



Paolo Cherubino

Direttore Clinica Ortopedica e Traumatologica, ASST - Sette Laghi, Ospedale di Circolo, Dipartimento di Biotecnologie e Scienze della Vita, Università dell'Insubria, Varese

Indirizzo per la corrispondenza:

Paolo Cherubino

Clinica Ortopedica e Traumatologica, ASST- Sette Laghi, Ospedale di Circolo, Dipartimento di Biotecnologie e Scienze della Vita, Università dell'Insubria viale Borri, 57

21100 Varese

E-mail: paolo.cherubino@gmail.com

Il ruolo dell'associazione ossicodone/naloxone nella gestione del dolore post-operatorio

Post-surgical pain management: the role of oxycodone/naloxone

Riassunto

Un adeguato controllo del dolore post-operatorio rappresenta un fattore chiave per ridurre le complicanze post-operatorie e accelerare il recupero funzionale del paziente. Ad oggi, il trattamento del dolore post-operatorio rappresenta una sfida aperta: dati di letteratura indicano infatti che l'86% dei pazienti riportano dolore moderato-severo anche dopo le dimissioni ospedaliere.

A distanza di trent'anni dalla sua elaborazione, numerosi studi hanno messo in luce i punti deboli della scala analgesica a tre gradini proposta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e portato diverse società scientifiche (ESMO, EAPC, AIOM) a suggerire uno schema a due gradini: accanto alla raccomandazione di limitare i farmaci del I gradino (paracetamolo, FANS, Coxib) solo a trattamenti di breve durata, questo schema suggerisce di utilizzare gli oppiacei forti (III gradino) a basse dosi in alternativa agli oppiacei deboli (II gradino). Nonostante tali raccomandazioni, l'impiego degli oppiacei forti rimane ancora limitato, soprattutto nel trattamento del dolore post-chirurgico, come evidenziato dalla *Orthopedic Instant Pain Survey* del 2014. Recenti evidenze dimostrano l'efficacia dell'associazione ossicodone-naloxone nel controllare il dolore post-operatorio e nel facilitare il recupero funzionale a seguito di interventi di artroprotesi totale di ginocchio e d'anca e di correzione dell'alluce valgo. L'efficacia analgesica si accompagna ad un buon profilo di sicurezza e tollerabilità, in particolare gastrointestinale. Nell'insieme, questi dati aprono la strada a un più appropriato trattamento del dolore in un ambito caratterizzato da una gestione terapeutica sub-ottimale.

Parole chiave: dolore post-operatorio, oppiacei, ossicodone-naloxone, artroprotesi di ginocchio, artroprotesi d'anca, alluce valgo

Summary

An appropriate post-surgical pain management plays a key role in reducing post-surgical complications and speeding up patient functional recovery. Nowadays, post-surgical pain treatment represents an open challenge: scientific literature show that 86% of patients report moderate-to-severe pain even after hospital discharge.

After thirty years since its proposition, many studies highlighted the weak points of the World Health Organization (WHO) analgesic ladder which led several scientific societies (ESMO, EAPC, AIOM) to suggest a two-step approach: it recommends to limit step I analgesics (acetaminophen, NSAIDs, Coxib) for short-term treatment and use low-dose of strong opioids (step III) as an alternative to weak opioids (step II). In spite of this recommendation, strong opioids use is still inadequate, especially for post-surgical treatment, as pointed out by Orthopedic Instant Pain Survey (2014).

Recent data demonstrate the efficacy of oxycodone-naloxone in reducing post-surgical pain and facilitating functional recovery after total knee/hip replacement and corrective surgery of hallux valgus. Analgesic efficacy is associated with a good safety and tolerability profile, especially for gastrointestinal tract. Taken together, these data pave the way for a more appropriate pain treatment, in an medical branch characterized by a sub-optimal therapeutic management.

Key words: post-surgical pain, opioids, oxycodone-naloxone, total knee replacement, total hip replacement, hallux valgus

Introduzione

È risaputo che un adeguato trattamento del dolore post-operatorio contribuisce significativamente al miglioramento della morbilità peri-operatoria, riducendo l'incidenza di complicanze post-operatorie, le giornate di degenza e i costi associati ¹.

