

ORIGINAL • ARTICLE

Somministrazione intrarticolare di morfina per l'analgisia postoperatoria dopo artroscopia di ginocchio

The intraarticular administration of morphine for analgesia following arthroscopy of the knee

S. SIA, G. TRIPODI*, F. BRUNO, G. CASADONTE, M. VERRE, C. PULLANO
Servizio di Anestesia e Rianimazione, Ospedale Civile "A. Pugliese", Catanzaro
* Reparto di Ortopedia e Traumatologia, Ospedale Civile "A. Pugliese", Catanzaro

RIASSUNTO

Scopo di questo studio randomizzato e a doppio cieco, è stato quello di verificare l'effetto analgesico nel postoperatorio della somministrazione intrarticolare di morfina dopo interventi artroscopici sul ginocchio effettuati in anestesia generale. 30 pazienti sono stati suddivisi in due gruppi ed hanno ricevuto 1 mg di morfina (gruppo "M") o placebo (gruppo "P") in un volume di 20 ml al termine dell'intervento. Il dolore è stato valutato 1, 2, 3, 6, 12, 24 ore dopo la somministrazione mediante scala dell'analogo visivo (VAS); è stato inoltre valutato il consumo supplementare di analgesici. I dati demografici sono risultati simili nei due gruppi. Nel gruppo "P" il VAS è risultato significativamente maggiore rispetto al gruppo "M" dopo 1 ora ($P < 0.05$) e dalla seconda ora fino alla fine dell'osservazione ($P < 0.001$). Il consumo di analgesici è risultato significativamente maggiore nel gruppo "P" dalla sesta ora in poi ($P < 0.05$). La somministrazione intrarticolare di morfina consente di ottenere una buona analgesia di lunga durata dopo interventi artroscopici sul ginocchio senza rilevanti effetti collaterali.

Parole chiave: analgesici, oppioidi; morfina; tecnica anestesologica: intraarticolare; dolore: postoperatorio.

INTRODUZIONE

La messa in evidenza di recettori per gli oppioidi a livello delle terminazioni nervose periferiche afferenti in modelli sperimentali animali, ha portato all'utilizzazione clinica di tali farmaci mediante somministrazione a livello periferico, allo scopo di produrre analgesia senza gli effetti collaterali che possono verificarsi con l'attivazione dei recettori a livello del Sistema Nervoso

SUMMARY

The aim of this double blind randomized study is to verify the post-operative analgesic effect of the intraarticular administration of morphine after arthroscopy of the knee performed under general anaesthesia. Thirty patients were divided into two groups. One group (Group "M") received 1 mg of morphine, while the other (Group "P") received placebo in 20 ml of physiological solution at the end of the operation. Pain was assessed at a distance of 1, 2, 3, 6, 12 and 24 hours after the administration of the drug by using the visual analogue scale (VAS). The consumption of any other analgesics taken was also assessed. The VAS in Group "P" proved to be significantly higher than that of Group "M" 1 hour after administration ($P < 0.05$) and from the second hour onward until the end of the period of observation ($P < 0.001$). The consumption of other analgesics was also found to be significantly higher in Group "P" from the sixth hours onwards ($P < 0.05$). The intraarticular administration of morphine permitted satisfactory long-lasting pain relief to be provided after arthroscopy of the knee without provoking relevant side effects.

Key words: analgesics, opioids; morphine, anaesthesiologic technique; intraarticular, pain; post-operative.

