
Editorial

NSAIDs and balanced analgesia

W. Code MD FRCPC

Anaesthetists have changed their drug regimens several times in the last few decades. Today, anaesthesia is most frequently carried out with a "balanced" combination of agents to achieve optimal surgical anaesthesia and enhance recovery. Similarly, analgesia, one of the cornerstones of anaesthesia, is increasingly considered with a combination of pharmacological agents and the term "balanced analgesia" is frequently considered. Opioids are no longer the sole entity for analgesia as anaesthetists now can combine local anaesthetics and/or non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) to optimize pain management in the perioperative period. Wall has suggested that prophylactic use of analgesics may decrease their postoperative requirements by reducing noxious input and thereby minimizing the hyperexcitable "wind-up" state in the central nervous system.¹ NSAID's inhibition of prostaglandin synthesis may reduce peripheral nociception and hence reduce the pain and inflammatory response to surgical trauma. In the following discussion, I will outline the strengths, weaknesses, and potential indications of NSAIDs as applied to the perioperative period.

The NSAIDs include a wide number of pharmacological groups under one umbrella. Goodman and Gillman *et al.* (G and G) outline the prototype aspirin (acetylsalicylic acid), the near historical phenylbutazone and incorporate acetaminophen (paracetamol) into this group.² They list the common side effects including gastric or intestinal ulceration, altered platelet function (for the platelet's life with aspirin but a reversible cyclooxygenase inhibition related to the NSAID's half-life), prolongation of gestation (prostaglandins of the E and F series are potent uterotrophic agents) and relatively rarely renal dysfunction.² The NSAIDs may decrease renal blood flow and the rate of glomerular filtration in patients who have congestive heart failure, hepatic cirrhosis with ascites, hypovolaemia or chronic renal disease.²

Clinical action of NSAIDs can vary from drug group to drug group, drug to drug and, as shown in rheuma-

tology, even within one individual over time. Of the prominent gastrointestinal NSAID side effects, the newer drugs such as propionic acid derivatives – (ibuprofen, naproxen and nalfon) – are likely best tolerated, as are p-aminophenol derivatives, i.e., acetaminophen. The only NSAIDs extensively tested in children – aspirin, acetaminophen, naproxen and tolmetin – should be used.²

The major NSAID groups include the salicylates, aspirin and its difluorophenyl derivative diflunisal. Secondly, the prominent pyrazolon derivative, phenylbutazone, has serious toxicity and is rarely used today. Thirdly, para-aminophenol derivatives include phenacetin and its active metabolite acetaminophen (paracetamol) which possess analgesic-antipyretic action but weak anti-inflammatory response. As a common home remedy, its major risk is acute overdose with potentially fatal hepatic damage. Fourthly, indomethacin (Indocid), sulindac (Clinoril), and tolmetin (Tolectin) are indole derivatives. It is estimated that up to 50% of indomethacin-treated patients have severe side effects including gastrointestinal complaints, headaches and haematopoietic changes (even aplastic anaemia). Sulindac is mostly efficacious in its sulfide metabolite. This pro-drug mechanism may explain its reduced GI upset relative to indomethacin and may be why it is seen as the safest NSAID in renal and elderly patients.

The next important NSAID group is propionic acid derivatives of which ibuprofen (Motrin or Advil), naproxen (Naprosyn), and fenoprofen (Nalfon) are best known. Ibuprofen is now available as an over-the-counter preparation in North America which suggests its relative safety, availability, and advantage as pre-medication in day surgery (e.g., dental extraction). Naproxen is particularly well studied in children and has been recommended in juvenile rheumatoid arthritis for many years. It is not only available in oral tablet, suspension and rectal suppository form but also is known to appear in the milk of lactating women at about 1% of maternal plasma concentration.² The infant should be quite safe with such a low concentration of a known drug. These features and its generic availability, low cost and half-life of about 14 hr, make it an NSAID which bears further investigation in children, lactating mothers and

From the Department of Anaesthesia, Cowichan District Hospital, Duncan, B.C.

adults in the perioperative period. Naproxen sodium was promising in two of our studies (Comfort³ and Code⁴).

