



Umberto Tarantino (foto)
Lorenzo Romano
Eleonora Piccirilli

Dipartimento di Ortopedia
e Traumatologia, Università Tor Vergata,
Fondazione Policlinico Tor Vergata

Il dolore osteoarticolare: appropriatezza prescrittiva durante la degenza e alla dimissione

*Osteoarticular pain: proper prescription at discharge
and hospital stay*

Riassunto

Il diritto alla terapia del dolore affronta continuamente uno scenario culturale acerbo ma in crescita. Un'appropriatezza terapia antalgica è guidata dalla conoscenza del dolore, dallo status generale del paziente e dalle proprietà dei farmaci analgesici. Il medico deve personalizzare la terapia per ciascun paziente secondo il grado del dolore e le comorbidità, attraverso la conoscenza delle singole molecole e delle caratteristiche della popolazione.

Parole chiave: dolore osteoarticolare, analgesici, management terapeutico, sicurezza dei farmaci

Summary

The right to pain relief faces a cultural background still immature but in continuous growth. Proper therapy is managed by the knowledge of the pain, the patient's general status and properties of the analgesics. The physician should customize therapy for each patient according to the degree of pain and comorbidities, through the knowledge of the individual molecules and the characteristics of the population.

Key words: osteoarticular pain, analgesics, therapeutic management, drug safety

Premessa

L'innovazione culturale introdotta dalla Legge 15 marzo 2010 n. 38, "Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative ed alla terapia del dolore", ha portato numerose novità, come ad esempio la prescrizione degli oppiacei con una semplice ricetta, l'obbligo di misurare il dolore e nuove linee guida, le quali però necessitano di una corretta interpretazione nelle diverse specialistiche e di una eventuale revisione alla luce dei nuovi dati. In campo ortopedico, la prescrizione di una terapia antalgica deve esaminare numerosi fattori che, di seguito, saranno analizzati in dettaglio per comprendere le novità scoperte e le difficoltà incontrate con la diffusione degli oppiacei.

Contesto

Per un'appropriatezza prescrizione della terapia è necessario caratterizzare il dolore nei suoi numerosi aspetti e, a tale proposito, è stato elaborato e perfezionato un metodo diagnostico. Questo consente di "tipizzare il dolore non oncologico"¹.

Indirizzo per la corrispondenza:

Umberto Tarantino

Dipartimento di Ortopedia
e Traumatologia, Università Tor Vergata
Fondazione Policlinico Tor Vergata
viale Oxford 81, 00133 Roma

Tel. +39 06 20903465

Fax +39 06 20903465

E-mail: umberto.tarantino@uniroma2.it

Il medico attraverso la visita ambulatoriale può definire il "pain generator", secondo il metodo per tipizzare il dolore non oncologico ¹, valutando l'integrità della sensibilità periferica, la soglia algica, la regione colpita e le zone di allodinia. La non integrità delle fibre periferiche depone per un dolore neuropatico; contrariamente il dolore nocicettivo, definito da integrità delle fibre periferiche, deve essere esaminato in base alla soglia algica: il tipo infiammatorio è caratterizzato da un abbassamento della soglia algica, mentre una soglia normale può indicare l'assenza di processi flogistici.

Nel dolore nocicettivo di tipo infiammatorio è indicata e motivata la scelta dell'utilizzo di FANS e Coxib; contrariamente, per il dolore nocicettivo di tipo meccanico-strutturale è necessario orientarsi verso farmaci antalgici agenti a livello sinaptico, in qualità di "modulatori della trasmissione dolorifica": paracetamolo e oppiacei, singolarmente o associati (Fig. 1) ¹.

In un recente passato si consigliava una scelta farmacologica empirica, ovvero "per tentativi", mentre oggi, grazie agli strumenti di lavoro forniti, è necessario adoperare scelte ragionate, che devono tenere conto del tipo di dolore, dell'intensità misurabile attraverso la scala proposta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) (o altre

scale) e infine delle caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche degli antidolorifici. Non si può prescindere, inoltre, dalla disamina delle condizioni generali del paziente, in particolare dalla politerapia cui l'individuo è spesso sottoposto, le comorbidità e la fragilità dell'anziano, dei quali si deve tener conto nel prescrivere un'appropriata ed efficace terapia antalgica.

Trattamenti farmacologici

I farmaci a disposizione sono divisi in tre categorie (Fig. 2):

- analgesici di prima scelta, dei quali fa parte il paracetamolo;
- oppioidi deboli come la codeina, il tramadolo e loro formulazioni in associazione al paracetamolo;
- oppioidi forti come la morfina e l'oxicodone.

