

**Maiju Marttinen**

LT, yleislääkäri, anestesiologiaan ja tehohoitoon erikoistuva lääkäri
Keravan terveyskeskus, HUS
maiju.marttinen@kerava.fi

Ikääntymiseen liittyvät erityispiirteet tulee huomioida leikkauksen jälkeisessä kivunhoidossa

Ikääntyneen potilaan kivunhoito tulee suunnitella yksilöllisesti aiemmat kipurasitteet ja elimistön fysiologian muutokset huomioiden. Kipua pitää arvioida, mutta arviointi voi olla haastavaa esimerkiksi muistisairaana potilaalla. Multimodaalinen kivunhoito ja puudutusten käyttö on tärkeää ikääntyneilläkin.

Kipu on yksi tärkeimmistä ikääntyvän henkilön terveydentilan rasitteista (1). Ikääntyneiden kipua on usein aliarvioitua, alidiagnostoitua ja alihoitettua (2-4). Optimaalisen kivun hoidon suunnittelun perustana on huolellinen kivun ja potilaan kokonaisuuden arviointi (5). Ikääntyneillä tämä korostuu. Kivun arvioinnissa ja hoidon suunnittelussa tulee huomioida potilaan omat odotukset ja tavoitteet, liitännäissairaudet, kognitiivinen tila ja olemassa oleva toimintakyky (1,6). Ikääntyneellä voi olla jatkuvaa pitkäaikaista kipua, jonka täydellinen poistaminen on usein mahdotonta (7). Hoidon tuleekin kohdistua kivun voimakkuuden vähentämisen lisäksi kivun haittaavuuden vähentämiseen, toimintakyvyn kohentamiseen ja ylläpitoon sekä elämänlaadun parantamiseen (7,8). Tässä katsauksessa keskitytään leikkauksen jälkeisen kivun arvioinnin ja hoidon suunnittelun näkökulmiin. Lääkehaittojen minimoinnilla on tärkeä rooli.

Kivun arvioinnin ja hoidon suunnittelun erityispiirteet ikääntyneellä

Ikääntyneiden kivun arvioinnissa ja hoidon suunnittelussa tulee huomioida useita tekijöitä. Kivun arvioinnin vaikeutta lisäävät erityisesti kognitiota heikentävät tilat. Kognition aleneman on osoitettu lisäävän riskiä epätarkoituksenmukaisiin muutoksiin kipulääkityksen aikataulutuksessa ja annostelussa (9,10). Itsearviointi on ensisijainen tapa arvioida kipua. Tämä pätee myös niihin potilaisiin, joilla on todettu muistisairaus tai muusta syystä johtuva kognition alenema (11). Itsearvioinnin rinnalla muiden kivun arviointimenetelmien merkitys korostuu kognitioltaan selvästi alentuneilla iäkkäillä (1). Objektivisia kivun merkkejä tulee aktiivisesti tarkkailla esimerkiksi sekavilla potilailla. Muutamia kivun arviointitapoja on esitelty kuvassa 1.

Etenkin edellisinä vuosikymmeninä iäkkäiden potilaiden oman kipukäsityksen mahdollinen vääristyminen koettiin haasteena kivun arvioinnin kannalta. Tuolloin havaittiin, että iäkkäät

potilaat saattoivat ajatella osan kivusta liittyvän väistämättömänä osana vanhenemisprosessiin ja potilaat saattoivat tämän vuoksi aliraportoida kokemaansa kipua (2). Nykyisin tätä vinoutumaa on todennäköisesti saatu jonkin verran vähennettyä terveydenhuollon ammattilaisten ja potilaiden paremman valvutuneisuuden myötä.

Ikään liittyviä fysiologisia erityispiirteitä

Lääkehoidon valinnassa ja kivun hoitoa suunniteltaessa tulee huomioida ikääntymiseen liittyvät farmakokineettiset ja farmakodynaamiset muutokset. Iän myötä lihassmassa vähenee ja kehon rasvapitoisuus lisääntyy. Maksan ja munuaisten toiminta heikkenee. Lääkkeiden imeytyminen muuttuu ja elimistön kompensatoriset mekanismit heikkenevät, mikä tekee ikääntyneet erityisen alttiiksi lääkkeiden aiheuttamille, esimerkiksi antikolinergisille, haitoille. Kaatumisriski on todellinen uhka monien kipulääkkeiden kohdalla ja korostuu leikkauksen jälkeen kuntoutusvaiheessa. Korkea ikä ja heikko fyysinen toimintakyky lisäävät kaatumisriskiä (12).

