

"Opioidní epidemie" v USA a budoucnost pooperační analgezie

J. Málek, KAR 3. LF UK a FNKV Praha

Konflikt zájmů

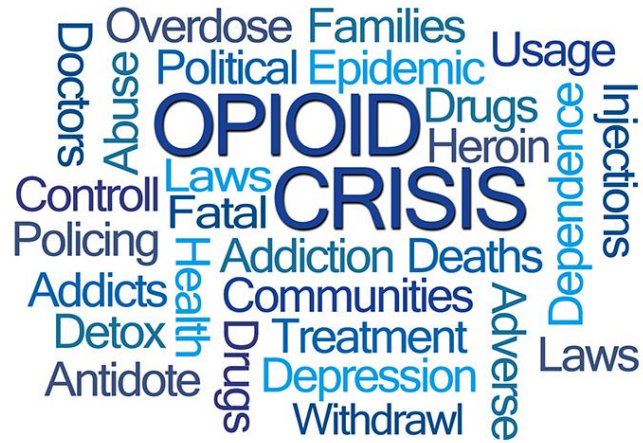
- Přednášková činnost pro Fresenius Kabi

Deaths from prescription opioids—drugs like oxycodone, hydrocodone, and methadone—have more than quadrupled since 1999

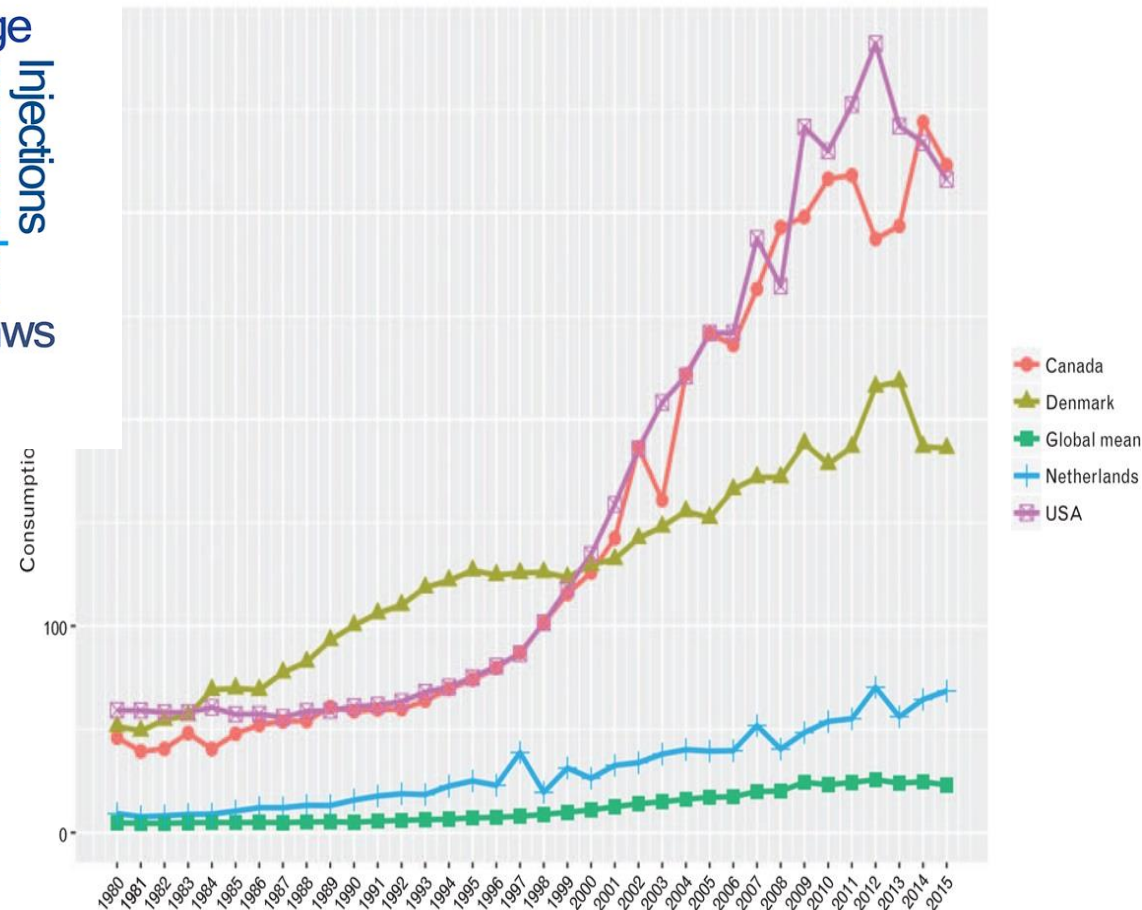
What is Going on? | The Prescription Statistics



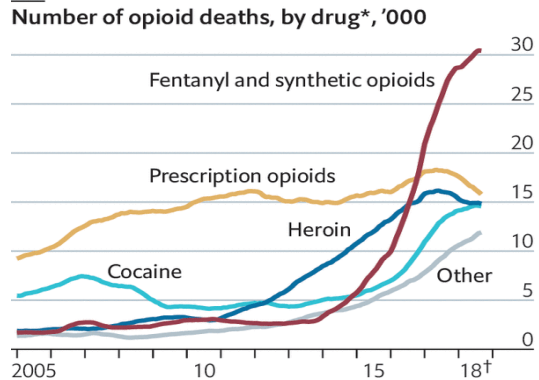
Drug overdoses are now responsible for more deaths than car accidents, and this trend shows no signs of stopping.



Total opioid consumption (mg/capita) 1980-2015

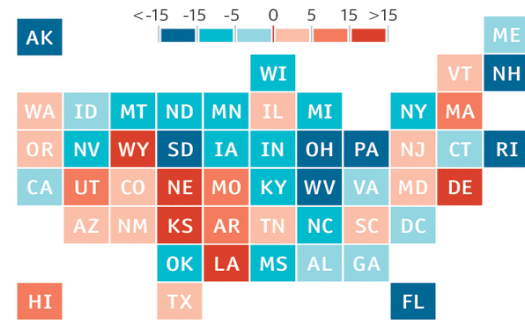


The hope of the states
United States



Source: Centres for Disease Control and Prevention

Overdose deaths, per 100,000 population
September 2018, % change on a year earlier



*Deaths involving multiple opioids counted in each category †To September

Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council

J Pain 2016

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.12.008>

Postoperative pain management — 2018 consensus statement of the Section of Regional Anaesthesia and Pain Therapy of the Polish Society of Anaesthesiology and Intensive Therapy, the Polish Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy, the Polish Association for the Study of Pain and the National Consultant in Anaesthesiology and Intensive Therapy

Hanna Misiótek, Renata Zajączkowska, Andrzej Daszkiewicz, Jarosław Woron, Jan Dobrogowski, Jerzy Wordliczek, Radosław Owczuk

Anaesthesiol Intensive Ther 2018;50(3):173-199.

