

Současné trendy v terapii bolesti u popálených pacientů. Opioidní, neopioidní a nefarmakologické ovlivnění bolesti

Júlia Bartková^{1, 2, 3}, Dušana Selecká⁴, Anna Příbojová², Dominika Miklišová⁵,
Bohumil Bakalář⁶, Břetislav Lipový³

¹Klinika popálenin a plastické chirurgie, Fakultní nemocnice, Brno

²Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

³Klinika popáleninové medicíny FNKV a 3. LF UK, Praha

⁴Kožní oddělení, Šumperk Hospital, Šumperk

⁵Klinika traumatologie, lékařská fakulta, Masarykova Univerzita, Brno, Urazová nemocnice

⁶Kliniky anesteziologie a resuscitace Fakultní nemocnice Královské Vinohrady a 3. LF UK, Praha

Jedním z klíčových úkolů v terapii popálených pacientů je efektivní zvládnání bolesti. Bolest spojenou s tepelným poškozením charakterizuje její komplexní charakter, tj. akutní, neuropatické, zánětlivé a nociceptivní vlastnosti. Jelikož bolest jako taková je spojena s celou řadou dalších negativních vjemů (zejména se strachem a úzkostí), vede nedostatečná kontrola bolestivých podnětů k poklesu „compliance“ pacientů a může zavinit delší hojení s jasným dopadem na kvalitu života nemocného.

Lékem volby u rozsáhle popálených jsou opioidy. Jejich podávání ale musí brát v úvahu několik klíčových faktorů, mezi které patří stav vědomí nemocného, individuální vnímání bolesti, přidružené choroby a komplikace a chirurgický léčebný plán nebo délka hospitalizace. Ta může přesáhnout 5 a více měsíců. Během této doby se po opakovaném nebo kontinuálním podávání opioidů jejich účinnost výrazně snižuje. Jejich podávání je také zatíženo řadou nežádoucích účinků. Proto se doporučuje jejich kombinace s dalšími skupinami léků, jako jsou ketamin, nesteroidní antiflogistika (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID), paracetamol, pregabalín, anxiolytika a nefarmakologické postupy typu psychologické podpory, hypnózy, meditace, aromaterapie, virtuální reality a vhodné rehabilitace. Důležitá je také psychosociální podpora rodiny nemocného.

Klíčová slova: bolest, popáleniny, opioidy, analgetika.

Current trends in pain therapy in burn patients

Opioid, non-opioid and non-pharmacological effects on pain

One of the primary difficulties in treating burn patients lies in efficacious pain management. Pain arising from thermal injury is amalgamated with a multifaceted composition, encompassing acute, neuropathic, inflammatory, and nociceptive traits. Inadequate management of painful stimuli leads to reduced patients' "compliance" and can prolong recovery times with a detrimental impact on the patient's quality of life, given pain's known association with negative perceptions such as fear and anxiety. Opioids are the preferred drug for treating extensive burns. However, administration must consider several crucial factors such as the patient's consciousness state, pain perception, associated diseases and complications, and the surgical treatment plan or hospital stay length, which may exceed five months or longer. The efficiency

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm. 2024;38(3):107-111

<https://doi.org/10.36290/far.2024.017>

Článek přijat redakcí: 12. 2. 2024

Článek přijat k tisku: 28. 5. 2024

MUDr. Júlia Bartková, MBA, MPH

jul.bartkova@gmail.com

of opioids significantly declines after repeated or constant administration during this period. In addition, administering opioids results in several adverse effects. Therefore, it is advisable to integrate them with additional drug regimens like ketamine, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), paracetamol, pregabalin, anxiolytics, as well as non-pharmacological methods such as psychological support, hypnosis, meditation, aromatherapy, virtual reality, and appropriate rehabilitation. Psychosocial family support plays a crucial role as well.

Key words: pain, burns, opioids, analgesics.

