

Lääketietoa Lääkelaitokselta



Läkemedelsinformation från Läkemedelsverket, Finland

Drug information from the National Agency for Medicines, Finland

■ På svenska | Översättning Mats Försskåhl

- Ledare** 40 Läkemedelspolitiken kom inte ännu inte in i regeringsprogrammet
Hannes Wahlroos
- 41 Problematisk bedömning och behandling av smärta hos dementa patienter
Reijo Tilvis | Mikko Björkman | Antti Sorva
- Om biverkningar** 44 Minnesstörning förorsakad av statiner
John Melin
- 45 Disulfiram och leverproblem
Pauliina Molander | Tapani Vuola
- Läkemedelsanvändning** 47 Användning av biologiska reumaläkemedel i Finland 2005
Anna Koski-Pirilä
- Läkemedel för djur** 49 Antiinflammatoriska analgetika i hund- och kattkirurgi och traumabehandling
Sari Mölsä

Läs TABU också vid Läkemedelsverkets web-sidor
<http://www.nam.fi/svenska/publikationer/tabu/index.html>

■ In English | Translation Mervi Moisander

- Editorial** 51 Pharmaceutical policy not yet incorporated into the government programme
Hannes Wahlroos
- 52 Problems of pain assessment and management in dementia patients
Reijo Tilvis | Mikko Björkman | Antti Sorva
- ADR news** 55 Statin-induced myopathy: truly common or rare adverse reaction?
Reijo Laaksonen | Terho Lehtimäki | Hannu Päivä | Matej Oresic
- 58 Adverse drug reactions of statins
Radhakrishnan Rajaratnam | Marja Forsell
- 61 Memory disturbance caused by statins
John Melin
- 62 Disulfiram and liver effects
Pauliina Molander | Tapani Vuola
- Drug use** 63 Use of biological antirheumatic drugs in Finland 2005
Anna Koski-Pirilä

Read TABU also on the web
<http://www.nam.fi/english/publications/tabu/index.html>

Läkemedelspolitiken kom ännu inte in i regeringsprogrammet

Regeringsprogrammet för statsminister Matti Vanhanens andra regering innehåller i sina mål inte någon helhet under namnet läkemedelspolitik¹. Läkemedel nämns emellertid, även i andra sammanhang än som kostnader. Regeringens målprogram kan läsas och tolkas även utifrån de saker som inte nämns.

Under det senaste tjugotal åren har läkemedel och läkemedelsterapi tagits upp bara ytligt i regeringsprogrammen². Om läkemedelsfrågor alls har ingått i programmen har målen ställts upp ur perspektivet att läkemedelskostnaderna ska hållas i styr. Detta är förståeligt. Läkemedelskonsumtionen i Finland ökade under åren 1993–2006 med 45 % mätt i antal recept och med 52 % mätt i DDD-konsumtion. Under samma period ökade värdet på läkemedelsförsäljningen med 171 % och de totala kostnaderna för läkemedelsersättningar med 193 %.

Därför är utgångspunkten även i denna regeringskapitel om välfärdspolitik att kostnadsstegringen ska tyglas. Detta lovar man uppnå genom en reform av systemet för läkemedelsersättningar. Som en faktor som särskilt bör beaktas då ersättningsrätten för nya läkemedel övervägs nämns deras kostnadseffektivitet i sjukvården. Den åldrande befolkningen ökar utmaningen, särskilt då man vill trygga den äldre befolkningens rätt till god vård och skapa ett rättvisare system för avgiftstak, för att förbättra ställningen för dem som använder mycket tjänster och läkemedel.

Som en ny formulering på politisk nivå i regeringsprogrammet kan man se främjandet av trygg läkemedelsterapi och säkerställandet av en täckande läkemedelsförsörjning. Nytt i de politiska målen är först och främst att linjen dras upp med ett klart sakinnehåll, om också på ett rätt allmänt plan. Nytt är också att penninganvändningen och kostnaderna inte har knutits till samma sammanhang. Även om det konkreta innehållet i de allmänt formulerade målen ofta inte avslöjas förrän under regeringsperiodens gång kan man anta att regeringen åtminstone inte vidtar sådana åtgärder som skulle äventyra dessa i regeringsprogrammet nämnda allmänna mål.

Trygg läkemedelsterapi och en täckande läkemedelsförsörjning utgör en stadig grund för vilket program som helst.

