

تأثیر تزریق کتورولاک داخل زانو در کنترل درد بعد از عمل آرتروسکوپی

*دکتر امیرمحمد نوالی، *دکتر امین مرادی، **دکتر ابوالفضل مختاری

«دانشگاه علوم پزشکی تبریز»

خلاصه

پیش زمینه: کنترل درد پس از جراحی از نکات عمده در ارتوپدی است. داروهای مخدر درد را به خوبی کنترل نمی‌کنند و می‌توانند عوارض متعددی داشته باشند. داروهای ضدالتهاب نقش موثری در کنترل درد دارند. در این مطالعه اثر تسکین درد «کتورولاک» پس از جراحی آرتروسکوپی بررسی گردید. **مواد و روش‌ها:** در یک مطالعه کارآزمایی بالینی دو سوکور، ۶۰ بیمار در محدوده سنی حدود ۴۵ سال که آرتروسکوپی زانو می‌شدند، به دو گروه ۳۰ نفره که از نظر سن و جنس همتا بودند، تقسیم شدند. در گروه مداخله ۳۰ میلی‌گرم کتورولاک و در گروه کنترل ۳۰ میلی‌لیتر نرمال سالین پس از عمل در زانو تزریق شد. درد پس از عمل و نیاز به داروهای مخدر در ساعات اولیه بررسی گردید. **یافته‌ها:** در ۴ ساعت و ۸ ساعت بعد از عمل، در گروه کتورولاک کنترل درد به نحو معنی‌داری بهتر بود؛ لیکن ۱۲ و ۲۴ ساعت پس از عمل تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. از نظر میزان نیاز به داروهای مخدر نیز تفاوتی مشاهده نشد. از نظر اختلال خواب که در گروه کتورولاک ۴۲/۸٪ و در گروه کنترل ۵۷/۱٪ بود، نیز تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود داشت ($p \geq 0.05$). **نتیجه‌گیری:** تزریق کتورولاک در زانو پس از آرتروسکوپی باعث کاهش درد فقط در چند ساعت اول می‌شود و میزان نیاز به داروهای مخدر را کاهش نمی‌دهد. **واژه‌های کلیدی:** آرتروسکوپی، کتورولاک، تزریق داخل مفصلی، زانو

دریافت مقاله: ۳ ماه قبل از چاپ؛ مراحل اصلاح و بازنگری: ۲ بار؛ پذیرش مقاله: ۱ ماه قبل از چاپ

Intra-Articular Injection of Ketorolac for Post-Arthroscopic Pain Control

*Amir Mohammad Navali, MD; *Amin Moradi, MD; **Abolfazl Mokhtari, MD

Abstract

Background: Post-operative pain control is an important issue in orthopaedics. Narcotics do not properly control pain and may have many complications. The non-steroidal anti-inflammatory drugs can, however, play an important role in postoperative pain management. This study evaluates the effect of intra-articular Ketorolac injection on pain control after knee arthroscopy.

Methods: In a randomized double blind clinical trial study, 60 age and sex-matched patients of around 45 years of age were divided into two groups of 30. Thirty mg of intra-articular ketorolac in one group and 30 millimeters of saline in the control group were injected at the end of arthroscopic knee surgery. The postoperative pain control and need for other pain medications were compared between the two groups.

Results: In the Ketorolac group the pain at 4 hours and 8 hours after surgery was significantly lower than the control group. At 12, and 24 hours after surgery, no significant difference in severity of pain was observed. The need for the use of opioid drugs was not significantly different between the two groups. The Sleep disturbance of 42.8% in the Ketorolac and 57.1% in the saline group was not significantly different.

Conclusions: Intra-articular ketorolac is effective in pain reduction only in the first few hours after knee arthroscopy, and does not reduce the need for other analgesics.

Keywords: Arthroscopy; Ketorolac; Intra-articular; Knee

Received: 3 months before printing; Accepted: 1 month before printing

*Orthopaedic Surgeon, Orthopaedic Department, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, IRAN.

