

Martin Engström, doktorand, ST-läkare (*Martin.Engstrom@skane.se*)

Ole Naesh, docent, bitr överläkare; båda vid verksamhetsområde anestesi och intensivvård, Universitetssjukhuset i Lund

NSAID visar övertygande effekt vid postoperativ smärta

|| Icke-steroida antiinflammatoriska preparat (NSAID) är som grupp bland världens mest använda läkemedel. Huvudindikationsområdena finns inom reumatologin och vid akuta muskuloskeletala smärttillstånd. Under de senaste två decennierna har NSAID blivit mer aktuella som del av ett så kallat »multimodalt« smärtbehandlingskoncept. Inte minst inom dagkirurgin har intresset ökat på grund av den möjliga opioidbesparande effekten.

Trots den stora och beprövade erfarenheten av dessa medel råder det ofta osäkerhet om preparatens effekter, kontraindikationer och biverkningar. Eventuella skillnader mellan olika typer av NSAID är inte helt utredda, och riskerna för biverkningar såsom njurpåverkan och blödning i den postoperativa perioden har diskuterats.

Även andra och mer teoretiska biverkningsrisker, som anastomosläckage efter bukkirurgi eller försämrad benläkning, har rapporterats. Biverkningsprofiler (t ex gastrointestinal blödning) påvisade under långtidsbehandling med NSAID inom till exempel reumatologin har ofta fritt översatts till förmodade risker vid en mera tidsbegränsad postoperativ användning. Ett stort antal patienter som teoretiskt skulle ha nytta av postoperativ behandling med NSAID undanhålls denna, beroende på ofta ganska lösa antaganden om riskerna hos den enskilda patienten. En opioidbesparande effekt av postoperativt givet NSAID är dock av största intresse eftersom just opioiderna har framhållits som möjlig orsak till fördröjd återhämtning [1, 2].

NSAIDs förmåga att lindra postoperativ smärta är väldokumenterad, men lämpliga användningsområden och doseringsförfaranden avseende både dos och administrationstidpunkt diskuteras intensivt. I denna översiktsartikel har vi för avsikt att diskutera fördelar och risker med NSAID inom postoperativ smärtbehandling, beröra eventuella alternativa analgetika samt att ge förslag till riktlinjer för deras användning.

Historik

Det först framställda läkemedlet ur gruppen NSAID var salicylsyra (från barken av pilträdet *Salix spiraea*), som efter att ha visat sig ge upphov till kraftig dyspepsi ersattes av acetylsalicylsyra (ASA) 1899. Detta preparat tolererades bättre. Under 1900-talet modifierades ASA-preparaten, och i slutet av 1900-talet fanns ett flertal kommersiellt tillgängliga NSAID.

SAMMANFATTAT

I denna översiktsartikel belyser vi kort bakgrunden till postoperativt bruk av icke-steroida antiinflammatoriska preparat (NSAID) vid ett multimodalt omhändertagande av postoperativ smärta.

Vi beskriver verkningsmekanismen för NSAID och de nyare COX2-hämmarna samt deras effekter och biverkningar. Dessutom beskriver vi möjliga alternativa analgetika vid postoperativ smärtlindring.

Vi berör fördelarna med olika möjliga administrationsätt och fokuserar på indikationer och kontraindikationer för de olika preparaten.

NSAID kan indelas i olika grupper beroende på deras kemiska sammansättning eller beroende på deras hämmande effekt på olika isoformer av cyklooxygenas (COX 1 och COX 2) [3]. De senaste åren har cyklooxygenashämmare med en relativt ökad selektivitet för COX2-enzymet syntetiserats. De representerar en ny klass av NSAID med en modifierad biverkningsprofil, inte minst vid långtidsbehandling.