Il trattamento del dolore post-operatorio rappresenta ad oggi, però, una sfida clinica ancora aperta: uno studio condotto negli Stati Uniti ha evidenziato che l'80% dei pazienti presentava dolore post-operatorio e di questi, l'86% riportava la persistenza di dolore di grado moderato-severo anche dopo la dimissione ².

Diversi fattori potrebbero spiegare lo scarso trattamento del dolore post-operatorio, tra cui l'inadeguata valutazione del dolore, la mancanza di protocolli post-operatori specifici, la carenza di programmi educazionali sulla gestione del dolore per gli operatori sanitari e, soprattutto, l'utilizzo inappropriato delle opzioni terapeutiche attualmente disponibili, con riferimento soprattutto agli oppiacei forti, particolarmente indicati in un ambito in cui l'intensità del dolore è moderata-severa.

Lo schema di riferimento per la terapia del dolore è stato per anni quello suggerito dalle Linee guida WHO del 1986, aggiornate nel 1996 ³, che suddividono i farmaci analgesici in tre categorie (FANS/paracetamolo, oppiacei deboli, oppiacei forti) in relazione all'intensità del dolore.

A distanza di quasi trent'anni dalla sua elaborazione, numerosi studi hanno messo in luce i punti deboli della scala a tre gradini WHO, fino alla recente pubblicazione delle Linee guida AIOM ⁴, ESMO ⁵, EAPC ⁶ per la gestione del dolore cronico, che ne hanno sancito ufficialmente il superamento.

Le Linee guida propongono infatti il passaggio dalla strategia "a tre gradini" a uno schema "a due gradini": accanto alla raccomandazione di limitare i farmaci del I gradino solo a trattamenti di breve durata, suggeriscono di utilizzare gli analgesici del III gradino a basse dosi in alternativa ai farmaci del II gradino, estendendo l'impiego degli oppiacei forti anche al dolore da lieve a moderato. Nonostante tali raccomandazioni, l'impiego degli oppiacei forti nella pratica clinica rimane ancora limitato, soprattutto per quanto riguarda il trattamento del dolore post-chirurgico.

In Italia l'utilizzo degli oppiacei, sebbene aumentato dopo l'introduzione della Legge 38/2010, rimane ancora molto al di sotto della media europea ⁷.

In ambito ortopedico, una recente survey, condotta per valutare i cambiamenti indotti da tale Legge nella gestione del dolore (*Orthopedic Instant Pain Survey* – POIS), ha evidenziato che il 54,5% degli specialisti ortopedici non utilizza gli oppiacei per il trattamento del dolore osteoarticolare severo, prescrivendo più frequentemente farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS, 25,7%) ⁸.

Dato che si scontra con le recenti evidenze sulla tossicità di FANS e COX2-inibitori, soprattutto in sottogruppi di pazienti, quali gli anziani, particolarmente a rischio per lo sviluppo di eventi avversi non solo gastrointestinali ma anche cardiovascolari e renali ⁹. Inoltre, nei pazienti con pregresso infarto miocardico, il trattamento con FANS anche di breve durata è associato a un aumentato rischio di recidiva e a un'aumentata mortalità ¹⁰.

A sostegno di un più ampio utilizzo degli oppiacei in ortopedia e nel post-operatorio, oltre a efficacia e sicurezza mostrate in numerosi studi, in particolare dalla formulazione ossicodone/naloxone a rilascio prolungato (OXN PR) ¹¹⁻¹⁶, vi sono recenti evidenze della capacità degli oppiacei di agire anche sull'infiammazione cronica periferica, associata ad un'iper-espressione di recettori oppioidi sulle terminazioni dei neuroni sensoriali periferici: ciò supporta l'utilizzo degli analgesici oppiacei per ridurre l'iper-eccitabilità neuronale in ambito ortopedico, dove dolore e infiammazione coesistono ¹⁷.