**Resident of Orthopaedic Surgery, Orthopaedic Department, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, IRAN.

مقدمه

آرتروسکوپی یکی از شایع‌ترین جراحی‌های ارتوپدی به شمار می‌رود که به دلیل کمتر تهاجمی بودن این روش در مقایسه با روش‌های کلاسیک باز جراحی مورد توجه بیشتر جراحان متخصص ارتوپدی قرار گرفته است. در این میان آرتروسکوپی زانو از شایع‌ترین موارد جراحی ارتوپدی است که هم برای تشخیص و هم برای درمان مورد استفاده قرار می‌گیرد^(۱).

داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAID) باعث کاهش درد، و مصرف اپیوئیدها و افزایش بهبودی بعد از جراحی می‌شوند^(۱). با این حال مهار سنتز پروستاگلاندین‌ها توسط این داروها ممکن است عوارضی چون آسیب کلیوی، زخم معده و خونریزی ایجاد نماید. به همین دلیل استفاده این داروها به صورت موضعی مورد توجه قرار گرفته است^(۱).

از ۱۹ کارآزمایی بالینی انجام شده در مورد «رفوکوکسیب»^۱، در ۱۷ مورد در مقایسه با دارونما، تأثیر زیادی در کنترل درد بیماران داشته است. در برخی از مطالعات، تأثیر داروهای مهارکننده سیکلواکسیژناز (COX2) نسبت به سایر داروهای NSAID بیشتر، و عوارض آن کمتر بوده است. همچنین مطالعات نشان داده‌اند که تجویز داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی قبل از عمل نسبت به بعد از عمل تأثیر بیشتری در کنترل درد بیماران بعد از عمل دارد^(۱،۷،۸،۹).

داروی کتورولاک^۲ به دلیل داشتن اثر سریع و قابلیت آنالژزیک بالا، به عنوان داروی ضدالتهابی غیراستروئیدی قابل تزریق مورد توجه می‌باشد. اصولاً در جراحی‌ها، در انتخاب داروی ضد درد تزریقی، طول مدت اثر و پتانسیل آنالژزیک شاخص‌های مهم می‌باشند؛ به طوری که در مطالعات قبلی، تزریق ترکیبی از بوپی‌واکائین^۳ و آدرنالین در نواحی برش داده شده بعد از جراحی‌های بزرگ ارتوپدی، در کنترل درد بیماران مؤثر بوده است.

با توجه به اهمیت زیاد کنترل درد در بهبودی سریع و ترخیص زود هنگام بیماران بعد از جراحی، هدف از این مطالعه بررسی تأثیر داروی ضدالتهابی غیراستروئیدی در مقایسه با دارونما در کنترل درد بعد از جراحی بود.

مواد و روش‌ها

در یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دو سورکور، ۶۰ بیمار دچار آسیب‌های لیگامانی و/یا منیسک زانو که طی دو سال ۹۴-۱۳۹۳ به مرکز آموزشی درمانی امام‌رضا (ع) و شهدا دانشگاه علوم پزشکی تبریز مراجعه و با دریافت بیهوشی اسپینال با روش آرتروسکوپی درمان می‌شدند، مورد بررسی قرار گرفتند. شرایط ورود به مطالعه داشتن رضایت مبنی بر شرکت در این مطالعه، نداشتن سابقه بیماری قلبی و کلیوی، نداشتن سابقه شکستگی در اندام تحتانی، عدم وجود اختلال مادرزادی در اندام‌ها، نداشتن اعتیاد به مواد مخدر؛ و شرایط خروج از مطالعه شامل سابقه دریافت مستمر داروهای مسکن و ضدالتهابی، نوروپاتی‌ها مانند دیابت، بارداری زنان، اختلالات انعقادی، سابقه خونریزی گوارشی، سابقه عوارض ناشی از/یا حساسیت به کتورولاک بود. بیماران واجد شرایط ورود به مطالعه، با استفاده از نرم افزار رایانه‌ای به طور تصادفی به دو گروه ۳۰ نفره تقسیم شدند. بیماران دو گروه از نظر سن، جنس و شاخص توده بدنی (BMI)^۴ همتا شده بودند. یک گروه، کتورولاک داخل مفصلی را بلافاصله پس از عمل دریافت نمودند، و برای گروه دوم نرمال سالین داخل مفصلی تزریق شد.