Verkningsmekanism

Samtliga NSAID utövar effekt på prostaglandinsyntesen. Prostaglandiner ingår i ett flertal normala fysiologiska sammanhang i organismen, som till exempel kärl dilatation (prostacyclin), trombocyttaggregation (tromboxan) och slemhinneprotektion i ventrikeln (PGE₂) [3-7]. Prostaglandiner utgör också en central komponent i den inflammatoriska kaskaden och ger bland annat upphov till nociceptiv sensibilisering i skadad vävnad [8, 9]. Syntesen av prostaglandiner (PG), tromboxaner och leukotriener börjar med bildning av PGG₂ från arakidonsyra. PGG₂ omvandlas sedan till PGH₂, som i sin tur metaboliseras vidare till andra prostaglandiner. De två förstnämnda reaktionerna katalyseras av cyklooxygenas och är de hastighetsbegränsande reaktionerna i prostaglandinsyntesen [3, 10].

Cyklooxygenas finns i två isoformer, COX1 och COX2, vilka har olika fysiologiska effekter [3, 4, 6, 8]. COX1 är det konstitutiva enzymet som står för produktion av »fysiologis-

ka« prostaglandiner. COX1 är också det dominerande enzymet i njurarna [3]. COX2 å andra sidan är inducerbart och uttrycks i hög grad i inflammerad vävnad men fattas i andra system, som till exempel i trombocyter. Tidigare NSAID var inte medvetet specifika för någon av dessa isoformer, medan de nyaste preparaten är mer specifika COX2-hämmare. COX2-selektiviteten kan mätas i olika in vitro-testsystem, och resultaten uttrycks som en kvot mellan COX1- och COX2-aktivitet. På grund av en ännu icke standardiserad mätmetodik kan resultaten inte jämföras direkt, vilket måste beaktas om man skall jämföra selektiviteten av dessa preparat.

Den smärtlindrande effekten tillskrivs COX2-hämning medan mycket av biverkningarna tillskrivs COX1-hämning [3, 4, 6-8]. Hämning av COX1 leder till förlängd blödningstid på grund av minskning av trombocyternas tromboxansyntes, ökad frekvens gastrointestinala ulcerationer samt under vissa omständigheter sänkt glomerulär filtrationshastighet (GFR). COX2-selektiva hämmare kan teoretiskt minska dessa biverkningar [3, 6, 8, 11].

Den verkningsmekanism som hittills beskrivits är välkänd och accepterad. De senaste åren har dessutom centrala effekter föreslagits, men verkningsmekanismen bakom dessa har inte fastslagits [4, 8, 12]. Ett problem med en central verkningsmekanism är att många NSAID är starkt joniserade vid fysiologiskt pH med därpå följande svårigheter att passera blod-hjärnbarriären.

Nyligen har det föreslagits att endotelceller i hjärnans kärl med interleukinreceptorer också uttrycker COX2, och därmed finns en möjlig förklaring till effekt i CNS som inte kräver passage av preparatet över blod-hjärnbarriären [13, 14]. Även NSAID-interaktion med opioidreceptorer i CNS har nyligen beskrivits [8, 15, 16].

Postoperativa effekter

Morfin har under lång tid varit standardpreparatet vid postoperativ smärtlindring och är fortfarande det preparat som tillsammans med ketobemidon (i Skandinavien) används vid svår postoperativ smärta. Opioider kan dock ge biverkningar som i sig kan leda till fördröjd postoperativ återhämtning [2, 17]. Det är välkänt att opioider har andningsdeprimerande effekter och därigenom kan leda till postoperativ hypoxi. Den sederande effekten av opioider kan ibland vara oönskad i den postoperativa återhämtningsfasen, och speciellt i samband med postoperativ mobilisering. Opioider minskar gastrointestinal motilitet och förlänger ventrikeltömningen [18, 19] med därav möjligt ogynnsamma effekter på det postoperativa förloppet. Opioider är dessutom centralt verkande emetika och kan leda till illamående och kräkning och därmed ökad postoperativ morbiditet.