Lääkehoidon suunnittelu

Suosituksiin nojaten voi tuntua lähes mahdottomalta valita sopiva kipulääke ikääntyneelle potilaalle. Multifarmasia sekä fysiologiset ja kognitiiviset haasteet muodostavat viidakon, jossa kaikki lääkehoidon vaihtoehdot saattavat vaikuttaa toisiaan huonommilla. Ikääntyneillä potilailla on akuutin leikkauksen rinnalla usein kipua aiheuttavia taustasairauksia ja jo entuudestaan käytössä yksi tai useampia kipulääkkeitä – puhumattakaan muista sairauksista ja lääkityksistä. Kivun lääkehoidon valinnassa palataan jälleen hoidon suunnittelun kulmakiveen: perusteelliseen kivun arviointiin. Potilasta tarkastellaan kokonaisuutena, ja kartoitetaan kullekin potilaalle yksilöllisesti sopivin lääkehoidon vaihtoehto.

Lääkehoidon valinnassa noudatetaan periaatetta ”Start low and go slow” (7). American Geriatrics Society (AGS) on hiljattain päivittänyt Beersin kriteeristön tukemaan kliinikoita ikääntyneiden potilaiden lääkehoidon valinnassa (13). Huomionarvoista on se, että akuutin ja

kroonisen kivun (lääke)hoidon periaatteet eroavat merkittävästi toisistaan. Kroonisen kivun lääkehoidossa opioidin rooli on kyseenalainen. Sen sijaan akuutin leikkauksen hoidossa useiden neuropaattisten kipulääkitysten käytön mielekkyyttä rajoittaa niiden hitaasti esiin tuleva vaste, mahdolliset lääkkeen aloitukseen liittyvät haitat sekä hitaiden annosnostojen tarve.

On tärkeää tuntee käytössä olevien kipulääkkeiden farmakologisia ominaisuuksia, jotta kipulääkityksen hyöty-haittasuhde saadaan optimoitua. Tässä artikkelissa kuvataan lyhyesti yleisimpien leikkauksen jälkeen käytössä olevien kipulääkkeiden ominaisuuksia siltä osin kuin se iäkkäiden kivunhoidon näkökulmasta on oleellista.

Tulehduskipulääkkeet

Tulehduskipulääkkeet (NSAID) ovat tehokas valinta nosiseptiseen kipuun myös iäkkäillä, mikäli vasta-aiheita ei ole. Etenkin ortopedisissa leikkauksissa lyhytaikaista tulehduskipulääkitystä on syytä harkita kaikille potilaille haittariskiä punnitien. On kuitenkin huomattava, että tulehduskipulääkkeet ovat keskeisin lääkkeitä johtuvien haittojen ja sairaustilojen aiheuttaja iäkkäillä (14).

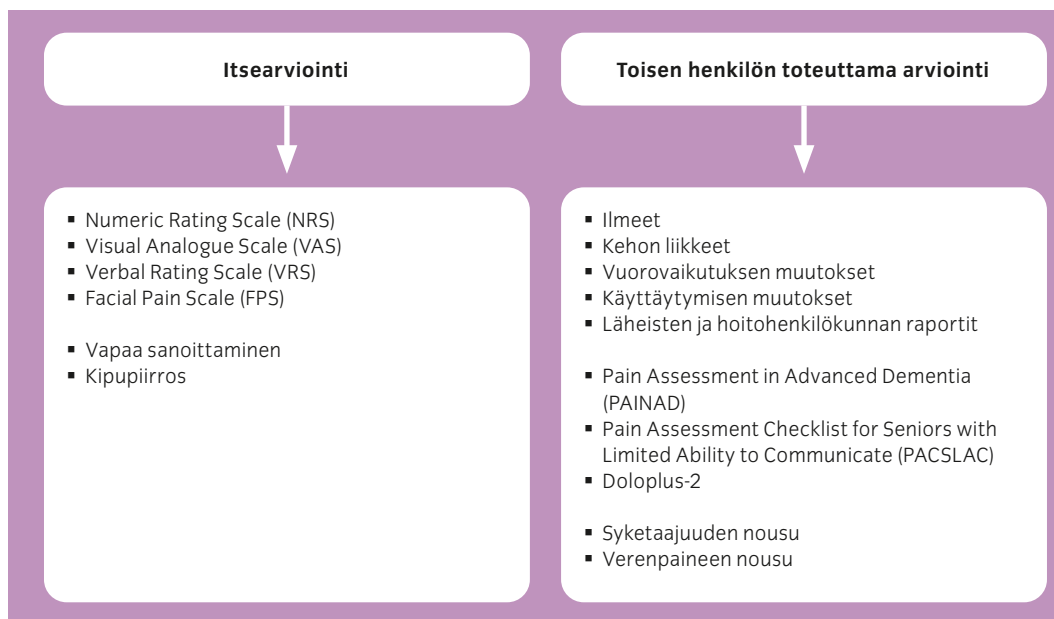
Sekä tulehduskipulääkkeiden toivotut että haitalliset vaikutukset johtuvat niiden aiheuttamasta syklo-oksigenaasin (COX) salpauksesta. Tulehduskipulääkkeiden käyttöön liittyy monimuotoisia maha-suolikanavan haittoja (muun muassa vuoto, anemisoituminen ja perforaatio) sekä munuaishaittoja (natriumin retentio, hyperkalemia, papillaarinen nekroosi) (15,16). Munuaisten toiminnan häiriöt voivat heijastua