Úvod

Popáleniny, obzvláště ty rozsáhlé, bývají iniciálně příčinou popáleninového šoku, což vyvolá rozsáhlé adaptivní a maladaptivní změny metabolismu a imunitních funkcí pacienta. Prolongovaný charakter akutní fáze onemocnění a množství sekundárních inzultů, kterým je pacient vystaven, jsou zdroji dalších a dalších podnětů udržujících v běhu extrémní katabolismus a vyhrcoenou zánětlivou aktivitu. Jedním z klíčových faktorů podílejících se na zhoršování dané situace je bolest. Je to ale současně i jedna z věcí, kterou dokážeme vhodnou terapií příznivě ovlivnit.

Různé interakce na anatomické, fyziologické a psychologické úrovni představují výzvu, která dává bolesti u popálených mnohdy nepředvídatelný charakter. Komplexní charakter nepříznivého somatického vjemu je způsoben kombinací několika typů bolesti, poškozením nervových zakončení v kůži, atrofickou odpovědí somatosenzorické korové oblasti na ztrátu signálů z kožních receptorů, probíhajícími desynapsami v centrálním, autonomním a periferním nervovém systému při zánětu mediované polyneuropatii a složitým léčebným procesem vedoucím finálně ke tvorbě a maturaci jizev. Primární úlohu sehrává nocicepce, která je propojená s neuropatickými, somatogenními a psychogenními dráhami (1). Hyperalgie a allodynie, které jsou způsobeny zvýšenou citlivostí zbylých receptorů v postižených plochách a intaktních tkáních, hrají rovněž klíčovou úlohu (2).

Jsou popsány různé typy popáleninové bolesti, které se liší svým přístupem – klidová, procedurální a průlomová. Klidová bolest (background pain) je takřka všudypřítomná. Bolest spojenou se zákroky nebo jinými lékařskými výkony označujeme jako procedurální (procedural pain). Průlomovou bolest (breakthrough pain) můžeme charakterizovat jako krátkodobou exacerbaci klidové bolesti,

která je spojena například s pohyby pacienta nebo s přítomností kontraktur (3).

Bolestivé procedury spojené se zasahováním do postižené oblasti a jejich časté opakování v rámci chirurgické léčby – výměna primárního a sekundárního krytí, chirurgická terapie (nekrektomie, transplantace) a rehabilitace přispívají k subakutnímu a chronickému charakteru bolesti.

Nedostatečná léčba bolesti může vést ke zpomalení hojení, výskytu akutní stresové poruchy (Acute Stress Disorder, ASD), posttraumatické stresové poruchy (Post-traumatic Stress Disorder, PTSD), depresi, prodloužené hospitalizaci a k rozvoji závislosti na opioidních analgetikách (4, 5). Terapie opiáty v kombinaci s dalšími formami non-opioidní analgezie je vhodná a výhodná. To bylo potvrzeno studií, kde podání paracetamolu nebo ibuprofenu společně s opioidní terapií v prvních 24 hodinách od přijetí významně snížilo pravděpodobnost vzniku závislosti na opioidních látkách (6). Důležitost vhodné terapie je podtržena tím, že pacienti, kteří nemají efektivně kontrolovanou bolest během prvních léčebných zákroků, pocítují vyšší nepohodlí a bolest při následujících ošetřeních (7). Tento prodloužený bolestivý stav souvisí s úzkostí, která může negativně ovlivnit léčbu a snížit spolupráci pacienta (8).

Farmakologické intervence (Opioidy, non-opioidy, anxiolytika a antikonvulziva)

Opioidní léky

Sufentanil vykazuje rychlý nástup účinku díky svým lipofilním vlastnostem, které usnadňují přechod hematoencefalickou bariérou (9). Používá se zejména k managementu procedurální bolesti jako analgetická složka při indukci a udržování doplňované celkové anestezie. V porovnání s fentanylem v ekvipotentních

dávkách méně tlumí dechové centrum (10), což jej činí výhodným i pro použití u spontánně ventilujících pacientů, například při zvládání klidové bolesti na monitorovaném lůžku jednotky intenzivní péče. Dávkování sufentanilu závisí na věku, tělesné hmotnosti, fyzické kondici, komorbiditách a možných lékových interakcích. Nejnižší dávka 0,5 µg/kg vykazuje analgetický účinek 50 minut. U starších pacientů se doporučuje používat dávky na dolní hranici doporučení (11).