به طور کلی برای کنترل درد تمامی بیماران بعد از عمل، شیاف دیکلوفناک ۱۰۰ میلی‌گرم و سپس قرص استامینوفن ۵۰۰ میلی‌گرم هر ۸ ساعت تجویز شد. در صورت درد شدید، از داروهای اپیوئیدی پتیدین عضلانی ۲۵ میلی‌گرم استفاده گردید. به عبارت دیگر تزریق داروهای اپیوئیدی فقط برای کنترل درد شدید تزریق و موارد ثبت گردید. علاوه بر پروتکل درمانی مراکز فوق برای کنترل درد، استفاده از داروهای اپیوئیدی و داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی اضافی نظیر شیاف دیکلوفناک، به عنوان داروهای کنترل درد اضافی ثبت گردید. در یک گروه آمپول کتورولاک ۳۰ میلی‌گرمی بلافاصله پس از پایان عمل، داخل مفصل زانو تزریق شد و برای گروه دیگر به همان (از نظر حجم تزریقی معادل ۲ سی‌سی) میزان نرمال سالین تزریق گردید.

1. Rofecoxib
2. Ketorolac
3. Bupivacaine

4. Body mass index

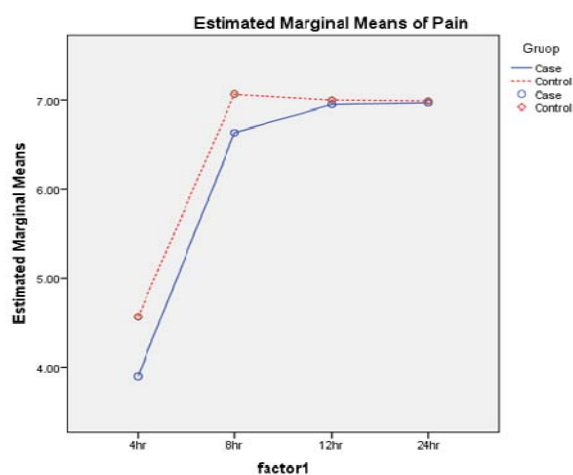
یافته‌ها

در این مطالعه ۶۰ بیمار با میانگین سنی $42/4 \pm 9/2$ سال کاندید آرتروسکوپی در دو گروه مداخله و کنترل و هر گروه با ۳۰ نمونه بررسی شدند. یافته‌های جمعیت‌شناسی در جدول ۱ نمایش داده شده است. از آنجا که دو گروه از نظر سن، جنس و شاخص توده بدنی وزن همسان شده بودند، هیچ تفاوت آماری معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد.

جدول ۱. یافته‌های جمعیت‌شناسی در دو گروه

متغیر	گروه مداخله (۳۰ نفر)	گروه کنترل (۳۰ نفر)	p-value
سن (سال)	$43/3 \pm 8/7$	$41/4 \pm 10/4$	
جنس			
مرد	۷۰٪	۴۳٪	$\geq 0/05$
زن	۳۰٪	۵۶٪	
وزن (کیلوگرم)	$72/3 \pm 9/7$	$75/2 \pm 9/7$	

از نظر شدت درد در بعد از عمل که در زمان‌های مختلف اندازه‌گیری شد، در دو زمان ۴ ساعت و ۸ ساعت بعد از عمل در گروه مداخله، که داروی کتورولاک داخل مفصلی را دریافت کرده بودند، شدت درد پایین بود ($p=0/03$) ولی با گذشت زمان، بین شدت درد در دو گروه تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت و فقط در ۴ ساعت و ۸ ساعت بعد از عمل شدت درد در گروه مداخله به طور معنی‌داری پایین بود (نمودار ۱).



