Plasma Ratios) bylo zjištěno, že vyšší dávky opioidů během anestezie pacientů se závažným traumatem byly asociovány s nižší mortalitou [17]. Šlo však o sekundární analýzu, autoři vyzývají k cílené randomizované studii.

Vloni byly v tomto přehledu uveřejněny studie týkající se snížení spotřeby opioidů zahrnutím dexamethasonu do multimodální léčby [18]. Paradigma se ale začíná měnit. Singh et al. [19] sice publikovali metaanalýzu, kde shledali lepší analgezii u žen po císařském řezu v neuroaxiální anestezii po podání dexamethasonu, nicméně další práce tento závěr nepotvrdily [20, 21]. Zajímavé je to, že na základě této jediné Singhovy publikace vydala skupina PROSPECT doporučení k přidání dexamethasonu během císařského řezu v neuroaxiální anestezii [10], přestože další práce vyšly opačně. Doporučení skupiny PROSPECT bylo v další diskuzi k tomuto tématu zpochybněno, v odpovědi autorů doporučení PROSPECT se uvádí, že efekt sice nemusí být znatelný, především pokud jsou neuroaxiálně podány i dlouhodobě působící opioidy, ale alespoň nějaký pozitivní účinek nelze vyloučit [22, 23]. Názor nechť si každý udělá sám. Také metaanalýza 12 článků z prosince 2022 potvrzuje zjištění, že přidání kortikosteroidů k nesteroidním analgetikům a para-

cetamolu snižuje spotřebu opioidů po operaci buď málo, nebo vůbec ne [24]. Dexamethason byl v randomizované studii u pacientů po náhradě kolenního kloubu rovněž bez prokazatelné změny kvality analgezie [25]. Málo známou indikaci intravenózního dexamethasonu a hydrokortisonu popsala v přehledu 25 randomizovaných studií s téměř 3 150 pacienty skupina autorů Misra et al. [26]. Pokud jsou tyto látky podány profylakticky, mají sice mírný, leč prokazatelný vliv na potlačení třesu po operaci. Problémem je i v této metaanalýze obecně nízká kvalita zařazených studií.

Ketamin je univerzální látka široce používaná především jako součást multimodální terapie, ale i u deprese, k potlačení opioidy indukované hyperalgezie, potlačení vzniku tolerance na analgetické účinky opioidů apod. V letošním roce vyšla review o ketaminu k pooperační analgezii po spinální chirurgii, opět se závěrem signifikantního snížení spotřeby opioidů bez významných vedlejších účinků [27]. O tom, že ketamin připomíná rozsahem využití až panaceu, svědčí i pozoruhodná kazuistika 60leté ženy, která celoživotně trpěla koktavostí i přes opakované pokusy o její léčbu [28]. Stejně byl postižen i její otec, u kterého ale koktavost odezněla postupně v 20. roce života. Po přijetí do hospice pro chronické onemocnění plic a ledvin po cca 5 měsících pobytu dostala ketamin v minimální dávce 2,5 mg 2x denně z indikace deprese. Do 24 hodin koktání přestalo, pacientka pocítovala subjektivní zlepšení kvality života. Ztráta koktavosti trvala při této léčbě celý další měsíc až do její smrti [28].

Zajímavé údaje se týkají významu současného podávání paracetamolu a metamizolu, což je praxe, která je v některých nemocnicích běžná. Stessel et al. v úvodu své studie [29] citují práce o přibývání důkazů toho, že analgetické působení metamizolu je přinejmenším částečně zprostředkované centrálními mechanismy, včetně endokanabinoidního/endovaniloidního systému. Jejich vlastní výzkum se týkal toho, zda by metamizol mohl mít aditivní nebo dokonce synergické analgetické účinky s paracetamolem a nesteroidními protizánětlivými léky [29]. Autoři měřili, zda přidání metamizolu k dvojkombinaci paracetamol/ibuprofen sníží výskyt klidové bolesti i bolesti při pohybu u pacientů po ambulantní artroskopické operaci ramene. Operace byla v celkové anestezii, ale před ní byla ještě provedena interskalenická blokáda. Pacienti byli většinou bez bolesti do odeznění blokády, bolest pak ale popisovali jako střední až silnou. Výsledky však neprokázaly, že během multimodální domácí léčby bolesti je perorální trojkombinace metamizol, paracetamol a ibuprofen lepší než dvojkombinace paracetamol a ibuprofen.