Vad tiger då regeringsprogrammet om? Det förefaller som om endast frågor som just för tillfället kräver nödvändiga reformer och som regeringspartierna kan komma överens om får plats i regeringsprogrammen. Det är omöjligt att i ett program skriva in alla angelägna frågor. Samtidigt seglar det hela tiden upp nya frågor. Det är sannolikt att det även under denna regeringsperiod dyker upp flera frågor från läkemedelsbranschen, i den offentliga diskussionen och på beslutsfattarnas bord. Sådana frågor kan exempelvis vara tvåvägsfinansieringen av läkemedel, styrningen av rationell läkemedelsförskrivning, apoteksavgifts- och tillståndssystemet, försäljningen av läkemedel för egenvård samt behoven av en finslipning av läkemedelsförvaltningen.

I beskrivningarna av målen i regeringsprogrammet är de mest frekventa orden sådana med innovation som förled. Regeringen bereder exempelvis genast i början av sin mandatperiod en nationell innovationsstrategi. Det vore synnerligen välmotiverat att i detta sammanhang också utvärdera främjandet av läkemedelsinnovationer ur ett nationellt perspektiv. Man borde kunna utnyttja Finlands vetenskapliga kompetenskapital ännu bättre för att skapa innovativa industriella och kommersiella framgångar. Detta skulle också stöda EU:s innovationspolitik för läkemedelssektorn.

Läkemedelskonsumtionen och läkemedelsfrågornas betydelse inom hälsovården kommer att växa under de kommande åren. I regeringsprogrammet nämns nu minst 20 olika sektorer inom politiken vid namn. Läkemedelsförsörjningen som helhet omfattar också många positiva möjligheter. En vacker dag syns läkemedelspolitiken i rubriker och program.

¹ <http://www.vn.fi/hallitus/hallitusohjelma/sv.jsp>

² Helmiö T. et al.: Läkemedel i hälsopolitikens mål. TABU 5.2005, 11-17.

Reijo Tilvis

Professor, överläkare

Kliniken för allmän invärtesmedicin och
geriatri

Hucs

Mikko Björkman

Forskande läkare

Enheten för allmän invärtesmedicin och
geriatri

Helsingfors universitet

Antti Sorva

Överläkare

Akutsjukhusavdelningen/långtidssjukhusen
Helsingfors hälsocentral

Problematisering av bedömning och behandling av smärta hos dementa patienter

I behandlingen av smärta hos dementa stöter man ofta på tre problem: identifiering av smärtan, val av lämpligaste behandling och bedömning av terapivaret. Det krävs en viss känslighet för att exempelvis misstänka att smärtor kan vara en orsak bakom beteendeförändringar hos en dement patient.

Många studier har samstämmigt visat att smärta behandlas i mindre utsträckning hos dementa äldre än hos andra äldre patienter med motsvarande smärtframkallande sjukdomar (1–8). Skillnaderna syns bland annat hos patienter med cancer (3) och höftfrakturer (1, 4) samt bland patienter på ålderdomshem (2, 6). Skillnaden har också kommit fram i en finländsk utredning som visar att smärta hos dementa patienter på hälsocentraler observeras och behandlas i mindre utsträckning än andra smärttillstånd (7). Även bland patienter i långvarig anstaltsvård förefaller smärtprevalensen sjunka i takt med att demensgraden fördjupas (5). Tecknen på att smärta behandlas mindre hos personer med Alzheimers sjukdom än hos exempelvis personer med vaskulär demens (8) har gett nya impulser och dimensioner till forskningen kring sambanden mellan kognition och smärta.

Förändras smärtförmågan vid demens?

Förändringar i smärtförmågan vid stigande ålder har undersökts mycket och trots enskilda motstridiga forskningsresultat har en viss allmän bild vuxit fram (9–11). Smärttröskeln för perifer smärta verkar höjas något med åldern. I praktiken är förändringen liten och beror på försvagad funktion hos nerv-

systemets A-deltanervtrådar. Å andra sidan är toleransen mot svår smärta försvagad hos äldre, även om de inte alltid lika lätt som yngre upplever en lindrig retning som smärta. Orsaken anses vara en försvagning av de smärtmodulerande systemen. Det finns rikligt med kliniska bevis på att förmågan att känna smärta dämpas. Orsaken antas vara en försvagning av det autonoma nervsystemet, som kan förorsakas av många olika sjukdomar. Det har visat sig svårt att utreda i vilken mån och på vilket sätt smärtförmågan och reaktionerna på smärta förändras då kognitionen försvagas (12). Enligt forskning utförd av Benedetts arbetsgrupp förefaller trösklarna för sensoriska smärtförmågor (laterala smärtbanor) bibehållas rätt väl vid Alzheimers sjukdom, medan de autonoma och affektiva responserna som smärta utlöser (mediala smärtbanor) dämpas (12). Härvid kan redan lindriga tecken på smärtbeteende vara signaler för betydande smärta hos patienter med Alzheimers sjukdom. I fråga om de övriga demenssjukdomarna är förändringarna ännu oklarare.