Opioid-Prescribing Guidelines for Common Surgical Procedures: An Expert Panel Consensus

Journal of the American College of Surgeons 2018, Volume 227, Issue 4, Pages 411–418

British Journal of Anaesthesia 119 (4): 720–2 (2017)

doi:10.1093/bja/aex304

Guidelines for perioperative pain management: need for re-evaluation

G. P. Joshi^{1,*} and H. Kehlet², on behalf of the PROSPECT Working Group[†]

¹Department of Anesthesiology and Pain Management, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, TX, USA and ²Section for Surgical Pathophysiology, Rigshospitalet Copenhagen University, Denmark

*Corresponding author. E-mail: girish.joshi@utsouthwestern.edu

[†]Members of Collaborators group are listed in Appendix.



ELSEVIER



SFAR

Société Française d'Anesthésie et de Réanimation



Guidelines

Revision of expert panel's guidelines on postoperative pain management

Frédéric Aubrun ^{a,*}, Karine Nouette-Gaulain ^b, Dominique Fletcher ^c, Anissa Belbachir ^d,
Hélène Beloeil ^e, Michel Carles ^f, Philippe Cuvillon ^g, Christophe Dadure ^h, Gilles Lebuffe ⁱ,
Emmanuel Marret ^j, Valeria Martinez ^c, Michel Olivier ^k, Nada Sabourdin ^l, Paul Zetlaoui ^m

^a Hospices Civils de Lyon, 69317 Lyon, France

^b CHU de Bordeaux, 33000 Bordeaux, France

^c Hôpital Raymond-Poincaré, 92380 Garches, France

^d Hôpital Cochin, 75014 Paris, France

^e CHU de Rennes, 35000 Rennes, France

^f CHU de Nice, 06001 Nice, France

^g CHU de Nîmes, 30900 Nîmes, France

^h CHU de Montpellier, 34000 Montpellier, France

ⁱ CHRU de Lille, 59000 Lille, France

^j Institut hospitalier franco-britannique, 92300 Levallois-Perret, France

^k CHU de Toulouse, 31059 Toulouse, France

^l Hôpital Armand-Trousseau, 75012 Paris, France

^m CHU de Kremlin Bicêtre, 94270 Le Kremlin Bicêtre, France

REGIONAL ANESTHESIA AND ACUTE PAIN

SPECIAL ARTICLE

OPEN

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

Eric S. Schwenk, MD, Eugene R. Viscusi, MD,* Asokumar Buvanendran, MD,† Robert W. Hurley, MD, PhD,‡
Ajay D. Wasan, MD, MSc,§ Samer Narouze, MD, PhD,|| Anuj Bhatia, MD, MBBS,** Fred N. Davis, MD,††
William M. Hooten, MD,‡‡ and Steven P. Cohen, MD§§*

Léčebné konopí a kanabinoidy

- Kanabinoidy
 - především pro chronickou bolest
 - akutní bolest mohou i zhoršit
 - snad potence k potlačení OIH a vzniku tolerance po opioidech
- Výlučně periferně účinkující kanabinoidy
 - ve fázi vývoje (anandamid)
- Blokátory vaniloidních receptorů (celá řada preparátů)
 - využití i v akutní bolesti
 - NÚ - poruchy některých fyziologických funkcí (hypertermie)



[HOME](#) [ABOUT US](#) [STAFF](#) [PATIENT RESOURCES](#) [CDC GUIDELI](#)

Medical Marijuana Offers Little Benefit for Acute Pain

May 01, 2018

Metody analgezie u akutní bolesti

- Psychologické metody
- Fyzikální metody (chlazení, polohování, TENS, RHB)
- Farmakologické metody
 - Systémová analgesie
 - Neopioidní analgetika
 - Opioidy
 - NMDA antagonisté
 - Lokoregionální analgezie

Rozhodování o výběru postupu

- dostupné podmínky (zařízení, personál)
- charakteristika bolesti (intenzita, trvání, původ)
- stav pacienta (medikace, komplikující onemocnění, předchozí zkušenosti s operací)
- preference pacienta a ostatních členů týmu
- poměr rizika a užitku
- poměr ceny a užitku

Prospěch versus riziko

- většina pacientů je schopna tolerovat mírnou pooperační bolest
- vedlejší účinky mohou obtěžovat (znecitlivění, porucha motoriky, nausea)
- vedlejší účinky mohou přinášet riziko (cévka, rozpojení systému, omyl sestry)

Existuje optimální způsob?

Existuje optimální způsob?