O gabapentinoidech vyšla opakovaná doporučení o jejich vyřazení z palety léků pro akutní pooperační bolest, přesto se stále ještě některé studie objevují. Neúčinnost přidání gabapentinu ke kombinaci ibuprofenu, paracetamolu a opioidů k analgetické léčbě po císařském řezu potvrdila recentně studie Fowlera et al. [30] Cílem studie bylo zkrátit dobu do ukončení užívání opioidů po propuštění, snížit bolest, úzkost, depresi, únavu nebo zlepšit fyzické funkce u žen se silnou bolestí po porodu císařským řezem. Autoři ve shodě s mnoha předchozími pracemi uzavírají, že gabapentin by neměl být rutinně přidáván ke standardnímu ambulantnímu multimodálnímu režimu.

Léčebné konopí je s úspěchem využíváno při terapii chronické bolesti, ačkoliv podle metaanalýzy 20 randomizovaných studií s téměř 1 500 pacienty autoři uvádí, že na úspěšnosti terapie má velký význam placebo efekt [31]. Na potenciaci placebového účinku se významně podílí i medializace výsledků studií s konopnými produkty. Oproti tomu Shah et al. popisují, že v perioperačním období kanabis zvyšuje intenzitu akutní pooperační bolesti i spotřebu analgetik včetně opioidů [32]. Účinkem kanabinoidů na cyklooxygenázu se snižuje efekt také některých neopioidních analgetik, jako je celecoxib, indometacin, ketorolak a kyselina acetylsalicylová. V uvedeném doporučení odborné společnosti ASRA je popsána celá problematika negativního vlivu akutního i chronického užívání kanabinoidů na perioperační období, stručný přehled problematiky byl publikován i v tomto časopise [32, 33].

Účinky placebo jsou dostatečně známé, velmi zajímavý přehled se týká jeho opomíjeného bratra – noceba [34].

Pro osoby trpící akutní bolestí zad může být zajímavá metaanalýza sledující účinnost různých farmakologických i nefarmakologických postupů léčby [35]. Do metaanalýzy bylo zařazeno 94 randomizovaných studií s celkem 15 134 účastníky (49 % žen) srovnávajících 69 různých léků a jejich kombinací. Závěr byl ten, že neexistuje jediná jasně superiorní metoda, statisticky o něco lépe vyšla léčba tolperisonem a tizalidinem (oboje centrální relaxancia) v kombinaci s aceklofenakem a pregabalin, mírně vyšší výskyt nežádoucích účinků byl popsán u tramadolu samotného i v kombinaci.

Chronická pooperační bolest

Stále se hledají možnosti, jak snížit výskyt chronické pooperační bolesti (ChPB). Droog W et al. srovnávali výsledky 14 studií sledujících možnost snížení rizika ChPB po operacích na horní končetině lokoregionální anestezii a neshledali 3 měsíce po operaci rozdíl ve výskytu oproti celkové anestezii [36]. Podobně Byrne et al. neprokázali účinnost blokády ischiadického nervu na snížení výskytu fantomové bolesti po amputaci v bérce [37]. Clephas et al. provedli rozsáhlou metaanalýzu s cílem nalézt rizikové faktory a potenciální ochranu před vznikem ChPB po nitrohručních operacích [38]. Rizikové faktory odpovídají dřívějším výzkumům: bolest před operací, intenzivní pooperační bolest a delší trvání operace. Menší výskyt byl po videoasistovaných operacích a při použití blokády interkostálních nervů. Dembek a Bicket zhodnotili nefarmakologické i farmakologické metody léčby chronické bolesti po náhradě kolenního kloubu [39]. Kromě výčtu dostupných metod zdůrazňují včasnou diagnostiku a zahájení terapie.

