

# 超前镇痛在骨科手术围术期中的应用进展

张津铭, 杜晓宣\*

新疆医科大学第六附属医院, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年6月14日; 录用日期: 2023年7月9日; 发布日期: 2023年7月17日

## 摘要

在国家日益强盛, 社会文明进步, 国民需求不断提高的今天, 疼痛这一领域作为人类的第五大生命体征正被广泛研究。目前骨科手术围术期疼痛管理普遍采用多模式镇痛管理治疗, 经过术前, 术中, 术后各部分时间点给予针对性处理, 缓解甚至防止患者术后疼痛的产生。超前镇痛技术将镇痛的关注点聚焦在外科手术这个创伤性操作之前的时间点, 采用各类镇痛及相关药物减轻患者术后疼痛及相关不良反应的发生, 从而减少患者整个就医诊疗过程所需要的时间, 加速病人恢复进程, 以期以最短的时间恢复最佳的生活状态, 最终提高医疗就诊满意评价, 共建新时代良好医疗环境。本文着眼于近年超前镇痛领域在骨科手术治疗期间内的运用探索, 进行归纳总结并综合阐述其在临床中的价值体现, 并对未来研究的进一步发展趋势提出可能的猜想。

## 关键词

超前镇痛, 骨科手术, 多模式镇痛, 疼痛管理

# Application Progress of Preemptive Analgesia in Perioperative Period of Orthopedic Surgery

Jinming Zhang, Xiaoxuan Du\*

The Sixth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Jun. 14<sup>th</sup>, 2023; accepted: Jul. 9<sup>th</sup>, 2023; published: Jul. 17<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Nowadays, with the increasing prosperity of the country, the progress of social civilization and the

\*通讯作者。

increasing needs of the people, the field of pain, as the fifth vital sign of human beings, is being widely studied. At present, multi-mode analgesic management is widely used for perioperative pain management in orthopedic surgery. Targeted treatment is given at various time points before, during and after surgery to relieve or even prevent postoperative pain. preemptive analgesia technology focuses on the time point before the traumatic operation of surgery, and adopts various analgesic and related drugs to reduce the postoperative pain and related adverse reactions of patients, so as to reduce the time required for the whole medical treatment process of patients and accelerate the recovery process of patients, so as to restore the best state of life in the shortest time. Finally, the satisfaction evaluation of medical treatment is improved, and a good medical environment in the new era is built. This paper focuses on the application and exploration of preemptive analgesia in orthopedic surgery in recent years, summarizes and comprehensively expounds its clinical value, and puts forward possible guesses for the further development trend of future research.

## Keywords

Preemptive Analgesia, Orthopedic Surgery, Multimodal Analgesia, Pain Management

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

疼痛常作为骨科手术医治后发生的一种不良反应, 疼痛或镇痛效果不佳会刺激机体产生系列应激反应, 伴随持续时间的延长还可转化为术后慢性疼痛(chronic post-surgical pain, CPSP), 对患者身心造成进一步影响[1]。CPSP [2]指外科手术至少 3 个月以上, 手术切口已愈合而切口部位仍持续存在疼痛症状或疼痛症状再发。相关研究表明[3], 术后急性疼痛和慢性疼痛间存在显著相关性, 如果患者在术后第一天第二天出现急性重度疼痛, 分别会有 81.9%和 88.2%的比例发展为 CPSP, 而积极的围手术期疼痛控制可显著降低术后慢性疼痛的发生率[4]。目前临床中有关 ERAS 理念正当发展, 多模式镇痛理念普遍运用于外科手术围术期的疼痛管理, 一般来说, 术后疼痛大致可分为两种, 相对时间较短的生理性疼痛与相对时间较长的病理性疼痛。围术期镇痛管理通常为适应生理性疼痛, 而预防性镇痛为适应病理性疼痛[5]。Ana Licina [6]通过系统性回顾分析影响脊柱手术 ERAS 理念的单一因素, 从现有的 5423 项相关研究中归纳筛选与当前 ERAS 协会推荐的加速恢复方案的 22 项基本要素相关的部分, 最终纳入 664 项研究, 通过 GRADE 系统(Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation, GRADE)确定了证据质量高的成分包括: 超前镇痛、围术期血液保护、手术部位准备和抗生素预防。超前镇痛相关概念即为关注损伤性刺激产生前, 给予预防性镇痛处理, 经过体内相关因子相互影响提高痛觉阈值, 减少或降低外周神经系统及中枢神经系统痛觉的产生, 达到术后疼痛体验缓解或减少的效果[7]。目前有关超前镇痛领域的研究普遍由单一药物的探索[8]向复合药物的使用发展[9], 本文旨在通过对近年来有关此领域发表的文章进行汇总, 对目前超前镇痛领域在骨科相关手术中的药物使用情况作综合阐述。