نمودار ۱. مقایسه شدت درد بین دو گروه مداخله و کنترل در چهار زمان مختلف اندازه‌گیری بعد از عمل آرتروسکوپی زانو

برای پروفیلاکسی زخم معده^۱ احتمالی، برای تمامی بیماران در دو گروه، داروی رانیتیدین با دوز ۵۰ میلی‌گرم وریدی؛ و برای پروفیلاکسی ضد ترومبوز وریدی، داروی انوکسپارین ۴۰ میلی‌گرم به صورت ساب‌کوتانئوس بعد از عمل تجویز شد. در گروه مداخله، داروی کتورولاک داخل مفصلی ۳۰ میلی‌گرم؛ و در گروه کنترل، از نرمال سالین ۵ سی‌سی، در پایان آرتروسکوپی بعد از بستن پورتال‌ها استفاده شد. با توجه به نبود درد و جهت کاهش تولید پروستاگلاندین‌ها (باتوجه به مکانیسم اثر آن)، دوز کتورولاک برای همه یکسان و یک آمپول ۳۰ میلی‌گرم در نظر گرفته شد.

در این مطالعه جراح و بیمار از نوع داروی دریافتی و قرار داشتن در گروه مداخله و کنترل بی‌اطلاع بودند. اختلال خواب بیماران در شب بعد از عمل نیز به صورت ذهنی و براساس رضایت بیمار از خواب شبانه ثبت گردید. شدت درد بیماران در ۴، ۸، ۱۲ و ۲۴ ساعت بعد از عمل در بیماران دو گروه از طریق سیستم امتیازدهی دیداری درد^۲ (VAS) تعیین و مقایسه گردید. در این سیستم امتیازدهی، بیماران در زمان‌های تعیین شده، به شدت درد خود بین صفر تا ۱۰ نمره دادند.

این مطالعه با کد کارآزمایی بالینی IRCT 201504072164N1

ثبت گردید.

داده‌های کیفی به صورت فراوانی و درصد استخراج، و شاخص‌های آماری به صورت میانگین و انحراف معیار محاسبه شدند. برای تحلیل داده‌های کیفی از آزمون غیرپارامتری مجذور خی^۳ (χ^2) و آزمون دقیق فیشر^۴؛ برای تحلیل داده‌های کمی از آزمون پارامتری t برای گروه‌های مستقل^۵ و هم‌تا^۶؛ برای مقایسه شدت درد بین دو گروه در زمان‌های مختلف، از آزمون سنجش مجدد^۷ استفاده شد. تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS انجام، و سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

1. Peptic ulcer
2. Visual analogue scale
3. Chi-square test
4. Fisher test
5. Independent t-test
6. Paired t-test
7. Repeat measure test

روش‌های ضد درد مختلفی برای کنترل درد بعد از عمل به خصوص جراحی آرتروسکوپی زانو وجود دارد.

براساس مطالعات قبلی در استفاده از داروی‌های تزریقی داخل مفصلی برای کنترل درد مجادله وجود دارد. «اسکات»^۱ و همکاران^(۱۵) نشان دادند که ترکیب کتورولاک با داروی بویی واکائین و تزریق داخل مفصلی آن برای کنترل درد بسیار مفید است و بیماران راحتی بیشتری را بعد از عمل تجربه می‌کنند؛ در نتیجه نیاز به سایر داروهای ضد درد به طور معنی‌داری کاهش می‌یابد^(۱۵). در یک مطالعه «روا»^۲ و همکاران^(۱۰) دریافتند که استفاده از ترکیب داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی کتورولاک با بویی واکائین، نسبت به مصرف داروی بویی واکائین به تنهایی یا نسبت به دارونما، در کنترل درد بعد از جراحی آرتروسکوپی زانو بسیار موثر بودند^(۱۰). براساس این یافته، ترکیب داروهای ضدالتهابی داخل مفصلی برای کنترل درد به صورت ترکیبی با یک داروی آنالژزیک دیگر کارآیی خواهد داشت.

یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد استفاده از داروی کتورولاک داخل مفصلی در کنترل درد در زمان‌های ابتدایی بعد از عمل تأثیر مثبت دارد، ولی با گذشت زمان در بعد از ۱۲ ساعت، بیماران دو گروه مداخله و کنترل شدت درد یکسانی را تجربه می‌کنند و این تأثیر پایدار نمی‌باشد. البته در مطالعات قبلی داروی کتورولاک به تنهایی مورد استفاده قرار نگرفته است و در مطالعه حاضر برای اولین بار این دارو به صورت منفرد استفاده شد و انجام مقایسه را با مشکل مواجه نمود. در مطالعات قبلی «اسکات» و همکاران^(۱۵) و «روا» و همکاران^(۱۰)، ترکیب داروی کتورولاک با بویی واکائین در کنترل درد موفق‌آمیز بود، در حالی که براساس یافته‌های مطالعه حاضر، استفاده این دارو به تنهایی، از کارایی زیادی برای کنترل درد برخوردار نبود. در یافته‌های مشابه در مطالعه «ارسان»^۳ و همکاران^(۱۲) تزریق داخل مفصلی ترکیب داروی بویی واکائین با ضد درد غیرالتهابی «لورنوکسیکام»^۴، در کنترل درد بعد از آرتروسکوپی موفق بود. در این مطالعه نیز ترکیب دارویی در کنترل درد موثر واقع شد.

از نظر نیاز به استفاده از داروهای اپیوئیدی، در ۴۰٪ بیماران گروه مداخله و ۶۰٪ بیماران گروه کنترل، نیاز به استفاده از داروی اپیوئیدی علاوه بر داروهای تجویزی ضد درد بر اساس پروتکل روش کار بود؛ و اگرچه در گروه کنترل نیاز به داروی اپیوئیدی بیشتر بود ولی از نظر آماری بین دو گروه تفاوت معنی‌دار نبود.

اختلال خواب در ۴۲٪ بیماران گروه مداخله و در ۵۷٪ بیماران گروه کنترل مشاهده گردید. این بیماران، به دلیل شدت درد در شب بعد از عمل، از بی‌خوابی شکایت داشتند؛ ولی بین دو گروه تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت ($p \geq 0/05$).

از نظر نیاز به داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی، علاوه بر داروی دیکلوفناک که به صورت شیاف برای همه بیماران دو گروه در بعد از عمل تجویز گردید، با توجه به شدت درد، در ۳۲٪ بیماران گروه مداخله و ۶۸٪ بیماران گروه کنترل از داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی به صورت خوراکی برای کنترل درد استفاده شد که از این نظر بین دو گروه تفاوت آماری معنی‌دار وجود داشت ($p = 0/02$).

بحث

داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی باعث کاهش درد و مصرف اپیوئیدها و افزایش بهبودی بعد از جراحی می‌شوند^(۱). با این حال مهار سنتز پروستاگلاندین‌ها با این داروها ممکن است عوارضی نظیر آسیب کلیوی، زخم معده، و خونریزی ایجاد نماید. به همین دلیل استفاده از مهارکننده‌های اختصاصی سیکلوآکسیژناز (COX2) مورد توجه قرار گرفته است^(۱). از ۱۹ کارآزمایی بالینی انجام شده در مورد رفوکوکسیب، در ۱۷ مورد، در مقایسه با دارونما، تأثیر زیادی در کنترل درد بیماران داشته است. در برخی از مطالعات تأثیر داروهای مهارکننده COX2 نسبت به سایر داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی بیشتر بوده و عوارض کمتری داشته است. همچنین مطالعات نشان داده‌اند که تجویز داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی قبل از عمل نسبت به بعد از عمل، تأثیر بیشتری را در کنترل درد بیماران در بعد از عمل دارد^(۱,۷,۸,۹).