Infine, possiamo annoverare la categoria degli analgesici adiuvanti nella quale rientrano i farmaci antidepressivi e antiepilettici.

Regole indispensabili da seguire per una corretta terapia farmacologica nel dolore, cronico o protratto, sono rappresentate dalla ricerca di un dosaggio adeguato, una corretta titolazione e una somministrazione periodica con un rafforzamento mirato, al bisogno, a prevenire l'ansia anticipatoria, causata dalla paura del dolore.

Il medico non deve far soffrire il paziente e questo obiettivo si può ottenere solo prevenendo il dolore. Una somministrazione al solo bisogno richiede dosi maggiori con efficacia ridotta, mentre somministrazioni preventive e continue hanno numerosi vantaggi come un dosaggio minore, eliminazione dell'ansia e maggiore efficacia terapeutica con benessere del paziente.

L'OMS nel 1996 aveva proposto una scala di valutazione del dolore in prima istanza di tipo oncologico e successivamente adottata anche come linea guida per il trattamento del dolore muscoloscheletrico, secondo una scala analogica visiva VAS, su tre livelli, dove ad ognuno è assegnata una specifica categoria di antidolorifici (Fig. 3):

- dolore lieve (VAS da 1-4): è suggerito trattamento con FANS o paracetamolo ± adiuvanti;
- dolore di grado lieve-moderato (VAS da 5-6): è suggerito trattamento con oppioidi deboli ± FANS o paracetamolo ± adiuvanti;
- dolore grave o da moderato a grave (VAS da 7-10): è suggerito trattamento con oppioidi forti ± FANS o paracetamolo ± adiuvanti ².

La scala fornisce una strategia per alleviare il dolore mediante l'utilizzo di farmaci con crescente potenza analgesica in base all'intensità del dolore riferita dal paziente; a essi si possono aggiungere i farmaci adiuvanti che comprendono sostanze in grado di migliorare l'analgesia o con-



Figura 1. Flow-chart diagnostica per la discriminazione del dolore flogistico ed indicazione al trattamento.