## 2. 非甾体类抗炎药(Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, NSAIDs)

非甾体类抗炎药是生活中最常见的镇痛药物, 该类药物通过抑制周围神经系统和中枢神经系统的环氧化酶(cyclooxygenase, COX)的合成, 从而减少前列腺素的合成[10]。目前非甾体类抗炎药可通过选择性

地对环氧酶抑制作用进行分类, 总体分为: ① 非选择性抗炎药, 如经典的阿司匹林、布洛芬, 相对新型的氟比洛芬酯; ② COX-2 选择性抑制剂[11], 如目前临床常用的昔布类药物(COXIBs)。通过增加对目标受体的选择性, 以期待减少药物不良反应。Xu Jianda [12]的一项前瞻性研究表示, 在原发性膝关节骨性关节炎患者的全膝关节置换术前给予塞来昔布可改善消化系统并发症, 内环境稳态以及对骨修复的负面影响。G V Krishna Prasad [13]在研究中表示, 有关术后膝关节疼痛管理主要目标是减少术后阿片类药物的需求, 因此对于镇痛替代技术的探索是目前所需要的, 随着神经阻滞的技术随着超声的普及使用不断细化, 逐渐解锁了更多远端的神经阻滞技术, 完善了预防性, 多模式镇痛的组成元素。然而, 当考虑到周围神经阻滞可能带来的反弹痛可能会降低区域神经阻滞的镇痛效果, 因此探究多模式镇痛策略联合运用超前镇痛与神经阻滞技术以期达成满意度术后镇痛效果[14]。

## 2.1. 氟比洛芬酯

氟比洛芬酯属于非甾体抗炎药中的新型非选择性抗炎药, 目前主要用于术后及癌痛的镇痛作用, 本品的药物载体为脂微球, 经由靶向运输至机体损伤目标处, 抑制前列腺素合成从而降低患者炎症因子水平, 降低外周神经敏化, 达成止痛作用[15]。Ke Wang [16]等一项侧重于术前运用氟比洛芬酯的随机对照研究的荟萃分析结果证明, 术前运用氟比洛芬酯在术后 24 h 内比安慰剂更能有效缓解疼痛, 且术后发生恶心呕吐的风险并未显示有所增加。尽管氟比洛芬酯在超前镇痛领域的研究中展现了价值, 但其最佳使用时机, 与最佳使用剂量还需广大科研工作者根据手术部位, 患者基础情况等进行进一步探究补充。

## 2.2. 昔布类药物

昔布类药物在非甾体抗炎药中属于选择性 COX-2 抑制剂, 其良好的选择性相比于经典的非选择性非甾体类抗炎药, 在产生抗炎镇痛的同时, 胃肠道有关的不良反应发生大幅下降。与塞来昔布、帕瑞昔布对 COX-2 的强抑制作用相比, 艾瑞昔布的选择性进一步提高, 它具有适度的 COX-2 抑制功能对一些有益于心血管系统的前列腺素具有一定的保护作用[17]。Ke Xiao [18]等作者的一项研究通过在全髋关节置换术围手术期中运用帕瑞昔布超前镇痛探究其临床效果。实验组采用术前 30 分钟、术后每 12 小时给予 40 mg 帕瑞昔布, 对照组则在相同时间点给予生理盐水, 通过对比两组围术期 VAS 评分, 吗啡累计消耗量, 患者功能恢复情况及围术期出血风险及特定炎症指标来判断其最终效果, 得出结论: 在多模式镇痛的观念下, 围术期给予帕瑞昔布是一种有效的手段补充, 可减轻术后疼痛, 减少吗啡使用累积量, 降低围术期炎症反应, 降低患者住院时间且不增加其围术期的凝血功能紊乱造成的出血风险。