kardiovaskulaarijärjestelmään aiheuttaen esimerkiksi hypertensiota ja nesteretentiota (14). Tulehduskipulääkkeet voivat myös lisätä ateroskleroottisten sydäntapahtumien riskiä (14).

COX-2-selektiivisten tulehduskipulääkkeiden käyttöön liittyy vähemmän maha-suolikanavan komplikaatioita (15,17), mutta niiden muut haitat ovat ilmeisempinä verrattavissa epäselektiivisiin tulehduskipulääkkeisiin (14,16). Ikä on tärkeä riskitekijä komplikaatioille. Muita riskitekijöitä iän lisäksi ovat aiempi peptinen haava ja yhtäaikaan antitrombootin, kortisonin tai SSRI-lääkkeen käyttö. (15,18) Protonipumpun

Ikääntyneiden kipu on usein aliarvioitua, alidiagnostoitua ja alihoidettua.

>>



Kuva 1. Erilaisia kivun arviointimenetelmiä.

inhibiittorin (PPI) samanaikaista käyttöä suositellaan, vaikka PPI-lääkkeiden ei ole vakuuttavasti osoitettu estävän maha-suolikanavan haittatapahtumia (19).

On arvioitu, että tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö varfariinin kanssa voi lisätä peptisen vuodon riskin jopa 13-kertaiseksi (20). Diureettien ja tulehduskipulääkkeiden yhteiskäyttö voi kaksinkertaistaa sairaalahoitoa vaativan sydämen vajaatoiminnan riskin (21). Useiden verenpainelääkkeiden teho voi heikentyä tulehduskipulääkkeiden yhtäaikaisen käytön vuoksi munuaisten prostaglandiiniinien inhibition ja nesteretention seurauksena (22).

Parasetamoli

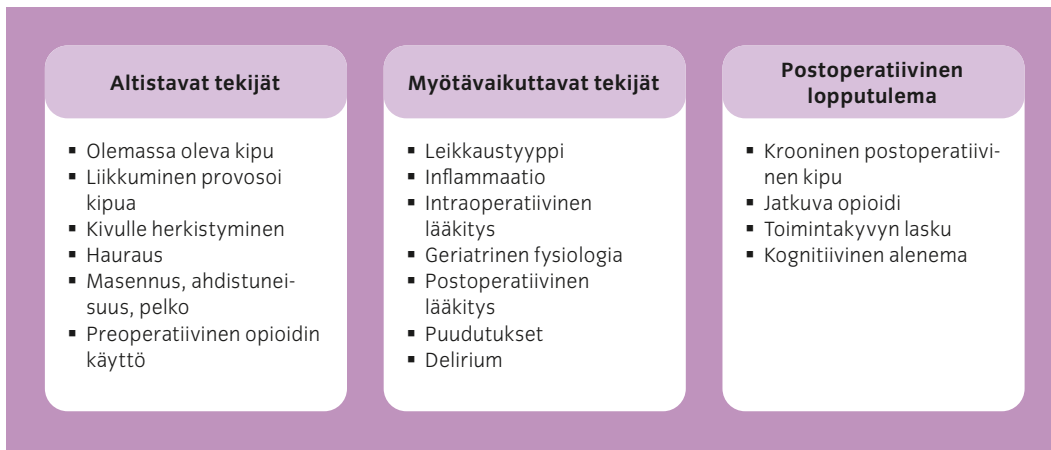
Viime vuosina on alettu entistä enemmän kyseenalaistaa parasetamolien roolia kivunhoidossa sen heikohkon tehon vuoksi (23). Tästä huolimatta sitä pidetään yhä ikääntyneiden ensisijaisena kipulääkkeenä. Parasetamolien täsmällinen vaikutusmekanismi ei ole selvä. Sen ajatellaan salpaavan syklo-oksigenaasi 2:ta, aktivoivan epäsuorasti kannabinoidi reseptoria sekä vaikuttavan laskeviin serotonergisiin ratoihin ja L-arginiini/NO-reittiin (24). Parasetamolien tulehduskipulääkkeisiin verrattuna vähäisinä pidetyt haitat johtuvat heikosta COX-1-salpauksesta sekä siitä, että parasetamoli vaikuttaa pääasiallisesti sentraalisesti eikä niinkään perifeerisesti (25). Pa-

rasetamolien annosriippuvaisten maksahaittojen lisäksi parasetamoli voi vaikutusmekanisminsa vuoksi aiheuttaa myös koksibien kaltaisia sydän- ja munuaishaittoja (24,26).