Ossicodone/naloxone: efficacia e tollerabilità nel trattamento del dolore post chirurgico

Ossicodone/naloxone è un'associazione a dosi fisse (rapporto 2/1) dei due principi attivi, disponibile come compresse a rilascio prolungato. Sia ossicodone che naloxone hanno affinità per tutti e tre i tipi di recettori oppioidi. Ossicodone agisce come agonista del recettore μ per gli oppioidi e produce sollievo dal dolore legandosi ai recettori endogeni del SNC. Naloxone è un antagonista puro dei recettori per gli oppioidi, ma per l'elevato metabolismo di primo passaggio in seguito a somministrazione orale non raggiunge concentrazioni in circolo tali da avere un effetto sistemico clinicamente rilevante, mentre è in grado di bloccare i recettori degli oppioidi a livello intestinale, prevenendo e contrastando la costipazione indotta da oppioidi ¹⁸.

Numerose recenti evidenze supportano l'impiego di OXN PR nella gestione del dolore postchirurgico.

In pazienti sottoposti ad artroplastica del ginocchio, OXN PR si è dimostrato equivalente a ossicodone in termini di efficacia analgesica nell'immediato periodo post-operatorio e superiore ad altri oppiacei in termini di efficacia analgesica e tollerabilità durante il periodo di riabilitazione post-chirurgica; OXN PR ha inoltre migliorato i disturbi intestinali e urinari associati alla terapia con oppiacei tradizionali nei pazienti sottoposti a vari interventi di chirurgia ortopedica ¹⁹.

Nei pazienti sottoposti a protesi totale del ginocchio, il dolore rappresenta una problematica rilevante, in quanto condiziona la qualità di vita e limita la riabilitazione e il recupero funzionale.

Uno studio condotto su 56 pazienti in degenza riabilitativa dopo artroprotesi totale del ginocchio, sottoposti a trattamento con OXN PR o paracetamolo/codeina (PC), ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo dell'astenia muscolare, dell'edema, del ballottamento rotuleo e della qualità di vita (QoL – *quality of life*) nel gruppo OXN rispetto al gruppo PC, con minori effetti collaterali²⁰. L'impiego di OXN PR nella fase di riabilitazione dopo chirurgia d'elezione per artroprotesi del ginocchio può consentire quindi una rapida ripresa funzionale, con un buon controllo del dolore e una buona compliance del paziente. Uno studio recente, condotto su 100 pazienti sottoposti a intervento di artroprotesi del ginocchio e trattati nel periodo post-operatorio con un dosaggio iniziale medio di OXN PR di $11,6/5,8 \pm 4,3$ mg/die, ha dimostrato una riduzione marcata del dolore, con passaggio da un valore NRS (*numeric rating scale*) medio iniziale di $5,8 \pm 2,3$ a uno di $2,2 \pm 1,5$ in 7^a giornata e di $1,0 \pm 1,2$ in 14^a giornata (Fig. 1A). Il buon controllo del dolore ha permesso di portare a termine la fase riabilitativa con successo; il parametro velocità del cammino è incrementato da $0,56 \pm 0,22$ m/s a $0,9 \pm 0,41$ m/s in 7^a giornata e $1,1 \pm 0,42$ m/s in 14^a giornata, con un dosaggio finale di farmaco relativamente basso (pari a $12/6 \pm 5,6$ mg/die) (Fig. 2B).