Novinky v terapii

Eisenach a Rice v rozsáhlém článku analyzují diskrepanci mezi rychlostí nových objevů potenciálních cílů podílejících se na mechanismu nocicepce a bolesti získanými v základním výzkumu a reálnými výstupy pro praxi [40]. Za hlavní problém pokládají nedostatečný přenos znalostí z preklinického do klinického výzkumu a chybějící lepší model, který by více predikoval využití v humánní medicíně. Mnoho léků, které se osvědčily na hlodavcích, nebylo použitelných u člověka pro nedostatečný efekt nebo významné vedlejší účinky. Celková pravděpodobnost úspěšného zavedení nového analgetika do praxe od fáze 1

po schválení je $10,4 \% \pm 1,5 \%$, vyšší je u nociceptivní než neuropatické bolesti (13,3 % vs. 7,1 %) [41]. Mnohem větší pravděpodobnost úspěchu mají stále léky s vysokým potenciálem zneužití (27,8 %) než s nízkým (4,7 %). Dle autorů výzkumu jsou léky nejčastěji vyřazeny v období mezi fází 3 a schválením [41]. Jedním ze zcela nových směrů výzkumu jsou blokátory NaV napětově řízených sodíkových kanálů, které mj. hrají roli v přenosu nociceptivních signálů v zadních rozích míšních. Problém je v tom, že úloha sodíkových kanálů není limitována na nocicepci. V přenosu nociceptivních signálů z periferních nervů se uplatňují více některé typy z nich a výzkum se soustředil na tři: NaV1.7, NaV1.8, NaV1.9. V současnosti se jedna látka z této skupiny, VX-548 blokující NaV 1.8, dostala do fáze 2 klinických zkoušek. Ze dvou různých dávkování (60 mg nasycovací dávka a dále 30 mg po 12 hod., resp. 100 mg nasycovací dávka + 50 mg udržovací po 12 hodinách) pouze větší z nich vedla u pacientů po abdominoplastice a operaci vbočeného palce ke snížení bolesti. Vedlejší účinky byly nejčastěji bolest hlavy a zácpa a byly popsány jako malé a mírné [42]. Nežádoucí účinky jsou u této skupiny léků hlavním problémem zařazení do praxe.

Jedním z nověji se objevujících témat je kratom a případná samoléčba bolesti. Jeho spotřeba např. v USA se dramaticky zvyšuje. V malých dávkách působí stimulačně, ve velkých euforicky, analgeticky až sedativně [43]. Kratom obsahuje celou řadu alkaloidů, z nichž je nejvíce zastoupen mitragynin, ale neúčinnější je 7-hydroxymitragynin, který je v potlačení nocicepce pětikrát účinnější, než perorálně podaný morfin [43]. Kratom se prodává jako rostlinná droga, ale i jako koncentrované tekuté výtažky, v kapslích či v prášku. Dávka není standardizovaná a jako droga ovlivňuje celou řadu receptorů a drah. Detailní popis rizik pro anestezii pacientů, kteří jsou na kratomu závislí, je uveden v rozsáhlém přehledu z prosince 2022 [43], kratší výťah pak podává přehledný článek C. Whiteové [44]. V terapii bolesti se zatím o kratomu, ani o jeho jednotlivých alkaloidech pravděpodobně neuvažuje.

Léky s duálním účinkem na více drahách a receptorech jsou používány s předpokladem kombinace dvou výhodných účinků, např. tramadol – převážně vazba na mí-opioidní receptory plus inhibice zpětného vychytávání noradrenalinu v neuronech a zvyšování uvolňování serotoninu, tapentadol – agonista na mí-opioidních receptorech a blokáda zpětného vstřebávání noradrenalinu. Nově testovanou látkou s potentním analgetickým účinkem je OCP002, která má vícečetný efekt na mí- a kappa-opioidních receptorech a na kanabinoidních receptorech a nepřekračuje hematoencefalickou bariéru. Výzkum je zatím ve stádiu pokusu na myších [45].