INTRODUCTION

The experimental demonstration of the existence of opioid receptors at the ends of the afferent peripheral nerves in animals has led to the clinical use of such drugs through peripheral administration in order to obtain analgesia without the side effects otherwise induced through the activation of the receptors in the central nervous system.

cavità articolare. Risultati negativi sono stati ottenuti da Autori che hanno utilizzato bassi volumi (10-20 ml) (^{4,6,10,11,12}) mentre altri hanno riscontrato buona analgesia con 30 o 40 ml (^{1,8}). Comunque, a conferma dell'estrema variabilità dei risultati, Bjornsson e coll. (⁹) non hanno riscontrato effetto analgesico utilizzando 40 ml mentre nello studio di Dalsgaard e coll. (⁵) si è rivelato sufficiente un volume di soli 5 ml. I risultati ottenuti nel presente studio depongono per un'efficace azione analgesica dell'iniezione di 1 mg di morfina intrarticolare, manifestatasi sin dalla prima ora nel postoperatorio ma divenuta notevolmente significativa dalla seconda alla ventiquattresima ora. Tale differenza sarebbe potuta essere ancora più rilevante, specie nelle fasi finali dello studio, in assenza della somministrazione di analgesici supplementari, ipotesi, ovviamente, non verificabile per motivi etici. Il livello di VAS riscontrato nei due gruppi è stato significativamente differente fin dalla prima ora dall'iniezione, al contrario di altri studi che hanno messo in evidenza uno "hiatus" terapeutico più o meno marcato (3-4 ore) (^{1,3}). A tale proposito questo ritardo nell'azione analgesica renderebbe consigliabile, secondo alcuni Autori, la combinazione di morfina con bupivacaina, dotata di rapida insorgenza (^{7,8}) o, secondo altri, il rilascio ritardato del tourniquet (10 minuti dopo l'iniezione intrarticolare), per favorire l'aumento del legame tissutale della morfina e quindi la rapidità d'azione (^{2,3}). La spiegazione più probabile per la non univocità dell'efficacia analgesica è la variabilità del tipo di intervento o, per meglio dire, l'intensità della lesione e dell'infiammazione locale provocata. Infatti, come detto in precedenza, un processo infiammatorio in atto è essenziale per l'analgesia periferica da oppioidi, come lasciano supporre i recenti risultati di Asbert e coll. che hanno ottenuto un'analgesia postoperatoria analoga alla morfina dopo somministrazione intrarticolare di parametasona (¹³). A conferma di ciò Dalsgaard e coll. hanno dimostrato una maggiore efficacia della morfina dopo artroscopie terapeutiche rispetto a quelle esclusivamente diagnostiche (⁵). I risultati soddisfacenti ottenuti nel presente studio potrebbero essere pertanto spiegati con motivazioni di tipo chirurgico: il non inserimento nella casistica di artroscopie diagnostiche, la presenza nella stessa di pazienti con lesioni multiple, il livello di VAS nel gruppo "P" piuttosto elevato rispetto a quelli di studi simili, possono far presumere un trauma operatorio di una certa consistenza. Occorre infatti notare che alcuni Autori hanno inserito un numero elevato di artroscopie diagnostiche nella casistica (⁵) ed altri hanno escluso i pazienti che avevano subito un estensivo sbrigliamento per timore di un riassorbimento sistemico di morfina (⁸) e, nella maggior parte degli studi non è indicato il tipo di intervento artroscopico. In conclusione i nostri risultati confermano l'effetto analgesico della somministrazione intrarticolare di 1 mg di morfina e quindi, indirettamente, la presenza di

an active inflammatory process must be in progress, as the recent results achieved by Asbert et al. would suggest, after obtaining post-operative analgesic effects similar to those produced by morphine through the intraarticular injection of parametasona (¹³). In confirmation, Dalsgaard et al. demonstrated greater morphine efficiency after therapeutic arthroscopy than purely diagnostic arthroscopy (⁵). The satisfactory results achieved in this study might therefore be ascribed to reasons of surgical nature: the exclusion of diagnostic arthroscopies from the casuistics, the inclusion of patients with multiple lesions, and the rather high VAS level in Group "P" in comparison to previous studies all imply an operative trauma of considerable extent. It must also be observed that a number of Authors included an elevated number of diagnostic arthroscopies in the casuistics (⁵), and that the type of arthroscopic operation is not mentioned in most studies. In conclusion, our results appear to confirm the analgesic effect of the intraarticular administration of 1 mg of morphine, and therefore indirectly imply the presence of opioid receptors in the joints. Analgesic efficacy, the practicality of making just one single injection, and the absence of significant side effects might all be considered valid reasons for designating the intraarticular injection of morphine as the therapy of choice for post-operative analgesia following arthroscopy performed on day-hospital patients. Further studies, however, should be performed with a greater number of patients for the purposes of confirming the a.m. analgesic effect and establishing the optimum dosage, volume, and types of surgery in which this therapy is most effective.