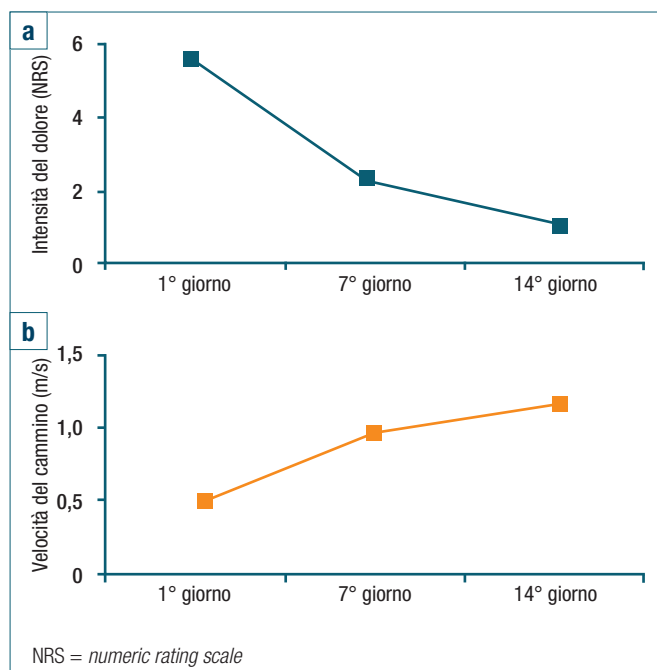


Figura 1. Effetti del trattamento con OXN PR sull'intensità del dolore (a) e sulla velocità del cammino (b) in pazienti sottoposti ad artroprotesi del ginocchio (da Malgrati et al., 2014²¹, mod.).

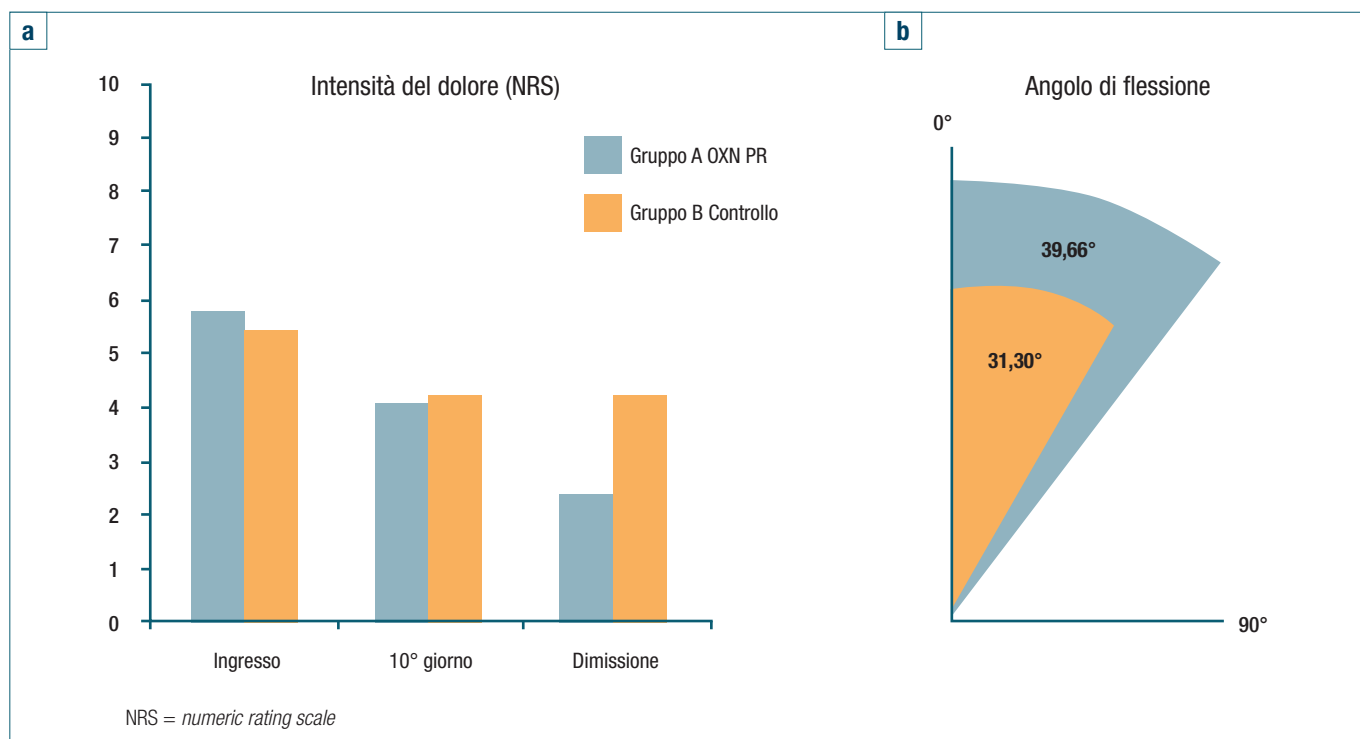


Figura 2. Effetti della terapia con OXN PR sull'intensità del dolore (a) e sull'angolo di flessione del ginocchio (b) in pazienti sottoposti ad artroprotesi del ginocchio (da Scapin et al., 2013²², mod.).