Fentanyl, alfentanil a remifentanyl, další rychle účinkující opioidy lze podobně jako sufentanil použít v kontinuálním intravenózním podání po dobu trvání chirurgických zákroků a převazů. Fentanyl lze rovněž užít u průlomové bolesti intranasálně (3).

Tramadol je opioidní agonista, který zároveň inhibuje zpětné vychytávání noradrenalinu a serotoninu. Proto při náhlém vysazení mohou nastat abstinenční příznaky související nejen s opioidními receptory, ale také s noradrenalinem a serotoninem. Multimodální formu terapie podporuje studie, ve které spolu s hůdkou, kterou si pacient před převazem zvolil, bylo pozorováno významné snížení bolesti a úzkosti ve srovnání se samotným podáním tramadolu (12). Tramadol ve formě injekčního/infuzního roztoku je možné podat intravenózně, intramuskulárně nebo subkutánně. Lze jej použít také v rámci Patient Controlled Analgesia (PCA), kdy pacient sám stiskem tlačítka ovládá pumpu dávkující dané léčivo v případě potřeby (zejména u průlomové bolesti). Specifickou kontraindikací pro použití PCA u popálených pacientů je popálená plocha v oblasti ruky potřebná pro ovládání pump (13). Dávkování tramadolu je individuální podle intenzity bolesti a citlivosti pacienta. Maximální jednotlivá dávka je 100 mg, maximální denní dávka je 400 mg. U dospělých a dětí nad 14 let se podává 50–100 mg 3–4x denně (14).

Morfin je přírodní opiový alkaloid se silným analgetickým efektem. Efekt morfinu byl testován na zvířecích modelech, kde byl potvrzen nejen jeho antinociceptivní efekt, ale také signifikantní opioidem-indukovaná hyperalgezie. Morfin také nebyl dostatečně efektivní v potlačení mechanické alldynie a jen částečně snižoval nárůst citlivosti na bolest po popálení (15). Morfin lze podat intramuskulárně, subkutánně, subdurálně nebo intravenózně, a to ve formě bolusu, infuze nebo PCA. Dávkování závisí na intenzitě bolesti, věku, tělesné hmotnosti, komorbiditách a toleranci pacienta. Morfin je možné podat i perorálně ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním při dlouhodobé léčbě silné a velmi silné, především klidové bolesti. Výhoda u perorálního podání spočívá v nižším riziku předávkování v porovnání s intravenózním podáním (3).

Nalbufin je derivátem morfinu s kappa-agonistickými a mí-antagonistickými vlastnostmi. Uplatňuje se u něj stropový efekt, proto nezpůsobuje respirační depresi. Využívá se jako premedikace i při pooperačním managementu bolesti zejména pediatrických pacientů. Jeho analgetický účinek je srovnatelný s morfinem, ale na rozdíl od morfinu má nalbufin lepší bezpečnostní profil a méně nežádoucích účinků – zejména nižší výskyt pruritu, nauzey nebo zvracení (16). Nalbufin se podává intravenózně, intramuskulárně nebo subkutánně ve formě injekčního roztoku. U dospělých je nalbufin ordinován v závislosti na tělesné hmotnosti pacienta a charakteru a intenzity bolesti, typicky 0,1–0,3 mg/kg tělesné váhy (10–20 mg u pacienta s hmotností 70 kg). U dětí je doporučené dávkování 0,1–0,2 mg/kg tělesné hmotnosti. Interval mezi jednotlivými dávkami je 3 až 6 hodin u dospělých i dětí. Maximální jednotlivá dávka je 20 mg u dospělých a 0,2 mg/kg tělesné hmotnosti u dětí a dospívajících (17).

Oliceridin je selektivní agonista μ -receptoru, který byl schválen pro léčbu akutní bolesti. V době psaní tohoto článku probíhá čtvrtá fáze klinické studie, která zkoumá jeho účinnost v léčbě popálenin s nižším výskytem nežádoucích účinků než u jiných forem opioidů (18).