mento sistemico, contrariamente a quanto supposto da alcuni (^{6,9}), specie se la quantità di farmaco utilizzato è, come nel presente studio, molto modesta. Il riscontro di un effetto più pronunciato dopo somministrazione intrarticolare rispetto a quella sistemica e la reversibilità dell'effetto dopo iniezione intrarticolare di naloxone, fanno ipotizzare un'azione specifica su recettori per gli oppiacei a livello periferico (¹). La presenza di danno tissutale e soprattutto di infiammazione ha un'importanza cruciale nell'estrinsecarsi dell'analgia periferica da oppioidi; alcuni tipi di recettori (μ , δ , κ) possono diventare attivi durante un processo infiammatorio (^{14,15}) e gli oppioidi potrebbero avere un effetto anti infiammatorio locale per mezzo dell'inibizione del rilascio di sostanza P dalle terminazioni afferenti e della soppressione dell'attività dei leucociti tramite interazione con recettori specifici presenti sulla superficie cellulare (^{14,15}). I risultati degli studi clinici sono stati tuttavia estremamente discordanti, probabilmente per l'influenza che le molteplici variabili (tipo d'anestesia, quantità di farmaco, volume utilizzato, tipo d'intervento) possono avere sul risultato finale. L'influenza del tipo di anestesia sull'effetto analgesico dell'iniezione intrarticolare di morfina non è chiara. Gli Autori che hanno utilizzato l'anestesia peridurale (^{16,19}) non hanno riscontrato alcun effetto analgesico e ciò potrebbe essere dovuto, secondo Allen e coll., alla "preemptiva analgesia" da peridurale che, riducendo l'iperecicibilità a livello midollare, potrebbe aver diminuito il dolore postoperatorio in entrambi i gruppi, rendendo meno evidente l'analgia causata dalla morfina (⁹). Tuttavia Dalsgaard e coll. (⁷), utilizzando un'anestesia locale, dotata anch'essa della capacità di ridurre l'iperecicibilità midollare (¹⁷), hanno evidenziato un effetto positivo dell'iniezione intrarticolare di morfina sul dolore postoperatorio. Per quanto riguarda la quantità di morfina utilizzata, non è stata dimostrata alcuna correlazione dose-effetto, infatti, mentre Stein e coll. (¹) hanno evidenziato una migliore analgesia con 1 mg rispetto a 0.5 mg di morfina intrarticolare, Allen e coll. hanno dimostrato che il gruppo che aveva ricevuto 2 mg di morfina aveva punteggi di VAS superiori a quello in cui ne era stato somministrato 1 mg (⁹); Bjornsson e coll. non hanno evidenziato alcun vantaggio nel passare da 1 mg a 5 mg di morfina intrarticolare (⁹). I dosaggi utilizzati sono stati vari e con risultati contrastanti. Heard e coll. non hanno ottenuto analgesia significativa dopo iniezione di 6 mg (⁹), mentre altri Autori (^{2,3,12}) hanno avuto buoni risultati utilizzando 5 mg, anche dopo riparazione del legamento crociato anteriore (¹⁸). L'utilizzazione di basse dosi di morfina ha prodotto anch'essa risultati contraddittori: buona analgesia è stata riscontrata da alcuni Autori (^{1,5,7,9}), mentre altri non hanno ottenuto risultati dissimili da quelli del gruppo di controllo (^{4,8,11}) con 1 mg di morfina. Il volume della soluzione iniettata potrebbe rivestire notevole importanza per l'efficacia analgesica della morfina nella