Opioidit

Opioideilla on keskeinen rooli iäkkäiden leikkauksen jälkeisen kivun hoidossa. Haittavaikutukset (muun muassa huimaus, kaatumisriski, ummetus, pahoinvointi, hengityslama, kutina, virtsaumpi) ovat verrattain yleisiä ja johtavat mahdollisesti vakaviin seurauksiin (12,27-30). Lääkkäät ovat erityisen herkkiä opioidin aiheuttaman sekavuuden kehittymiselle ja kognitiivisen toiminnan heikkenemiselle. Opioiditoleranssi voi kehittyä jo muutamissa päivissä (31). OIH (opioid-induced hyperalgesia) tulee huomioida etenkin heillä, joilla on entuudestaan käytössä opioideja.

Elimistössä toimii kolme keskeistä opioidireseptoria: μ , δ ja κ (30,32). Valtaosalla käytössä olevista opioididiagonisteista on suurin affiniteetti myy-reseptoriin (30). Opioididiagonistin sitoutuminen opioidireseptoriin aktivoi K_+ -kanavia ja inhiboi Ca_{2+} -kanavia. K_+ -kanavien aktivaatio johtaa neuronin hyperpolarisaatioon ja nostaa kipukynnystä, ja Ca_{2+} -kanavien inhibointi johtaa eksitatoristen välittäjäaineiden vähentyneeseen vapautumiseen (30).



Kuva 2. Kivun kroonistumiseen altistavia ja myötävaikuttavia tekijöitä (61).

Opioidit metaboloituvat maksassa pääosin CYP2D6- tai CYP3A4-välitteisesti (morfiinilla pääasiallinen isoentsyymi on uridiinidifosfaatti-glukuronosyyliitransferaasi) (33), ja siten maksan vajaatoiminnassa kaikkien alla lueteltujen opioidien metabolia hidastuu. Valtaosa opioidien aktiivisista metaboliiteista erittyy munuaisten kautta (buprenorfiinista ja fentanyylistä vain pieni osa aktiivisena munuaisten kautta). Munuaisten vajaatoiminnassa opioidit voivat siten kumuloitua, mikä lisää esimerkiksi hengityslaman riskiä (16, 29).

Ikääntymiseen liittyvien fysiologisten muutosten myötä morfiinin eliminaation puoliintumisaika kasvaa, jakautumistilavuus vähenee, puhdistuma hidastuu, proteiineihin sitoutuminen vähenee ja keskushermoston herkkyys morfiinille kasvaa (34). Oksikodonin affiniteetti myy-reseptoriin on selvästi morfiinia alhaisempi (35). Pitkävaikutteisen oksikodonin ja naloksonin yhdistelmävalmiste on todettu suotuisaksi vaihtoehdoksi iäkkäille niin tehon, ummetuksen ehkäisyn kuin siedettävyydenkin suhteen (36). Ikään liittyvien fysiologisten muutosten vaikutukset fentanyylin transdermaaliseen imeytymiseen ja puhdistumaan eivät ole täysin selviä (37). Tramadolilla on myy-opioidireseptorivaikutuksen lisäksi SNRI-vaikutusta, mikä tulee huomioida lääkeaineinteraktioiden ja haittaprofiilin kannalta (muun muassa hyponatremian riski) (13). Mahdolliset yksilölliset vaihtelut kodeiinien metabolanopeudessa (heikko, nopea, ultranopea) tulee pitää mielessä (38,39).

Kaatumisriski on todellinen uhka monilla kipulääkkeillä.

Buprenorfiinia pidetään farmakokineettisten ominaisuuksiensa vuoksi mahdollisesti suotuisana opioidina ikääntyneille (40). Buprenorfiini on myy-reseptorin osittainen agonisti, mutta sillä on reseptoriin voimakas affiniteetti (41).