Piritramid (Dipidolor) je derivátem difenylpropylaminu a řadí se mezi dlouhodobě působící opioidní léčivé přípravky se schop-

ností zvýšit práh bolesti až po dobu 6 hodin po intravenózním podání (19). Analgetický efekt je dosažen aktivací opioidních μ -receptorů na úrovni míchy, thalamu a mozkové kůry. Přípravek se aplikuje výhradně parenterálně a k jeho biotransformaci na inaktivní metabolity dochází především v játrech. Nežádoucí účinky jsou srovnatelné s morfinem. Standardní dávka pro dospělé pacienty při intramuskulární nebo subkutánní aplikaci je 15–30 mg, v případě pediatrického pacienta 0,05–0,2 mg na 1 kg tělesné hmotnosti. Při nutnosti urychlit nástup účinku a bezprostředně po popáleninovém úrazu se přistoupí k intravenóznímu podání. Dospělému se pomalou aplikací (10 mg/1 min) podá jednotlivá dávka o velikosti 7,5–22,5 mg, u dětí 0,05–0,1 mg/kg tělesné hmotnosti. Opakovat jednotlivé dávky je možné každých 6–8 hodin, v případě všech aplikačních přístupů (20). U novorozenců, kojenců a dětí mladších 4 let je nutné počítat s prodlouženým eliminačním poločasem a sníženou clearancí. Snížená zahajovací dávka se doporučuje u skupiny pacientů s poruchou funkce jater, ledvin a u pacientů starších, oslabených nebo kachektických. Při zvyšování dávek nebo při současném podávání jiných léků ze skupiny opioidních analgetik je nutné sledovat respirační funkce z hlediska možného rizika jejich deprese.

Non-opioidní analgetika

Kanabinoidy

Kanabinoidy se váží na kanabinoidní receptory, které se nachází mimo jiné ve frontálně-limbické části mozku, s přímým účinkem na amygdalu a na regulaci bolesti (21). Kanabinoidům se připisují účinky anxiolytické, antiemetické, antipruritické a analgetické. V současnosti probíhá několik studií s cílem snížit užívání opioidů u dospělých po traumatickém úrazu v kombinaci s non-opioidními léčivy. V jedné ze studií byl u vzorku pacientů použit dronabinol na léčbu akutní bolesti. Dronabinol je syntetickou variantou tetrahydrokanabinolu a kromě antiemetických a apetit stimulačních účinků má i mírné analgetické účinky. Randomizovaný vzorek pacientů ve věku od 18 do 65 let užíval celkovou denní dávku 5 mg až 30 mg rozdělenou do dvou až tří dávek v průběhu dne.

V porovnání s kontrolní skupinou léčenou standardními analgetiky byl zaznamenán signifikantní pokles v užívání opioidů (22). Využití kanabinoidů ve zdravotnictví ale zůstává limitované z důvodu legálních restrikcí a jejich místo v managementu bolesti u popálených pacientů je i nadále předmětem dalšího zkoumání.

Paracetamol

Paracetamol se řadí mezi analgetika-antipyretika. Jeho mechanismem účinku je inhibice cyklooxygenázy, čímž snižuje tvorbu prostaglandinů. Vyrábí se ve formě tablet, rektálních čípků a infuzních roztoků, což umožňuje perorální, rektální a intravenózní podání léčiva. Vysoké dávky jsou hepatotoxické. Samotné podání paracetamolu je často nedostatečné, výhodnější je ho kombinovat s dalšími analgetiky. V popáleninových centrech se paracetamol využívá v rámci multimodální analgoterapie pro lepší management bolesti a snížení podaného množství opioidů.

Nesteroidní antiflogistika (NSAID)

NSAID jsou indikované při léčbě bolesti pro svoje analgetické účinky. Stejně jako paracetamol, i NSAID inhibují enzym cyklooxygenázu. Mezi zástupce se řadí léčiva jako ibuprofen nebo naproxen. Ibuprofen je možné podat perorálně i intravenózně. Nesteroidní antiflogistika mají řadu nežádoucích účinků souvisejících s inhibicí tvorby prostacyklinu, tj. zejména vznik žaludečních vředů, renální insuficience, provokace astmatu a bronchospazmu, kardiovaskulární příhody a dysfunkce krevních destiček. I přes nežádoucí účinky je ale jejich podání stále výhodné; působí synergicky s opioidy, čímž snižují jejich spotřebu o 20–30 % u pacientů s akutní bolestí (22).