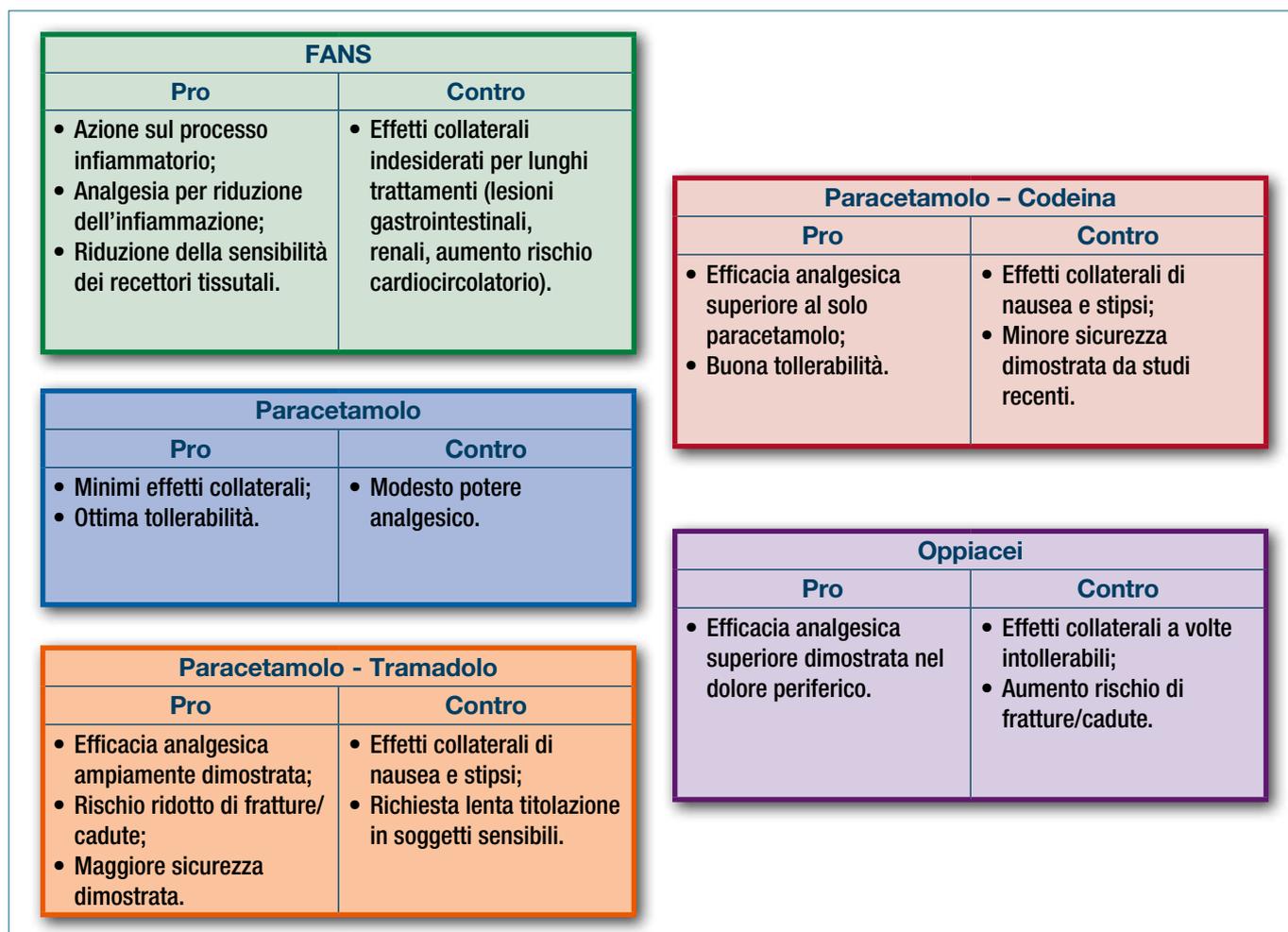


Figura 2. Tabelle riassuntive delle principali caratteristiche dei farmaci analgesici.

trollare gli effetti collaterali; questi possono essere utilizzati a ogni step per migliorare la sintomatologia complessiva. I FANS non selettivi, identificati con la categoria dei farmaci antinfiammatori non steroidei, esprimono la loro azione attraverso il blocco dell'enzima ciclossigenasi (COX-1 e COX-2), che catalizza la produzione di prostaglandine, noti mediatori dell'eccitabilità dei nocicettori periferici. Da ciò deriva la loro utilità soprattutto negli stati che si accompagnano a forte produzione di prostaglandine come le affezioni del tessuto osseo e il dolore su base infiammatoria. L'efficacia dei FANS è limitata da un effetto "tetto" (*ceiling*) per cui raggiunta una dose massima, al di là della quale possono aumentare solo gli effetti collaterali ma non quelli analgesici, bisogna evitare la somministrazione contemporanea di più tipi di FANS. Questi infatti, possedendo il medesimo meccanismo d'azione, sommerebbero i loro effetti collaterali. Il tutto giustifica l'utilizzo dei FANS da soli, che si dimostrano utili nel controllare solo il dolore di inten-

sità da lieve a moderata o per dolore infiammatorio severo in associazione a oppioidi.

Gli effetti collaterali dei FANS non sono trascurabili dato che, a causa della loro bassa tollerabilità gastrica, sono controindicati alla presenza di ulcera gastroduodenale; sono inoltre da evitare in caso di insufficienza renale, a causa di una riduzione della perfusione dose-dipendente (specie indometacina), di scompenso cardiaco, dato il possibile aggravamento, di rischi cardiovascolari e di trattamento con terapia anticoagulante o antiaggregante. Inoltre possono spiazzare anticoagulanti orali, antidiabetici orali e antiepilettici dall'albumina. A fronte di tutto ciò, sono numerose le controindicazioni e i fattori da tenere in considerazione prima della prescrizione di questa categoria farmacologica¹⁻³.

Il paracetamolo possiede spiccate proprietà antipiretiche e antalgiche ed è prescritto, con ottimi risultati, per il controllo del dolore acuto e cronico di grado lieve (con una