NSAID har i stigande grad börjat användas antingen som ersättning för opioider när så är möjligt eller som komplement i syfte att minska morfinkonsumtionen och därmed opioidbiverkningarna, som i stor utsträckning är dosberoende. 30–40 procents minskning av opioidbehovet har påvisats vid samtidig användning av icke-opioida analgetika i postoperativ smärtlindring [2, 20-23]. Under det senaste decenniet har viken av en multimodal smärtlindringsregim där man kombinerar opioida och icke-opioida analgetika med regionala blockader aktualiserats, och idag måste bruk av NSAID vid postoperativ smärtlindring anses vara standard om specifika kontraindikationer inte föreligger.

Vid poliklinisk kirurgi är vikten av god smärtlindring kombinerad med tidig mobilisering uppenbar. Eftersom patienterna övervakas på sjukhus endast en kort period och sedan måste kunna ta sig hem är sedering och illamående högst oönskade bieffekter, och här är bruket av NSAID en av

hörnstenarna för att minska risken för dessa komplikationer [2, 9, 17]. De positiva effekterna har visats i ett flertal studier, och patienttillfredsställelsen ökar vid bruk av dessa preparat [24, 25]. Vid artroskopi har NSAID visat sig minska smärtan och används rutinmässigt på ett flertal kliniker [26-28]. Efter poliklinisk gynekologisk kirurgi har NSAID i ett flertal studier visat sig ha god smärtlindrande effekt, och det är också visat att patienterna kan skrivas ut tidigare. Det mest undersökta ingreppet i denna grupp är poliklinisk laparoskopi vid bland annat sterilisering eller infertilitetsutredning, men även andra ingrepp har studerats och en minskad postoperativ smärta har påvisats [29-32]. Visdomstandsextraktion är ett annat ingrepp som görs polikliniskt i stor omfattning och som vållar många patienter smärta. Även här finns ett flertal studier som visar NSAIDs goda effekt, och effekterna kan anses övertygande bevisade [25, 33].

Avseende kirurgi på ineliggande patienter är de positiva effekterna mycket väl visade vid ett flertal ingrepp. Ett från smärtsynpunkt mycket problematiskt ingrepp som dessutom är behäftat med hög frekvens illamående är hysterektomi, varför förbättrad analgesi utan opioidbiverkningar är önskvärd. NSAID-användning är väl studerad vid detta ingrepp, och en smärtlindrande samt morfinsparande effekt är tydligt visad i ett flertal studier [24, 34-37]. Flera olika NSAID med likartad effekt är studerade. Efter diskektomi har man bland annat visat att NSAID ger smärtlindrande effekt som påstås likvärdig med morfin och med färre biverkningar [38].

Efter korsbandsplastik har NSAID jämförts med tramadol, en medelstark opioid med serotoninerg effekt som de senare åren har vunnit stor utbredning inom postoperativ smärtbehandling. NSAID befanns vara något bättre med mindre behov av tilläggsanalgetika och mindre smärta [26]. Vid övre gastrointestinal kirurgi minskar morfinbehovet vid användning av NSAID, och i några studier har det visat sig vara bättre än fasta doser morfin [22, 39, 40]. Vid tonsillektomi har NSAID visat sig vara effektiva analgetika och har givit upphov till mindre illamående än paracetamol [41]. Vad gäller just tonsillektomi finns det dock en pågående diskussion för och emot användning av NSAID på grund av blödningsrisken [7, 42, 43].

Välkända och mindre kända risker

Det finns ett antal klara kontraindikationer mot användning av NSAID i både perioperativa och mer allmänna medicinska sammanhang (Fakta 1). Det är av största vikt att dessa är välkända och följs strikt. Dessutom har användningen av NSAID i långtidsbehandling av till exempel reumatiker givit anledning till ett antal dödsfall [44], främst i gastrointestinala blödningar.