ed that intraarticular morphine injection had a positive effect on the reduction of post-operative pain. As regards the quantity of morphine utilized, no correlation between dosage/effect was established: Stein et al. (¹) observed more effective analgesia through the intraarticular administration of 1 mg of morphine than the injection of 0.5 mg, while Allen et al. demonstrated that the group that was given 2 mg of morphine recorded VAS assessments higher than those provided by the group that received only 1 mg (⁹). Bjornsson et al. did not observe any advantage at all in changing dosage from 1 mg of intraarticular morphine to 5 mg (⁹). The dosages utilized were various and offered contrasting results. Heard et al. did not observe significant analgesia after the injection of 6 mg (⁹), while other Authors (^{2,3,12}) achieved good results with the use of 5 mg, even after crossed anterior ligament repair (¹⁸). The utilization of low morphine dosages also produced contradictory results: good analgesic action was observed by a number of Authors (^{1,4,7,9}) while others did not observe any differences from those achieved by the control group (^{4,8,11}) with 1 mg of morphine. The volume of the solution injected might assume considerable importance in the analgesic efficiency of the morphine injected in the joint cavity. Negative results were achieved by Authors who used low volumes (10-20 ml), (^{4,9,10,11,13}), while others reported good analgesic action using volumes of 30 or 40 ml (^{1,8}). In confirmation of the extreme variability of the results, Bjornsson et al. (⁹) did not observe any analgesic effect using 40 ml, while a volume of only 5 ml proved effective for Dalsgaard et al. (⁷). The results obtained in this study illustrate an effective analgesic action of 1 mg of morphine injected intrarticularly that began as early as during the first hour following the operation but assumed considerably greater significance from the second to the twenty-fourth hours onwards. This difference could have been even more significant, especially during the final phases of the study, if no supplementary analgesics had been given - a hypothesis that could not be tested due to ethical reasons. The VAS levels recorded in the two groups differed significantly as early as in the first hour following the operation, as opposed to other studies that evidenced a more or less pronounced therapeutic hiatus (3-4 hours) (^{1,8}). In this regard, a number of Authors feel that this delay in analgesic effectiveness would indicate combining the acceleratory effect provided by bupivacaine with the morphine (^{7,9}), while others advocate a delayed release of the tourniquet (10 minutes after the intraarticular injection) in order to encourage an increase in morphine tissue bonding and therefore accelerated analgesic effect (^{2,3}). The most probable explanation for this divergence in analgesic effectiveness is the variability of the type of operation, or rather, the intensity of the lesion and the local inflammation produced. As stated before, in order for peripheral analgesia to be provided by opioids,

minore nel gruppo "M" rispetto al "P", ma il massimo della significatività è stato raggiunto dalla seconda ora in poi (Figura 1). Un numero minore di pazienti ha richiesto analgesia supplementare

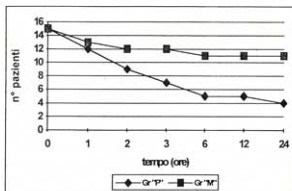


Figura 2 - Numero di pazienti che non hanno richiesto analgesici.

Figure 2 - The number of patients that did not request analgesics.

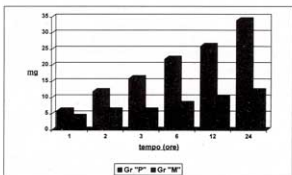


Figura 3 - Consumo medio di ketorolac trometamina per paziente in milligrammi. Gruppo "P" vs "M" = a 6, 12, 24 ore: $P < 0.05$.

Figure 3 - The average consumption of tromethamine ketorolac per patient in milligrams. Group "P" vs Group "M" after 6, 12, and 24 hours = $P < 0.05$.

nel gruppo "M" (Figura 2), il consumo supplementare di analgesici è risultato significativamente maggiore nel gruppo "P" a partire dalla sesta ora (Figura 3). Nel gruppo "M" 5 pazienti hanno riferito nausea ed 1 vomito, nel gruppo "P" rispettivamente 4 e 2. Non sono stati riscontrati altri effetti collaterali.