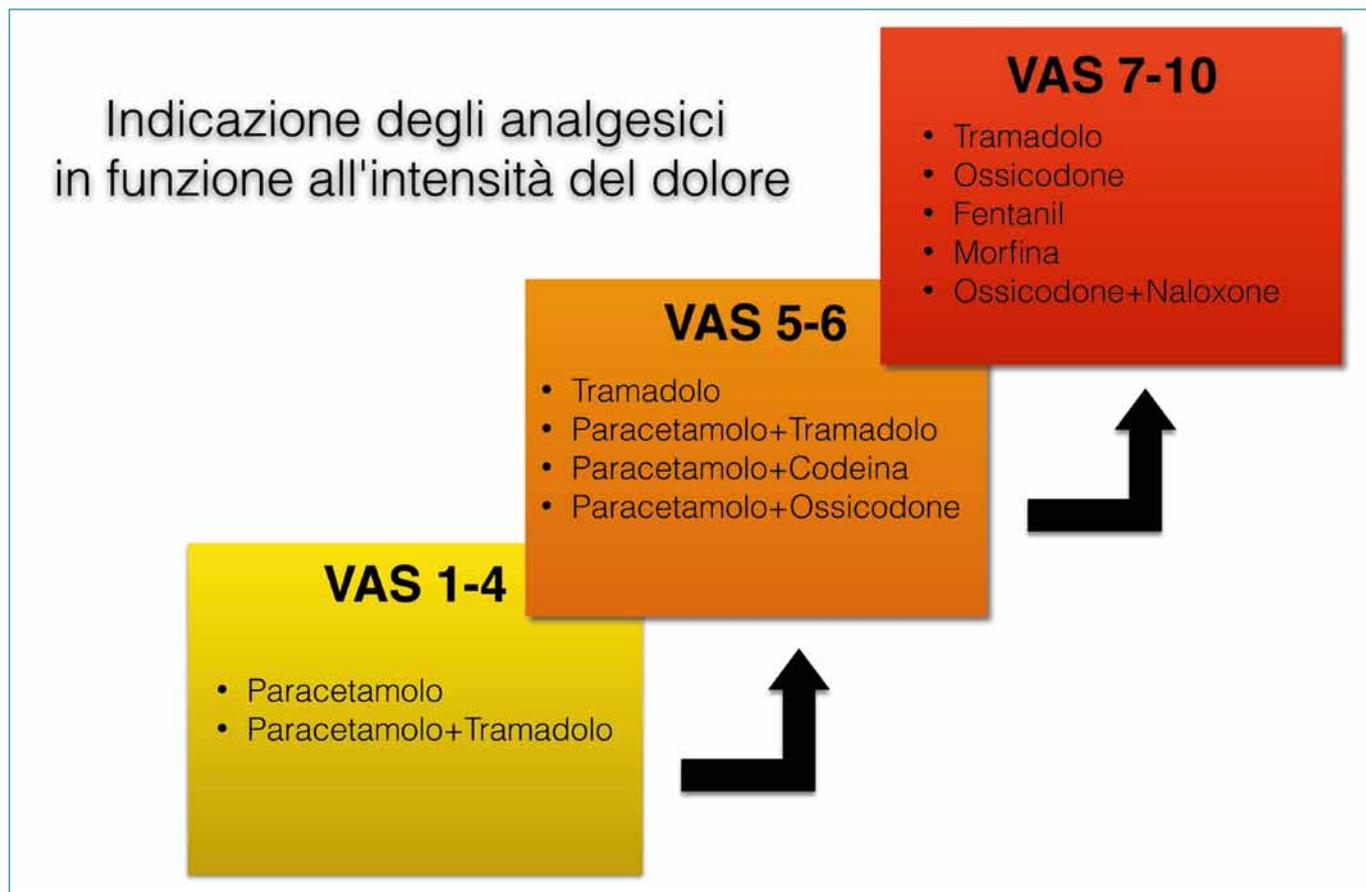


Figura 3. Rappresentazione schematica della VAS (scala visiva analogica del dolore) con le principali classi di analgesici indicati in funzione all'intensità del dolore.

finestra terapeutica di 4 grammi giornalieri) e non presenta le controindicazioni e le interazioni dei farmaci della sua stessa categoria. Inoltre può essere utilizzato singolarmente o associato a oppioidi deboli e forti secondo le linee guida. Il suo profilo di efficacia e tollerabilità è tale da averlo reso una delle molecole più utilizzate tra quelle della sua classe. L'unica precauzione che il medico deve adottare è legata alla sua tossicità epatica dose dipendente, solo però in soggetti predisposti o affetti da epatopatia¹⁻³.

I Coxib o FANS COX-2 selettivi sono indicati per l'artrosi e nei reumatismi e rispetto ai non selettivi hanno una minore gastrolesività nonostante abbiano dimostrato un incremento di eventi avversi cardiocircolatori, specie a carico del miocardio, motivo che ha condotto al ritiro del Rofecoxib® nel 2004. Tra il 1999-2000 l'uscita di questa nuova categoria di farmaci sul mercato era stata molto apprezzata, fino al ritiro nel 2004 a causa dei gravi effetti avversi cardiovascolari che hanno segnato l'incremento prescrittivo di oppiacei deboli e paracetamolo, ritenuti più sicuri¹³⁴.