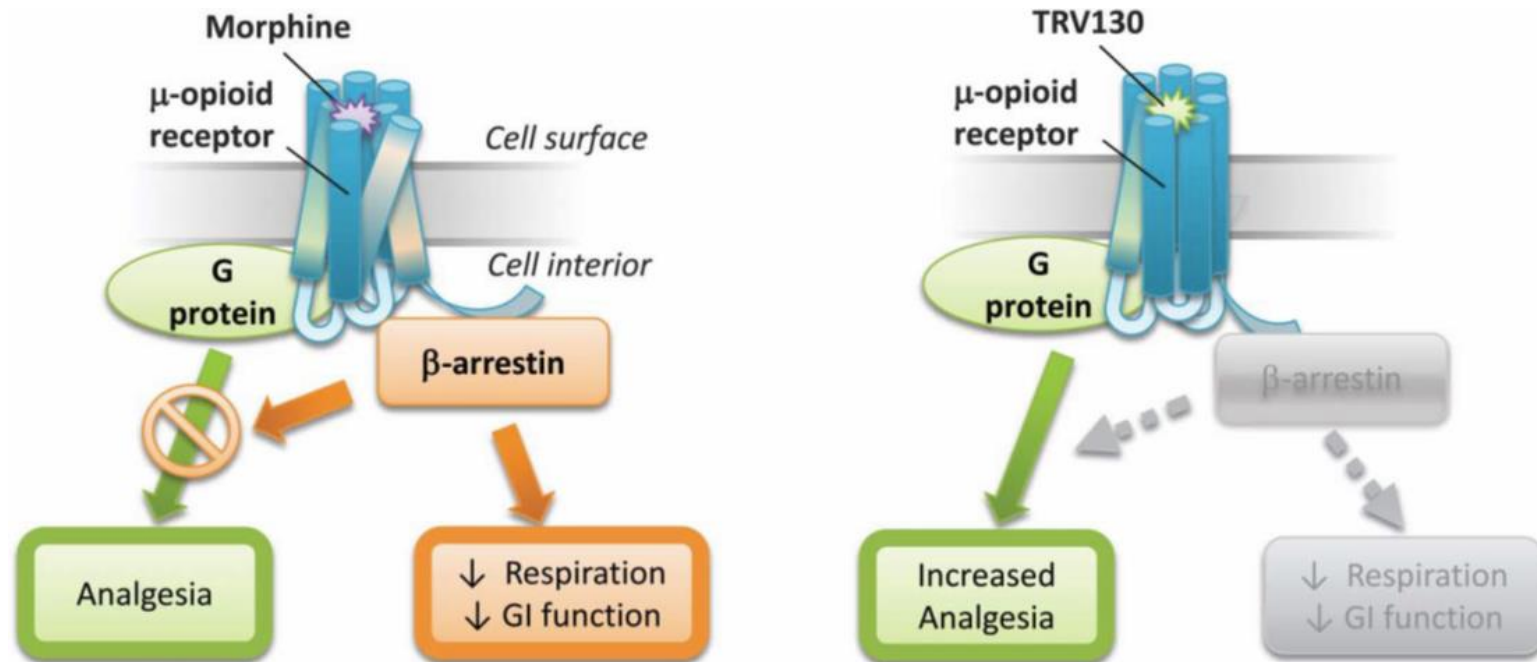
- **NE**

Systemová analgezie

Nové „lepší“ opioidy, nebo
raději žádné?

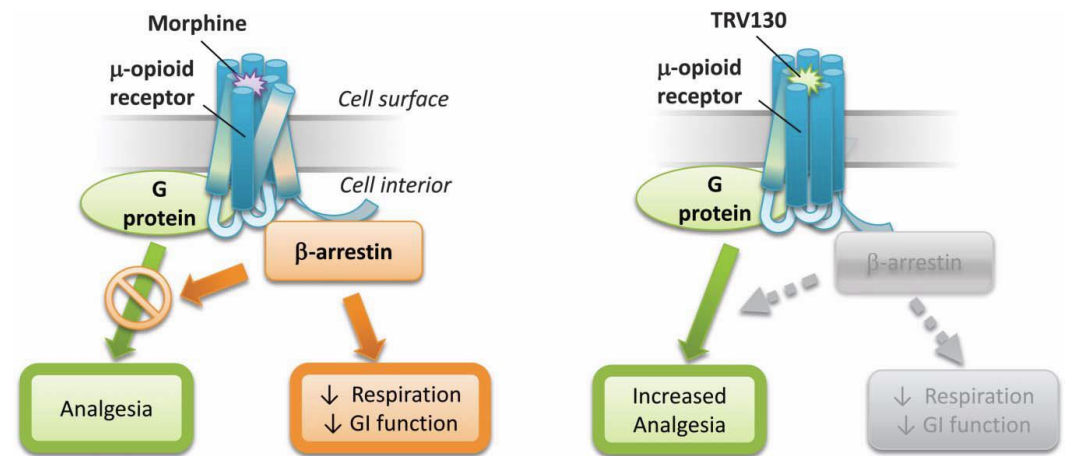
Nové opioidy?

- CR845 (Difelikefalin) i.v. i p.o., agonista periferních kappa receptorů, bez průniku do CNS a bez potenciálu pro dechovou depresi, abuzus, PONV, svědění – fáze 3. Pouze firemní publikace Hesselink JMK, 2018
- Oliceridin – selektivní agonista na GP části mí receptoru – fáze 2

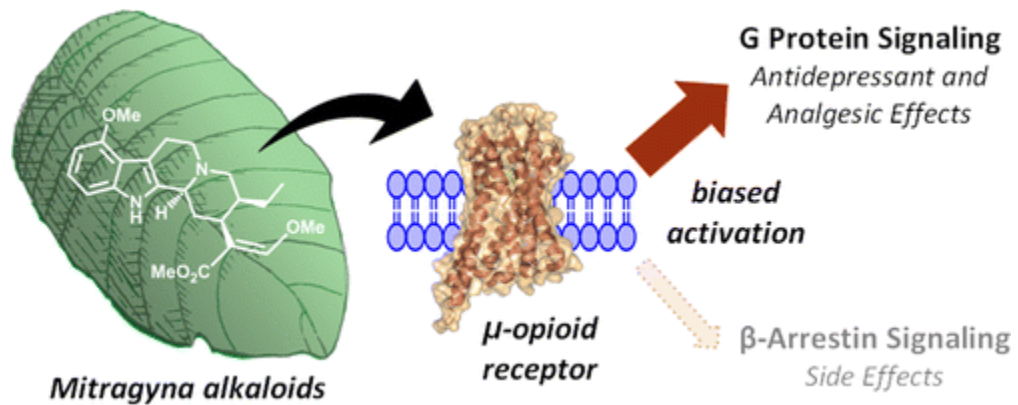


Oliceridin (T130)[®] Trevena

- Oliceridine—a novel mu-receptor G protein pathway selective modulator
- I.v. podání (p.o. ekvivalent T734 je ve fázi 1)
- Fáze 3 (halux valgus, abdominoplastika)
- Účinnější analgezie, méně NÚ, než morfin
- FDA v r. 2018 neschválila Oliceridin pro klinické použití

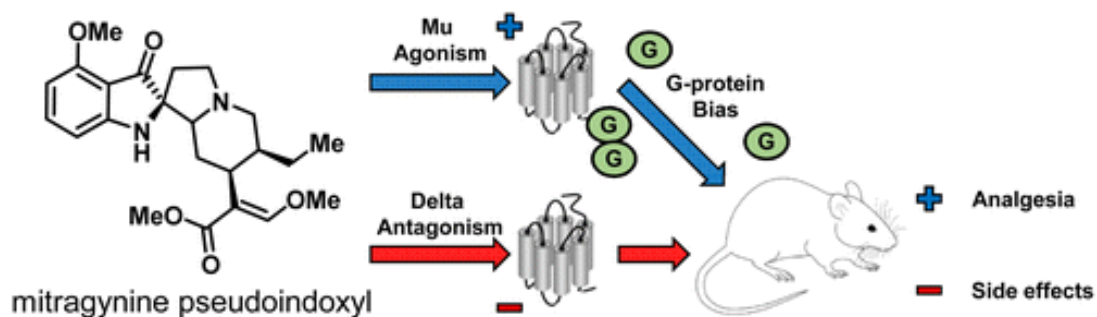


Mitragynin (kratom)