## 2.3. 氯诺昔康

氯诺昔康是一种诺昔康衍生的非甾体抗炎药, 在对 COX-2 产生抑制功能的同时, 还能够对有害刺激导致的脊髓冲动传递进行抑制, 对内源性吗啡的释放起到激活作用[19]。Esma Coşkun [20]的一项单中心, 前瞻, 随机, 双盲的临床研究表示, 相比于曲马多, 氯诺昔康在腰椎间盘突出手术中采用超前镇痛取得的镇痛效果更为优秀。而有关于氯诺昔康和曲马多的预防疗效, 目前已有许多研究进行了探讨评估, 均显示了氯诺昔康在超前镇痛的疼痛管理中的优异成果。

## 3. 阿片类药物

阿片类受体药物的适用范围涵盖整个围术期, 包括术前, 术中, 术后。目前阿片类药物主要的镇痛机制是通过对阿片受体的激动作用。因受体的种类不同, 可分为  $\mu$ 、 $\kappa$ 、 $\delta$  受体和痛敏肽受体, 激动后可产生不同的生理作用, 含镇痛作用和不良反应如呼吸抑制、恶心呕吐、肠梗阻等[21]。在现代医疗诊疗中,

阿片类药物作为主要角色之一正被广泛使用, 其不良反应引发的问题引起临床工作者的重视。Mark F Kurd [22]在对多模式镇痛在脊柱外科中的作用一文中表示, 在长期的临床发展历史中, 脊柱手术的术后疼痛管理对阿片类药物的运用具有相当大的依赖性, 随着多模式镇痛理念的普及, 越来越多的证据支持超前镇痛可有效减少阿片类药物的使用以及使用后带来的不良反应, 产生较为理想的疼痛管理效果。然而在明确理念正确的同时, 有关镇痛方案的最佳药物选择、使用剂量, 持续时间以及对临床结局产生的积极影响, 仍需要进一步的研究。随着多模式镇痛理念的发展, 围术期阿片类药物的使用从逐渐减少向去阿片化发展[23]。不过, 关于阿片类新药的研发, 以及针对不良反应的药物搭配治疗也在不断的研究中[24]。目前阿片类药物仍在临床工作中占据着重要地位。

### 3.1. 吗啡

吗啡是一种单纯的阿片感受器兴奋作用的药物, 属于麻醉药品, 必须接受国家专项管理, 具备强力镇痛功效, 还具有一定的镇静功效, 但其相关不良反应也较为明显。周俊卿[25]的一项针对老年下肢骨科手术的随机对照试验研究发现, 与空白对照组相比, 超前镇痛在硬膜外麻醉前使用吗啡可产生良好的镇痛镇静作用, 减少术毕返回病房后认知功能相关影响的发生。

### 3.2. 氢吗啡酮

氢吗啡酮是作用于 $\mu$ 阿片受体兴奋作用的一种药物, 邓龙[26]等研究发现, 氢吗啡酮在老年髋关节手术中行超前镇痛相比对照组的术后血清中皮质醇, 去甲肾上腺素等含量减少, VAS评分降低, MMSE评分提高, 不良反应的差异在统计学上没有意义。综合说明氢吗啡酮预先处理是对术后认知功能的一种保护性因素。殷俊茹[27]等一项有关在冠心病病人的非心脏相关的骨科手术中以氢吗啡酮作为预处理的研究表明, 氢吗啡酮在围手术期能有效降低病人的应激反应, 减少术后疼痛反应, 一定程度上起到心功能的保护作用。

### 3.3. 盐酸纳布啡

盐酸纳布啡一种作用于 $\kappa$ 阿片受体激动剂的药物, 部分 $\mu$ 阿片受体部分阻滞剂。感受器兴奋时能产生较好的中枢镇痛效果, 且作用时间长, 成瘾性及呼吸功能抑制的副作用反应程度较小。相关研究发现其在人工膝关节置换手术中的超前运用具有较高的价值, 建议在临床使用中加以推广[28]。