Tämän vuoksi myy-välitteiset haitat voivat ilmentyä ikääntyneillä vähäisempinä kuin muilla opioideilla. Buprenorfiini myös antagonisoi kappa-reseptoria estäen tälle reseptorille spesifejä haittoja (esimerkiksi dysforia) (41). Toisaalta transdermaalisen buprenorfiinin on todettu olevan tärkein riskitekijä pitkäaikaiselle opioidin käytölle 65-84 -vuotiailla (42), ja kirjallisuus antaa ristiriitaisia tuloksia sen sopivuudesta leikkauksen jälkeiseen käyttöön (43).

Kirjallisuus ei anna yhdenmukaista vastausta siihen, kannattaako ikääntyneellä potilaalla suosia suuriannoksista heikkoa opioidia vai pieniannoksista vahvaa opioidia (44). Keskeistä on pyrkiä mahdollisimman pieneen tehokkaaseen opioidiannokseen.

Gabapentinoideit

Gabapentinoideit ovat ensisijaisia neuropaattisen kivun lääkkeitä leikkauksen jälkeisen kivun hoidossa. Niiden vaikutus alkaa riittävän nopeasti akuutin kivun hoidon kannalta. Niiden toimiminen opioidien adjuvantteina voi vähentää opioidin tarvetta (45).

Sekä gabapentiini että pregabaliini kehitettiin alun perin GABA-analogeiksi, mutta myöhemmin havaittiin, ettei kummallakaan ole mai-

nittavaa vaikutusta elimistön GABA-tasoihin (46,47). Gabapentinoidien ajatellaan vaikuttavan jänniteriippuvaisten Ca²⁺-kanavien alfa-2-delta -alaysiköihin ja siten estävän välittäjäaineiden vapautumista hermokudoksesta (48). Gabapentinoidit erittyvät munuaisten kautta (49). Niiden yleisiä haittoja ovat sedaatio, huimaus ja näköhäiriöt (50). Gabapentinoidit voivat kaksinkertaistaa iäkkäiden kaatumisriskin (51). Aloitusannos tulee haittariskin vuoksi tässäkin lääkeryhmässä säätää varovaisesti.

Leikkauksen jälkeisiä näkökulmia

Kuten edellä on esitelty, kivun lääkehoito leikkauksen jälkeen voi muodostaa riskin ikääntyneelle potilaalle. Ikääntyneiden kivunhoidon on siten tärkeää koostua useiden eri kivunhoidon menetelmien yhdistelmästä (multimodality). Mahdollisuuksien mukaan tulisi suosia puudutuksia akuutin leikkauksen jälkeisen kivun hoidossa. Perifeeriset puudutukset ovat ensisijaisia. Myös epiduraalista kivunhoitoa pidetään parempana vaihtoehtona ikääntyneille niin turvallisuuden, kuntoutumisen kuin kivun hoidonkin näkökulmasta parenteraaliseen opioidiin verrattuna (34,52,53).

Leikkauksen jälkeistä kivunhoitoa suunniteltaessa tulee keskittyä kivun voimakkuuden vähentämisen rinnalla mahdollisten haittavaikutusten aktiiviseen ehkäisyyn. Heräämöaikaista sekavuutta tulee tarkkailla, sillä tämä on merkittävä riskitekijä leikkauksen jälkeisen sekavuuden kehittymiselle etenkin yleisanestesian jälkeen (54). Opioidin minimointiin tulee tähdätä etenkin vatsan alueen leikkausten jälkeen suolilaman ehkäisemiseksi (55). Laksatiivia suositellaan käytettäväksi aina opioidilääkityksen rinnalla (37).

Laskimonsisäinen lyhytvaikutteinen opioidi on pienin boluksin osoitettu käyttökelpoiseksi kivun hoidon vaihtoehdoksi ikääntyneillä välittömästi toimenpiteen jälkeen (56). Vastetta ja haittoja seuraten PCA (patient controlled analgesia) on tehokas ja toimiva kivun hoidon metodi myös ikääntyneillä (52,57). Subkutaaniseen opioidin annosteluun tulee suhtautua varovaisuudella ikään liittyvien fysiologisten muutosten vuoksi. Leikkauksen aikaisesta ketamiinin annosta ei ole osoitettu hyötyä leikkauksen jälkeisen sekavu-

den ehkäisyssä iäkkäillä (58), mutta ketamiinia voi harkita kivun hoidoksi myös ikääntyneille ensisijaisesti opioidin määrän vähentämiseksi (59).