1. Scotte

2. Roa

3. Ersan

4. Lornoxicam

ولی در مورد داروهای ایبوپروفن تفاوت معنی‌داری وجود نداشت و ۱۲ ساعت بعد از عمل شدت درد در بیماران دو گروه یکسان بود. پروستاگلاندین‌ها که یکی از عوامل مهم دخیل در بروز درد هستند، به صورت سیستمیک تولید می‌شود و مطالعات قبلی تاثیر استفاده از داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی قبل از عمل را در کاهش تولید آنها نشان می‌دهد و در نهایت در کاهش درد بیماران موثر می‌باشند^(۱۸،۱۹). به نظر می‌رسد استفاده موضعی از داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی نمی‌تواند در کاهش تولید پروستاگلاندین‌ها که به صورت سیستمیک تولید می‌شوند، موثر باشند.

«ایروان»^۵ و همکاران^(۲۰) در یک بررسی در سال ۱۹۹۸ بر روی مدل‌های حیوانی، با تجویز داخل مفصلی داروی کتورولاک ۰/۲۵ سی‌سی در زانوی راست رت‌ها و مقایسه با نرمال سالین تجویز شده در زانوی چپ دریافتند که این دارو در دراز مدت بر سینوویوم و غضروف مفصلی تاثیر منفی دارد. البته مطالعه «ریجین»^۶ و همکاران در سال ۲۰۱۴ در مدل‌های حیوانی (رت‌ها) حاکی از عدم تاثیر استفاده از داروی کتورولاک داخل مفصلی بر منیسک و بافت‌های داخل مفصلی بود^(۲۱). با توجه به یافته‌های مطالعه حاضر مبنی بر عدم تاثیر این دارو در کاهش درد و نگرانی‌های موجود از عوارض داخل مفصلی آن، استفاده از این دارو سودمند نمی‌باشد.

از محدودیت‌های مطالعه حاضر این بود که به دلیل حجم کوچک نمونه بیماران که به دلایل مختلف تحت آرتروسکوپی زانو قرار گرفته بودند؛ همسان‌سازی دقیق انجام نشد؛ به طوری که اگرچه سعی شد دو گروه از نظر توزیع تشخیص‌ها یکسان باشند، ولی تفاوت طول مدت عمل و نوع عمل بر میزان شدت درد می‌تواند تاثیرگذار باشد.

نتیجه‌گیری

تزریق کتورولاک داخل مفصلی زانو فقط در چند ساعت اول بعد از آرتروسکوپی زانو، درد را کاهش می‌دهد، و با گذشت زمان، تاثیر چندانی در کنترل درد بیماران بعد از عمل ندارد. به این ترتیب در کاهش نیاز به سایر داروهای ضد درد در بیماران دریافت‌کننده کتورولاک داخل مفصلی، نتایج خوبی حاصل نشد.