Anxiolytika

Anxiolytika lze využít jako koanalgetika, tedy léky, které přímo netlumí bolest, ale svým mechanismem zvyšují účinnost analgetik a vedou k lepšímu zvládnutí bolesti. Úzkost je často průvodní emocí u bolesti a vede ke snížení prahu bolestivosti. Pacienti, kteří dostali kombinaci analgetik a anxiolytik, popsali svou bolest méně intenzivně než pacienti, kteří dostávali místo anxiolytik placebo. To umožňuje snížení potřebné dávky opioidů (23).

Dlouhodobá nebo kontinuální kombinace intravenózních anxiolytik s opioidy se však nedoporučuje. Podle výsledků na potkaních modelech s popáleninami midazolam zvyšoval toleranci k morfinu (24).

Gabapentinoidy

Jednou z indikací gabapentinoidů (gabapentin, pregabalin) je neuropatická bolest. Jejich mechanismus účinku spočívá ve vazbě na napěťově řízené kalciové kanály v centrálním nervovém systému, čímž přímo sníží centrální senzibilizaci bolesti, a nepřímo inhibují N-methyl-D-aspartát (NMDA) receptory (25). Několik studií prokázalo, že gabapentinoidy snižují vnímání bolesti a redukují spotřebu opioidů (26, 27). Vzhledem k jejich nežádoucím účinkům se však jejich použití v léčbě akutní bolesti považuje za nevýhodné.

Nefarmakologické možnosti ovlivnění bolesti

V poslední době nabývají na významu nefarmakologické možnosti terapie u pacientů s popáleninami. Několik studií potvrzuje pozitivní účinky těchto terapií, které působí na různé části mozku zodpovědné za udržení pozornosti a vnímání bolestivých podnětů. Tyto metody dokážou snížit intenzitu bolesti u pacientů s popáleninami během léčebných a rehabilitačních procedur, zároveň urychlují proces hojení ran a zlepšují celkovou spokojenost pacientů (28). Navíc nemají nežádoucí účinky jako farmakoterapie.

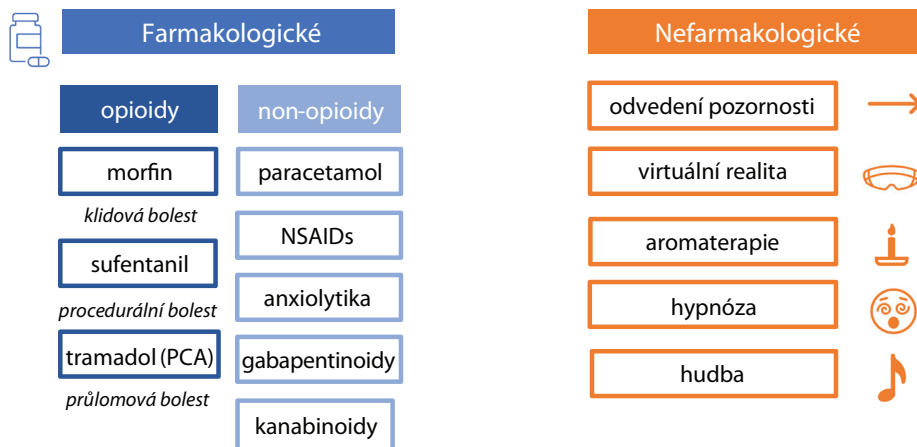
Odvedení pozornosti

Základním přístupem k nemocnému při vědomí má být důkladné vysvětlení plánované procedury, ujištění o šetrném přístupu a odvedení jeho pozornosti ideálně tím, že pacienta necháme mluvit o tématu, které je mu blízké.