Gli oppioidi differiscono fondamentalmente dai FANS in quanto non presentano un "effetto tetto", così che è possibile aumentare l'effetto analgesico con l'aumento del dosaggio. L'unico limite è rappresentato dall'insorgenza di effetti collaterali non dominabili. Dato che l'efficacia analgesica è variabile tra gli individui e non è correlata alla concentrazione del farmaco nel sangue, non esistono dosaggi standardizzati ma la dose deve essere studiata per ogni singolo paziente, specie quando la prescrizione deve avvenire per il trattamento di malattie croniche o di dolori prolungati e non in post operatorio. In particolare negli oppioidi forti la ricerca della dose efficace deve essere effettuata con aumenti graduali del 30-50% fino a ottenere un'analgesia soddisfacente¹³.

Gli oppioidi deboli sostituiscono i FANS in caso di controindicazione all'uso di questi ultimi o si associano a essi in caso di inefficacia (passaggio al secondo scalino). Tra i deboli, oltre la codeina, è disponibile il tramadolo; questo farmaco in varie formulazioni, derubricato quale oppioide, è una valida alternativa. Gli effetti indesiderati osservati in

più del 10% dei pazienti durante gli studi clinici effettuati con tramadolo/paracetamolo sono stati nausea, vertigini e sonnolenza². Altri eventi avversi comuni, con un'incidenza compresa tra l'1% e il 10%, sono stati cefalea e tremori, confusione, alterazioni dell'umore, disturbi del sonno, disturbi gastrointestinali, sudorazione e prurito. Negli studi comparativi effettuati nel trattamento del dolore acuto post-operatorio, l'associazione tramadolo/paracetamolo è stata meglio tollerata dell'associazione codeina/paracetamolo per quanto riguarda la stitichezza e il vomito^{5,6}. In uno studio realizzato su volontari sani (n = 24) trattati con una singola dose di tramadolo/paracetamolo (37,5 mg/325 mg) e codeina/paracetamolo (30 mg/500 mg), è emersa una differenza a favore dell'associazione tramadolo/paracetamolo per quanto concerne il tempo di reazione a stimoli visivi e la comparsa di sonnolenza⁷.

Gli oppioidi forti sostituiscono quelli deboli in caso di inefficacia. A differenza dei farmaci precedenti il loro dosaggio può essere aumentato notevolmente, in quanto non presentano "effetto tetto" e dosi massime; risultano quindi efficaci anche per dolori molto intensi.

Gli effetti collaterali frequenti (stipsi, nausea, sonnolenza, vomito) non sono particolarmente preoccupanti e spesso diminuiscono dopo i primi giorni, mentre la depressione respiratoria, di per sé temibile, non si verifica se gli aumenti di dosaggio vengono condotti gradualmente, in base alla risposta individuale, e se vengono esclusi pazienti con patologie cardiorespiratorie^{1,3}.

Il fenomeno della tossicodipendenza rappresenta un evento temuto, che, per lungo tempo, ha posto sotto una cattiva luce questi farmaci, ma l'evidenza della rara insorgenza della dipendenza in alcuni individui ne ha permesso una rivalutazione. Lo sviluppo di tossicodipendenza è stato dimostrato in relazione allo stato psicologico di chi ne abusa ed è noto che la titolazione associata all'assunzione di farmaci adiuvanti ne riduce ulteriormente l'incidenza. La possibile insorgenza di sindrome da astinenza impone che la sospensione del farmaco, quando se ne voglia interrompere l'assunzione, avvenga gradualmente¹.

Tra gli oppioidi forti disponibili in Italia troviamo la morfina, che viene considerata il farmaco di prima scelta in questa categoria, il fentanyl, che per la sua elevata liposolubilità viene impiegato sotto forma di cerotto a cessione transdermica o in spray nasali ad azione rapidissima, la buprenorfina, l'ossicodone, l'idromorfone e il tapentadolo.

Considerazioni nel dolore osteoarticolare

l'OMS ha replicato le linee guida terapeutiche per il dolore oncologico anche per il dolore osteoarticolare¹. In realtà in

campo ortopedico e di medicina generale, data la prevalenza e l'incidenza elevata di patologie come l'artrosi, l'osteoporosi e le fratture, si deve tenere conto di altri fattori specifici e non solo delle linee guida proposte.