Det måste dock anses tveksamt huruvida man utan vidare kan extrapolera från konsekvenserna av långtidsbehandling till ett kortvarigt postoperativt behandlingsförlopp [2, 4, 45, 46].

Övre gastrointestinal blödning. Övre gastrointestinal blödning är den mest frekventa allvarliga biverkningen av NSAID. Det är visat att också korttidsbehandling med NSAID kan förorsaka ytliga erosioner i ventrikelslemhinnan, även i anastomoser på människor och försöksdjur [47]. Att detta skulle leda till bildning av kliniskt betydelsefulla ulcera finns inte beskrivet, och många års erfarenhet med perioperativ användning av dessa preparat vid ett flertal gastrokirurgiska centra har inte givit anledning till larmrapporter [46]. Ulkusutveckling i mer distala tarmavsnitt finns inte beskriven. Patienter med aktivt ulkus eller med en anamnes på dyspepsi vid NSAID-användning ska inte ordinerats dessa preparat. Där emot är ett anamnestic illamående i samband med NSAID-

ANNONS

ANNONS

användning ingen egentlig kontraindikation. Lättare dyspeptiska besvär utgör inte heller någon egentlig kontraindikation.

De nya och mer selektiva COX2-hämmarna är mindre ulcerogena och har i stora material lett till en signifikant reduktion i antalet gastrointestinala blödningar och ulcera hos artrit- och artrospatienter [48]. Det finns än så länge endast ett fåtal studier av den analgetiska effekten av COX2-selektiva NSAID i postoperativa sammanhang. Föreliggande studier talar dock för en analgetisk effekt jämförbar med den hos klassiska NSAID [49, 50].

Patienter med ulkusrisk, eller patienter för vilka en önskan om att undvika även småulcerationer föreligger (t ex vid proximala gastrointestinala anastomoser), kan således anses utgöra en potentiell indikationsgrupp för perioperativ användning av COX2-selektiva NSAID när/om ett analgetikum av NSAID-typen önskas.

Nedsatt trombocytfunktion. Nedsatt trombocyttaggregabilitet orsakad av hämmad tromboxansyntes med därpå följande blödningsbenägenhet är en annan känd effekt av NSAID, som ofta leder till diskussion om deras användning i perioperativa sammanhang. Trombocytens cyklooxygenas är av COX1-typ och påverkas därför av icke-selektiva NSAID [3, 6], men hämningen är reversibel och även påverkbar av koncentrationen av von Willebrands faktor (vWf). Det sista gör att en NSAID-påverkad funktion är potentiellt reversibel vid stimulation av vWf-produktionen med vasopressin/desmopressin [51].

Det har i några, men långtifrån alla, studier påvisats en statistiskt signifikant ökad blödningsmängd när NSAID administrerats, och speciellt om de har administrerats preoperativt [21, 35, 52]. Vad gäller blödningstid i studierna visar den sig dock, där den mätts, bli icke signifikant förlängd [39, 53]. En ökad blödning har inte visat sig leda till transfusionsbehov i någon studie, och den kliniska signifikansen av en ökad blödningsmängd kan ifrågasättas [2, 7]. Ett särfall när det gäller koagulationspåverkan och dess kliniska signifikans är tonsillektomier, där man i några rapporter har visat en ökad frekvens reoperationer efter att NSAID givits [7, 42]. Ännu en gång får man beakta att i de flesta studier har NSAID givits preoperativt och inte efter det att operatören har tillförsäkrat sig om adekvat hemostas.

Dessutom är postoperativt illamående och kräkning inte ovanligt i denna patientgrupp, något som kan leda till påfrestning av operationsfältet och ökad blödningsrisk. Reducerade opioiddoser genom multimodal analgesi kan hos dessa patienter tänkas minska det postoperativa illamåendet. Väl kontrollerade studier saknas dock. Det kan ytterligare nämnas att en så kallad preemptiv effekt av NSAID inte har kunnat påvisas [2, 9].