Il ROM (*range of motion*) di ginocchio, da un valore iniziale medio flessorio di $52,9^\circ \pm 18,9^\circ$, è aumentato passando a $85,6^\circ \pm 14,9^\circ$ in 7^a giornata e a $95,6^\circ \pm 12,2^\circ$ in 14^a giornata. L'assunzione della formulazione OXN PR non ha determinato un peggioramento della motilità intestinale, che è al contrario migliorata nel corso dello studio. L'impatto del dolore sulla funzione fisica, con particolare riferimento alla possibilità di deambulare, si è ridotto marcatamente passando da un valore iniziale di $5,2 \pm 3,5$ a un valore finale di $0,8 \pm 1,4$ ²¹.

Un altro studio, sempre condotto in pazienti sottoposti a intervento di artroprotesi del ginocchio, ha dimostrato come il trattamento con OXN PR al dosaggio medio iniziale di 5/2,5 mg bid abbia determinato una riduzione del valore NRS medio (da 5,73 a 2,46) maggiore rispetto a quanto osservato con il trattamento antalgico standard (da 5,4 a 4,2) (Fig. 2A), così come una migliore ripresa funzionale, documentata dal miglioramento dell'angolo di flessione articolare (ROM $39,66^\circ$ vs $31,30^\circ$, nei pazienti trattati rispettivamente con OXN PR o terapia standard) (Fig. 2B). Nel gruppo trattato con OXN PR non sono stati segnalati eventi avversi, mentre nei pazienti sottoposti a terapia standard la comparsa di stipsi ha richiesto l'utilizzo di farmaci lassativi ²².

Nei pazienti sottoposti a chirurgia per rizoartrosi, la terapia con OXN PR si è rivelata una valida opzione terapeutica che unisce all'efficacia analgesica il controllo dei disturbi gastrointestinali. I pazienti sottoposti a chirurgia elettiva per rizoartrosi possono sviluppare dolore severo nel periodo post-operatorio a causa dell'eliminazione chirurgica dell'articolazione danneggiata. Al fine di ridurre l'incidenza di *breakthrough pain* (BTP), eventi avversi e riospedalizzazione, uno studio recente ha valutato l'efficacia di un

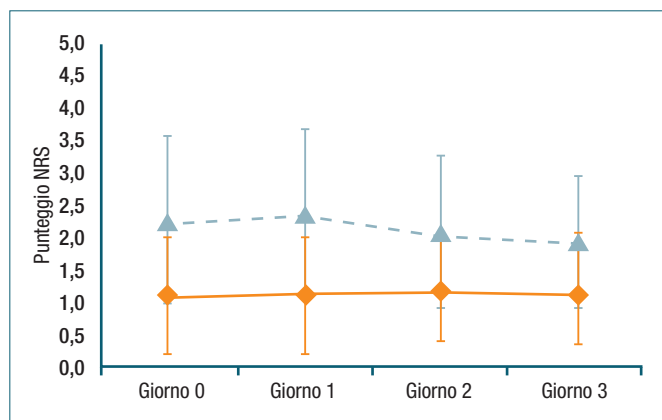


Figura 3. Punteggio medio giornaliero (NRS) del dolore a riposo (linea continua) e durante il movimento (linea tratteggiata), la sera dopo l'intervento (giorno 0) e nei tre giorni successivi (giorni 1-3).