## 4. 联合用药

参考多模式镇痛理论, 通过不同镇痛机制的药物之间的联合使用, 可降低单药剂量, 从不同途径产生良好镇痛作用, 如罗瑞[29]等研究发现舒芬太尼(阿片类药物)联合酮咯酸氨丁三醇(非甾体类抗炎药)在一项112例骨科手术病人的随机对照实验中行超前镇痛有效降低VAS与Ramsay评分。

## 5. 其他协同药物

超前镇痛除单纯的镇痛药物使用还可联合其他药物协同使用, 可个性化满足患者术后相关需求, 从而提升生活质量, 缩短病人住院天数, 提高病人就医满意度等。资瑜[30]等研究发现骨科日间手术中采用氟比洛芬酯, 地塞米松, 右美托咪定联合超前用药能够充分发挥各药物特点, 如产生右美托咪定的镇静及抗焦虑作用, 地塞米松的减少炎症因子的释放作用, 综合提高镇痛效果, 符合患者快速康复的价值取向。周颐[31]等研究发现, 普瑞巴林作为新一代 $\gamma$ -氨基丁酸受体激动剂, 通过抑制电压依赖性钙离子通道可抑制外周与中枢的痛觉敏化, 产生积极的镇痛效果, 该效果在单独运用时效果有限, 而与其他镇痛药物联合使用时会产生明显的协同作用[32], 可有效延长镇痛时间与效果。

## 6. 结论

目前超前镇痛在骨科手术中的运用探究已具有一定的基础, 目前围术期超前镇痛领域用药主要是以非甾体类抗炎药、阿片类药物以及各类协同药物的组合使用。各种类型镇痛药物的单一使用提示其在超前镇痛领域具有一定临床意义。但在对单一镇痛药物域探索的同时, 我们仍需去寻找现有药物的合理配伍, 来达到效果最佳, 经济性最强的优秀组合。而在单一用药中, 镇痛药物间的效果对比也是值得的研究方向之一, 如吴皓[33]在一项针对非甾体抗炎药中氟比洛芬酯与艾瑞昔布超前镇痛效果的比较发现, 使用氟比洛芬酯能提供更好的镇痛镇静作用。另外超前镇痛的时机也需要进一步探索, 如 Fanglun Zhou [34]在探讨关节镜下膝关节手术的患者中, 分别设置了3组不同给药时间的组, 分别是术前24小时, 术前1小时以及术后4小时给予塞来昔布400 mg。通过对术前术后的VAS评分, PGA评分, 哌替啶用量和不良事件发生率得出结论: 与术后给药组相比, 超前镇痛的两组静息痛与屈曲90°时疼痛评分与术后哌替啶的用量均有所下降, 但不良反应三组之间无明显差异。有趣的是, 两超前镇痛组之间不论从VAS评分, PGA评分, 哌替啶用量和AEs上均无显著性差异。综合成本及药物本身的累计的毒性作用, 该研究认为术前1小时进行超前镇痛是AKS的最佳选择。相对于单一用药, 复合使用超前镇痛药物会是未来临床诊疗中的趋势所在。此外, 虽然该为每一位手术患者提供多模式超前镇痛作为围术期镇痛的组成部分, 但并非每种药物均为每位患者的理想适应对象, 因此结合患者的个人基础情况进行综合性评估, 制定个体化超前镇痛方案更加符合未来围术期疼痛管理的需求[35]。