Leikkauksen jälkeisen kivun kroonistuminen

Ikääntyneiden akuutin kivun onnistunut hoito on tärkeää, jotta voidaan minimoida kivun kroonistumisen riski. Krooninen leikkauksen jälkeinen kipu on huolestuttavalla tavalla yleistyvä ilmiö ikääntyvässä väestössä. Esses työryhmineen esitteli vastikään leikkauksen jälkeisen kivun kroonistumiselle altistavia ja myötävaikuttavia tekijöitä ikääntyneillä. Nämä tekijät on esitelty kuvassa 2. (60)

Leikkausta edeltävän kivun arviointi on viime vuosien saakka jäänyt kohtalaisen vähälle huomiolle osana leikkauksen aikaisesta kivun arviointia ja hoitoa. Etenkin kipuindikaatiolla suoritettavien leikkausten yhteydessä tulisi entistä tarkemmin arvioida potilaan aiempaa kipuanamnesiaa, psykologista kivunhallintaa ja sosioekonomisia tekijöitä jo leikkauspäätöstä tehtäessä. Erityisen tärkeää olisi tunnistaa kipujärjestelmän sentraalisen herkistymän piirteitä. Fibromyalgismipiirteiden on osoitettu altistavan kivun suhteen heikommille leikkaustuloksille selkäkirurgian jälkeen (61). Tulevaisuudessa yhtenä tärkeänä tutkimuksen kohteena tulisi olla niiden potilaiden tunnistaminen, jotka eivät todennäköisimmin hyödy kipuindikaatiolla suoritettavista leikkauksista. Entistä tarkempi potilasvalinta voisi auttaa kroonisen kivun potilaiden ohjautumisessa moniammatilliseen hoitoon.

Kipulääkityksen jatkoon ja alasajon monitorointi sekä mahdollisen jatkokuntoutuksen järjestäminen jäävät usein perusterveydenhuollon vastuulle potilaan kotiuduttua sairaalasta. Erikoissairaanhoidon täsmälliset jatkohoito-ohjeet perusterveydenhuoltoon ovat ensiarvoisessa roolissa, jotta voidaan varmistaa lääkkeellisten ja lääkkeettömien jatkohoitomuotojen asianmukainen järjestäminen. ■

Kipulääkityksen jatkoon ja alasajon monitorointi sekä mahdollisen jatkokuntoutuksen järjestäminen jäävät usein perusterveydenhuollon vastuulle potilaan kotiuduttua sairaalasta. Erikoissairaanhoidon täsmälliset jatkohoito-ohjeet perusterveydenhuoltoon ovat ensiarvoisessa roolissa, jotta voidaan varmistaa lääkkeellisten ja lääkkeettömien jatkohoitomuotojen asianmukainen järjestäminen. ■

Viiteluettelo on saatavissa lehden toimituksesta ja lehden verkkoversiosta.

Krooninen leikkauksen jälkeinen kipu on yleistyvä ilmiö ikääntyvässä väestössä.