Bedömning av smärta hos en dement patient

Även patienter med medelsvår demens kan i allmänhet uttrycka sin smärta verbalt och förstå frågor som berör den (13). I fråga

om personer med svår demens blir man tvungen att ty sig till observationer och tolkning av beteendet. Det allmänt använda systemet *Resident Assessment Instrument* (RAI), ur vilket man utvecklat jämförbara redskap för behoven inom bland annat långvarig anstaltsvård och akutvård (14, 15), inkluderar också en bedömning av patientens smärta. RAI-systemet bedömer smärtans intensitet och frekvens utifrån patientens egen bedömning, eller i fall av förstånds- eller kommunikationssvårigheter hos patienten också utifrån en bedömares värdering.

För bedömning av smärta hos dementa patienter och patienter som inte kan kommunicera har man också utvecklat olika men tillsvärdare bristfälligt standardiserade mätare (16–18). *Pain Assessment in Advanced Dementia Scale* (PAINAD-skalan) är en av dessa mätare som bygger på en strukturerad observation av de beteendeförändringar smärtan ger upphov till (19). PAINAD-smärtskalan bygger på fem observationskategorier: andning, olika muntliga uttryck, ansiktsuttryck, kroppsspråk och möjlighet att lugna eller trösta patienten. I varje kategori finns tre poängklasser (0–2) för de beteendeförändringar smärtan förorsakar (tabell 1). Smärtbedömningen sker under en observationsperiod på ca 5 minuter. Smärtan bedöms enligt de samman-

Tabell 1. PAINAD-skalan (Pain Assessment in Advanced Dementia Scale).

	0	1	2
Andning	Normal och omärklig.	Andningen tidvis ansträngd. Korta perioder av hyperventilering.	Andningen ljudlig och ansträngd. Långa perioder av hyperventilering.
Muntliga uttryck	Inga muntliga uttryck. Belåtna uttryck.	Sporadiskt jämrande eller kvidande. Klagande eller klandrande, tyst tal.	Oroligt ropande. Ljudligt jämrande eller kvidande. Gråt.
Ansiktsuttryck	Leende eller uttryckslös.	Bedrövad. Rädd. Bister.	Grimaserar.
Kroppsspråk	Rofyllt.	Spänd. Ångestfyllt gående. Oroliga rörelser.	Stel. Händerna knutna. Knäna krökta. Drar undan eller knuffar. Sliter.
Möjlighet att lugna eller trösta	Inget behov att lugna eller trösta.	Ljud eller beröring vänder uppmärksamheten eller lugnar.	Man lyckas inte trösta, vända bort uppmärksamheten eller lugna patienten.

räknade poängen 0–10, där 0 innebär ett smärtfritt tillstånd och 10 den starkaste smärtan. Smärt-nivån bedöms innan vårdåtgärder vidtas och under deras gång.

Vi har nyligen jämfört smärt-prevalensen bland äldre sjukhus-patienter med demens både på akutsjukhus och i långtidsvården i Helsingfors (20). På akutsjukhu-set (n=95) hade 51 % av patient-erna enligt RAI-AC-mätaren lidit av smärta under det senaste dyg-net (tabell 2). Med PAINAD-mätaren konstaterades tecken på smärta hos 47 % av patienterna vid vila och hos 77 % av patient-erna under pågående vårdåtgär-der. I fråga om patienter i vila gav de olika mätarna enhetliga resultat för bara drygt hälften av patienterna. Av de patienter som med RAI-AC-mätaren hade kon-staterats vara smärtfria bedömdes nästan varannan enligt PAINAD-mätaren ha smärtor. Under pågå-ende vårdåtgärder visade PAI-NAD på smärtor hos mer än två tredjedelar av de patienter som med RAI-AC hade bedömts vara smärtfria. Patienternas kogni-tionsnivå fastställdes inte i jämfö-relsen, men på akutsjukhuset kunde patienterna i regel själva svara på RAI-systemets frågor om smärtan.