## 参考文献

- [1] 周雪晴, 李峰. 镇痛在骨科围术期的应用进展[J]. 中国继续医学教育, 2018, 10(4): 100-102.
- [2] 项前. 剖宫产术后慢性疼痛影响因素的研究进展[J]. 中国微创外科杂志, 2022, 22(12): 980-983.
- [3] 张莉, 于乐涛, 王伟, 等. 氟比洛芬酯对胸腔镜手术患者术后慢性疼痛的影响[J]. 中国医药, 2022, 17(4): 590-593.
- [4] 高安, 康芳. 术后慢性疼痛的研究进展[J]. 中国临床保健杂志, 2021, 24(2): 279-283.
- [5] Rao, P.B., Mandal, I., Tripathy, S., et al. (2020) Preventive Epidural Analgesia in Bilateral Single-Stage Knee Arthroplasty: A Randomized Controlled Trial. *Pain and Therapy*, 9, 241-248. <https://doi.org/10.1007/s40122-019-00145-4>
- [6] Licina, A., Silvers, A., Laughlin, H., Russell, J. and Wan, C. (2021) Pathway for Enhanced Recovery after Spinal Surgery—A Systematic Review of Evidence for Use of Individual Components. *BMC Anesthesiology*, 21, Article No. 74. <https://doi.org/10.1186/s12871-021-01281-1>
- [7] Tsinaslanidis, G., Tsinaslanidis, P. and Mahajan, R.H. (2020) Perioperative Pain Management in Patients Undergoing Total Hip Arthroplasty: Where Do We Currently Stand? *Cureus*, 12, e9049. <https://doi.org/10.7759/cureus.9049>
- [8] Raja, S.D.C., Shetty, A.P., Subramanian, B., Kanna, R.M. and Rajasekaran, S. (2019) A Prospective Randomized Study to Analyze the Efficacy of Balanced Pre-Emptive Analgesia in Spine Surgery. *The Spine Journal*, 19, 569-577. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2018.10.010>
- [9] Hu, J., Huang, D., Li, M., Wu, C. and Zhang, J. (2018) Effects of a Single Dose of Preoperative Pregabalin and Gabapentin for Acute Postoperative Pain: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Pain Research*, 11, 2633-2643. <https://doi.org/10.2147/JPR.S170810>
- [10] Zhang, W., Zhao, Q., Yang, G., et al. (2022) Efficacy and Safety of Preoperative versus Postoperative NSAIDs on Pain Relief in Patients Undergoing Hip Arthroscopy Surgery: A Multicentre, Randomized, Controlled Trial. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 47, 2091-2100. <https://doi.org/10.1111/jcpt.13755>
- [11] Xu, J., Li, H., Zheng, C., et al. (2019) Efficacy of Pre-Emptive Use of Cyclooxygenase-2 Inhibitors for Total Knee Arthroplasty: A Mini-Review. *Arthroplasty*, 1, Article No. 13. <https://doi.org/10.1186/s42836-019-0015-3>
- [12] Xu, J.D., Qu, Y.X., Gao, Y., et al. (2016) Impact of Preemptive Analgesia on Inflammatory Responses and Rehabilitation after Primary Total Knee Arthroplasty: A Controlled Clinical Study. *Scientific Reports*, 6, Article No. 30354. <https://doi.org/10.1038/srep30354>
- [13] Krishna Prasad, G.V. (2020) Post-Operative Analgesia Techniques after Total Knee Arthroplasty: A Narrative Review. *Saudi Journal of Anaesthesia*, 14, 85-90. [https://doi.org/10.4103/sja.SJA\\_494\\_19](https://doi.org/10.4103/sja.SJA_494_19)