Sammanfattningsvis ger oselectiva NSAID en statistiskt signifikant ökad blödningsbenägenhet, som dock i de flesta fall måste anses vara kliniskt irrelevant. Samtidig perioperativ användning av andra antikoagulantia (hepariner, dextraner) kräver dock en skärpt indikation för NSAID-användning.

Njursvikt. Njursvikt är en känd och fruktad biverkning av NSAID och orsakas av minskad produktion av prostaglandiner. Lokal prostaglandinproduktion i njuren är en faktor i den renala homeostasen och hjälper till att hålla GFR uppe hos patienter med hjärt- och njursvikt samt vid hypovolemi och hyponatremi [54]. Hos dessa patienter kan det vara deletärt att minska prostaglandinproduktionen, och till patienter med manifest svikt av dessa funktioner är det tveklöst kontraindicerat att använda NSAID; oselectiva såväl som COX2-selektiva preparat.

Det har även diskuterats om risken för postoperativ njur-

II Fakta 1

Kontraindikationer till NSAID

Blödningsbenägenhet
Hypovolemi/hypotension
Njurinsufficiens
Svår diabetes
Svår leverinsufficiens
Svår hjärtinsufficiens
NSAID-överkänslighet
NSAID-reaktiv astma
Aktiv ulkusanamnes

Övriga kontraindikationer

I samband med epidural/spinal anestesi, om två eller flera andra medel med koagulationspåverkan är givna (dextran, LMWH)

Försiktighet vid

Hög ålder
Bentransplantat
Tarm Anastomoser med risk för ischemi
Inflammatoriska tarmsjukdomar
Graviditet (3:e trimestern)

svikt ökar om NSAID används perioperativt hos tidigare njurfriska patienter. Denna fråga har tagits upp av flera författare och nyligen i en rapport från Cochranegruppen. Det konkluderas häri att det inte finns någonting som talar för en ökad risk för postoperativ njursvikt vid perioperativt bruk av NSAID hos i övrigt friska patienter. Kreatininclearance minskar något första postoperativa dagen, men denna minskning är borta dagen efter och är kliniskt inte relevant [9, 45].

Allergi. Patienter som är ASA- eller NSAID-överkänsliga ska självklart inte ha dessa preparat. Bland astmatiker är det dock endast 10–20 procent som reagerar på NSAID [55]. Det bör vid den preoperativa kontakten klarläggas om patienten har tålt NSAID tidigare. Ofta är detta fallet, och då bör man inte undanhålla dessa patienter NSAID. Om osäkerhet föreligger bör andra alternativ övervägas. Däremot finns det inga grunder för att inte ge NSAID till patienter med kroniskt obstruktiv lungsjukdom. Dessa patienter har ofta relativt låg postoperativ respiratorisk kapacitet och är därför extra känsliga för opioidernas respirationsdämpande effekter. En multimodalt opioidbesparande behandlingsregim är klart fördelaktigt för denna patientgrupp.

Övriga biverkningar. Det har nyligen rapporterats att aktiviteten av inflammatoriska tarmsjukdomar som Mb Crohn och ulcerös kolit möjligen ökas av NSAID [56]. Den kliniska relevansen i postoperativa sammanhang är inte klarlagd, men risken bör än så länge beaktas vid behandling av dessa patienter, som erfarenhetsmässigt är svårbehandlade beträffande postoperativ smärta.

NSAIDs påverkan på ossifikationsprocessen har diskuterats. En del både humana och djurexperimentella studier tyder dock på att läkningen vid användning av bentransplantat kan försämrats [57, 58]. Det har dock aldrig visats ha någon klinisk betydelse vid frakturkirurgi eller vid annan ortopedisk kirurgi utan användning av bentransplantat. NSAID har en väldokumenterad smärtlindrande effekt vid just muskuloskeletal smärta, och dess användning bör därför enligt vår åsikt

inte begränsas, utom vid ett fåtal situationer där de med vår nuvarande kunskap bör anses vara relativt kontraindicerade (bentransplantat).