Virtuální realita (VR)

Metoda VR zahrnuje počítačový simulační systém, který umožňuje uživatelům autenticky prožít virtuální svět včetně multisenzorických vnímání. Audiovizuální efekty působí jako účinná distrakce během bolestivých léčebných procedur. VR také umožňuje pacientům pracovat na dovednostech potřebných pro každodenní život, což přispívá k jeho roz-

Schéma 1. Přehled metod ovlivnění bolesti uvedených v článku u popálených pacientů



šířenému využití v rámci multidisciplinární medicínské praxe. Studie prokázaly sníženou bolestivost při použití VR při ošetření ran a rehabilitaci, a zároveň se ukázalo, že VR snižuje úzkost a pozitivně ovlivňuje celkovou psychickou pohodu pacienta (28). Má také výrazný efekt při potlačení fantomových bolestí (29). Limitací této metody jsou kognitivní schopnosti pacienta, zejména u pediatrických nebo starších pacientů, které nemusí být plně dostačující. Má-li pacient projevy silné kinetózy při použití brýlí VR, prožitek bolesti se naopak zhoršuje (30).

Hypnóza

Hypnóza, metoda fungující na principu aktivace předního cingulárního kortexu, patří mezi nejstarší adjuvantní možnosti kontroly bolesti. Ovlivnění tohoto procesu může vést ke změně vnímání bolestivých podnětů. Použití hypnózy v kombinaci s konvenční farmakologickou léčbou prokazatelně vede k redukci úzkosti, rozvoji PTSD a insomnie u pacientů s popáleninami (31, 32).

Aromaterapie

Aromaterapie v podobě topické nebo inhalační formy prokázala, že značně snižuje bolest u dětských pacientů (33).

Hudba

Hudba odvádí pozornost od nežádoucích tělesných prožitků, zbavuje úzkosti a uklidňuje (34).

Dotazníkové šetření změřené na využití analgesedace při ambulantních převazech v různých popáleninových centrech v USA prokázalo, že jako premedikace byly používá-

ny v 81 % orální opioidy, nejčastěji oxykodon (48 %), hydromorfon (31,3 %), kodein (16,8 %) a další. Jako léčbu bolesti pak nemocní dostávali ve 32 % i.v. opioidy (fentanyl 23,7 %, morfin 23,7 %), 45 % pak i anxiolytika (z toho benzodiazepiny ve 44,3 %). 68 % pracovišť uvedlo používání procedurálních nefarmakologických možností u bdělých pacientů – hudba (46 %), filmy/TV (44 %), hry (24 %), relaxace/imagery training (31 %) a VR (10 %) (35).

Studie s cílem tvorby guidelines zaměřujících se na pediatrickou populaci doporučují nefarmakologické možnosti spolu s dávkou analgetika v závislosti na individuálních potřebách pacienta. Jako first-line kombinace se doporučuje ketamin a dexmedetomidin, dalšími možnostmi jsou ketamin-propofol, propofol-remifentanil, propofol-fentanyl, ketamin-midazolam (36).

Systematická review staršího data, která se věnovala farmakologickým i nefarmakologickým formám terapie bolesti během převazů, potvrzuje možné pozitivní účinky multimodální terapie s použitím různých forem distrakce. Závěrem nelze poukázat na jednu konkrétní formu, která by vynikala svou účinností, a to zejména kvůli limitacím primárních studií (nedostatečný počet pacientů, nízká kvalita). Z toho vyvstává potřeba kvalitnějších dat a větších studií (37).

Závěr

V léčbě bolesti u pacientů s popáleninami představuje zlatý standard použití opioidů. Dlouhodobá administrace těchto léků po dobu několika týdnů až měsíců však může vést k rozvoji tolerance, opioidy indukované hyperalgezie, nadměrnému

chronickému užívání až vzniku závislosti. Pro zajištění efektivního managementu bolesti je nezbytné minimalizovat dávky opioidů, kombinovat je s non-opioidní formou farmakoterapie a vyhnout se monoterapii.