- [14] Dada, O., Gonzalez Zacarias, A., Ongaigui, C., *et al.* (2019) Does Rebound Pain after Peripheral Nerve Block for Orthopedic Surgery Impact Postoperative Analgesia and Opioid Consumption? A Narrative Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **16**, Article 3257. <https://doi.org/10.3390/ijerph16183257>
- [15] 马芳, 金成浩, 赵晓艳. 地佐辛联合氟比洛芬酯超前镇痛对老年全髋关节置换术患者术后镇痛、凝血功能和认知功能的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19(19): 2113-2116.
- [16] Wang, K., Luo, J., Zheng, L.M. and Luo, T. (2017) Preoperative Flurbiprofen Axetil Administration for Acute Postoperative Pain: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Anesthesia*, **31**, 852-860. <https://doi.org/10.1007/s00540-017-2409-0>
- [17] 樊航. 昔布类药物在人工全髋关节置换术超前镇痛中的应用研究进展[J]. 重庆医学, 2021, 50(21): 3750-3754.
- [18] Xiao, K., Yu, L., Xiao, W., *et al.* (2019) Pain Management Using Perioperative Administration of Parecoxib for Total Hip Arthroplasty: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Pain Physician*, **22**, 575-582. <https://doi.org/10.36076/ppj/2019.22.575>
- [19] 郑小燕, 刘志燕. 氯诺昔康联合帕瑞昔布钠对接受下肢骨科手术的患者进行术后镇痛治疗的效果分析[J]. 首都食品与医药, 2023, 30(6): 66-68.
- [20] Coşkun, E., Dinçer, E., Turan, G. and Özgültekin, A. (2019) Postoperative Analgesic Efficacy of Preemptive and Postoperative Lornoxicam or Tramadol in Lumbar Disc Surgery. *Turkish Journal of Anaesthesiology and Reanimation*, **47**, 375-381. <https://doi.org/10.5152/TJAR.2019.60963>
- [21] 吴鸽, 林沈娴, 朱奇, 等. 阿片类药物是否穷途末路? [J]. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27(3): 212-215.
- [22] Kurd, M.F., Kreitz, T., Schroeder, G. and Vaccaro, A.R. (2017) The Role of Multimodal Analgesia in Spine Surgery. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, **25**, 260-268. <https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-16-00049>
- [23] 黄花柳, 黄泽汉. 无阿片类药物的全身麻醉策略在围术期应用的可行性研究[J]. 当代医药论丛, 2022, 20(3): 15-18.
- [24] 樊永正, 雍政, 苏瑞斌. 非阿片类药物改善阿片类药物致呼吸抑制研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2021, 35(2): 132-138.
- [25] 周俊卿. 吗啡超前镇痛联合低位硬膜外麻醉对老年下肢骨科手术的影响[J]. 中国当代医药, 2021, 28(13): 141-144.
- [26] 邓龙, 葛小军. 氢吗啡酮超前镇痛对老年髋关节置换围术期的影响[J]. 西北药学杂志, 2022, 37(2): 144-148.
- [27] 殷俊茹, 喻倩, 陶蕾, 等. 氢吗啡酮预处理在冠心病患者骨科手术中的超前镇痛效果及对患者心功能的影响[J]. 海南医学, 2022, 33(8): 997-1001.
- [28] 邢军凯. 骨科人工关节置换术围手术期患者通过盐酸纳布啡超前镇痛对 VAS 评分的影响[J]. 数理医药学杂志, 2021, 34(8): 1214-1216.
- [29] 罗瑞, 郭宇峰, 张利佳, 等. 舒芬太尼联合酮咯酸氨丁三醇超前镇痛用于骨科患者术后镇痛中的价值分析[J]. 山西医药杂志, 2020, 49(1): 36-37.
- [30] 资瑜, 陈丰华, 王坚, 等. 多药联合应用超前镇痛促进骨科下肢日间手术患者术后快速康复的临床研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2021, 21(5): 539-542.
- [31] 周颐, 向柄彦. 普瑞巴林在骨科手术多模式镇痛中的应用进展[J]. 山东医药, 2021, 61(24): 108-111.
- [32] Zhou, Y., Liu, X., Ding, C., Xiang, B.Y. and Yan, L. (2023) Positive Preemptive Analgesia Effectiveness of Pregabalin Combined with Celecoxib in Total Knee Arthroplasty: A Prospective Controlled Randomized Study. *Pain Research and Management*, **2023**, Article ID: 7088004. <https://doi.org/10.1155/2023/7088004>
- [33] 吴皓. 氟比洛芬酯与艾瑞昔布在骨科手术超前镇痛中的效果比较[J]. 北方药学, 2021, 18(2): 18-19.
- [34] Zhou, F., Du, Y., Huang, W.C., Shan, J.B. and Xu, G.H. (2017) The Efficacy and Safety of Early Initiation of Preoperative Analgesia with Celecoxib in Patients Underwent Arthroscopic Knee Surgery: A Randomized, Controlled Study. *Medicine*, **96**, e8234. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000008234>
- [35] Hyland, S.J., Brockhaus, K.K., Vincent, W.R., *et al.* (2021) Perioperative Pain Management and Opioid Stewardship: A Practical Guide. *Healthcare*, **9**, Article 333. <https://doi.org/10.3390/healthcare9030333>