«ریست»^۱ و همکاران^(۱۸) در یک کارآزمایی بالینی تصادفی، تجویز «پارکوکسیب»^۲ ۴۰ میلی‌گرم قبل و بعد از عمل در مقایسه با دارونما، تاثیر معنی‌داری در کاهش درد بیماران بعد از عمل داشت و عوارض جانبی داروهای مخدر را به میزان چشمگیری کاهش داد^(۱۸). «اسکات» و همکاران در یک بررسی بر روی ۲۰۰ بیمار تحت آرتروپلاستی زانو دریافتند که تجویز داروی «سلکوکسیب»^۳ ۲۰۰ میلی‌گرم قبل از عمل، باعث تسریع دامنه حرکات زانوی بیماران گردید و در مدت زمان کمتری به حداکثر دامنه حرکات زانو دست یافتند. آنها نشان دادند استفاده از این دارو قبل و بعد از عمل باعث بهبود پیامد بالینی بیماران حتی یک سال بعد از جراحی شد^(۱۵). «اسکات» و همکاران در یک مطالعه بر روی بیماران تحت آرتروپلاستی زانو دریافتند که استفاده از «رفوکوکسیب» در ۱۰ روز قبل از عمل در ۵۰ بیمار تاثیر معنی‌داری در کاهش امتیاز درد بیماران بعد از عمل داشت؛ در حالی که هیچ‌گونه تاثیری در مقدار خونریزی نداشت و عوارض جانبی مهمی مشاهده نگردید^(۱۷). این یافته‌ها نشان می‌دهند با توجه به مکانسیم اثر داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی که بایستی زمان لازم برای کاهش تولید پروستاگلاندین‌ها را داشته باشند، در تجویز قبل از عمل به تنهایی نسبت به تزریق داخل مفصلی کارایی بیشتری دارند.

در مطالعه «اسکات» و همکاران^(۱۵) تهوع و استفراغ در بیماران گروه دارونما نسبت به بیماران تحت درمان با «سلکوکسیب» به طور معنی‌داری بیشتر، و نیاز به داروهای ضد استفراغ نیز بیشتر بود^(۱۷). اما در مطالعه ما عارضه‌ای از تجویز داخل مفصلی کتورولاک مشاهده نگردید.

«بکر»^۴ و همکاران^(۸) نشان دادند که استفاده از «رفوکوکسیب» منجر به کاهش چشمگیر مصرف داروهای نازکوتیک در بیماران تحت لامینکتومی لومبار می‌شود ولی تاثیر چندانی در زمان ترخیص بیماران ندارد^(۸). در مطالعه حاضر استفاده از داروی ضدالتهابی غیراستروئیدی کتورولاک به طور معنی‌داری باعث کاهش نیاز به استفاده از سایر داروهای غیراستروئیدی در گروه مداخله شد،