Z lokální terapie prošel úspěšně fází experimentu na zvířeti vocakapsaicin (CA-008) působící na TRPV1 receptory [46]. Vokapsaicin je derivát trans-kapsaicinu, který je vyvíjen jako neopioidní, dlouhodobá, lokální léčba pooperační bolesti. Z humánního použití lze recentně nalézt zatím jen první výsledky u náhrad kolenního kloubu, operace vbočeného palce a tříselné kýly [47].

Falzifikované a vymyšlené články

Tradičně na závěr bývá na tomto místě upozornění na nutnost pečlivého výběru zdroje informací. Na stránkách organizace Retraction Watch lze zjistit množství a názvy článků, které byly staženy z publikace, a to nejčastěji kvůli podezření na podvodné informace či z důvodu

duplikace dat [48]. Editory a recenzenti však v budoucnu mohou čekat ještě větší výzvy. S rozvojem umělé inteligence (artificial intelligence – AI) lze vytvořit práce, které jsou zcela vymyšlené včetně dat, grafů a falešných odkazů na neexistující literaturu, leč formálně perfektně odpovídající požadavkům redakce. M. N. Krammer z Vanderbilt University Medical Center popsál, jak s pomocí ChatGPT vytvořil článek o využití bronchoskopie v diagnostice karcinomu plic a zaslal ho do 12 redakcí méně známých či predátorských časopisů [49]. V šesti byl článek ihned