Léčba musí být individualizovaná, zohledňující odlišnou toleranci každého pacienta a proměnlivou reakci na stejné dávky – tzv. farmakogenetický polymorfismus. To souvisí s možnou změnou farmakokinetiky léků

u popáleninových úrazů, zejména v počátečních fázích léčby, kdy dochází k neustálým změnám cirkulujícího objemu v důsledku reakce na popáleninový šok a objemovou resuscitací.

LITERATURA

- Romanowski KS, Carson J, Pape K, et al. American Burn Association Guidelines on the Management of Acute Pain in the Adult Burn Patient: A Review of the Literature, a Compilation of Expert Opinion, and Next Steps. *J Burn Care Res.* 2020;41(6):1129-1151.
- Yabanoğlu H, Yağmurdur MC, Taşkıntuna N, et al. Early period psychiatric disorders following burn trauma and the importance of surgical factors in the etiology. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2012;18:436-440.
- Emery MA, Eitan S. Drug-specific differences in the ability of opioids to manage burn pain. *Burns: journal of the International Society for Burn Injuries.* 2020;46(3):503-513.
- Kim DE, Pruskowski KA, Ainsworth CR, et al. A Review of Adjunctive Therapies for Burn Injury Pain During the Opioid Crisis. *J Burn Care Res.* 2019;40(6):983-995.
- Nelson S, Conroy C, Logan D. The biopsychosocial model of pain in the context of pediatric burn injuries. *Eur J Pain* 2019;23:421-434.
- DeJesus J, Shah NR, Franco-Mesa C, et al. Risk factors for opioid use disorder after severe burns in adults. *Am J Surg.* 2023;225(2):400-407.
- Naderi F, Aghayi A, Mohammadzadeh M. Comparing the effect of music on pain threshold, anxiety, behavioral responses to pain and the hemodynamic parameters during dressing change in burn patients. *Q Horiz Med Sci.* 2014;20(1):63-68.
- De Young AC, Hendrikz J, Kenardy JA, et al. Prospective evaluation of parent distress following pediatric burns and identification of risk factors for young child and parent post-traumatic stress disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2014;24(1):9-17.
- Scott JC, Cooke JE, Stanski DR. Electroencephalographic quantitation of opioid effect: comparative pharmacodynamics of fentanyl and sufentanil. *Anesthesiology.* 1991;74(1):34-42.
- Zhang J, Chen L, Sun Y, et al. Comparative effects of fentanyl versus sufentanil on cerebral oxygen saturation and postoperative cognitive function in elderly patients undergoing open surgery. *Aging Clin Exp Res.* 2019;31(12):1791-1800.
- Souhrn údajů o přípravku Sufentanil Torrex 5 mikrogramů/ml injekční roztok [on-line] Státní ústav pro kontrolu léčiv. [cited 2023 Aug 16]. Available from: <http://www.sukl.cz/>.
- Zhang XH, Gao XX, Wu WW, et al. Impact of orally administered tramadol combined with self-selected music on adult outpatients with burns undergoing dressing change: A randomized controlled trial. *Burns.* 2020;46(4):850-859.
- Pastino A, Lakra A. Patient-Controlled Analgesia. [Updated 2023 Jan 29]. In: StatPearls [on-line]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551610/>.
- Souhrn údajů o přípravku Talgit 50 mg tvrdé tobolky [on-line] Státní ústav pro kontrolu léčiv. [cited 2023 Aug 16]. Available from: <http://www.sukl.cz/>.
- Emery MA, Shawn Bates ML, Wellman PJ, et al. Hydrocodone is More Effective than Morphine or Oxycodone in Suppressing the Development of Burn-Induced Mechanical Allodynia. *Pain Med.* 2017;18(11):2170-2180.
- Zeng Z, Lu J, Shu C, et al. A comparison of nalbuphine with morphine for analgesic effects and safety : meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep.* 2015;5:10927.