The oxamic derivatives piroxicam (Feldene) should be included. It has a half-life of about 50 hr and tenoxicam (Mobiflex), which has been recently released in Canada, has a plasma half-life of 32 to 100 hr.² Understandably, these must be used with caution in the elderly or debilitated patient but they could have advantages in preoperative use for prolonged discomfort such as impacted molar extractions and uvulopalatopharyngoplasty.⁵ Another group is the phenylactic acid derivatives; the best studies is probably diclofenac (Voltaren) which has oral, rectal and intravenous preparations (the latter has not yet been released in Canada and United States). Diclofenac's parenteral form has enhanced its use postoperatively in patients who are maintained fasting and is the NSAID used in Gillberg's study where they suggest the anti-inflammatory action of the drug may be especially useful.

Finally, it is important to include ketorolac (Toradol) which is a pyrrole derivative, similar in structure to zomepirac (withdrawn due to severe anaphylaxis) and tolmetin (Tolectin), introduced in 1976.^{6,7} It has all the severe NSAID side effects and is available in both oral and parenteral forms. Ketorolac is a rare NSAID, other than acetaminophen, in that it is promoted as an analgesic but not as an anti-inflammatory. Interestingly, ketorolac has only been suggested for short term use and has been found to have considerable gastrointestinal side effects in prolonged use. Ironically, it is given in 30 or 60 mg increments *im* and only 10 mg tablets *po*. Ketorolac 30 mg approximates *im* morphine 10 mg. Watcha's study in children undergoing myringotomy suggested preoperative oral ketorolac was more effective in reducing postoperative pain than either acetaminophen or placebos.⁸ Perhaps naproxen, in its elixir form and with more anti-inflammatory action, might be an even better agent. There is still inadequate data on ketorolac's use in paediatrics or in lactating women. However, ketorolac, the first parenteral NSAID used in the United States and Canada (other than indomethacin in neonates with patent ductus arteriosus), is receiving considerable attention.⁹⁻¹¹

Obstetric and gynaecological pain has shown a variety of responses to particular NSAIDs. MacLennan *et al.* demonstrated no benefit from preoperative indomethacin suppositories and Pandit showed no benefit with ketorolac in reducing discomfort after laparoscopic gynaecological surgery.¹² However, the study in this journal¹³ and that of Comfort *et al.*³ demonstrated reduced pain after diclofenac and naproxen respectively. Similarly, Sun *et al.* reduced both incision pain and uterine cramp following Caesarean section by combining epidural morphine 2 mg and *im* diclofenac 75 mg.¹⁴ In a more recent

dose-range study they stated epidural morphine 3 mg and *im* diclofenac 75 mg were optimal.¹⁵ Perhaps a more achievable regimen, as we do not have parenteral diclofenac, would be spinal or epidural morphine post-delivery in Caesarean section and naproxen orally or in rectal suppository early postoperatively. Diagnostic dilation and curettage, hysteroscopy or hysterectomy bear further investigation as well.

The comparison between ketorolac and placebos to minimize post-laparoscopic tubal pain showed no difference between the groups. However, one study, comparing naproxen with placebo demonstrated not only reduced pain scores but also enhanced discharge from the day surgery unit.³

Many studies in the dental literature describe the benefits of preoperative NSAIDs. For example, Parsloe *et al.* showed that patients given piroxicam preoperatively before third molars extraction were more comfortable for the first 18 hr after surgery and also had a lower incidence of nausea and vomiting at three days.¹⁶ During the first three days after discharge from hospital, 36% more placebo patients experienced moderate to severe pain than those on piroxicam. More patients reported severe pain after placebo (29%) than after piroxicam (8%) ($P < 0.05$). Emetic incidence after discharge from hospital was greater in the placebo group (39%) than in the piroxicam group (15%). Similarly, Hutchinson *et al.* detected a reduction in postoperative opioid requirements with 24% requiring opioids post piroxicam versus 54% after placebos.¹⁷ They also detected reduced paracetamol requirements and improved recovery-analgesia times with the piroxicam group.

The NSAIDs are often very useful in musculoskeletal pain of both operative and cancer origin.¹⁵ Several studies documented the benefits of indomethacin and diclofenac as analgesic adjuvants after total hip arthroplasty.^{19,20} Claeys *et al.* used prophylactic diclofenac infusions in major orthopaedic surgery. They showed a marked reduction in both pain intensity and rescue opioids. Inflammation markers: C-reactive protein, alpha 1-chymotrypsin, alpha 1-acid glycoprotein, haptoglobin and coaguloplasmin were all reduced.²¹ In addition, the "active drug," diclofenac, had no influence on haematological and coagulation profiles.²¹