DISCUSSIONE

Il meccanismo d'azione della morfina somministrata per via intrarticolare è stato accuratamente studiato negli ultimi anni. Sembra improbabile che l'azione analgesica sia dovuto a riassorbi-

The VAS level assessed was always significantly less in Group "M" than in Group "P", but the greatest significance was achieved from the second hour onwards (Figure 1). A lower number of patients requested extra analgesic in Group "M" (Figure 2), while the consumption of supplementary analgesic was significantly higher in Group "P" starting from the 6th hour (Figure 3). Five patients in Group "M" reported the occurrence of nausea and vomiting, while these two symptoms were respectively reported by 4 and 2 patients in Group "P". No other side effects were observed.

DISCUSSION

The mechanism underlying the action of morphine administered intraarticularly has been accurately studied in recent years. It appears improbable that the analgesic effect is due to systemic reabsorption, in contrast to the opinions of some Authors (^{8,9}) especially if the quantity of the drug used is extremely small, as was the case in this study. The demonstration of a more pronounced analgesic effect after intraarticular administration than after systemic administration proven by the reversibility of the effect after the intraarticular injection of naloxone leads to the hypothesis of a specific influence of the opioid receptors at the peripheral level (¹). The presence of tissue damage and especially inflammation plays a crucial role in the development of the analgesic effect at the peripheral opioid level; some types of receptor (μ , δ , κ) can become active during an inflammatory process (¹⁴⁻¹⁶) and the opioids might play a local anti-inflammatory role by inhibiting the release of P substance by the afferent nerve endings and the suppression of leukocyte activity through interaction with the specific receptors present in the cellular surface (¹⁴⁻¹⁶). The results of the clinical studies have been extremely discordant, probably due to the influence that the multiple variables (such as the type of anaesthesia, the quantity of drug given, the volume of utilized, the type of operation, etc.) might have had on the final results. The influence that the type of anaesthesia plays on the analgesic effect of the intraarticular injection of morphine is clear. The Authors that used peridural anaesthesia (^{10,13}) did not observe any analgesic effect at all, and this might be due to what Allen et al. refer to as the "pre-emptive anaesthesia" of the peridural anaesthesia, which might have diminished postoperative pain in both groups by reducing medullar hyperexcitability, thereby making the analgesic effect provided by the morphine less evident (⁷).

Dalsgaard et al. (⁹), however, while utilizing a local anaesthetic that also featured medullar hyperexcitability reduction properties (¹⁷), observ-

quantità ed il momento di somministrazione dell'analgésico. Sono stati valutati gli eventuali effetti collaterali quali sonnolenza, nausea, vomito, prurito e ritenzione urinaria. Per l'analisi statistica è stato adoperato il t-test, sono stati considerati significativi valori di $P < 0.05$.

were duly recorded, and any occurrences of side effects, such as sleepiness, nausea, vomiting, itchiness, or urinary retention were assessed as well. The t-test was employed for statistical analysis, where values of $P < 0.05$ were considered as being significant.

TABLE 1 - Dati demografici. I valori sono espressi come medie \pm DS, i ranges sono indicati tra parentesi. Demographic data. Values expressed as averages \pm DS; ranges indicated in parenthesis

	Group "P"	Group "M"
Gender (M/F)	10/5	11/4
Age (yr)	33+12 (18-66)	36+15 (20-58)
Height (cm)	170+9 (153-188)	172+7 (159-190)
Weight (kg)	74+7 (55-88)	70+15 (49-91)
Surgical time (min)	29+12 (15-40)	27+13 (20-37)

RISULTATI

Non sono state riscontrate differenze significative tra i gruppi per quanto riguarda le caratteristiche dei pazienti e la durata dell'intervento (Tabella 1), anche le diagnosi artroscopiche (osteoartrosi = 6, condromalacia rotula = 7, sinovite = 5, rottura meniscale = 18; in 5 casi la patologia non era unica) sono risultate equamente distribuite tra i gruppi.