De flesta av patienterna i lång-varig anstaltsvård (n=202) kunde inte alls svara på frågorna om smärta för RAI-LTC, utan svaret byggde på en gemensam bedöm-ning av patientens skötare. Bedömt enligt PAINAD hade 43 % av patienterna smärtor vid vila och 75 % under pågående vård-

åtgärder. I fråga om dagliga smärtor gav mätarna enhetliga resultat bara för en tredjedel av patienterna och i övrigt gav syste-men samma resultat för drygt 50 % av patienterna, vilket motsva-rar resultaten för patienterna på akutgeriatrins bäddavdelning. Av de patienter som med RAI-LTC tolkats vara smärtfria bedömdes med PAINAD ca 40 % ha smärta i vila och ca 70 % under pågå-ende vårdåtgärder. Största delen av de patienter som enligt PAI-NAD bedömdes vara smärtfria i

vila föreföll lida av smärta under vårdåtgärder. Hos en liten del av dessa patienter verkade smär-tan under vårdåtgärder vara till och med mycket stark. Av de patienter som inte konstaterades ha smärtor under vårdåtgärder klassificerades nästan 95 % som smärtfria även i vila.

Bedömningarna av smärta hos lätt dementa i akutvården och svårt dementa äldre patienter i långtidsvård enligt RAI-systemet och PAINAD-skalan avvek alltså avsevärt från varandra. En sepa-

Tabell 2. Observerad smärta enligt PAINAD-skalan vid vila och under vårdåtgärder samt enligt RAI-systemet (%).

	PAINAD vid vila		PAINAD under åtgärder		RAI-smärta totalt
	Smärta	Ej smärta	Smärta	Ej smärta	
<i>Smärta under de senaste 24 h bland patienter på akutgeriatrins bäddavdelning (n = 95)</i>					
RAI-smärta	25,3	25,3	43,2	7,4	51
Ingen RAI-smärta	22,1	27,4	33,7	15,8	49
PAINAD-smärta totalt	47	53	77	23	100
<i>Smärta mer sällan än dagligen bland patienter i långvarig sjukhusvård (n = 202)</i>					
RAI-smärta	23,8	21,8	39,1	6,4	46
Ingen RAI-smärta	19,3	35,1	35,6	18,8	54
PAINAD-smärta totalt	43	57	75	25	100
<i>Smärta dagligen under den senaste veckan bland patienter i långvarig sjukhusvård (n = 202)</i>					
RAI-smärta	7,9	5,9	12,4	1,5	14
Ingen RAI-smärta	35,1	51	62,4	23,8	86
PAINAD-smärta totalt	43	57	75	25	100

rat granskning av smärtmätarnas resultat visar att båda rapporterar att nästan varannan patient i vårt material lider av smärta minst en gång i veckan, men bara i fråga om var fjärde patient gav RAI-systemet och PAINAD-mätaren samma resultat.

Vidare konstaterades enligt PAINAD smärta under pågående vårdåtgärder hos nästan tre av fyra patienter som med RAI-systemet tolkats vara smärtfria.

Tolkningen av resultaten försvåras av avsaknaden av en objektiv, så kallad gyllene standard för bedömningen av smärta hos svårt dementa patienter. För dessa patienter finns det emellertid redan lovande resultat gällande PAINAD-skalans tillförlitlighet och validitet (16–18). Ibruktagningen av PAINAD-skalan och utvärderingarna i samband med vårdåtgärder förefaller däremot öka rapporteringen av smärta, vilket bland annat har lett till en ökad användning av analgetika (21). Vidare har patientens egen värdering ansetts vara en olämplig metod för bedömning av smärta hos patienter med medelsvår eller svår demens, eftersom patienternas egna värderingar har konstaterats avvika klart från såväl vårdpersonalens bedömning som resultat erhållna med PAINAD (22). I linje med detta har RAI-systemet uppskattats undervärdera smärta hos anstaltspatienter med försvagad kognition (23). På basis av jämförelsen verkar smärtfrihet konstaterad med hjälp av PAINAD-skalan ge en rätt stark fingervisning om patientens verkliga smärtfrihet, särskilt under pågående vårdåtgärder. Mera forskning behövs emellertid innan användningen av PAINAD-skalan som enda redskap för bedömning av smärta hos dementa äldre kan rekommenderas i större skala.