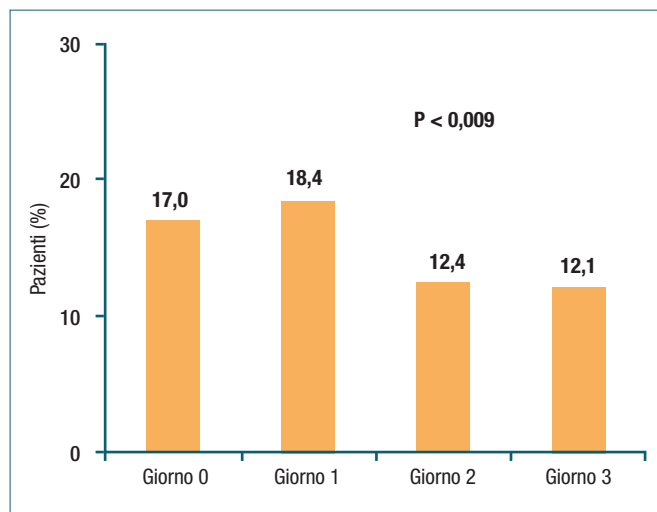


Figura 4. Percentuale di pazienti (%) che ha richiesto analgesia rescue (paracetamolo 1000 mg I.V.) la sera dopo l'intervento (giorno 0) e nei tre giorni successivi (giorni 1-3) ($p < 0,009$ Cochran Q test).

protocollo basato sull'utilizzo di OXN PR 5/2,5 mg bid invece di tramadolo nel periodo post-operatorio in pazienti con rizoartrosi. Questo nuovo protocollo ha consentito di ridurre l'incidenza di BTP dal 40% al 10%, con un elevato grado di soddisfazione del paziente (dal 50% al 100%). Non sono state infatti segnalate riammissioni ospedaliere, né la comparsa di eventi avversi ²³.

In uno studio recentemente pubblicato, 282 pazienti sottoposti ad artroprotesi totale d'anca, a seguito dell'anestesia spinale-epidurale peri-operatoria, sono stati trattati con OXN PR (10/5 mg ogni 12 ore) e ketoprofene per via orale (100 mg ogni 12 ore) per 4 giorni.

Dopo l'intervento, il dolore è stato ben controllato dalla terapia analgesica: è risultato infatti di intensità lieve, sia a riposo (NRS media: 1,1, 1,1, 1,2, 1,2 rispettivamente nei giorni 0-3) sia durante il movimento nei quattro giorni di osservazione (NRS media: 2,1, 2,4, 2,1, 2,0 rispettivamente nei giorni 0-3) (Fig. 3). Nessun paziente ha riferito dolore severo.

La percentuale di pazienti che ha richiesto paracetamolo come farmaco analgesico rescue era bassa e si è ridotta significativamente nel corso dei 4 giorni di trattamento nonostante l'intensità crescente del programma riabilitativo (17%, 18,4% e 12% nei giorni 0-3, $P < 0,009$) (Fig. 4). Nessun paziente ha richiesto la somministrazione di morfina I.V.

Il regime analgesico è stato ben tollerato, come dimostrato dalla bassa incidenza di eventi avversi e di nausea e vomito post-operatorio di grado moderato-severo.

L'efficacia e la tollerabilità di OXN PR, in associazione a

ketoprofene, nel controllo del dolore post-operatorio è confermata dal fatto che il 72% dei pazienti si è dichiarato "molto soddisfatto" della terapia analgesica post-operatoria²⁴.

Nei pazienti ortopedici, il trattamento analgesico pre-operatorio è risultato associato a una più rapida mobilizzazione, a una più semplice riabilitazione, al miglioramento delle funzioni motorie e delle attività sociali²⁵.

Un controllo tempestivo del dolore può influenzare la sua successiva evoluzione, minimizzando il rimodellamento neuronale a lungo termine e i fenomeni di sensibilizzazione²⁶.

Alla luce di ciò, la somministrazione di farmaci analgesici prima dell'insorgenza dello stimolo nocivo (*analgesia preventiva*) ha un ruolo chiave nel prevenire la sensibilizzazione del sistema nervoso centrale durante il periodo peri-operatorio²⁷.

Recentemente OXN PR è stato utilizzato in 64 pazienti sottoposti ad artroprotesi totale di ginocchio già a partire dal giorno precedente all'intervento chirurgico, nell'ambito di un protocollo analgesico multimodale, che prevedeva:

- OXN PR 10/5 mg ogni 12 ore il giorno prima dell'intervento, 20/10 mg ogni 12 ore il giorno dell'intervento, 10/5 mg o 20/10 mg bid fino a 2 giorni dopo l'intervento e 5/10 mg o 10/5 mg al giorno 3, in base al peso del paziente;
- singola dose di metilprednisolone 250 mg (2 mL) I.V. appena prima di effettuare l'anestesia (anestesia spinale single shot con bupivacaina 0,5% 12 mg, indotta a livello L4-L5 o L3-L4);
- etoricoxib 90 mg al giorno per i 15 giorni successivi all'operazione.