1. Viitteet (viitteitä ei laiteta painettuun lehteen)
2. Bicket MC, Mao J. Chronic Pain in Older Adults. *Anesthesiol Clin*. 2015;33(3):577-90.
3. Gagliese L, Melzack R. Chronic pain in elderly people. *Pain*. 1997;70(1):3-14.
4. Tracy B, Sean Morrison R. Pain management in older adults. *Clin Ther*. 2013;35(11):1659-68.
5. Veal FC, Bereznicki LR, Thompson AJ, Peterson GM. Pharmacological management of pain in Australian Aged Care Facilities. *Age Ageing*. 2014;43(6):851-6.
6. Malec M, Shega JW. Pain management in the elderly. *Med Clin North Am*. 2015;99(2):337-50.
7. Makris UE, Abrams RC, Gurland B, Reid MC. Management of persistent pain in the older patient: a clinical review. *JAMA*. 2014;312(8):825-36.
8. AGS. American Geriatrics Society Panel on Pharmacological management of persistent pain in older persons. *Journal of American Geriatrics Society*. 2009;57(8):1331-46.
9. Fine PG. Treatment guidelines for the pharmacological management of pain in older persons. *Pain Med*. 2012;13 Suppl 2:S57-66.
10. Nygaard HA, Jarland M. The Checklist of Nonverbal Pain Indicators (CNPI): testing of reliability and validity in Norwegian nursing homes. *Age Ageing*. 2006;35(1):79-81.
11. Reynolds KS, Hanson LC, DeVellis RF, Henderson M, Steinhäuser KE. Disparities in pain management between cognitively intact and cognitively impaired nursing home residents. *J Pain Symptom Manage*. 2008;35(4):388-96.
12. Booker SQ, Haedtko C. Evaluating pain management in older adults. *Nursing*. 2016;46(6):66-9.
13. Perttinen NM, Ohman H, Strandberg TE, Kautiainen H, Raivio M, Laakkonen ML, et al. Effect of Exercise on Drug-Related Falls Among Persons with Alzheimer's Disease: A Secondary Analysis of the FINALEX Study. *Drugs Aging*. 2018;35(11):1017-23.
14. By the American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert P. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria(R) for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(4):674-94.
15. Wehling M. Non-steroidal anti-inflammatory drug use in chronic pain conditions with special emphasis on the elderly and patients with relevant comorbidities: management and mitigation of risks and adverse effects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(10):1159-72.
16. Sostres C, Gargallo CJ, Arroyo MT, Lanás A. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24(2):121-32.
17. Horl WH. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and the Kidney. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2010;3(7):2291-321.
18. Jarupongprapa S, Ussavasodhi P, Katchamart W. Comparison of gastrointestinal adverse effects between cyclooxygenase-2 inhibitors and non-selective, non-steroidal anti-inflammatory drugs plus proton pump inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol*. 2013;48(7):830-8.
19. de Jong JC, van den Berg PB, Tobi H, de Jong-van den Berg LT. Combined use of SSRIs and NSAIDs increases the risk of gastrointestinal adverse effects. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;55(6):591-5.
20. Scarpignato C, Lanás A, Blandizzi C, Lems WF, Hermann M, Hunt RH, et al. Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis—an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks. *BMC Med*. 2015;13:55.
21. Fine PGH, K.A. Pharmacologic management of persistent pain in older persons. *Clin Geriatr*. 2009;17(4):25-32.
22. Heerdink ER, Leufkens HG, Herings RM, Ottervanger JP, Stricker BH, Bakker A. NSAIDs associated with increased risk of congestive heart failure in elderly patients taking diuretics. *Arch Intern Med*. 1998;158(10):1108-12.
23. Weir MR. Renal effects of nonselective NSAIDs and coxibs. *Cleve Clin J Med*. 2002;69 Suppl 1:S153-8.
24. Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, Pinheiro MB, Lin CW, Day RO, et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ*. 2015;350:h1225.
25. Jozwiak-Bebenista M, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol Pharm*. 2014;71(1):11-23.
26. Anderson BJ. Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. *Paediatr Anaesth*. 2008;18(10):915-21.
27. Brune K, Renner B, Tieggs G. Acetaminophen/paracetamol: A history of errors, failures and false decisions. *Eur J Pain*. 2015;19(7):953-65.
28. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, et al. Opioid complications and side effects. *Pain Physician*. 2008;11(2 Suppl):S105-20.
29. Papaleontiou M, Henderson CR, Jr., Turner BJ, Moore AA, Olkhovskaya Y, Amanfo L, et al. Outcomes associated with opioid use in the treatment of chronic noncancer pain in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(7):1353-69.
30. Pergolizzi J, Boger RH, Budd K, Dahan A, Erdine S, Hans G, et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract*. 2008;8(4):287-313.
31. Pergolizzi JV, Jr., LeQuang JA, Berger GK, Raffa RB. The Basic Pharmacology of Opioids Informs the Opioid Discourse about Misuse and Abuse: A Review. *Pain Ther*. 2017;6(1):1-16.
32. Collett BJ. Opioid tolerance: the clinical perspective. *Br J Anaesth*. 1998;81(1):58-68.
33. Stein C. Opioid Receptors. *Annu Rev Med*. 2016;67:433-51.
34. Gianni W, Ceci M, Bustacchini S, Corsonello A, Abbatecola AM, Brancati AM, et al. Opioids for the treatment of chronic non-cancer pain in older people. *Drugs Aging*. 2009;26 Suppl 1:63-73.
35. Coldrey JC, Upton RN, Macintyre PE. Advances in analgesia in the older patient. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2011;25(3):367-78.
36. Olkkola KT, Kontinen VK, Saari TI, Kalso EA. Does the pharmacology of oxycodone justify its increasing use as an analgesic? *Trends Pharmacol Sci*. 2013;34(4):206-14.
37. Burness CB, Keating GM. Oxycodone/Naloxone prolonged-release: a review of its use in the management of chronic pain while counteracting opioid-induced constipation. *Drugs*. 2014;74(3):353-75.
38. Naples JG, Gellad WF, Hanlon JT. The Role of Opioid Analgesics in Geriatric Pain Management. *Clin Geriatr Med*. 2016;32(4):725-35.
39. Chidambaram V, Sadhasivam S, Mahmoud M. Codeine and opioid metabolism: implications and alternatives for pediatric pain management. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2017;30(3):349-56.
40. Chau DL, Walker V, Pai L, Cho LM. Opiates and elderly: use and side effects. *Clin Interv Aging*. 2008;3(2):273-8.
41. Huang AR, Mallet L. Prescribing opioids in older people. *Maturitas*. 2013;74(2):123-9.
42. Chen KY, Chen L, Mao J. Buprenorphine-naloxone therapy in pain management. *Anesthesiology*. 2014;120(5):1262-74.
43. Lalic S, Gisev N, Bell JS, Korhonen MJ, Iiomaki J. Predictors of persistent prescription opioid analgesic use among people without cancer in Australia. *Br J Clin Pharmacol*. 2018;84(6):1267-78.
44. Machado FC, Neto GC, Paiva LO, Soares TC, Nakamura RK, Nascimento LF, et al. [Transdermal buprenorphine for acute postoperative pain: a systematic review]. *Rev Bras Anesthesiol*. 2020;70(4):419-28.
45. Prostran M, Vujovic KS, Vuckovic S, Medic B, Srebro D, Divac N, et al. Pharmacotherapy of Pain in the Older Population: The Place of Opioids. *Front Aging Neurosci*. 2016;8:144.
46. Mao J, Gold MS, Backonja MM. Combination drug therapy for chronic pain: a call for more clinical studies. *J Pain*. 2011;12(2):157-66.
47. Lanneau C, Green A, Hirst WD, Wise A, Brown JT, Donnier E, et al. Gabapentin is not a GABAB receptor agonist. *Neuropharmacology*. 2001;41(8):965-75.
48. Patel R, Dickenson AH. Mechanisms of the gabapentinoids and alpha 2 delta-1 calcium channel subunit in neuropathic pain. *Pharmacol Res Perspect*. 2016;4(2):e00205.
49. Chincholkar M. Analgesic mechanisms of gabapentinoids and effects in experimental pain models: a narrative review. *Br J Anaesth*. 2018;120(6):1315-34.
50. Toth C. Pregabalin: latest safety evidence and clinical implications for the management of neuropathic pain. *Ther Adv Drug Saf*. 2014;5(1):38-56.