Även hos en dement patient är smärta alltid en subjektiv upplevelse och särskilt då det gäller patienter som inte kan kommunicera är alla metoder för bedömning av smärta bristfälliga. Bakom patientens beteendeförändring kan i stället för eller vid

sidan av smärta ligga också andra faktorer, såsom exempelvis törst, toalettbehov, olämplig stimuli-nivå, depression, psykos eller obekväma kläder. Vidare kan förändringarna i dementas beteende vara mycket varierande. Vid utvecklingen och utvärderingen av smärtbedömningsmetoder som bygger på observationer är det skäl att i fortsättningen fokusera på mätare där beteendeförändringar granskas i flera olika observationshelheter. Även om man kan anse att smärtmätare som observerar beteendeförändringar på ett strukturerat sätt alltför enkelt tolkar allmänt missnöje hos en dement patient som smärta erbjuder ändå dessa mätare ytterligare en möjlighet att stanna upp vid patienten och noggrannare bedöma orsaken bakom den avvikelse som smärtmätaren indikerar.

Borde smärta behandlas effektivare?

Redan av etiska orsaker borde man även för dementa patienter eftersträva smärtlindring, om smärtfrihet inte kan garanteras. Mycket få kontrollerade kliniska prövningar har emellertid genomförts för att testa effekten av smärtlindrande behandling på dementa patienters smärtbeteende, eller andra följder av behandlingen. Två retrospektiva studier har visat tecken på att en ökad användning av analgetika har varit förknippad med en minskad användning av psykosläkemedel (24, 25). I en studie har ändringar i graden av agitation (*Cohen-Mansfield Agitation Inventory*) mätts hos 25 dementa patienter som tolkats som smärtfria och som i fyra veckor getts placebo varefter de under de följande fyra veckorna fått en låg dos depotmorfin (oxikodon 10 mg 1 x 2). Hypotesen var att en del av agitationen förorsakas av oidentifierad smärta och att symtomen skulle lindras med analgetikabehandling. Så var emellertid inte fallet, även om observationer som stödde hypotesen gjordes i undergruppen äldre än 85 år. Spekulationen att morfindosen

var tillräckligt hög bara för de äldsta kunde inte styrkas (26). Ett motsvarande försök har gjorts med paracetamol (3 x 1 000 mg) som gavs omväxlande med placebo, båda som blindförsök, i fyra veckors tid (27). Under perioderna med analgetika var patienterna rörligare och socialt aktivare. Tvärt emot förväntningarna minskade inte agitationssymtomen och det mentala välbefinnandet stärktes inte. Användningen av psykosläkemedel minskade inte heller. I en studie över 39 dementa (MMSE 4,3 ± 5) patienter med degenerativ ledsjukdom konstaterades inga skillnader mellan smärtbehandling med regelbunden paracetamol-behandling och behandling vid behov (28). Den använda dygnsdosen 2 600 mg var emellertid otillräcklig för att minska obehaget, jämfört med placebo-gruppen. Nya mer omfattande prövningar behövs inom kort för att utreda även denna fråga.

Se litteratur på sidan 7.

John Melin

*Specialistläkare, invärtesmedicin och
avdelningsöverläkare*

Mellersta Finlands centralsjukhus

Jyväskylä

Mitt eget biverkningsfall

Minnesstörning förorsakad av statiner

En akademiskt utbildad man i ledande ställning, född år 1945, kom i augusti 2004 till invärtesläkarens mottagning för konsultation om förhöjt blodtryck. Han led av balfetma trots att kostens sammansättning var korrekt och han motionerade aktivt, han löpte till och med maratonlopp. Behandlingen av det förhöjda blodtrycket inleddes med ramipril 10 mg och 2.11.2004 sattes också lerkanidipin 10 mg samt ASA 100 mg in. Man fick det förhöjda blodtrycket under tillfredsställande kontroll och patienten mätte bra. Riskfaktorerna kunde emellertid inte fås under tillräckligt omfattande kontroll med icke-medicinska metoder eftersom kolesterolvärdena fortsättningsvis var höga, om än lägre än tidigare: 7,2–5,7 mmol/l, LDL-kolesterol 4,5–3,4 mmol/l, HDL-kolesterol 2,2–1,9 mmol/l, triglycerid 1,1–1,0 mmol/l. Till behandlingen fogades 2.12.2004 rosuvastatin 10 mg.

Till en början upplevde patienten inga biverkningar av behandlingen men efter tre månader, i mars 2005, började han lida av en väsentlig försämring av minnet. Detta var anmärkningsvärt då han var känd för sitt knivskarpa minne. Han började glömma sina arbetskamraters namn och det uppstod pinsamma situationer.