I samband med graviditetens sista trimester måste man beakta att prostaglandinhämning kan medföra risk för ökad blödning i samband med förlösning samt för insufficient stängning av ductus arteriosus hos det nyfödda barnet. Dessa preparat måste därför anses vara kontraindicerade under sista trimestern.

Vid behandling av äldre patienter finns det ibland orsak att vara aktsam med användning av NSAID. Både den renala och den hemodynamiska kapaciteten kan vara nedsatt, och belastande sjukdomar som till exempel diabetes med mikroangiopati bör föranleda återhållsamhet [59].

NSAID-användning i pediatrika sammanhang har samma kontraindikationer som hos vuxna och har i ett flertal fall visat god smärtlindrande effekt [9, 60].

Administrationssätt

NSAID har länge funnits för peroralt bruk, och det är också ett antal decennier sedan diklofenak kom i intramuskulär beredningsform – även om detta preparat också kan användas som intravenös infusion. Först när ketorolak lanserades i beredningsform för intravenös injektion ökade NSAID-användningen, speciellt bland anesthesiologer. Idag finns det flera substanser tillgängliga för intravenös injektion. Det är dock inte övertygande visat att det ena administrationssättet är överlägset det andra [2, 4, 9].

Vad gäller den enskilda patienten anser vi att det är en fråga om vad som är lämpligast vid en viss typ av ingrepp. Intravenös administration i slutet av operationen kan vara lämplig om man anser att koagulationspåverkan utgör ett peroperativt problem. Används perorala preparat i premedicineringen får man dock en enkel och kostnadseffektiv administration som i de flesta fall är fullt acceptabel.

Alternativ till NSAID

När kontraindikation mot NSAID föreligger (Fakta 1) uppstår frågan om användning av ett alternativt analgetikum om man önskar en icke rent opioidbaserad smärtlindring.

Paracetamol. Ett naturligt alternativ är paracetamol, som dock saknar NSAIDs antiinflammatoriska egenskaper. Rektalt givet paracetamol har undersökts i ett flertal studier. Det måste idag anses tillfredsställande visat att absorptionen är dålig, långsam och oförutsägbar samt att den analgetiska effekten vid postoperativ smärta kan ifrågasättas [61-67]. Effektmekanismen för detta populära preparat är dock i stort okänd, även om det finns ett antal hypoteser [68-71], och det finns ingen säkerställd terapeutisk plasmakoncentration för analgetisk effekt hos vuxna. Hos barn har flera studier talat för att en ökning av dosen upp till 30-40 mg/kg krävs innan en signifikant analgetisk effekt är påvisbar, och plasmakoncentrationerna ligger i dessa fall väsentligt över koncentrationerna för antipyretisk effekt [62, 67].

Oralt givet paracetamol har betydligt snabbare och mera förutsägbar absorption (1-1,5 timmar till maxkoncentration), speciellt när det ges som brustablett (0,5-1 timme till maxkoncentration), och leder också till högre topplasmakoncentrationer än vid rektal administration [62, 64, 66]. Ett potentiellt perioperativt problem föreligger dock vid samtidig opioidadministration, då ventrikeltömningen är dokumenterat avsevärt förlängd [18, 19].

Man kan således ifrågasätta effekten av en sent preoperativt given dos som kanske inte hinner absorberas innan peroperativ opioidadministration påbörjas. Det är nyligen visat att det inte bara är den aktuella plasmakoncentrationen som av-

gör den analgetiska effekten av paracetamol, utan även hur nivån har uppnåtts.

Det finns belägg för att man måste uppnå en hög topplasmakoncentration för att uppnå analgetisk effekt, men också för att denna effekt kvarstår även då plasmakoncentrationen sjunker. Detta har troligen att göra med transmission av paracetamol eller dess effekt över blod-hjärnbarriären [68, 72]. Detta talar även för att den långsamma absorptionen av rektalt paracetamol är ineffektiv.