přijat, ze sedmé vzešel jen požadavek na formální úpravu textu před přijetím. Podobný pokus provedli i Elali et al. se zasláním abstraktů stvořených AI [50]. Řešením je pouze další použití umělé inteligence k odhalování rukopisů jinou umělou inteligencí vytvořených. Toto varování je zde uvedeno jako memento, že je třeba pečlivě vážit všechny informace, kterých je v našem oboru obrovské množství a z nejrůznějších zdrojů. Tímto kritickým procesem prošly všechny práce zde citované.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována, ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Prohlašují, že v souvislosti s tématem práce nemám střet zájmů. **Podíl autorů:** NA. **Financování:** podpořeno projektem Karlovy Univerzity Progres Q37. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etikou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Dowell D, Ragan KR, Jones CM, Baldwin GT, Chou R. CDC Clinical practice guideline for prescribing opioids for pain - United States, 2022. *MMWR Recomm Rep.* 2022 Nov 4;71(3):1-95. doi: 10.15585/mmwr.r7103a1.
- Chou R, Wagner J, Ahmed AY, et al. Treatments for Acute Pain: A Systematic Review [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2020 Dec. (Comparative Effectiveness Review, No. 240.) [on-line]. [cited 2023-01-11]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK566506/>.
- Schug SA, Palmer GM, Scott DA, et al. Acute pain management scientific evidence 5th edition. Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine. Published 2020. Accessed December 2020 [Internet]. [cited 2023-01-11]. Available from: <https://www.anzca.edu.au/safetyadvocacy/advocacy/college-publications>.
- ANZCA. PS41(G) Position statement on acute pain management 2023. [Internet]. [cited 2023-01-11]. Available from: <https://www.anzca.edu.au/getattachment/558316c5-ea93-457c-b51f-d57556b0ffa7/PS41-Guideline-on-acute-pain-management>.
- Maeßen T, Korir N, Van de Velde M, Kennes J, Pogatzki-Zahn E, et al. Pain management after cardiac surgery via median sternotomy: A systematic review and procedure-specific postoperative pain management (PROSPECT) recommendation. *European Journal of Anaesthesiology*. 10.1097/EJA.0000000000001881, July 20, 2023. DOI: 10.1097/EJA.0000000000001881.
- Mestdagh FP, Lavand'homme PM, Pirard G, Joshi GP, Sauter AR, Van de Velde M. Pain management after elective craniotomy: A systematic review with procedure-specific postoperative pain management (PROSPECT) recommendations. *European Journal of Anaesthesiology* 40(10):p 747-757, October 2023. | DOI: 10.1097/EJA.0000000000001877.
- Bikfalvi A, Faes C, Freys SM, Joshi GP, Van de Velde M, Albrecht E. PROSPECT guideline for haemorrhoid surgery: A systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. *European Journal of Anaesthesiology and Intensive Care* 2(3):p e0023, June 2023. DOI: 10.1097/EA9.0000000000000023.
- Feray S, Lubach J, Joshi GP, Bonnet F, Van de Velde M; PROSPECT Working Group of the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy. PROSPECT guidelines for video-assisted thoracoscopic surgery: a systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. *Anaesthesia*. 2022;77(3):311-325. doi: 10.1111/anae.15609.
- Roofthoof E, Joshi GP, Rawal N, Van de Velde M. PROSPECT guideline for elective caesarean section: updated systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. *Anaesthesia*. 2021;76:665-80.
- Roofthoof E, Joshi GP, Rawal N, Van de Velde M; PROSPECT Working Group of the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy. PROSPECT guideline for elective caesarean section: an update. *Anaesthesia*. 2023;78(9):1170-1171. doi: 10.1111/anae.16034.
- Gruen ME, Lascelles BD, Collieran E, Gottlieb A, Johnson J, Lotsikas P, et al. 2022 AAHA pain management guidelines for dogs and cats. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2022 Mar 1;58(2):55-76. doi: 10.5326/JAHA-MS-7292.
- Brooks M. 25 years on, oxycontin marketing push still exacting a deadly toll. *Medscape* 4. 8. 2023. [Internet]. [cited 2023-01-11]. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/995189?form=fpf>.
- Hamilton GM, Ladha K, Wheeler K, Nguyen F, McCartney CJL, McIsaac DI. Incidence of persistent postoperative opioid use in patients undergoing ambulatory surgery: a retrospective cohort study. *Anaesthesia*. 2023;78(2):170-179. doi: 10.1111/anae.15900.