L'utilizzo crescente degli oppioidi negli anziani per il trattamento dei dolori osteoarticolari rappresenta un punto di attenzione, specialmente dopo l'uscita nel 2007 delle raccomandazioni dell'*American Heart Association*, che hanno identificato "l'uso a breve termine degli analgesici narcotici come il primo passaggio nella gestione del dolore"⁸. Le linee guida revisionate dall'*American Geriatrics Society* per la gestione del dolore persistente nell'anziano raccomandano di "prendere raramente in considerazione i FANS non selettivi e gli inibitori selettivi della COX-2 con cautela, in persone altamente selezionate; viceversa raccomandano di prendere in considerazione la terapia con oppioidi in tutte le persone con dolore da moderato a grave"⁹.

Queste revisioni hanno affrontato solo i timori relativi alle complicanze cardiovascolari correlate ai farmaci antinfiammatori. Inoltre studi successivi sulla sicurezza e la comparazione tra i farmaci antidolorifici hanno evidenziato che i soggetti che assumono analgesici oppioidi presentano più complicanze cardiovascolari e fratture rispetto ai soggetti comparabili che assumono FANS o inibitori selettivi della COX-2¹⁰. I FANS si sono dimostrati più sicuri degli oppioidi in molti aspetti, dato che gli utilizzatori di analgesici narcotici hanno presentato un rischio moderato già dall'inizio del trattamento ed entro un anno i numeri necessari da trattare per ottenere un effetto avverso negli utilizzatori di oppioidi si sono dimostrati bassi ovvero clinicamente rilevabili¹⁰.

La sicurezza degli oppioidi nel paziente anziano deve essere valutata sulla base del rischio cardiovascolare, del sanguinamento gastrointestinale e del rischio di frattura.

Le cadute sono infatti comuni negli anziani: il 30% dei soggetti di età pari o superiore ai 65 anni e il 50% di quelli di età pari o superiore a 80 anni cade almeno una volta all'anno¹¹ e le conseguenze di una caduta possono essere devastanti: si va dalla perdita di funzionalità, nel 50% dei casi, fino alla morte in seguito alla frattura di femore¹². Negli ultimi 10 anni, dopo l'introduzione della Legge n. 38, le abitudini prescrittive dei medici hanno subito un notevole cambiamento, specie per i pazienti affetti da osteoartrosi: l'aumento dell'utilizzo degli oppioidi è salito al 40%¹³. In seguito alle raccomandazioni sopra riportate, senza avere un quadro informativo completo, si è assistito a un incremento dell'incidenza di cadute/fratture nella popolazione trattata con analgesici narcotici. Uno studio ha evidenziato, infatti, che gli oppioidi, tra i pazienti affetti da osteoartrosi, presentavano un rischio relativo pari a OR 3,3 per cadute/ fratture, rispetto ai trattati con i COXIB e

un rischio relativo pari a OR di 4,1 rispetto al gruppo nel quale erano utilizzati i FANS non selettivi¹³.

L'analisi sulla sicurezza comparata degli oppioidi nel trattamento del dolore non neoplastico ha permesso di evidenziare che l'uso di questa categoria di farmaci è associato a un aumento del rischio relativo di molti eventi avversi, ma soprattutto che varia in base alla molecola, al tempo di somministrazione e al dosaggio¹⁴. Questo indica che la scelta non deve essere solo compiuta in base alla categoria ma anche in relazione allo specifico farmaco; ad esempio la codeina e l'ossicodone hanno dimostrato una maggior mortalità per eventi cardiovascolari rispetto agli altri analgesici narcotici, mentre il tramadolo e propossifene hanno dimostrato un rischio di frattura significativamente ridotto rispetto all'idrocodone: un dato nuovo¹⁴ rispetto agli studi precedenti nei quali era dimostrato solo un maggior rischio di fratture tra gli utilizzatori di oppioidi contro i non utilizzatori¹⁵. L'associazione tra prescrizioni di analgesici narcotici, cadute e fratture può rispecchiare i noti effetti sul sistema nervoso combinati all'età e all'osteoporosi. I giovani presentano un rischio minore di lesioni dovute a cadute e fratture rispetto agli anziani a causa della maggiore massa muscolare, del migliore equilibrio e della minore osteopenia.