>>

51. Mathiesen O, Wetterslev J, Kontinen VK, Pommergaard HC, Nikolajsen L, Rosenberg J, et al. Adverse effects of perioperative paracetamol, NSAIDs, glucocorticoids, gabapentinoids and their combinations: a topical review. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014;58(10):1182-98.
52. Mukai R, Hasegawa S, Umetsu R, Nakao S, Shimada K, Uranishi H, et al. Evaluation of pregabalin-induced adverse events related to falls using the FDA adverse event reporting system and Japanese Adverse Drug Event Report databases. *J Clin Pharm Ther*. 2019;44(2):285-91.
53. Aubrun F, Amour J, Rosenthal D, Coriat P, Riou B. Effects of a loading dose of morphine before i.v. morphine titration for postoperative pain relief: a randomized, double-blind, placebo-control study. *Br J Anaesth*. 2007;98(1):124-30.
54. Falzone E, Hoffmann C, Keita H. Postoperative analgesia in elderly patients. *Drugs Aging*. 2013;30(2):81-90.
55. Sharma PT, Sieber FE, Zakriya KJ, Pauldine RW, Gerold KB, Hang J, et al. Recovery room delirium predicts postoperative delirium after hip-fracture repair. *Anesth Analg*. 2005;101(4):1215-20, table of contents.
56. Barletta JF, Asgeirsson T, Senagore AJ. Influence of intravenous opioid dose on postoperative ileus. *Ann Pharmacother*. 2011;45(7-8):916-23.
57. Keita H, Tubach F, Maalouli J, Desmonts JM, Mantz J. Age-adapted morphine titration produces equivalent analgesia and adverse effects in younger and older patients. *Eur J Anaesthesiol*. 2008;25(5):352-6.
58. Gagliese L, Jackson M, Ritvo P, Wowk A, Katz J. Age is not an impediment to effective use of patient-controlled analgesia by surgical patients. *Anesthesiology*. 2000;93(3):601-10.
59. Avidan MS, Maybrier HR, Abdallah AB, Jacobsohn E, Vlissides PE, Pryor KO, et al. Intraoperative ketamine for prevention of postoperative delirium or pain after major surgery in older adults: an international, multicentre, double-blind, randomised clinical trial. *Lancet*. 2017;390(10091):267-75.
60. Brinck EC, Tiippana E, Heesen M, Bell RF, Straube S, Moore RA, et al. Perioperative intravenous ketamine for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;12:CD012033.
61. Esses G, Deiner S, Ko F, Khelemsky Y. Chronic Post-Surgical Pain in the Frail Older Adult. *Drugs Aging*. 2020;37(5):321-9.
62. Ablin JN, Berman M, Aloush V, Regev G, Salame K, Buskila D, et al. Effect of Fibromyalgia Symptoms on Outcome of Spinal Surgery. *Pain Med*. 2017;18(4):773-80.