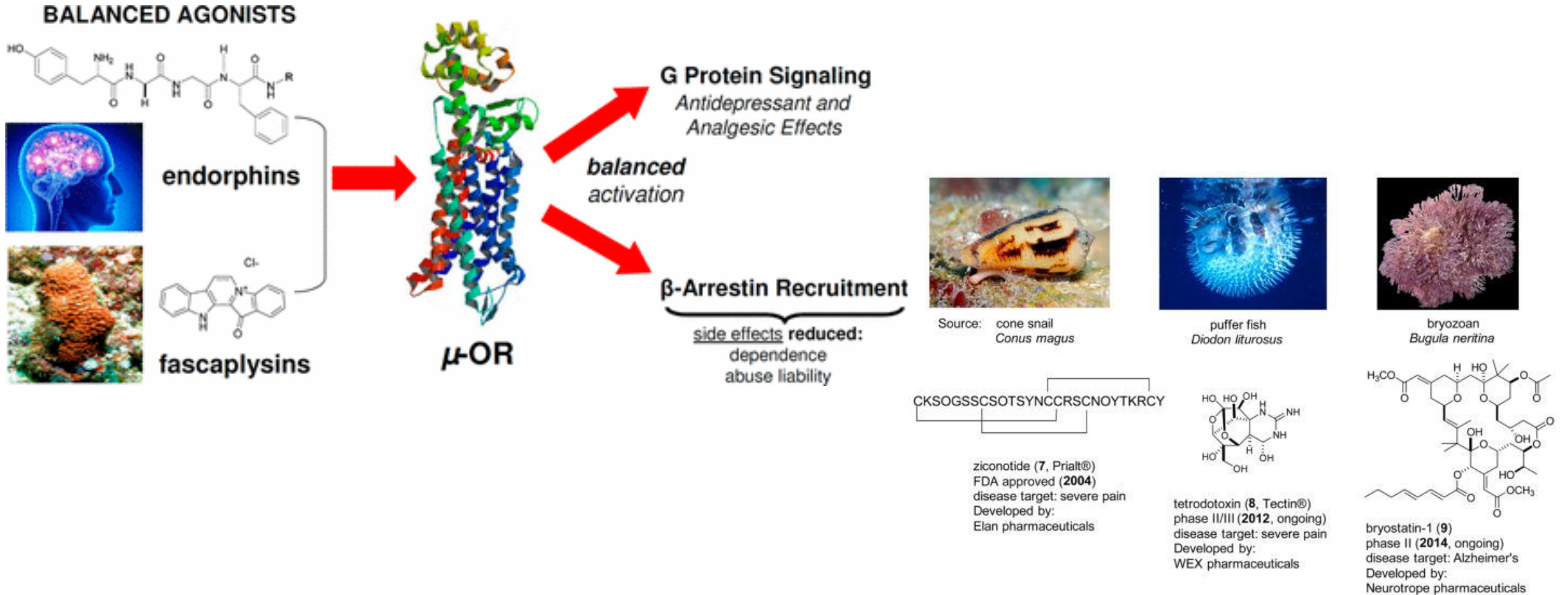


Menší riziko vzniku

- Tolerance
- Adikce
- NÚ



Opioidy z mořských hub a dalších živočichů



PZM 21

- Vznik na základě výpočtu molekuly
- Ve srovnání s morfinem kontroverzní výsledky

Opioid-free anaesthesia ≠ opioid-free analgesia

Opioid-free anaesthesia

Con

it is too early to adopt opioid-free anaesthesia today

Lirk, Philipp; Rathmell, James P.

European Journal of Anaesthesiology (EJA): April 2019 - Volume 36 - Issue 4 - p 250–254
doi: 10.1097/EJA.0000000000000965
Editorials

Editorial

Opioid-free anaesthesia – what would Inigo Montoya say?

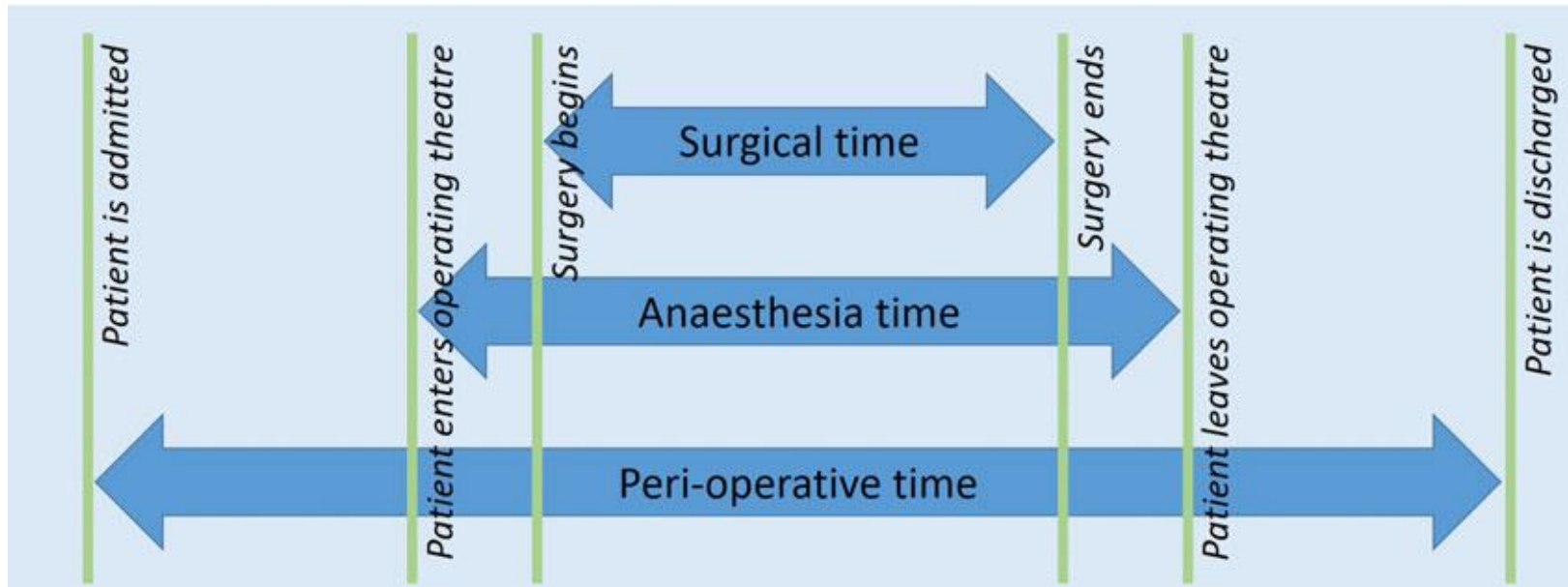
N. M. Elkassabany¹ and **E. R. Mariano^{2,3}**

1 Associate Professor, Department of Anesthesiology and Critical Care, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA

2 Professor, Department of Anesthesiology, Peri-operative and Pain Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA

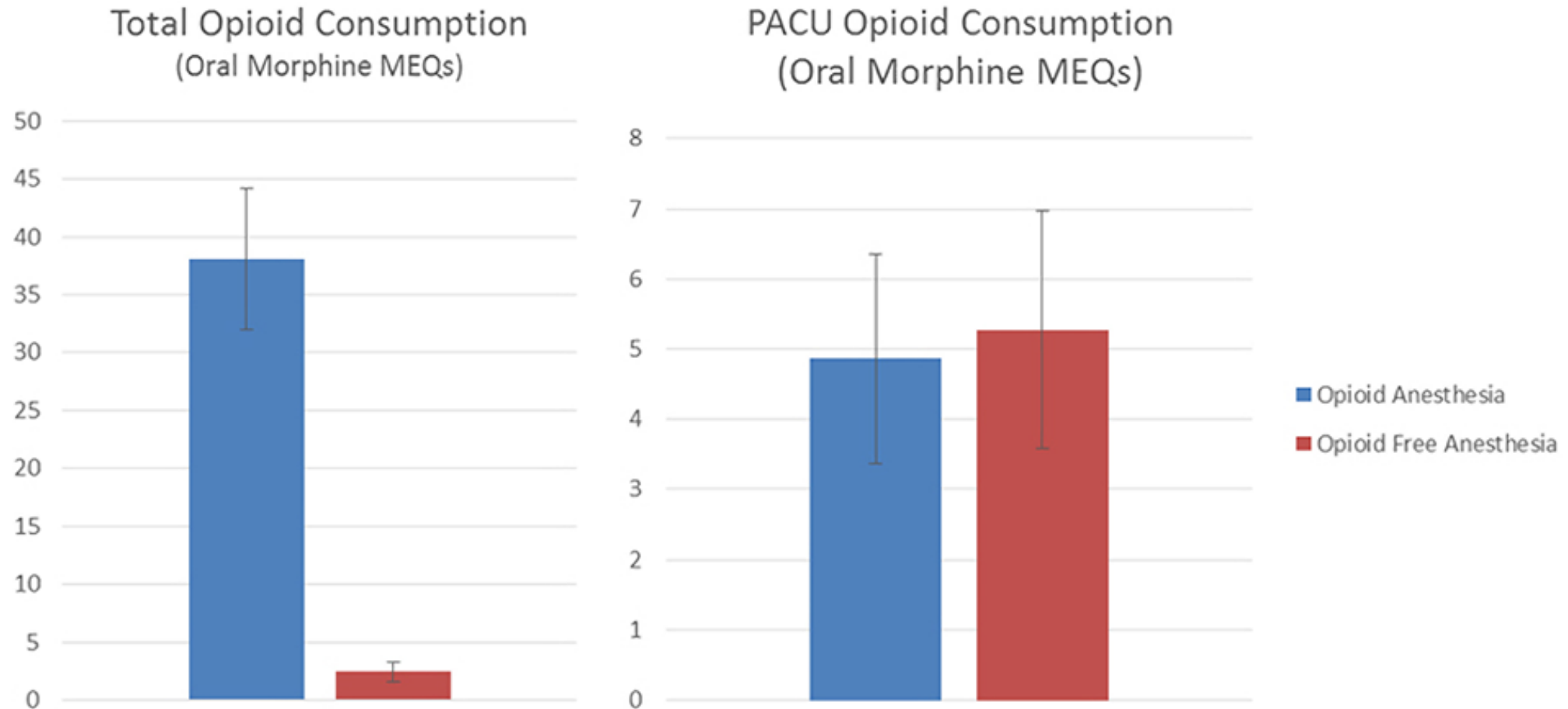
3 Chief, Anesthesiology and Peri-operative Care Service, Veterans Affairs Palo Alto Health Care System, Palo Alto, CA, USA

Defining “time” for opioid-free anaesthesia



Opioid-free anesthesia within an enhanced recovery after surgery pathway for minimally invasive lumbar spine surgery: a retrospective matched cohort study.

Ellen M. Soffin, et al., 2019



Multimodální analgezie

Applying multimodal analgesia

For all patients

(Except when
contra-indicated)

- Non-pharmacological
- Non-steroidal anti-inflammatory drugs
- Paracetamol
- Local/regional anaesthesia

For some patients

(Only when indicated)

- Gabapentinoids
- Beta-blockers
- N-methyl-D-aspartate antagonists
- Chronic pain interventions

Neopioidní analgetika

- Paracetamol – nejčastěji užívaný, u malé a střední bolesti NNT = 5 (Cochrane database, McNicol et al. 2016, Mitra et al., 2018, Liang et al., 2017)
- Metamizol (dipyron) – NNT = 2,4

NSAID

- Snížení spotřeby opioidů o 15 – 55 %, snížení PONV (NNT = 15) a nadměrné sedace (NNT = 37)
- Zvyšují riziko krvácení (NNH = 59) a koxiby u KCh operací zvyšují riziko ARF (NNH = 73)
- Recentní trend je používat jen omezeně (Elia 2005, Rawal 2016)

Table. Summary of ASA/ASRA/AAPM Recommendations for Subanesthetic Ketamine in Acute Pain

Recommendation Category	Recommendation	Level of Evidence ^a
Indications for use	<ol style="list-style-type: none"> 1. Perioperative use in surgery with moderate to severe postoperative pain. 2. Perioperative use in patients with opioid tolerance. 3. As analgesic adjunct in opioid-tolerant patients with sickle cell crisis. 4. As analgesic adjunct in patients with OSA. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Grade B, moderate certainty 2. Grade B, low certainty 3. Grade C, low certainty 4. Grade C, low certainty
Dosing range	Bolus: up to 0.35 mg/kg Infusion: up to 1 mg/kg per hour	Grade C, moderate certainty
Relative contraindications	<ol style="list-style-type: none"> 1. Poorly controlled cardiovascular disease. 2. Pregnancy, psychosis. 3. Severe hepatic disease, ie, cirrhosis (avoid), moderate hepatic disease (caution). 4. Elevated intracranial pressure, elevated intraocular pressure. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Grade C, moderate certainty 2. Grade B, moderate certainty 3. Grade C, low certainty 4. Grade C, low certainty
Personnel	Supervising clinician: a physician experienced with ketamine (anesthesiologist, critical care physician, pain physician, emergency medicine physician) who is ACLS certified and trained in administering moderate sedation. Administering clinician: registered nurse or physician assistant who has completed formal training in safe administration of moderate sedation and is ACLS certified.	Grade A, low certainty

^a Evidence was evaluated according to the US Preventive Services Task Force grading of evidence, which defines levels of evidence based on magnitude and certainty of benefit.

AAPM, American Academy of Pain Medicine; **ACLS**, advanced cardiovascular life support; **ASA**, American Society of Anesthesiologists; **ASRA**, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine; **OSA**, obstructive sleep apnea

Reprinted with permission from reference 2.