- McGinty EE, Tormohlen KN, Seewald NJ, Bicket MC, McCourt AD, Rutkow L, et al. Effects of U.S. state medical cannabis laws on treatment of chronic noncancer pain. *Ann Intern Med*. 2023;176(7):904-912. doi: 10.7326/M23-0053.
- Edinoff AN, Martinez Garza D, Vining SP, Vasterling ME, Jackson ED, Murnane KS, et al. New synthetic opioids: clinical considerations and dangers. *Pain Ther*. 2023;12(2):399-421. doi: 10.1007/s40122-023-00481-6.
- Crouse B, Miller S, Muelken P, et al. A TLR7/8 agonist increases efficacy of anti-fentanyl vaccines in rodent and porcine models. *npj Vaccines* 8, 107 (2023). [Internet]. [cited 2023-01-11]. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41541-023-00697-9>.
- Levy DT, Livingston CE, Saroukhani S, Fox EE, Wade CE, Holcomb JB, et al. Association of opioid administration during general anesthesia and survival for severely injured trauma patients: a preplanned secondary analysis of the PROPPR study. *Anesth Analg*. 2023;136(5):905-912. doi: 10.1213/ANE.0000000000006456.
- Málek J. Rok v přehledu – Perioperační analgezie. *Anest. intenziv. Med.* 2022;33(6):296-301. doi: 10.36290/aim.2022.039.
- Singh NP, Makkar JK, Yadav N, Goudra BG, Singh PM. The analgesic efficacy of intravenous dexamethasone for postcaesarean pain. *European Journal of Anaesthesiology*. 2022;39:498-510.
- Kamimura Y, Kamijo K, Banno M, Tsuji T, Aoki Y, Ito H, et al. Efficacy of intravenous dexamethasone on postoperative pain after caesarean delivery under spinal anaesthesia with an intrathecal long-acting opioid: a systematic review and meta-analysis. *J Anesth*. 2023;37(3):416-425. doi: 10.1007/s00540-023-03183-7.
- Mehdiratta JF, Dominguez JE, Li Y-U, Saab R, Habib AS, Allen TK. Dexamethasone as an analgesic adjunct for postcaesarean delivery pain: a randomized controlled trial. *Anesthesiology Research and Practice*, vol. 2021, Article ID 4750149, 9 pages, [Internet]. [cited 2023-01-11]. Available from: <https://doi.org/10.1155/2021/4750149>.
- Geoghegan J. PROSPECT guideline for elective caesarean section: an update. *Anaesthesia* 2023. Epub 19 June. [Internet]. [cited 2023-01-11]. Available from: <https://doi.org/10.1111/anae.16064>.
- Roofthoof E, Joshi GP, Rawal N, Van de Velde M. PROSPECT guideline for elective caesarean section: a reply. *Anaesthesia*. 2023. doi:10.1111/anae.16079.
- Stormholt ER, Steiness J, Derby CB, Larsen ME, Maagaard M, Mathiesen O. Glucocorticoids added to paracetamol and NSAIDs for post-operative pain: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2023;67(6):688-702. doi: 10.1111/aas.14237.
- Derby CB, Gasbjerg KS, Hägi-Pedersen D, Lunn TH, Pedersen NA, Lindholm P, et al. Prolonged effects of dexamethasone following total knee arthroplasty: A pre-planned sub-study of the DEX-2-TKA trial. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2023 Sep 14. doi: 10.1111/aas.14319.
- Misra S, Singh S, Sarkar S, Behera BK, Jena SS. The effect of prophylactic steroids on shivering in adults undergoing surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth Analg*. 2023;137(2):332-344. doi: 10.1213/ANE.0000000000006578.
- Tornøe AS, Pind AH, Laursen CCW, Andersen C, Maagaard M, Mathiesen O. Ketamine for postoperative pain treatment in spinal surgery: Systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2023;67(10):1306-1321. doi: 10.1111/aas.14307.
- Bolton D, Hailu T, Porucznik CA. Resolution of stuttering during ketamine treatment: a case report. *J Med Case Rep*. 2023 Oct 10;17(1):447. doi: 10.1186/s13256-023-04158-8.
- Stessel B, Lambrechts M, Evers S, Vanderstappen C, Callebaut I, Ory JP, et al. Additive or synergistic analgesic effect of metamizole on standard pain treatment at home after arthroscopic shoulder surgery: A randomised controlled superiority trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2023;40(3):171-178. doi: 10.1097/EJA.0000000000001792.
- Fowler C, Chu AW, Guo N, Ansari JR, Shafer SL, Flood PD. Outpatient treatment with gabapentin in women with severe acute pain after caesarean delivery is ineffective: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anesth Analg*. 2023 Jun 1;136(6):1122-1132. doi: 10.1213/ANE.0000000000006429.
- Gedin F, Blomé S, Pontén M, et al. Placebo response and media attention in randomized clinical trials assessing cannabis-based therapies for pain: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022;5(11):e2243848. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.43848