Om man önskar optimera sin paracetamolterapi, exempelvis till dem som inte kan få NSAID, är emellertid intravenöst propacetamol det som visat sig ge högst plasmakoncentrationer [73] och en smärtlindrande effekt som i vissa studier är jämförbar med den hos NSAID [53, 74]. Detta är ännu ett kostsamt förfarande, men en eventuell intravenös administration kan ofta begränsas till en initial dos följt av peroral dosering i det vidare postoperativa förloppet.

Tramadol. Tramadol har använts i Sverige de senaste åren i ökande grad vid postoperativ smärta. Detta preparat klassas som en medelstark opioid med μ -receptoragonistisk effekt i kombination med en återupptagshämning av serotonin [75]. Vid postoperativ smärta är betydelsen av denna verkningsmekanism dock okänd. Det ska i detta sammanhang poängteras att tramadol inte bör ges till patienter i behandling med serotoninåterupptagshämmare (t ex SSRI-preparat) eftersom det då föreligger risk för ett potentiellt letalt »serotoninsyndrom« [76].

Som andra μ -agonister är tramadol behäftad med emetiska biverkningar, och teoretiskt kan denna verkan potentieras av en återupptagshämning av serotonin vid 5HT₃-receptorn i hjärnans emetiska centrum. Detta har klinisk betydelse eftersom just tramadol har visats ge upphov till illamående hos ett större antal patienter [26]. Denna biverkning syns mest uttalad vid intravenös administration, men är oönskvärd i en tid då vi fokuserar på just postoperativt illamående. Kombinationen av medelstarka och starka opioider är dessutom farmakologiskt sett irrationell. Det måste dock anses väldokumenterat att tramadol har analgetiska egenskaper vid postoperativ smärta [77-79], men en klinisk jämförelse med andra välbeprövade och billigare medelstarka opioida alternativ är indicerad.

Övrigt. Regionala blockader har på senare år återvunnit popularitet och kan i sammanhanget ses både som tillägg till NSAID och som alternativ till NSAID vad gäller deras opioidbesparande effekt. De ingår som ett naturligt led i en multimodal postoperativ analgesiregim [1].

Konklusioner

NSAID har på ett övertygande sätt visat sin effekt vid behandling av postoperativ smärta och bör ingå som en av baskomponenterna i den postoperativa analgesin om inte kontraindikationer föreligger. Kontraindikationer till NSAID bör emellertid uppmärksammas och respekteras. Peroral eller par-enteral administration kan väljas utifrån vad som passar patient och ingrepp bäst. Intravenös administration i slutet av ingreppet verkar både logiskt och farmakodynamiskt tilltalande och kan följas upp av peroral dosering. Om NSAID är kontraindicerat kan, ifall det är tidigare gastrointestinal blödning eller ulkus som är kontraindikationen, COX2-hämmare rekommenderas. Selektiva COX2-hämmare kan också ses som attraktiva alternativ när opåverkad trombocytfunktion är särskilt viktig.

Paracetamol som alternativ till NSAID används effektivt (men också dyrast) som parenteralt läkemedel, och om man vill ge det peroralt rekommenderas administration i form

av brustablett. Användningen av rektalt paracetamol för postoperativ smärtlindring är ineffektiv och kan inte rekommenderas. Tramadol som alternativ till NSAID är på grund av sin biverkningsprofil enligt vår åsikt inte lämpligt i den omedelbara postoperativa fasen.