Doporučení pro užití ketaminu při léčbě akutní bolesti

- Praktická doporučení
 - Subanestetické dávky
 - Bolusy 0,35 mg/kg
 - Kontinální infuze 1mg/kg/hod.
 - i.n. ketamin
 - v ČR užití povoleno
 - Grade C pro akutní bolest

Table. Summary of ASA/ASRA/AAPM Recommendations for Subanesthetic Ketamine in Acute Pain

Recommendation Category	Recommendation	Level of Evidence ^a
Indications for use	<ol style="list-style-type: none">1. Perioperative use in surgery with moderate to severe postoperative pain.2. Perioperative use in patients with opioid tolerance.3. As analgesic adjunct in opioid-tolerant patients with sickle cell crisis.4. As analgesic adjunct in patients with OSA.	<ol style="list-style-type: none">1. Grade B, moderate certainty2. Grade B, low certainty3. Grade C, low certainty4. Grade C, low certainty
Dosing range	Bolus: up to 0.35 mg/kg Infusion: up to 1 mg/kg per hour	Grade C, moderate certainty
Relative contraindications	<ol style="list-style-type: none">1. Poorly controlled cardiovascular disease.2. Pregnancy, psychosis.3. Severe hepatic disease, ie, cirrhosis (avoid), moderate hepatic disease (caution).4. Elevated intracranial pressure, elevated intraocular pressure.	<ol style="list-style-type: none">1. Grade C, moderate certainty2. Grade B, moderate certainty3. Grade C, low certainty4. Grade C, low certainty
Personnel	Supervising clinician: a physician experienced with ketamine (anesthesiologist, critical care physician, pain physician, emergency medicine physician) who is ACLS certified and trained in administering moderate sedation. Administering clinician: registered nurse or physician assistant who has completed formal training in safe administration of moderate sedation and is ACLS certified.	Grade A, low certainty

^a Evidence was evaluated according to the US Preventive Services Task Force grading of evidence, which defines levels of evidence based on magnitude and certainty of benefit.

AAPM, American Academy of Pain Medicine; **ACLS**, advanced cardiovascular life support; **ASA**, American Society of Anesthesiologists; **ASRA**, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine; **OSA**, obstructive sleep apnea

Reprinted with permission from reference 2.

Doporučení pro užití ketaminu při léčbě akutní bolesti

- Praktická doporučení
 - Subanestetická
 - Bolusy 0,3 mg/kg
 - Kontinální infuze
 - i.n. ketamin
 - v ČR užití povoleno
 - Grade C pro akutní bolest
 - děti

JAMA Pediatr. Published online December 28, 2018.

Effect of Intranasal Ketamine vs Fentanyl on Pain Reduction for Extremity Injuries in Children: The PRIME Randomized Clinical Trial Theresa M. Frey, MD; Todd A. Florin, MD, MSCE; Michelle Caruso, PharmD, BCPS5; et al Nanhua Zhang, PhD; Yin Zhang, MS; Matthew R. Mittiga, MD

Table. Summary of ASA/ASRA/AAPM Recommendations for Subanesthetic Ketamine in Acute Pain

Category	Recommendation	Level of Evidence ^a
1.	Perioperative use in surgery with moderate to severe postoperative pain.	1. Grade B, moderate certainty
2.	Perioperative use in patients with opioid tolerance.	2. Grade B, low certainty
3.	Analgesic adjunct in opioid-tolerant patients in crisis.	3. Grade C, low certainty
4.	Adjunct in patients with OSA.	4. Grade C, low certainty
		Grade C, moderate certainty
1.	...	1. Grade C, moderate certainty
2.	...	2. Grade B, moderate certainty
3.	...	3. Grade C, low certainty
4.	...	4. Grade C, low certainty

^a Evidence was evaluated on magnitude and certainty.

AAPM, American Academy of Pain Medicine; ASA, American Society of Anesthesiologists; ASRA, American Society of Regional Anesthesia; BCPS5, Board Certified in Pediatric Sedation.

Reprinted with permission from reference 2.

Defines levels of evidence based on magnitude and certainty.

American Society of Anesthesiologists;

CME



A Systematic Review and Meta-analysis of Ketamine as an Alternative to Opioids for Acute Pain in the Emergency Department

Nicholas Karlow, MPHS, Charles H. Schlaepfer, Carolyn R. T. Stoll, MPH, MSW,
Michelle Doering, MA, Christopher R. Carpenter, MD, Graham A. Colditz, DrPH, MD,
Sergey Motov, MD, Joshua Miller, MD, and Evan S. Schwarz, MD

- 3 studie – 1x Irán + 2x USA
- Porovnání účinku 0,3-0,5mg/kg ketaminu i.v. vs. 0,1 mg/kg morfinu i.v.
 - Fraktury dlouhých kostí, abdominální nebo muskuloskeletální bolest
- Množství NU srovnatelné – ketamin psychomimetické vs. morfin kardiovaskulární
- Závěr – ketamin poskytuje srovnatelnou kontrolu bolesti jako morfin – proto může být použit pro krátkodobou kontrolu léčbu bolesti na oddělení urgentního příjmu.

Gabapentin a pregabalin

- Prevence především centrální senzitivace
- Snížení pooperační bolesti
 - gabapentin 300 - 1200 mg u většiny studií (12/16) snížil o 20 - 64% akutní bolest (Mathiesen o, 2007, Tiippana EM, 2007)
 - pregabalin 100 - 300 mg nedal přesvědčivé výsledky (Moore RA, 2009)
- Potlačení PONV po gabapentinu
- Hlavní NÚ - sedace

Gabapentin u akutní bolesti

Straube S et al. Cochrane Summaries, 2012

- Gabapentin 250 mg does provide some relief in acute postoperative pain **but it is not as good as some other medicines** commonly used in this setting, particularly ibuprofen, diclofenac, and naproxen, and probably paracetamol (acetaminophen) alone or in combination with a weak opioid. NNT = 11 (6,4 – 44).
- However, from a scientific point of view, it is interesting that a medicine originally developed to treat epilepsy has any effect at all in postoperative pain. Research questions that need addressing now include finding the optimal dose, and whether combining gabapentin with conventional pain medicines might be better for postoperative pain than these conventional pain medicines on their own.

Gabapentin for post-operative pain management – a systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses.

Fabritius ML et al., Acta Anaesth Scand July 2016

Gabapentin and pregabalin: Do the benefits outweigh the harms?