Il VAS è risultato sempre significativamente

RESULTS

No significant differences were observed between the two groups in regard to patient characteristics and the duration of the operation (Table 1); the arthroscopic diagnoses (osteoarthritis = 6; chondromalacia of the patella = 7; synovitis = 5, broken meniscus = 18; in the remaining 5 cases, more than one type of pathology was present) were also evenly distributed between the two groups.

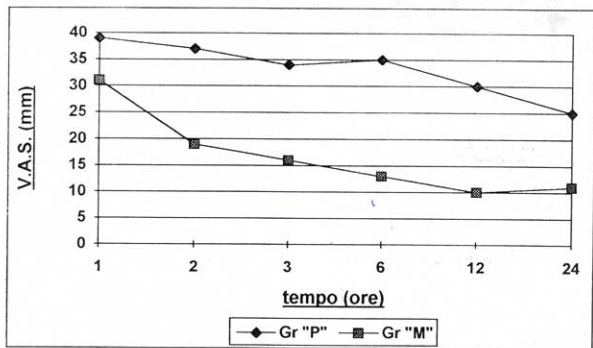


Figura 1 - Andamento temporale del VAS nei due gruppi, i valori sono espressi come medie. Gruppo "P" vs "M" = ad 1 ora: $P < 0.05$; a 2, 3, 6, 12, 24 ore: $P < 0.001$.

Figure 1 - Evolution of VAS over time in the two Groups; values expressed as averages. Group "P" vs Group "M" after 1 hour= $P < 0.05$; after 2, 3, 6, 12, and 24 hours: $P < 0.001$.

Centrale. L'impiego più diffuso è senza dubbio quello della somministrazione intrarticolare di morfina a livello del ginocchio dopo interventi eseguiti per via artroscopica ma, malgrado sia stato proposto da Stein e coll. fin dal 1991 (1), esistono tuttora forti discordanze in letteratura riguardo alla quantità di farmaco, al volume da utilizzare e soprattutto all'efficacia clinica (1-13): persino lo stesso gruppo di studio è giunto a conclusioni differenti in due lavori effettuati col medesimo protocollo e pubblicati nello stesso anno (2,3). Scopo del presente studio è stato quello di verificare l'effettiva utilità clinica della somministrazione intrarticolare di morfina dopo interventi sul ginocchio eseguiti per via artroscopica. Sono stati utilizzati il minimo dosaggio di morfina rivelatosi efficace (1,6,7) ed un volume medio fra quelli utilizzati (5-40 ml); gli interventi sono stati eseguiti in anestesia generale per evidenziare, sin dall'immediato postoperatorio, l'eventuale azione analgesica del farmaco.

MATERIALI E METODI

Sono stati esaminati 30 pazienti, 21 maschi e 9 femmine, di età compresa tra 18 e 66 anni, classe ASA I-II, da sottoporre ad intervento in artroscopia sul ginocchio. Dopo approvazione del comitato Etico dell'ospedale e consenso informato scritto, i pazienti sono stati istruiti riguardo all'uso della scala dell'analogo visivo (VAS) da 10 cm (0 cm = nessun dolore, 10 cm = il peggior dolore immaginabile). È stata utilizzata la seguente tecnica anestesiológica: premedicazione con atropina 0.01 mg/kg e fentanyl 1.5 µg e.v. 5 minuti prima dell'induzione, induzione con tiopental sodico 4 mg/kg ed atracurium besilato 0.5 mg/kg, intubazione oro-tracheale, mantenimento con N₂O al 70% in ossigeno ed isoflurano a % variabili fra 0.8 ed 1.5, decurarizzazione con atropina 0.01 mg/kg e neostigmina 0.04 mg/kg. Tutte le procedure artroscopiche sono state eseguite dallo stesso operatore (GT). I pazienti sono stati divisi in maniera randomizzata in due gruppi, "M" e "P", nel primo dei quali veniva iniettata nella cavità articolare, al termine dell'intervento, 1 mg di morfina diluito in 20 ml di soluzione fisiologica, mentre nel secondo era iniettato lo stesso volume di soluzione fisiologica. Sono stati esclusi i pazienti in cui veniva posizionato un drenaggio nel postoperatorio. A distanza di 1, 2, 3, 6, 12, 24 ore dall'iniezione intraarticolare veniva valutato il VAS da un operatore non a conoscenza della miscela utilizzata. I pazienti erano inoltre liberi di richiedere un analgesico supplementare e, in questo caso, veniva loro somministrata una fiala di 30 mg di ketorolac trometamina; venivano annotati la