Laitinen *et al.* demonstrated intravenous diclofenac was more effective than in indomethacin or oxycodone as a postoperative analgesic in patients undergoing knee surgery.²² In addition, naproxen reduced postoperative pain in arthroscopic knee surgery.⁴ We used naproxen sodium (onset 1-2 hr) but regular naproxen (Naprosyn onset 1-4 hr) if given earlier may be more economical.²³

Few if any drugs can be given with impunity. As always the cost-benefit ratio must be considered and we are now better able to assess this. Many patients have had their

own therapeutic trial with an NSAID by the use of aspirin, ibuprofen or a prescription for acute musculoskeletal injury, dysmenorrhoea or headache. Major contraindications should include hypersensitivity to aspirin or other NSAID, acute dyspepsia or bleeding diathesis. Armed with a broad experience and a history of chronic use, without adverse outcomes in short-term use, we should choose the patient, procedure and particular NSAID to assist in perioperative pain management. The best role for NSAIDs is in mild to moderate pain, when local anaesthetic is too short-lasting, opioids are not ideal and the prevention of pain and inflammation is desired.

Les AINS et l'analgésie

En anesthésie, la dernière décennie a été témoin de plusieurs changements de tendances. Aujourd'hui l'anesthésiste associe plusieurs agents en vue d'une anesthésie optimale et d'un réveil heureux. De la même façon, l'analgésie, une des pierres angulaires de l'anesthésie, se pratique de plus en plus avec un amalgame de produits pharmaceutiques. Le qualificatif « équilibrée » convient maintenant aussi bien à l'analgésie qu'à l'anesthésie. Les opiacés seuls rencontrent moins la faveur des anesthésistes qui les associent maintenant aux anesthésiques locaux et/ou anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), pour un meilleur contrôle de la douleur postopératoire. Wall va jusqu'à proposer l'utilisation préventive d'analgésiques pour en diminuer les besoins postopératoires, ce qui aurait pour effet d'abaisser le niveau de nociception et l'effet d'escalade hyperexcitable que subit le système nerveux central.¹ L'inhibition de la synthèse des prostaglandines par les AINS peut diminuer la nociception périphérique de la douleur et la réponse inflammatoire du trauma chirurgical. Dans la discussion qui suit, je donnerai un aperçu, pour la période postopératoire, les points forts et faibles des AINS et leurs indications.

L'acronyme AINS représente une grande famille de produits pharmacologiques. Goodman et Gilman *et al.* traitent du médicament type, l'aspirine (acide acétylsalicylique), du phénylbutazone, maintenant dépassé, et incluent l'acétaminophène (paracétamol) dans le groupe.² Ils en décrivent les effets secondaires comme l'ulcération gastrique et intestinale, l'altération de la fonction plaquettaire (à l'instar de l'aspirine, l'inhibition réversible de la cyclooxygénase correspond à la demi-vie des AINS), la prolongation de la gestation (les prostaglandines E et F étant de puissants utérotropes) et l'altération plus ou moins fréquente de la fonction rénale.² Les AINS peuvent

diminuer le débit sanguin rénal et la filtration glomérulaire dans l'insuffisance cardiaque, la cirrhose ascitique, l'hypovolémie ou la maladie rénale chronique.²

Les effets pharmacologiques des AINS varient entre groupes de produits, d'une drogue à l'autre et, comme on le constate en rhumatologie, d'un moment à l'autre chez le même individu. L'estomac et l'intestin tolèrent mieux les AINS dérivés de l'acide propionique (ibuprofène, naproxène et nalfon) que les dérivés du para-aminophénol, comme l'acétaminophène. Chez les enfants, on a testé l'aspirine, l'acétaminophène, le naproxène et la tolmétine et ce sont là les seuls qu'on devrait utiliser.²

Le grand groupe des AINS comprend: 1) les salicylates, l'aspirine et son dérivé difluorophénylé, le diflusal; 2) le plus important dérivé du pyrazolon, le phénylbutazone, toxique et rarement utilisé aujourd'hui; 3) les dérivés du para-aminophénol dont la phénacétine et son métabolite actif l'acétaminophène (paracétamol), bon analgésique-antipyrétique mais pauvre anti-inflammatoire (en vente libre, il constitue un risque majeur de surdosage avec la conséquence grave possible d'une atteinte hépatique mortelle); 4) l'indométhacine (Indocid), le sulindac (Clinoril) et la tolmétine (Tolectin) tous dérivés de l'indole. On évalue à 50% le nombre des patients traités à l'indométhacine qui présentent des effets secondaires graves comme des troubles gastrointestinaux, des céphalées et des altération hématopoïétiques pouvant conduire à l'anémie aplastique. Le métabolite sulfuré du sulindac est particulièrement efficace. La transformation métabolique peut expliquer le fait qu'il produise moins d'irritation gastrique que l'indométhacine, et sa plus grande sécurité chez les rénaux et les sujets âgés.