December 2017 · The journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh 47(4):310-313

DOI: 10.4997/JRCPE.2017.402

 Emma Morrison · E.A. Sandilands · D.J. Webb

- Perioperační podávání pregabalinu nelze doporučit
 - Zanedbatelný efekt
 - Nezanedbatelné riziko NÚ

Esmolol

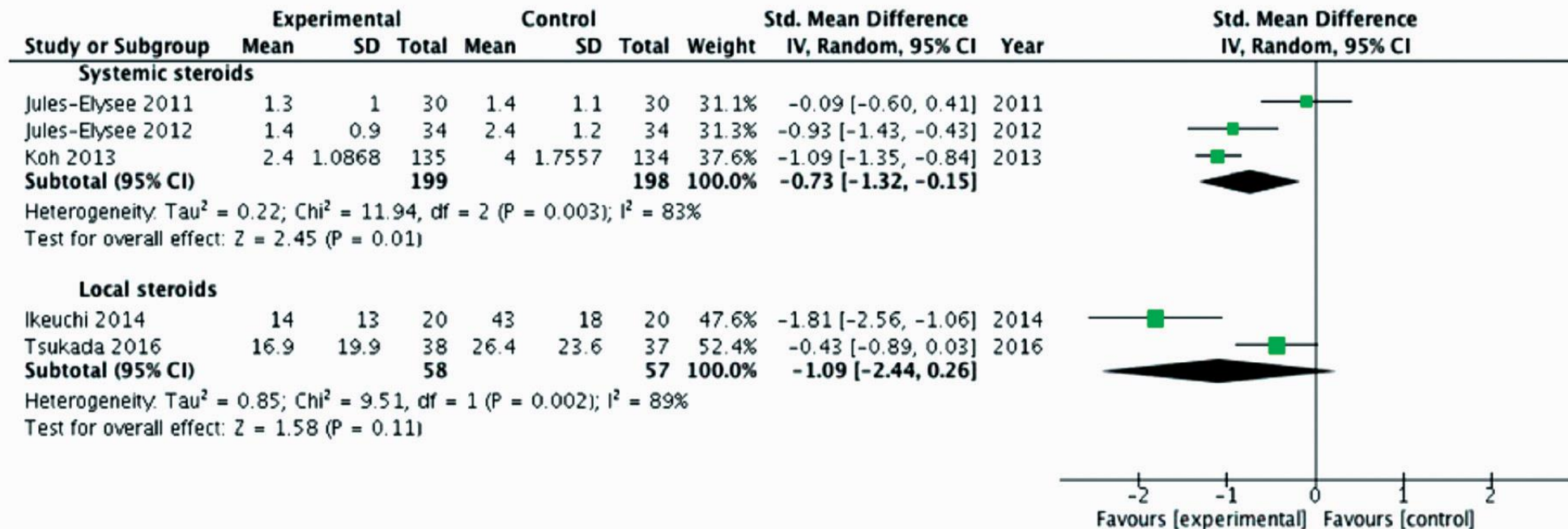
Wattz R et al., 2017, Harless M et al., 2015

- Dávky 0,5 – 1 mg/kg ± infuze 5 - 500 µg/kg/min
- Snížení spotřeby Mo zhruba o 0 - 5 mg/den
- Snížení pooperačního VAS o 1,6
- Snížení záchranných dávek opioidů o 61 %
- Snížení PONV o 69 %

- Mechanismus analget. účinku neznámý (potenciace GABA, modulace descendentních antinociceptivních drah)

Kortikosteroidy Mohammad HR, 2018

- Dávkování ekvivalentní 50 – 75 mg p.o. prednisolonu
- Snížení VAS první den o 1,1, další o 0,3
- Snížení spotřeby opioidů nehodnoceno nebo NS
- NÚ vyšší glykemie

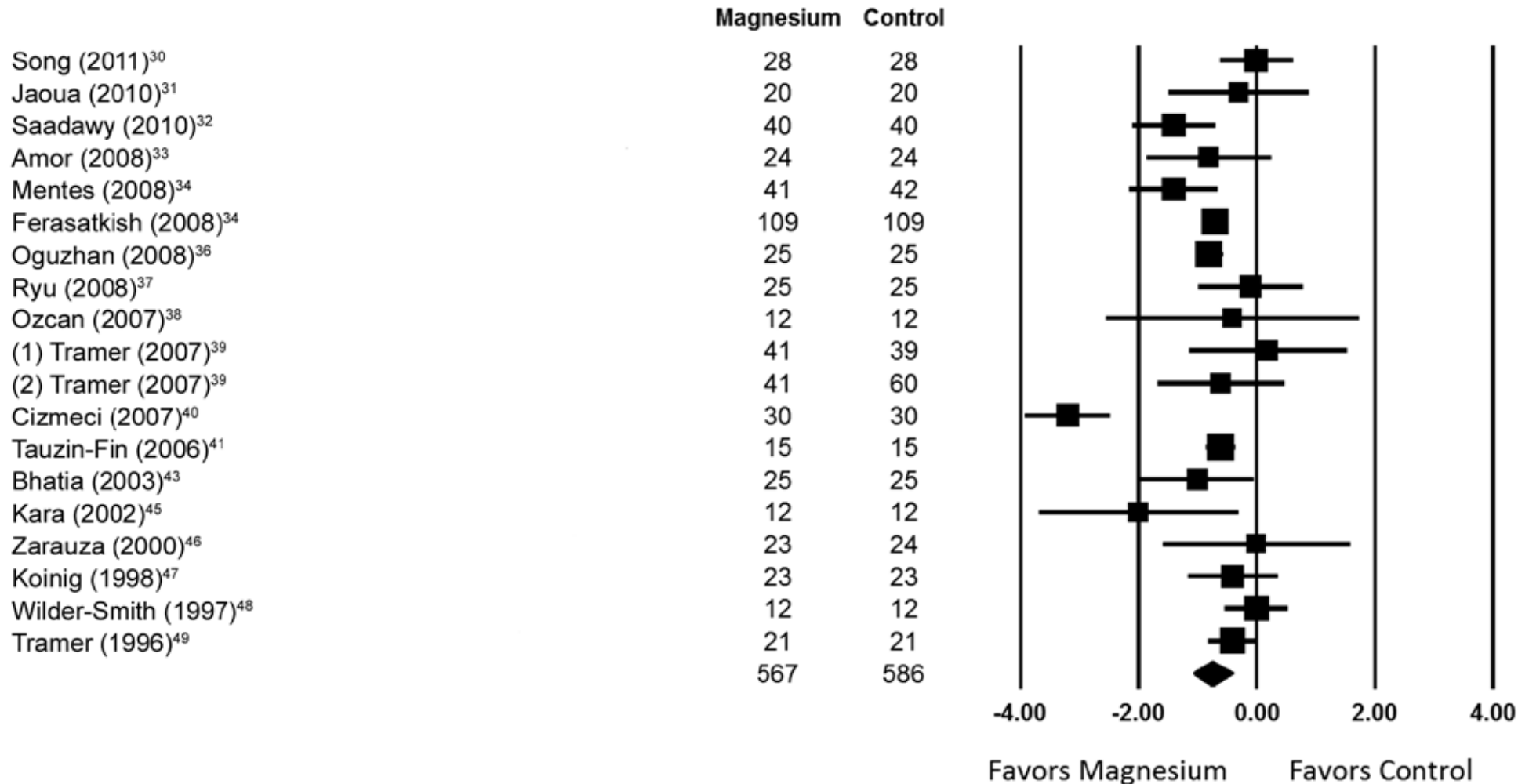


Magnézium (MgSO₄ 30 – 50 mg/kg +/- inf.)