Referenser

1. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth* 1997;78:606-17.
2. Dahl JB, Kehlet H. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: rationale for use in severe postoperative pain. *Br J Anaesth* 1991;66:703-12.
3. Frölich JC. A classification of NSAIDs according to the relative inhibition of cyclooxygenase isoenzymes. *Trends Pharmacol Sci* 1997;18:30-4.
4. Ballantyne JC, Dershwitz M. The pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute pain. *Current Opinion in Anaesthesiology* 1995;8:461-8.
5. Needleman P, Isakson PC. The discovery and function of COX-2. *J Rheumatol* 1997;24 Suppl 49:6-8.
8. Cashman JN. The mechanisms of action of NSAIDs in analgesia. *Drugs* 1996;52 Suppl 5:13-23.
9. Souter AJ, Fredman B, White PF. Controversies in the perioperative use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Anesth Analg* 1994;79:1179-90.
17. Kehlet H, Rung GW, Callesen T. Postoperative opioid analgesia: Time for a reconsideration. *J Clin Anesth* 1996;8:441-5.
19. Yee MK, Evans WD, Facey PE, Hayward MW, Rosen M. Gastric emptying and small bowel transit in male volunteers after i.m. ketorolac and morphine. *Br J Anaesth* 1991;67:426-31.
41. Romsing J, Ostergaard D, Drozdziwicz D, Schultz P, Ravn G. Diclofenac or acetaminophen for analgesia in paediatric tonsillectomy outpatients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;44(3):291-5.
44. Tramér MR, Moore RA, Reynolds DJ, McQuay HJ. Quantitative estimation of rare adverse events which follow a biological progression: a new model applied to chronic NSAID use. *Pain* 2000;85:169-82.
45. Lee A, Cooper MG, Craig JC, Knight JF, Keneally JP. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on post-operative renal function in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;4:CD002765.
46. Kehlet H, Dahl JB. Are perioperative nonsteroidal anti-inflammatory drugs ulcerogenic in the short term? *Drugs* 1992;44:38-41.
48. Bombardier C, Lane L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343(21):1520-8.
53. Varrassi G, Marinangeli F, Agrò F, Aloe L, De Cillis P, De Nicola A, et al. 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;88:611-6.
58. Dumont AS, Verma S, Dumont RJ, Hurlbert RJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and bone metabolism in spinal fusion surgery: a pharmacological quandary. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2000;43(1):31-9.
60. Di Massa A, Scardigli M, Bruni L, Valentino L. Ketorolac for paediatric postoperative pain. A review. *Minerva Anesthesiol* 2000;66(10):749-56.
66. Hahn TW, Mogensen T, Lund C, Schouenborg L, Rasmussen M. High-dose rectal and oral acetaminophen in postoperative patients – serum and saliva concentrations. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;44:302-6.
74. Jarde E, Bocard E. Parenteral versus oral route increases paracetamol efficacy. *Clinical Drug Investigation* 1997;14(6):474-81.
75. Scott LJ, Perry CM. Tramadol: A review of its use in perioperative pain. *Drugs* 2000;60(1):139-76.

I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://larkiv.lakartidningen.se>
är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.

SUMMARY

NSAIDs demonstrate convincing effect on postoperative pain

Martin Engström, Ole Naesh

Läkartidningen 2002;99:2164-9

Non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAID) are increasingly being included in the management of postoperative pain as part of a multimodal therapeutic approach. However, there is an ongoing debate among clinicians as to the perioperative use of NSAID's as many authors have cautioned against their use in this setting. Concerns about their impact on coagulation and renal function as well as a risk for gastrointestinal bleeding have been raised. However, many of the adverse effects reported have occurred during long term treatment and might not be directly applicable to the perioperative period. Still the clinician must be aware of the potential risks and benefits of these drugs. This review focuses on the pro's and con's of perioperative NSAID usage. We address the background for a multimodal approach to postoperative pain relief as well as potential alternatives to NSAID's and the recently introduced COX2-selective inhibitors.

Correspondence: Martin Engström, Dept of Anesthesiology and Intensive Care, Universitetssjukhuset i Lund, SE-221 85 Lund, Sweden (Martin.Engstrom@skane.se)