Le groupe suivant est le plus important des AINS. Il comprend les dérivés de l'acide propionique dont les mieux connus sont l'ibuprofène (Motrin ou Advil), le naproxène (Naprosyn) et le fénoprofène (Nalfon). L'ibuprofène est maintenant en vente libre en Amérique du Nord, ce qui lui confère un degré relatif de sécurité, une disponibilité et un avantage en prémédication préopératoire pour la chirurgie d'un jour (v.g. l'extraction dentaire). Le naproxène a été particulièrement étudié chez l'enfant et est recommandé depuis plusieurs années dans l'arthrite rhumatoïde juvénile. Il est disponible sous la forme de tablette orale, en suspension ou en suppositoire et il apparaît dans le lait maternel avec une concentration à 1% de la concentration maternelle sanguine.² A cette concentration, le nourrisson ne court pas de risques. Ces caractéristiques et sa disponibilité, son coût peu élevé et sa demi-vie d'environ 14 h, en font un AINS qui mérite encore plus d'études chez l'enfant, la mère qui allaite, et l'adulte à la période périopératoire. Le naproxène sodique a été trouvé prometteur dans deux de nos études (Comfort³ et Code⁴).

On doit aussi ajouter le dérivé de l'oxicam, le piroxicam (Feldène). Il a une demi-vie de 50 h. Le ténoxican (Molibex) récemment commercialisé au Canada a une demi-vie de 32 à 100 h.² On comprend que ces médicaments doivent être utilisés avec prudence chez le sujet âgé et le grand malade.² Ils peuvent toutefois être utilisés avec avantages, par exemple, contre l'inconfort d'une molaire enclavée et de l'uvulopalatopharyngoplastie.⁵ Un autre groupe, comprend les dérivés de l'acide phénylactique, dont le plus efficace serait le diclofénac (Voltaren) disponible en préparations orale, rectale et intraveineuse (cette dernière n'est pas encore disponible au Canada et aux USA). La formule parentérale du diclofénac favorise son usage chez le malade en état de jeûne absolu et c'est l'AINS étudié par Gillberg qui voit dans l'activité anti-inflammatoire de la drogue une caractéristique avantageuse.

Finalement, il est important de mentionner le kétorolac (Toradol) qui est un dérivé du pyrrole, de structure identique au zomépirc (retiré pour cause d'anaphylaxie sévère) et la tolmétine (Tolectin) introduite en 1976.^{6,7} Ce produit a tous les effets défavorables sérieux des AINS et est disponible sous la forme orale et parentérale. Le kétorolac est des rares AINS avec l'acétaminophène à être vendu comme analgésique et non comme anti-inflammatoire. Il est intéressant de noter que le kétorolac n'est recommandé que pour utilisation de courte durée, car on lui trouve des effets secondaires gastro-intestinaux importants lors de l'usage prolongé. Il est aussi étrange d'avoir à administrer en dose progressives de 30 ou 60 mg *im* alors que *per os* les comprimés ne contiennent que 10 mg. Le kétorolac 30 mg équivaut à environ 10 mg de morphine. L'étude de Watcha chez les enfants qui subissent une myringotomie suggère que le kétorolac *per os* est plus efficace contre la douleur postopératoire que l'acétaminophène ou les placebo.⁸ Le naproxène en élixir pourrait être un meilleur agent grâce à son activité anti-inflammatoire. Les renseignements sont à ce jour insuffisants en ce qui concerne son usage chez l'enfant et la mère qui allaite. Néanmoins, le kétorolac, qui est le premier AINS injectable (à l'exception de l'indométhacine utilisée chez le nouveau-né porteur de canal artériel) suscite beaucoup d'intérêt tant au Canada qu'aux USA.⁹⁻¹¹