The most widespread practice in this regard is undoubtedly the intraarticular administration of morphine in the knee after arthroscopic operations, but despite the recommendations by Stein et al since 1991 (1), considerable discrepancies exist in the body of existing literature in regard to the quantity of drug required, the volume to be utilized, and above all, its clinical efficiency (1-13). Different conclusions by even the same study group were reached in two experiments performed using the same method published in the same year (2,3). The aim of this study was to verify the effective clinical efficacy of the intraarticular administration of morphine following arthroscopy of the knee by using the minimum morphine dosage generally considered to be effective (1,6,7) and an average of the administration volumes utilized by others (5-40 ml). All the operations were performed under general anaesthesia in order to emphasize the analgesic effect that the drug might have in the immediate post-operative period.

MATERIALS AND METHODS

Thirty Class ASA I-II patients - 21 males and 9 females, from 18 to 66 years of age - were examined for admission to arthroscopy of the knee. Following the approval of the hospital's Ethics Committee and informed written consent, the patients were instructed in the use of the 10 cm visual analogue scale (VAS); 0=cm=no pain-10 cm = the worst pain imaginable. The following anaesthesia technique was used: pre-medication with 0.01 mg/kg of atropine and 1.5 mg of fentanyl administered intravenously 5 minutes prior to sedation, sedation with 4 mg/kg of sodium thiopental and 0.5 mg/kg of atracurium besylate given through orotracheal intubation, sedation maintenance with N₂O at 70% strength in oxygen and isoflurane at percentages that varied from between 0.8 and 1.5, and then decurarization with 0.01 mg/kg of atropine and 0.04 mg/kg of neostigmine. All the arthroscopic procedures were performed by the same operator (GT). The patients were divided at random into Groups "M" and "P". The patients in Group "M" received 1 mg of morphine diluted in 20 ml of physiological solution: injected into the joint cavity, while the patients in Group "P" received a similar volume of physiological solution only injected in the same area. Patients provided with post-operative drainage were excluded from the study. VAS assessment was performed by an operator unaware of the mixture utilized at intervals of 1, 2, 3, 6, 12, and 24 hours after the intraarticular injection. The patients were also permitted to receive a supplementary analgesic, and upon request were given a 30 mg vial of trometamine ketorolac, and the quantities and times of their use of the analgesic

recettori oppioidi a livello articolare. L'efficacia analgesica, la praticità della somministrazione unica e l'assenza di rilevanti effetti collaterali potrebbero far sì che l'iniezione intrarticolare di morfina possa diventare la metodica di scelta per l'analgesia postoperatoria dopo artroscopia per pazienti in regime di day-hospital. Sono comunque necessari ulteriori studi con un numero maggiore di pazienti sia per la conferma dell'attività antalgica che per l'individuazione del dosaggio e del volume ottimali e del tipo di chirurgia in cui questa terapia può risultare più utile.