I dati di questo studio dimostrano che questo protocollo analgesico multimodale, in cui OXN PR è stato somministrato già a partire da 24 ore prima dell'intervento chirurgico, è efficace nel controllare il dolore post-operatorio, nel ridurre l'edema dell'arto operato e nel migliorare la mobilità post-operatoria, mostrando al contempo un buon profilo di tollerabilità²⁸.

Conclusioni

Sebbene il dolore post-operatorio rappresenti ancora una sfida clinica aperta, l'introduzione di nuove opzioni terapeutiche efficaci e sicure come la formulazione OXN PR ne ha migliorato la gestione negli ultimi anni, consentendo di ottenere una maggiore efficacia analgesica e di ridurre l'incidenza di sindromi dolorose persistenti.

Una migliore valutazione dell'intensità della sintomatologia dolorosa in fase diagnostica, una maggiore aderenza alle nuove Linee guida per il trattamento del dolore con un utilizzo più precoce degli oppiacei forti potrebbero favorire una migliore gestione clinica del dolore post-operatorio,

consentendo di migliorare la qualità di vita dei pazienti e di ridurre i costi sanitari.

Inoltre, il discutibile profilo di sicurezza di farmaci comunemente impiegati nel trattamento del dolore osteoarticolare, quali FANS, COXIB e paracetamolo, dovrebbe far riflettere sulla necessità di un cambiamento delle abitudini prescrittive anche nel post-operatorio, nell'ottica di una maggiore appropriatezza delle cure e della tutela del paziente.

Recenti evidenze che dimostrano l'efficacia di ossicodone/naloxone nel controllare il dolore post-operatorio e nel facilitare il recupero funzionale aprono la strada a un più appropriato trattamento del dolore in un ambito caratterizzato da una gestione terapeutica sub-ottimale²⁹.

Bibliografia

- 1 Ballantyne JC, Carr DB, deFerranti S, et al. *The comparative effects of postoperative analgesic therapies on pulmonary outcomes: cumulative meta-analysis of randomized, controlled trials*. *Anesth Analg* 1998;86:598-612.
- 2 Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, et al. *Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged*. *Anesth Analg* 2003;97:534-40.
- 3 World Health Organization. *Cancer pain relief*. 2nd ed. Geneva: World Health Organization 1996.
- 4 AIOM. *Linee guida: Terapia del dolore in oncologia*. 2012.
- 5 Ripamonti C, Santini D, Maranzano E, et al. *Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines*. *Ann Oncol* 2012;S7:139-54.
- 6 Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. *Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC*. *Lancet Oncol* 2012;13:e58-68.
- 7 International Narcotics Control Board (INCB). *Narcotic Drugs, Technical Report 2012*. <http://www.incb.org/documents/>
- 8 Fanelli G, Cherubino P, Compagnone C. *Opioid use for chronic pain management in Italy: results from the Orthopedic Instant Pain Survey Project*. *Orthop Rev* 2014;6:5309.
- 9 Podichetty VK, Mazanec DJ, Biscup RS. *Chronic non-malignant musculoskeletal pain in older adults: clinical issues and opioid intervention*. *Postgrad Med J* 2003;79:627-33.
- 10 Schjerning Olsen AM, Fosbol EL, Lindhardsen J, et al. *Duration of treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and impact on risk of death and recurrent myocardial infarction in patients with prior myocardial infarction: a nationwide cohort study*. *Circulation* 2011;123:2226-35.
- 11 Ueberall MA, Mueller-Schwefe GH. *Safety and efficacy of oxycodone/naloxone vs. oxycodone vs. morphine for the treatment of chronic low back pain: results of a 12 week prospective, randomized, open-label blinded endpoint streamlined study with prolonged release preparations*. *Curr Med Res Opin* 2015;31:1413-29.