La douleur gynécologique et obstétricale est connue pour répondre de façon variable aux AINS. MacLennan *et al.* n'ont pas trouvé efficace les suppositoires d'indométhacine; Pandit lui n'a pas fait mieux avec le kétorolac après la chirurgie gynécologique par coelioscopie.¹² Cependant, l'étude qui paraît dans notre Journal¹³ et celle de Comfort *et al.*³ ont bien démontré que le diclofénac et le naproxène diminuaient la perception douloureuse. De la même façon, en associant la morphine épidurale 2 mg au diclofénac 75 mg *im*, Sun *et al.* ont réussi à

diminuer la douleur de l'incision et des tranchées utérines après la césarienne.¹⁴ Dans une étude plus récente qui évaluait une gamme de posologies, ils affirment que la meilleure association consiste en de la morphine épidurale 3 mg avec du diclofénac 75 mg.¹⁴ Pour atteindre les mêmes effets après la césarienne comme nous ne disposons pas du diclofénac injectable, on peut associer à la morphine épidurale ou rachidienne du naproxène oral ou rectal. Le curetage diagnostique après dilatation, l'hystérocopie ou l'hystérectomie devraient faire l'objet d'études même type.

La comparaison kétorolac-placebo pour diminuer la douleur post-coelioscopie n'a pas montré de différences inter-groupes. Cependant dans une étude comparant naproxène et placebo, en plus de réduire la perception douloureuse, on a obtenu un congé plus précoce en chirurgie d'un jour.³

Plusieurs études compilées en chirurgie dentaire montrent les bienfaits des AINS en préopératoire. Par exemple, Parslo *et al.* ont démontré que des patients qui avaient reçu le piroxicam à la période préopératoire avant l'extraction de trois molaires étaient plus confortables pour les premières 18 h postchirurgie et avaient moins de nausées et de vomissements à la troisième journée. Pendant les trois jours qui ont suivi le congé de l'hôpital, comparativement au groupe piroxicam, 36% de plus des membres du groupe placebo se sont plaints de douleurs variant de modérées à sévères. Plus de patients ont rapporté des douleurs intenses après placebo (29%) qu'après piroxicam (8%) ($P < 0,05$). L'incidence de vomissements après le congé hospitalier était plus élevée dans le groupe placebo (39%) que dans le groupe piroxicam (15%). De la même façon, Hutchison *et al.* ont noté une diminution des besoins d'opiacés chez 24% de ceux qui avaient reçu des opiacés après le piroxicam contre 54% de ceux qui faisaient partie du groupe placebo.¹⁷ Ils ont de plus noté pour le groupe piroxicam des besoins moindres en paracétamide et une amélioration de l'analgésie au réveil.

Les AINS sont souvent très utiles pour traiter les douleurs musculosquelettiques postopératoires et cancéreuses.¹⁵ Plusieurs études documentent les bienfaits de l'indométhacine et du diclofénac comme adjuvant à l'analgésie pour la prothèse totale de la hanche.^{19,20} Claeys *et al.* ont utilisé des perfusions préventives de diclofénac pendant la chirurgie orthopédique lourde. Ils notent une baisse sensible de l'intensité douloureuse et de la demande d'opiacés. Les marqueurs de l'inflammation, l'alpha 1-chymotrypsine C-réactive, l'alpha 1-acide glycoprotéine, l'haptoglobine et la coaguloplasmine ont toutes diminué.²¹ De plus, le diclofénac n'a eu aucune influence sur le profil hématologique et la coagulabilité.²¹

Latinen *et al.* ont démontré la supériorité du diclofénac sur l'indométhacine et l'oxycodone en analgésie post-

opératoire pour la chirurgie arthroscopique du genou.⁴ Nous avons utilisé le naproxène sodique (début 1–2 h); le naproxène régulier (début 1–4 heures) donné plus tôt fait aussi l'affaire et est plus économique.²³

Toute drogue a un effet nocif. Comme toujours, c'est le rapport coût-bénéfice qui prime et on est maintenant en mesure de mieux l'apprécier. Plusieurs patients ont déjà expérimenté avec un AINS, comme l'aspirine, l'ibuprofène ou une autre ordonnance pour une blessure musculosquelettique, la dysménorrhée ou la céphalée. Les principales complications consistent en l'hypersensibilité à l'aspirine ou à une autre AINS, la dyspepsie aiguë ou une diathèse hémorragique. A l'aide d'une vaste expérience et une histoire d'administration prolongée et sans effets nocifs pendant l'utilisation à court terme, nous devrions choisir le patient, l'intervention et un AINS particulier pour mieux contrôler la douleur périopératoire. Les AINS sont avantageux dans la douleur légère à modérée, quand un anesthésique local est de durée trop courte, les opiacés non indiqués et que la prévention de la douleur et de l'inflammation sont les objectifs recherchés.