REFERENCES

- Stein C., Comisel K., Haimerl E., Yassouridis A., Lehrberger K., Herz A., Peter K.: *Analgesic effect of intraarticular morphine after arthroscopic knee surgery*. N. Engl. J. Med. 1991, 325: 1123-6.
- Mc Swiney M.M., Joshi G.P., Kenny P., Mc Carroll S.M.: *Analgesia following arthroscopic knee surgery. A controlled study of intra-articular morphine, bupivacaine or both combined*. Anaesth. Intens. Care 1993, 21: 201-3.
- Joshi G.P., Mc Carroll S.M., O'Brien T.M., Lenane P.: *Intra-articular analgesia following knee arthroscopy*. Anesth. Analg. 1993, 76: 333-6.
- Kern C., Glisson S.N., Hess I., Fletcher E., Sites T.: *Pain control following knee arthroscopy: intra-articular morphine, bupivacaine or both?* Anesth. Analg. 1994, 78: S203.
- Dalsgaard J., Felsby S., Juelsgaard P., Frekjaer J.: *Low-dose intra-articular morphine analgesia in day case knee arthroscopy: a randomized double-blinded prospective study*. Pain 1994, 56: 151-4.
- Heard S.O., Edwards W.T., Ferrari D., Hanna D., Wong P.D., Liland A., Willock M.M.: *Analgesic effect of intraarticular bupivacaine or morphine after arthroscopic knee surgery: a randomized, prospective, double-blind study*. Anesth. Analg. 1992, 74: 822-6.
- Khouri G.F., Chen A.C.N., Garland D.E., Stein C.: *Intraarticular morphine, bupivacaine and morphine/bupivacaine for pain control after knee videarthroscopy*. Anesthesiology 1992, 77: 263-6.
- Allen G.C., St. Amand M.A., Lui A.C.P., Johnson D.H., Lindsay M.P.: *Postarthroscopy analgesia with intraarticular bupivacaine/morphine*. Anesthesiology 1993, 79: 475-80.
- Bjornsson A., Gupta A., Vegfors M., Lennmarken C., Sjoberg F.: *Intraarticular morphine for postoperative analgesia following knee arthroscopy*. Reg. Anesth. 1994, 19: 104-8.
- Dickstein R., Raja S.N., Johnson C.: *Comparison of intraarticular bupivacaine and morphine for analgesia following arthroscopic knee surgery*. Anesthesiology 1991, 75: A768.
- Kusternann J.F., Michaelsen K., Hege-Scheuing G., Buhler A., Seeling W.: *Analgesic effect of intraarticular morphine? Quantification with Patient Controlled Analgesia*. 13th Annual ESRA Congress, Barcelona 1994.
- Asbert R., Udina E., Angles F., Pena M., Bernal J., Ferrer H.: *Intraarticular analgesia with morphine, parametazone and morphine/parametazone after knee arthroscopy. Comparative study*. 13th Annual ESRA Congress, Barcelona 1994.
- Raja S.N., Dickstein R.E., Johnson C.A.: *Comparison of postoperative analgesic effect of intraarticular bupivacaine and morphine following arthroscopic knee surgery*. Anesthesiology 1992, 77: 1143-7.
- Pleuvry B.J.: *Opioid receptors and their relevance to anaesthesia*. Br. J. Anaesth. 1993, 71: 119-26.
- Stein C.: *Peripheral mechanisms of opioid analgesia*. Anesth. Analg. 1993, 76: 182-91.
- Levine J., Yetunde T.: *Inflammatory pain*. In: Wall P.D., Melzack R. eds.: *Textbook of pain*. New York, Churchill Livingstone, 1994, 52.
- Dahl J.B., Kehlet H.: *The value of pre-emptive analgesia in the treatment of postoperative pain*. Br. J. Anaesth. 1993, 70: 434-9.
- Joshi G.P., Mc Carroll S.M., Brady O.H., Hurson B.J., Walsh G.: *Intraarticular morphine for pain relief after anterior cruciate ligament repair*. Br. J. Anaesth. 1993, 70: 87-8.