- ¹² Cloutier C, Taliano J, O'Mahony W, et al. *Controlled-release oxycodone and naloxone in the treatment of chronic low back pain: a placebo-controlled, randomized study*. Pain Res Manag 2013;18:75-82.
- ¹³ Schutter U, Grunert S, Meyer C, et al. *Innovative pain therapy with a fixed combination of prolonged-release oxycodone/naloxone: a large observational study under conditions of daily practice*. Curr Med Res Opin 2010;26:1377-87.
- ¹⁴ Kuusniemi K, Zollner J, Sjøvall S, et al. *Prolonged-release oxycodone/naloxone in postoperative pain management: from a randomized clinical trial to usual clinical practice*. J Int Med Res 2012;40:1775-93.
- ¹⁵ Scardino M, Grappiolo G, Gurgone A, et al. *Single-shot epidural-spinal anesthesia followed by oral oxycodone/naloxone and ketoprofen combination in patients undergoing total hip replacement: analgesic efficacy and tolerability*. Minerva Anestesiologica 2015;81:19-27.
- ¹⁶ Gatti A, Casali M, Lazzari M, et al. *Prolonged-release oxycodone/naloxone in nonmalignant pain: single-center study in patients with constipation*. Adv Ther 2013;30:41-59.
- ¹⁷ Sehgal N, Smith HS, Manchikanti L. *Peripherally acting opioids and clinical implications for pain control*. Pain Physician 2011;14:249-58.
- ¹⁸ RCP Targin.
- ¹⁹ Kuusniemi K, Zollner J, Sjøvall S, et al. *Prolonged-release oxycodone/naloxone in postoperative pain management: from a randomized clinical trial to usual clinical practice*. J Int Med Res 2012;40:1775-93.
- ²⁰ Savant L, Mojica G, Patrevita L, et al. *Riabilitazione di artroprotesi totale di ginocchio: differenze cliniche e riabilitative tra due trattamenti analgesici*. Pathos 2014;21:21-7.
- ²¹ Malgrati D, Pezzoli A, Marazzi MC, et al. *Effetti positivi dell'analgesia con ossicodone-naloxone PR nella riabilitazione postchirurgica per protesi di ginocchio*. 42° Congresso Nazionale SIMFER – Torino, 28 settembre-1 ottobre 2014.
- ²² Scapin M, Canton O, Frigo R. *L'utilizzo di oppioidi nel recupero funzionale dopo intervento di artroprotesi di ginocchio*. 41° Congresso Nazionale SIMFER, Roma, 13-16 ottobre 2013.
- ²³ Russo G, Torrano V, Agnello F, et al. *Oxicodone/naloxone in postoperative pain therapy of thumb rizoarthrosis surgery decrease the incidence of breakthrough pain*. Minerva Anestesiologica 2013;79(Suppl 1), 67° Congresso SIAARTI, Roma, 16-19 ottobre 2013.
- ²⁴ Scardino M, Grappiolo G, Gurgone A, et al. *Single-shot epidural-spinal anesthesia followed by oral oxycodone/naloxone and ketoprofen combination in patients undergoing total hip replacement: analgesic efficacy and tolerability*. Minerva Anestesiologica 2015;81:19-27.
- ²⁵ Parvizi J, Miller AG, Gandhi K. *Multimodal pain management after total joint arthroplasty*. J Bone Joint Surg Am 2011;93:1075-84.
- ²⁶ Carr DB, Goudas LC. *Acute pain*. Lancet 1999;353:2051.
- ²⁷ Gottschalk A, Smith DS. *New concepts in acute pain therapy: preemptive analgesia*. Am Fam Physician 2001;63:1979-84.
- ²⁸ Milani P, Castelli P, Sola M, et al. *Multimodal analgesia in total knee arthroplasty: a randomized, double-blind, controlled trial on additional efficacy of periarticular anesthesia*. J Arthroplasty 2015;30:2038-42.
- ²⁹ Wu CL, Raja SN. *Treatment of acute postoperative pain*. Lancet 2011;377:2215-25.

L'Autore dichiara di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.