32. Shah S, Schwenk ES, Sondekoppam RV, Clarke H, Zakowski M, Rzasa -Lynn RS, et al. ASRA Pain Medicine consensus guidelines on the management of the perioperative patient on cannabis and cannabinoids. *Reg Anesth Pain Med.* 2023 Mar;48(3):97-117. doi: 10.1136/rapm-2022-104013
33. Málek J. Komentář ke článku: Léčebné konopí a jeho význam pro současnou medicínu. *Anest. intenziv. Med.* 2023;34(2):79-80.
34. Sweeney OJ, Parepalli SA, Mirtorabi N, Loo Yong Kee K, Feakins BG, Aronson JK, War-tolowska KA. Placebo's invisible brother: a restricted scoping review of the biomedical literature on the nocebo effect. *Pain.* 2022 Nov 1;163(11):2103-2111. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002629.
35. Wewege MA, Bagg MK, Jones MD, Ferraro MC, Cashin AG, Rizzo RR, et al. Comparative effectiveness and safety of analgesic medicines for adults with acute non-specific low back pain: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2023;380. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-072962>.
36. Droog W, Walbeehm ET, Konijn JB, Lucas BMJ, Coert JH, Stolker RJ, et al. A systematic review on long-term postsurgical pain outcomes; what is the effect of upper extremity regional anesthesia? *Anesth Analg.* 2023;137(2):365-374. doi: 10.1213/ANE.0000000000006529.
37. Byrne K, Xu W, Termaat J, Khashram M. Pre-operative sciatic nerve block vs postoperative surgeon-placed perineural stump catheter for prevention of phantom limb pain after below-knee amputation. *Anaesthesia.* 2023 Sep;78(9):1167-1169. doi: 10.1111/anae.16040.
38. Clephas PRD, Hoeks SE, Singh PM, Guay CS, Trivella M, Klimek M, et al. Prognostic factors for chronic post-surgical pain after lung and pleural surgery: a systematic review with meta-analysis, meta-regression and trial sequential analysis. *Anaesthesia.* 2023;78(8):1005-1019. doi: 10.1111/anae.16009.
39. Dembek DJ, Bicket MC. Advances in the management of persistent pain after total knee arthroplasty. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2023 Oct 1;36(5):560-564. doi: 10.1097/ACO.0000000000001285.
40. Eisenach JC, Rice ASC. Improving preclinical development of novel interventions to treat pain: insanity is doing the same thing over and over and expecting different results. *Anesth Analg.* 2022 Dec 1;135(6):1128-1136. doi: 10.1213/ANE.0000000000006249.
41. Maher DP, Wong CH, Siah KW, Lo AW. Estimates of probabilities of successful development of pain medications: an analysis of pharmaceutical clinical development programs from 2000 to 2020. *Anesthesiology.* 2022 Aug 1;137(2):243-251. doi: 10.1097/ALN.0000000000004265.
42. Jones J, Correll DJ, Lechner SM, Jazic I, Miao X, Shaw D, et al. Selective Inhibition of Nav1.8 with VX-548 for Acute Pain. *N Engl J Med.* 2023;389:393-405. DOI: 10.1056/NEJMoa2209870.
43. Garmon EH, Olson K. Narrative Review of Kratom, an Emerging Psychoactive Substance With Perianesthetic Implications. *Anesth Analg.* 2022 Dec 1;135(6):1180-1188. doi: 10.1213/ANE.0000000000006177.
44. White C. Is kratom use a viable option for pain relief? 15. 5. 2022. [Internet]. [cited 2023-01-11]. Available from: <https://www.spinemusclesnerves.com/post/is-kratom-use-a-viable-option-for-pain-relief>.
45. Xu B, Zhang Q, Chen D, Zhang M, Zhang R, Zhao W, et al. OCP002, a mixed agonist of opioid and cannabinoid receptors, produces potent antinociception with minimized side effects. *Anesth Analg.* 2023 Feb 1;136(2):373-386. doi: 10.1213/ANE.0000000000006266.
46. Knotts T, Mease K, Sangameswaran L, Felix M, Kramer S, Donovan J. Pharmacokinetics and local tissue response to local instillation of vocacapsaicin, a novel capsaicin prodrug, in rat and rabbit osteotomy models. *J Orthop Res.* 2022;40(10):2281-2293. doi: 10.1002/jor.25271.
47. Higgins O, Rule S, Cleary J. Analgesics of the Future: The Potential of Vocacapsaicin Injections for Knee Pain. *Pract Pain Manag.* 2021;21(2). [Internet]. [cited 2023-01-11]. Available from: <https://www.practicalpainmanagement.com/treatments/pharmacological/non-opioids/analgesics-future-potential-vocacapsaicin-injections-knee-pai>.
48. Retraction Watch. Tracking retractions as a window into the scientific process. [Internet]. [cited 2023-01-11]. Available from: <https://retractionwatch.com/>.
49. Kammer MN. A case study in artificial intelligence-generated manuscripts. *Chest.* 2023;164(2):478-480. doi: 10.1016/j.chest.2023.05.003.
50. Elali FR, Rachid LN. AI-generated research paper fabrication and plagiarism in the scientific community. *Patterns (N Y).* 2023;4(3):100706. [Internet]. [cited 2023-01-11]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.patter.2023.100706>.