L'aumentato rischio fratturativo nei soggetti nei quali è prescritta una terapia con oppioidi oltre i tre mesi si esplica attraverso due meccanismi: il primo si riconduce all'attività ipnotica e obnubilante di questi farmaci sul sistema nervoso centrale¹⁶. Il secondo è legato a una capacità degli oppioidi di aumentare il rilascio di prolattina, la quale agisce nell'uomo riducendo i livelli di LH e di conseguenza di testosterone prodotto a livello centrale e nei testicoli; nella donna, il rilascio di prolattina provoca un calo degli ormoni sessuali maschili ma soprattutto degli estrogeni. Si assiste, quindi, a uno stato generale di ipogonadismo¹⁷, un fattore collaterale importante nel trattamento cronico che predispone allo sviluppo di rischi cardiovascolari, calo della libido e infertilità. Inoltre, nello specifico dell'area ortopedica, l'ipogonadismo si riflette sul tessuto osseo e si assiste a un aumento del rischio di sviluppare l'osteoporosi. Uno studio condotto in vivo su ratti adulti, con lo scopo di valutare la capacità degli oppioidi di sviluppare osteoporosi, ha evidenziato che il tramadolo, rispetto alla morfina e il fentanyl, agisce in misura molto ridotta sullo sviluppo dell'osteoporosi¹⁸. Questo dato incoraggiante, da confermare attraverso studi clinici, permette di individuare il tramadolo, singolo o associato al paracetamolo, come farmaco di scelta nel trattamento del dolore nei pazienti affetti da osteoporosi o con controindicazione al trattamento con i FANS rispetto agli altri oppioidi.

Per i FANS, se non controindicati, le analisi di coorte supportano una sicurezza maggiore rispetto agli altri analgesi-

ci. Si assiste, ancora oggi, a un acceso dibattito sul ruolo svolto dai FANS sull'osteoriparazione. La letteratura degli ultimi 40 anni ha spesso riportato studi con dati contraddittori fra loro sull'effetto negativo dei FANS sull'osteoriparazione o sulla loro totale indifferenza. L'osteoblasto in seguito a una frattura o in fase di crescita ossea esprime numerosi geni tra i quali è presente la via metabolica COX-mediata con la secrezione di prostaglandine, un dato a favore sul ruolo negativo di questi farmaci. Tuttavia, i modelli animali, a volte non adattabili all'uomo, non permettono di ritenere nulla l'ipotesi contraria¹⁹. Uno degli autori che ha condotto una metanalisi sui lavori presenti fino a oggi in letteratura sostiene che l'utilizzo dei FANS deve essere evitato laddove sono presenti già altri fattori inibenti la rigenerazione ossea come il fumo, la menopausa, l'ipogonadismo e la terapia corticosteroidica; sostiene, in aggiunta, che la durata del trattamento deve essere il più breve possibile e al minimo dosaggio efficace per il controllo dei sintomi^{20 21}. Un effetto analgesico si ottiene in genere in una settimana, mentre per un effetto antinfiammatorio completo (anche dal punto di vista clinico) servono spesso anche tre settimane. Se trascorso questo tempo non vi sono risultati, è bene tentare con un altro farmaco. Il ruolo positivo dell'infiammazione a riguardo del *fracture healing* è noto in campo ortopedico, motivo per il quale quando possibile si preferisce adoperare delle riduzioni e sintesi chiuse per favorire il naturale processo derivante dall'ematoma e dall'infiammazione. Il beneficio analgesico nell'utilizzo dei FANS, oltre alla capacità antinfiammatoria in patologie acute a substrato flogistico, è indubbio nei pazienti traumatizzati, ma l'utilizzo come già sottolineato deve essere prescritto per il minor tempo possibile, compatibilmente con la sofferenza dei pazienti.

La prescrizione affrontata nella fase di dimissione del paziente, dopo aver compiuto una terapia post-operatoria per il controllo del dolore in relazione al tipo d'intervento, deve tenere conto dei numerosi fattori sopra elencati. Il paracetamolo si è dimostrato un valido alleato nel controllo del dolore senza flogosi in dimissione con una somministrazione di 1 grammo ogni 8 ore, capace di prevenire il dolore e di evitare l'ansia anticipatoria che spesso esacerba la sintomatologia dolorosa¹⁻³. Laddove la sintomatologia algica in dimissione superi il grado lieve, questa deve essere affrontata con la scelta degli oppioidi deboli associati al paracetamolo per evitare la sofferenza, inutile, del paziente, tenendo conto nella prescrizione di quanto trattato precedentemente.

Conclusioni

l'indicazione al trattamento del dolore rappresenta l'atto attraverso cui il medico, prendendo coscienza delle ne-

cessità del paziente e oggi della legislatura, pone rimedio alle sofferenze spesso causa di un ritiro sociale e di una disabilità. La paura nel somministrare terapie, per anni ritenute pericolose, è oggi ingiustificata alla luce dell'esperienza acquisita. Per un'appropriata prescrizione è necessario riconoscere il tipo di dolore, conoscere i farmaci, la storia e la condizione clinica generale del paziente, così da poter scegliere razionalmente un'adeguata terapia personalizzata sulla base delle necessità del singolo individuo. I FANS, laddove siano indicati senza rischi per l'individuo, rappresentano una scelta indispensabile, dato il grande potere farmacologico che manifestano nel trattamento sintomatico e risolutivo delle condizioni infiammatorie.