References

- 1 Wall PD. The prevention of postoperative pain. *Pain* 1988; 33: 289–90.
- 2 Insel PA. Analgesic-antipyretics and anti-inflammatory agents. In: Goodman Gilman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P (Eds.). *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (8th ed.), New York: Pergamon Press, 1990: 638–81.
- 3 Comfort VK, Code WE, Rooney ME, et al. Naproxen premedication reduces postoperative tubal ligation pain. *Can J Anaesth* 1992; 39: 349–52.
- 4 Code WE, Yip RW, Rooney ME, et al. Preoperative naproxen sodium reduces postoperative pain in arthroscopic knee surgery. *Can J Anaesth*, in press.
- 5 Ejnell H, Bjorkman L, Wahlander L, Hedner J. Treatment of postoperative pain with diclofenac in uvulopalatopharyngoplasty. *Br J Anaesth* 1992; 68: 76–80.
- 6 Buckley MMT, Brogden RN. Ketorolac. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential. *Drugs* 1990; 39: 86–109.
- 7 Gannon R. Focus on ketorolac: a nonsteroidal, anti-inflammatory agent for the treatment of moderate to severe pain. *Hosp Formul* 1989; 24: 695–702.
- 8 Watcha MF, Ramirez-Ruiz M, White PF, et al. Perioperative effects of oral ketorolac and acetaminophen in children undergoing bilateral myringotomy. *Can J Anaesth* 1992; 39: 649–54.
- 9 Stanski DR, Cherny C, Bradley R, et al. Efficacy and safety of single doses of intramuscular ketorolac tromethamine compared with meperidine for postoperative pain. *Pharmacotherapy* 1990; 10 (6 Pt 2): 40S–44S.
- 10 Brown CR, Mazzulla JP, Mok MS, et al. Comparison of repeat doses of IM ketorolac tromethamine and morphine sulphate for analgesia after major surgery. *Pharmacotherapy* 1990; 10 (6 Pt 2): 45S–50S.
- 11 Spindler JS, Mehlisch D, Brown CR. IM Ketorolac and morphine in the treatment of moderate to severe pain after major surgery. *Pharmacotherapy* 1990; (10 6 Pt 2): 51S–58S.
- 12 MacLennan AH, Rodrigues LV, Krutli DR, et al. Postoperative discomfort after ring or clip tubal ligation – is there any difference and do indomethacin suppositories help? *Contraception* 1990; 42: 309–13.
- 13 Gillberg LE, Harsten AS, Stahl LB. Preoperative diclofenac sodium reduces post-laparoscopy pain. *Can J Anaesth* 1993; 40: 000–000.
- 14 Sun HL, Wu CC, Lin MS, et al. Combination of low-dose epidural morphine and intramuscular diclofenac sodium in post caesarean analgesia. *Anesth Analg* 1992; 75–648.
- 15 Sun HL, Wu CC, Lin MS, et al. Effects of epidural morphine and intramuscular diclofenac combination in post-caesarean analgesia: a dose-range study. *Anesth Analg* 1993; 76: 284–9.
- 16 Parsloe M, Chater SN, Bembridge M, et al. Premedication with piroxicam in patients having dental surgery under general anaesthesia with halothane or isoflurane. *Br J Anaesth* 1988; 61: 702–6.
- 17 Hutchison GL, Crofts SL, Gray IG. Preoperative piroxicam for postoperative analgesia in dental surgery. *Fr J Anaesth* 1990; 65: 500–3.
- 18 American Pain Society. *Principles of Analgesic Use in the Treatment of Acute Pain and Cancer Pain*. 1992. 3rd Ed. Skokie, Illinois.
- 19 Segstro R, Morley-Foster PK, Lu G. Indomethacin as a postoperative analgesic for total hip arthroplasty. *Can J Anaesth* 1991; 38: 578–81.
- 20 Anderson SK, Shaikh BA. Diclofenac in combination with opiate infusion after joint replacement surgery. *Anaesth Intensive Care* 1991; 19: 535–8.
- 21 Claeys MA, Camu F, Maes V. Prophylactic diclofenac infusions in major orthopedic surgery: effects on analgesia and acute phase proteins. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36: 270–5.
- 22 Latinen J, Nuutinen L, Kiishila EL, et al. Comparison of intravenous declofenac, indomethacin and oxycodone as postoperative analgesics in patients undergoing knee surgery. *Eur J Anaesthesiol* 1991; 9: 29–34.
- 23 Roda RS. Naproxen: pharmacology and dental therapeutics. *Can Dental J* 1992; 58: 401–4.