23.3.2005 hade man nått en enligt den tidens normer god lipidbalans: kol 5,0 mmol/l, LDL-kolesterol 2,2 mmol/l, HDL-kol 2,5 mmol/l, triglycerid

0,6 mmol/l. Patienten avslutade på eget initiativ rosuvastatinanvändningen 5.4.2005 och konstaterade 30.5.2005 att minnet hade återställts. Han eftersträvade ett idealiskt terapieresultat och inledde själv rosuvastatinbehandlingen på nytt den 1.9.2005, med den följderna att minnet klart började försämrans redan 10.9.2005. Han övergick då till en dos på 10 mg varannan dag och avslutade därefter rosuvastatinbehandlingen helt.

Man misstänkte att det handlade om en läkemedelsspecifik egenskap och därför byttes det vattenlösliga rosuvastatinet 29.9.2005 ut mot ett fluvastatin som depotpreparat 80 mg x 1. Efter tre veckors behandling observerade patienten på nytt en klar försämring av minnet och nu satte man i stället 1.12.2005 in ezetimib 10 mg. Under ett halvt års ezetimibbehandling har patienten inte uppvisat försämrat minne och lipidprofilen var 4.4.2006 ypperlig: kol 4,1 mmol/l, LDL-kol 1,7 mmol/l, HDL-kol 2,1 mmol/l, triglycerid 0,6 mmol/l, så minnesstörningen berodde inte på lipidnivåerna.

I uppföljningsstudier har man observerat tecken på att statiner kan minska risken för demens. Skyddsmekanismen har misstänkts vara en hämning av amyloidproduktionen och därmed en hämning av plackbildningen i hjärnan (1). Å andra sidan har det rapporterats minnesstörningar förorsakade av statiner, och som mekanism bakom detta har man

föreslagit hämning av myelinproduktionen vilken leder till demyelinisering av nervtrådarna (2). Vidare studier har emellertid inte entydigt kunnat påvisa gynnsamma anti-amyloideffekter (3). Patienter som behandlas med statiner lider ofta av kardiovaskulära sjukdomar och därmed också av störningar i hjärnans blodcirkulation vilket kan leda till misstag i utredningen av etiologin bakom minnesstörningar. Vår patient som drabbades av biverkningen uppvisade inga tecken på störningar i hjärnans blodcirkulation.

Det är fråga om en mycket ovanlig biverkning. Den mest omfattande översikten i litteraturen täcker 60 patienter. Cirka 1/3 av minnesstörningarna är plötsliga minnesförluster i stil med global amnesi och 2/3 ospecifika minnesstörningar (3). Mediantiden mellan att läkemedelsbehandlingen inleds och minnesstörningen konstateras är 60 dygn. Minnesstörningar har rapporterats åtminstone i samband med användningen av följande statiner: simvastatin, lovastatin, fluvastatin, pravastatin, cerivastatin och rosuvastatin (4, 5). Denna ovanliga biverkning har ingen större betydelse med tanke på forskrivningen av läkemedlen då man behandlar en stor grupp högriskpatienter, men som biverkning upplevd av en enskild patient är det dock skäl att beakta den.

Se litteratur på sidan 20.

Pauliina Molander
Specialistläkare i invärtesmedicin och
sjukhusläkare i gastroenterologi
Gastroenterologiska kliniken
Mejlans sjukhus

Tapani Vuola
Överläkare
Läkemedelsverket

Vårt eget biverkningsfall Disulfiram och leverproblem

Disulfiram har redan en längre tid använts i avvänjningsbehandling vid alkoholism, både i tablettform och tidigare dessutom som implantat. Under de senaste åren har användningen av ämnet ökat en aning. Kalkylmässigt användes läkemedlet i fjol dagligen av omkring 4 400 personer. Det finns tydlig evidens på effekten av disulfiram, så länge läkemedlet används kontrollerat och kombineras med olika stödande behandlingar. Okontrollerad användning av läkemedlet har inte effekt.

Säkerhet

Disulfiram inhiberar uppenbarligen flera olika enzymer i levern och dessutom enzymet CYP2E1. Utöver farmakokinetisk interaktion har man bl.a. konstaterat att det i interaktion med läkemedel som påverkar hjärtat och blodomloppet sänker blodtrycket och bl.a. ger upphov till konfusion vid samtidig användning med antidepressiva.

Man vet att disulfiram har förorsakat encefalopati med symtom som kan verka psykiatriska, men psykos, konfusion, sömnstörningar, hallucinationer, depression och ångest har också i övrigt konstaterats hos personer som använt läkemedlet. Perifer neuropati har observerats, liksom andra neurologiska symtom (optikusneurit, huvudvärk, svindel, ataxi-kramper) och till och med eksem.