- Souhrn údajů o přípravku Nalbuphin Orpha 10 mg/ml injekční roztok [on-line] Státní ústav pro kontrolu léčiv. [cited 2023 Aug 18]. Available from: <http://www.sukl.cz/>.
- Hill DM, DeBoer E. State and Future Science of Opioids and Potential of Biased-ligand Technology in the Management of Acute Pain After Burn Injury. *J Burn Care Res.* 2023;44(3):524-534.
- Hinrichs M, Weyland A, Bantel C. "Piriramid : Eine kritische Übersicht" [Piriramide: A critical review]. 2017;31(4):345-352. doi: 10.1007/s00482-017-0197-y.
- Souhrn údajů o přípravku Dipidolor 7,5 mg/ml injekční roztok [on-line] Státní ústav pro kontrolu léčiv. [cited 2023 Oct 4]. Available from: <http://www.sukl.cz/>.
- Lee MC, Ploner M, Wiech K, et al. Amygdala activity contributes to the dissociative effect of cannabis on pain perception. *Pain.* 2013;154(1):124-134.
- Swartwood C, Salottolo K, Madayag R, et al. Efficacy of Dronabinol for Acute Pain Management in Adults with Traumatic Injury: Study Protocol of A Randomized Controlled Trial. *Brain Sci.* 2020;10(3):161.
- Griggs C, Goverman J, Bittner EA, et al. Sedation and Pain Management in Burn Patients. *Clin Plast Surg.* 2017;44(3):535-540.
- Wardhan R, Fahy BG. Regional Anesthesia and Acute Pain Management for Adult Patients with Burns. *J Burn Care Res.* 2023;44(4):791-799.
- de Castro RJ, Leal PC, Sakata RK. Pain management in burn patients. *Braz Anesthesiol.* 2013;63(1):149-153.
- Gray P, Kirby J, Smith MT, et al. Pregabalin in severe burn injury pain: a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Pain.* 2011;152(6):1279-1288.
- Chiang LJ, Lai PC, Huang YT. Effectiveness and Adverse Events of Gabapentinoids as Analgesics for Patients with Burn Injuries: A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Journal of Clinical Medicine.* 2023;12(15):5042.
- Lan X, Tan Z, Zhou T, et al. Use of Virtual Reality in Burn Rehabilitation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2023;104(3):502-513.
- Vasantachart AY, Yeo E, Chau B. Virtual and Augmented Reality-based Treatments for Phantom Limb Pain: A Systematic Review. *Innov Clin Neurosci.* 2022;19(10-12):48-57. PMID: 36591552; PMCID: PMC9776775.
- Smith V, Warty RR, Sursas JA, et al. The Effectiveness of Virtual Reality in Managing Acute Pain and Anxiety for Medical Inpatients: Systematic Review. *J Med Internet Res.* 2020;22(11):e17980. doi: 10.2196/17980. PMID: 33136055; PMCID: PMC7669439.
- Ginandes C, Brooks P, Sando W, et al. Can medical hypnosis accelerate post-surgical wound healing? Results of a clinical trial. *Am J Clin Hypn.* 2003;45:333-351.
- Frenay MC, Faymonville ME, Devlieger S, et al. Psychological approaches during dressing changes of burned patients: a prospective randomised study comparing hypnosis against stress reducing strategy. *Burns* 2001;27:793-799.
- Barkhordari Ahmadi F, Sezavar M, Kashani I, et al. The effect of aromatherapy on pain, itching, state anxiety levels and respiratory distress in children with Burns: a systematic review. *Int J Pediatr.* 2020;8(10):11189-11196.
- Kemper KJ, Danhauer SC. Music as therapy. *South Med J.* 2005;98(3):282-288.
- Voss JK, Lozenski J, Hansen JK, et al. Sedation and Analgesia for Adult Outpatient Burn Dressing Change: A Survey of American Burn Association Centers. *J Burn Care Res.* 2020;41(2):322-327.
- Shiferaw A, Mola S, Gashaw A, Sintayehu A. Evidence-based practical guideline for procedural pain management and sedation for burn pediatrics patients undergoing wound care procedures. *Ann Med Surg (Lond).* 2022;83:104756.
- Wardhana A, Rachadian Ramadan M, Sugiarto A, et al. Analgesia for Dressing Changes in Burns: A Systematic Review. *Jurnal Plastik Rekonstruksi.* 2018;5(1):170-187.