1. Riest
2. Parecoxib
3. Celecoxib
4. Bekker

References

1. **Jacobson E, Assareh H, Cannerfelt R, Anderson RE, Jakobsson JG.** The postoperative analgesic effects of intra-articular levobupivacaine in elective day-case arthroscopy of the knee: a prospective, randomized, double-blind clinical study. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2006;14(2):120-4.
2. **Gilron I, Milne B, Hong M.** Cyclooxygenase-2 inhibitors in postoperative pain management: current evidence and future directions. *Anesthesiology.* 2003;99(5):1198-208. Review.
3. **Woolf CJ, Chong MS.** Preemptive analgesia--treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg.* 1993;77(2):362-79. Review.
4. **Varrassi G, Marinangeli F, Agrò F, Aloe L, De Cillis P, De Nicola A, Giunta F, Ischia S, Ballabio M, Stefanini S.** A double-blinded evaluation of propacetamol versus ketorolac in combination with patient-controlled analgesia morphine: analgesic efficacy and tolerability after gynecologic surgery. *Anesth Analg.* 1999;88(3):611-6.
5. **Gordon SM, Brahim JS, Rowan J, Kent A, Dionne RA.** Peripheral prostanoid levels and nonsteroidal anti-inflammatory drug analgesia: replicate clinical trials in a tissue injury model. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;72(2):175-83.
6. **Arroyo JL, Reiner RP, Dawson E, Iribarren MJ, Haro F, Carrascosa F, Scherpereel P.** The effects of epidural analgesia and conventional anaesthesia on renal excretion of PGE2 during orthopaedic surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 1985;2(4):401-6.
7. **Oh JH, Rhee KY, Kim SH, Lee PB, Lee JW, Lee SJ.** Comparison of analgesic efficacy between single interscalene block combined with a continuous intra-bursal infusion of ropivacaine and continuous interscalene block after arthroscopic rotator cuff repair. *Clin Orthop Surg.* 2009;1(1):48-53. doi: 10.4055/cios.2009.1.1.48.
8. **Bekker A, Cooper PR, Frempong-Boadu A, Babu R, Errico T, Lebovits A.** Evaluation of preoperative administration of the cyclooxygenase-2 inhibitor rofecoxib for the treatment of postoperative pain after lumbar disc surgery. *Neurosurgery.* 2002;50(5):1053-7; discussion 1057-8.
9. **Chang DJ, Fricke JR, Bird SR, Bohidar NR, Dobbins TW, Geba GP.** Rofecoxib versus codeine/acetaminophen in postoperative dental pain: a double-blind, randomized, placebo- and active comparator-controlled clinical trial. *Clin Ther.* 2001;23(9):1446-55.
10. **Rao SK, Rao PS.** Comparison of intra-articular analgesics for analgesia after arthroscopic knee surgery. *Med J Malaysia.* 2005;60(5):560-2.
11. **Lyons B, Lohan D, Flynn CG, Joshi GP, O'Brien TM, McCarroll M.** Intra-articular analgesia for arthroscopic meniscectomy. *Br J Anaesth.* 1995;75(5):552-5.
12. **Ersan Ö, Akkaya T, Arik E, Ateş Y.** Intra-articular levobupivacaine, lornoxicam and morphine analgesia after knee arthroscopy: a randomized, controlled trial. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2012;46(6):411-5.
13. **Huang YM, Wang CM, Wang CT, Lin WP, Horng LC, Jiang CC.** Perioperative celecoxib administration for pain management after total knee arthroplasty - a randomized, controlled study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2008; 9:77. doi: 10.1186/1471-2474-9-77.
14. **Lierz P, Losch H, Felleiter P.** Evaluation of a single preoperative dose of etoricoxib for postoperative pain relief in therapeutic knee arthroscopy: a randomized trial. *Acta Orthop.* 2012;83(6):642-7. doi: 10.3109/17453674.2012.747053.
15. **Reuben SS, Buvenandran A, Katz B, Kroin JS.** A prospective randomized trial on the role of perioperative celecoxib administration for total knee arthroplasty: improving clinical outcomes. *Anesth Analg.* 2008;106(4):1258-64. doi: 10.1213/ane.0b013e318165e208.
16. **Reuben SS, Connelly NR.** Postoperative analgesia for outpatient arthroscopic knee surgery with intraarticular bupivacaine and ketorolac. *Anesth Analg.* 1995;80(6):1154-7.
17. **Reuben SS, Fingerroth R, Krushell R, Maciolek H.** Evaluation of the safety and efficacy of the perioperative administration of rofecoxib for total knee arthroplasty. *J Arthroplasty.* 2002 Jan;17(1):26-31. Retraction in: *J Arthroplasty.* 2010;25(1):172.
18. **Rouhani A, Tabrizi A, Elmi A, Abedini N, Mirza Tolouei F.** Effects of preoperative non-steroidal anti-inflammatory drugs on pain mitigation and patients' shoulder performance following rotator cuff repair. *Adv Pharm Bull.* 2014;4(4):363-7. doi: 10.5681/apb.2014.053.
19. **Riest G, Peters J, Weiss M, Dreyer S, Klassen PD, Stegen B, Bello A, Eikermann M.** Preventive effects of perioperative parecoxib on post-discectomy pain. *Br J Anaesth.* 2008;100(2):256-62.
20. **Irwin MG, Cheung KM, Nicholls JM, Thompson N.** Intra-articular injection of ketorolac in the rat knee joint: effect on articular cartilage and synovium. *Br J Anaesth.* 1998;80(6):837-9.
21. **Riggin CN, Tucker JJ, Soslowsky LJ, Kuntz AF.** Intra-articular tibiofemoral injection of a nonsteroidal anti-inflammatory drug has no detrimental effects on joint mechanics in a rat model. *J Orthop Res.* 2014;32(11):1512-9. doi: 10.1002/jor.22674.