De vanligaste biverkningarna

som anmälts till Läkemedelsverket är störningar i leverns funktion. Av totalt 34 olika biverkningar har 24 att göra med leverns funktion. I nio fall anmäldes förhöjda levervärden. 12 fall handlade om olika former av hepatit och i två av dessa bedömdes biverkningen ha förorsakat dödsfall. I ytterligare två fall anmäldes levernekros. I år har vi till och med början av april fått in hela fyra anmälningar om allvarliga leverproblem hos patienter som använt disulfiram.

Fallbeskrivning

Vår patient är en 38 år gammal man med bra grundhälsa. Han har rökt sedan han var 18 år och använt måttligt med alkohol i tjugo år. Under de senaste två åren har alkoholkonsumtionen ökat markant p.g.a. dödsfall bland närstående och den depression de gav upphov till. I december 2006 slutade patienten helt och hållet använda alkohol och inledde på hälsocentralläkarens ordination en Antabus-behandling med dosering enligt anvisningarna. Inga laboratorieundersökningar gjordes på patienten. I hans anamnes ingick ingen annan användning av läkemedel, hälsokostprodukter, narkotika, hormoner, etniska näringstillskott eller svampar. Patientens hade inte varit utomlands under det senaste året och hade inte haft tillfälliga förbindelser.

Vår patient sökte sig till sjukhusjouren 16.2.2007 p.g.a. ikterus och klåda som börjat tre dagar innan. I status konstaterades en man i gott skick men med hud och sklera som uppenbart var ikteriska. I övrigt noterades inget avvikande i status. Vid ultraljudsundersökningen av buken konstaterades normala fynd, levern var normal till storlek och ekointensitet, gallblåsan var förminskad och ingen intra- eller extrahepatisk gallvägsdilatation kunde konstateras.

Vid laboratorieundersökningarna konstaterades betydligt förhöjd transaminas, S-Alat var 3903 U/l och S-Asat 2059 U/l. Blodbilden var normal, liksom kreatinin, elektrolytnivåerna och CRP. S-Afos var 256 U/l, S-Bil 119 mikromol/l, S-Bil-Kj 88 mikromol/l, TT 88 %, albumin 40 g/l och EtOH under mätningens gränser. Under uppföljningen steg transaminasvärdena ytterligare något (S-Alat ad 4325 U/l, S-Asat ad 2725 U/l) samtidigt som leverfunktionsproverna visade en klar försämring (TT ad 39 %, Alb 31,7 g/l, Prealb < 25 g/l). Bilirubinvärdet var 341 mikromol/l som högst, S-Afos 269 U/l och CRP bara 13 mg/l.

För att utreda etiologin bakom hepatiten togs omfattande laboratorieprover. Bland dessa gav autoimmunserologin (ENA-, ANA-, slätmuskelväv-, mitokondrie- och LKM-antikroppar) och de omfattande virusantikropsundersökningarna (CMV, EBV, HHV6, HAV,

HBV, HCV och viruscreening) negativt resultat. Proteinelektrofores och immunglobulinnivåerna i serum var normala.

Då transaminasvärdena fluktuerade beslöt man göra en ultraljudsundersökning av levern och levervenerna. I den konstaterades kraftig förtjockning av cellväggarna i gallblåsan och ödem utan presskänslighet vilket tyder på atypisk inflammation i gallblåsan. Till övriga delar var ultraljudsfynden som förut. Vid leverbiopsi konstaterades omfattande panacinar nekros, man bedömde att omkring 65 % av biopsiprovet var destruerad levervävnad, tendens till fettlever konstaterades inte. Eftersom fyndet omfattade så få celler passar det bäst in på toxisk leverskada. Utgående från MIB-1-färgningen konstaterades stor proliferationsaktivitet i hepatocyterna, vilket indikerar en god prognos.

Patienten behandlades under de tre första dyggen med acetylcysteininfusion samt med senare insatta pentoxifyllin, ciprofloxacin, pantoprazol och kortikosteroid med sjunkande doser. Läke-

medelsbehandlingar sattes ut då etiologin bakom den akuta leverinsufficiensen fastställdes. Under uppföljningen sjönk patientens transaminas- och bilirubinvärden småningom (S-Alat 207 U/l, S-Asat 137 U/l, S-Bil 48 mikromol/l), leverfunktionen återställdes (TT 111 %, Prealb 52 g/l) och ikterus gav med sig. Användningen av disulfiram ansågs ligga bakom den akuta leverinsufficiensen.