Study name

Sample size

Difference in means and 99% CI



Dexmedetomidin

- Review of Dexmedetomidine (Precedex) for Acute Pain and Analgesia Ingersoll-

Weng E, Greene A, 2018

Table 2: *Meta-analyses of perioperative dexmedetomidine and its effect on analgesia.*

Author, year	Study	Comparison	Conclusions
Lee, 2017	Meta-analysis of 13 studies in nasal surgery	Dex compared with placebo or remifentanyl	Dex significantly reduced postoperative pain.
Blaudszun, 2012	Meta-analysis of 30 randomized controlled trials in noncardiac surgery under general anesthesia	Systemic α -2 agonists compared with placebo or no treatment	Perioperative α -2 agonists decrease postoperative opioid consumption, pain intensity, and nausea
Liu, 2017	Meta-analysis of 11 randomized controlled trials in neurosurgery	Dex compared with placebo or opioids	Dex reduced pain intensity and perioperative opioid consumption
Bot, 2015	Meta-analysis of 18 randomized controlled trials in adults	Dex compared with placebo	Dex reduced postoperative opioid consumption and pain
Hussain, 2017	Meta-analysis of 18 randomized controlled trials in brachial plexus block	Dex as an adjuvant to local anesthesia compared with local anesthesia alone	Dex quickens the onset, prolongs the duration of analgesia, and reduces postoperative analgesic consumption
Abdallah, 2013	Meta-analysis of nine randomized controlled trials in surgical patients undergoing regional anesthesia	Perineural Dex + local anesthesia compared with local anesthesia alone in neuraxial and peripheral nerve blocks	Perineural Dex prolongs duration of motor block and time to first analgesic request in neuraxial and brachial plexus block

Abbreviation: Dex, dexmedetomidine.

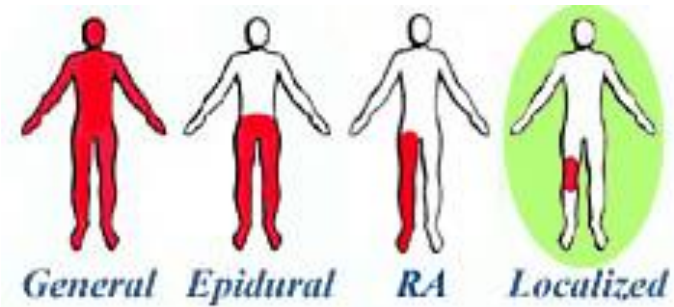
- Dexmedetomidin může u některých pacientů snižovat NÚ a spotřebu opioidů.
Dávka 0,2 μ g/kg/h snižuje výskyt jeho NÚ

Lidokain

- Dávkování: úvodní dávka 1 - 2 mg.kg⁻¹ následovaná infuzí 0,02 mg.kg⁻¹.min⁻¹ (1 – 2 mg/kg/h) po dobu operace či 24 hodin od úvodu do operace.
- Hlavní efekt u abdominální chirurgie
 - mírné snížení bolesti
 - zkrácení trvání pooperačního ileu
 - zkrácení pobytu na JIP

Lokoregionální metody analgezie

Lokoregionální metody „Od centra do periferie“



- Centrální blokády: invaze, NÚ včetně fatálních
- Periferní svodné anestezie: UZ rozšířil výběr blokád, ale často obtížná fixace kontinuálních katetrů
- Periferní katetrová technika: jednoduché provedení chirurgem, vysoká compliance operatérů
- Infiltrace anatomických vrstev dlouhodobě působícím LA operatérem

Jaká bude budoucnost RA?

Turbitt et al., Anaesthesia 2019

Motto:

Každý inteligentní trouba je schopen udělat věci složitější a komplexnější..... Chce to dotek génia a spoustu odvahy vydat se opačným směrem.

Albert Einstein

Regionální anestezie/analgezie na rozcestí

V současnosti se vydělují dvě skupiny anesteziologů

- Entuziasté – ti, co to dělají a chtějí zkoušet stále nové
- Konzervativci (generalisté) – ti, co jsou zatlačeni do opozice a preferují systémové metody

Dichotomie

- Entuziasté
 - Dokonalá znalost topografické anatomie
 - Dokonalá znalost využití UZ
 - Potřeba vyvinout a publikovat vlastní novou metodu, která by zvýšila kvalitu péče o pacienty
- Konzervativci
 - Pocit nepřehlednosti ve velkém počtu blokád lišících se často jen o 1 fascii nebo malý posun cílového bodu
 - Pocit vyčlenění z progresivního proudu
 - Zavržení RA jako celku

Senior s frakturou žeber

El-Boghdadly K et al., 2019

- Konzervativci
 - Systémová analgezie
 - Epidurální analgezie
 - Paravertebrální blokáda
 - Interkostální blokáda

Senior s frakturou žeber

El-Boghdadly K et al., 2019

- Entuziasta
 - Erector spinae plain bl.
 - Midpoint transverse proces bl.
 - Retrolaminar bl.
 - Rhomboid-intercostal serratus bl.
 - Serratus plane bl.
 - a pravděpodobně ještě další

Možnosti řešení

- Definovat základní metody, které by měl každý anesteziolog ovládat a zařadit je do základních kompetencí
- Možnost výuky na simulátorech
- Další metody výběrově pro entuziasty
- Srovnávací studie účinnosti a náročnosti jednotlivých typů blokády pro prováděcího i pro pacienta

Jaké základní blokády?

Turbitt et al., Anaesthesia 2019

Anatomická lokalizace	Základní blokáda (plán A)	Pokročilá bl. (plán B)
Horní končetina		
Rameno	Interskalenická bl.	Superior trunk b. komb. s axilární a suprascapul. bl.
Pod ramenem	Axilární bl.	Infracl., supraclavikulární
Dolní končetina		
Kyčel	Femorální bl.	Fascia iliaca, lumbar plexus b.
Koleno	Adductor canal bl.	Femoral.n.bl. + IPACK bl.
Kotník a noha	Popliteální ischiadická bl.	Foot bl., proximální bl.n.isch.
Trup		
Hrudní stěna	Erector spinae bl.	Paravertebrální bl., serratus plane, PECS
Břišní stěna, střední čára	Rectus sheath bl.	Quadratus lumborum bl.

Nocicepce není totéž, co bolest!

Pain is an individual, multifactorial experience influenced by culture, previous pain events, beliefs, mood and ability to cope