La ricollocazione in diversa tabella dei farmaci analgesici oppiacei per la terapia del dolore consente di utilizzare la ricetta ordinaria, anziché quella del ricettario "a ricalco", e rappresenta una semplificazione all'accesso di questa categoria di farmaci, dei quali i medici devono fare uso per il trattamento del dolore lieve-moderato (oppioidi deboli), severo (oppioidi forti) dato l'inconcepibile status di sofferenza dei pazienti. Infine, il tramadolo rappresenta una molecola più sicura in termini di rischio di fratture, elemento che deve essere tenuto in grande considerazione dato l'incremento della prescrizione di oppioidi deboli nella popolazione anziana.

Bibliografia

- 1 Fanelli G, Ventriglia G (eds). *Il dolore cronico in medicina generale*. Ministero della Salute 2013.
- 2 World Health Organization. *WHO Normative guidelines on pain management*. Ginevra, Svizzera: WHO 2007.
- 3 Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Basic & Clinical Pharmacology*. 11th ed. New York, NY: McGraw-Hill Companies 2009.
- 4 Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al. *Adenomatous polyp prevention on viox (APPROVe) trial investigators. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial*. N Engl J Med 2005;352:1092-102.
- 5 Smith AB, Ravikumar TS, Kamin M, et al. *Combination tramadol plus acetaminophen for postsurgical pain*. Am J Surg 2004;187:521-7.
- 6 Bourne MH, Rosenthal NR, Xiang J, et al. *Tramadol/acetaminophen tablets in the treatment of postsurgical orthopaedic pain*. Am J Orthop 2005;34:592-7.
- 7 Pickering G, Estrade M, Dubray C. *Comparative trial of tramadol/paracetamol and codeine/paracetamol combination tablets on the vigilance of healthy volunteers*. Fundam Clin Pharmacol 2005;19:707-11.
- 8 Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, et al. *Use of non-steroidal antiinflammatory drugs. An update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association*. Circulation 2007;115:1634-42.
- 9 American Geriatrics Society Panel on the Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. *Management of persistent pain in older persons*. J Am Geriatr Soc 2009;57:1-20.
- 10 Solomon DH, Rassen JA, Glynn RJ, et al. *The comparative safety of analgesics in older adults with arthritis*. Arch Intern Med 2010;170:1968-78.
- 11 Sterling DA, O'Connor JA, Bonadies J. *Geriatric falls: Injury severity is high and disproportionate to mechanism*. J Trauma 2001;50:116-19.
- 12 Tinetti ME, Williams CS. *Falls, injuries due to falls, and the risk of admission to a nursing home*. N Engl J Med 1997;337:1279-84.
- 13 Rolita L, Spegman A, Tang X, et al. *Greater number of narcotic analgesic prescriptions for osteoarthritis is associated with falls and fractures in elderly adults*. JASG 2013;61:335-40.
- 14 Solomon DH, Rassen JA, Glynn RJ, et al. *The comparative safety of opioids for nonmalignant pain in older adults*. Arch Intern Med 2010;170:1979-86.
- 15 Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. *Fracture risk associated with the use of morphine and opiates*. J Intern Med 2006;260:76-87.
- 16 Ensrud KE, Blackwell TL, Mangione CM, et al; Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Central nervous system-active medications and risk for falls in older women*. J Am Geriatr Soc 2002;50:1629-37.
- 17 Daniell HW. *Hypogonadism in men consuming sustained-action oral opioids*. J Pain 2002;3:377-84.
- 18 Boshra V. *Evaluation of osteoporosis risk associated with chronic use of morphine, fentanyl and tramadol in adult female rats*. Current Drug Safety 2011;6:159-63.
- 19 Díaz-Rodríguez L, García-Martínez O, De Luna-Bertos E, et al. *Effect of ibuprofen on proliferation, differentiation, antigenic expression, and phagocytic capacity of osteoblasts*. J Bone Miner Metab 2012;30:554-60.
- 20 Pountos I, Georgouli T, Calori GM, et al. *Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect bone healing? A critical analysis*. Scientific-World Journal 2012;2012:606404.
- 21 Kurmis AP, Kurmis TP, O'Brien JX, et al. *The effect of non-steroidal anti-inflammatory drug administration on acute phase fracture-healing: a review*. J Bone Joint Surg Am 2012;94:815-23.