Totalt behandlade patienten på sjukhus i två veckor och var därefter sjukledig i ytterligare två veckor. Konvalescensen och uppföljningen på sjukhusets poliklinik fortsätter fortfarande.

Anvisningarna i produktresumén måste följas

I produktresumén för disulfiram har läkemedlets biverkningar och förutsättningarna för en effektiv användning beaktats. Under indikationer konstateras att preparatet används för alkoholister som söker vård, som stödterapi vid sidan av andra vårdformer.

För att förebygga biverkning-

ar på levern finns noggranna anvisningar om uppföljning. Transaminas, S-GT och bilirubin bör fastställas innan läkemedelsterapin inleds och med två veckors mellanrum under de följande två månaderna, varefter levervärdena ska kontrolleras med 3-6 månaders intervall.

Eftersom nytta har påvisats bara vid kontrollerad användning tillsammans med andra stödformer och eftersom biverkningarna kan vara livshotande måste de begränsningar som framförs för användningen av disulfiram tas bokstavligt. Man måste aktivt misstänka leverbiverkningar och kontrollera levervärdena.

Användningen av biologiska reumaläkemedel i Finland år 2005

Biologiska läkemedel utgör de senaste framstegen i behandlingen av ledgångsreumatism och andra reumasjukdomar. Med dem kan man lindra också svårbehandlade symtom på aktiva reumasjukdomar, som inte reagerar på vanliga antireumatiska läkemedel. De har emellertid använts i relativt liten utsträckning eftersom de kan ha allvarliga biverkningar, de inte lämpar sig för alla patienter och är mycket dyra.

Med biologiska läkemedel mot reumatiska sjukdomar avses makromolekyler av proteintyp som produceras genom cellodling och är avsedda för behandling av reumasjukdomar. Av de biologiska preparat används infliximab som infusion. Därför ges läkemedlet på sjukhus och omfattas alltså inte av systemet för läkemedelsersättningar. Etanercept, adalimumab och anakinra ges som injektioner. De hör till de läkemedel som ersätts begränsat eftersom de är mycket dyra och man försöker rikta in användningen på de patienter som har mest nytta av den. Även om antalet patienter som använder biologiska preparat mot reumatiska sjukdomar än så länge inte har överskridit några tusen stod de år 2005 redan för mer än 70 % av alla läkemedelskostnader för reumaläkemedel som FPA ersätter (1).

I denna undersökning har vi med hjälp av uppgifter i FPA:s register över ersättningsrätt och läkemedelsköp granskat kostnaderna för biologiska reumaläkemedel år 2005. Ur FPA:s register plockades ett sampel på 90 % av

de personer som under hela år 2005 hade haft begränsad rätt till grundersättning för biologiska läkemedel mot reumatiska sjukdomar. Materialet bestod av totalt 1 417 personer, det vill säga 71 % av de personer som år 2005 hade fått läkemedelsersättningar för biologiska antireumatiska preparat. Materialet omfattade 71 % av den totala användningen av etanercept och adalimumab samt 77 % av användningen av anakinra i öppenvården. Sjukdomens diagnos eller svårighetsgrad framgick inte av materialet.

Resultat

84 % av användarna av biologiska reumaläkemedel som ersätts med grundersättning var 15–64 år gamla. Medianåldern var 47 år bland männen och 49 år bland kvinnorna. Andelen pensionärer bland 15–64-åringarna var 38 %. Detta reflekterar sjukdomens svårighetsgrad då motsvarande andel i hela den finländska populationen var 13 %.

Av personerna i materialet hade 889 (63 %) köpt etanercept, 627 (44 %) adalimumab och 45 (3 %) anakinra. Majoriteten (1 275, 90 %) hade under årets gång använt bara ett grundersatt biologiskt läkemedel, men 140 personer (10 %) hade använt två och bara två personer tre av dessa läkemedel. Av dem som använt bara ett biologiskt läkemedel hade 755 (59 %) använt etanercept, 497 (39 %) adalimumab och 23 anakinra (2 %). Per person hade i genomsnitt 297 DDD (median 328 DDD) ersatta

biologiska antireumatiska läkemedel använts. Bland männen var konsumtionen i genomsnitt 300 DDD och bland kvinnorna 295 DDD. Etanercept användes under året i genomsnitt 267 DDD, adalimumab 279 DDD och anakinra 186 DDD per användare. Mellan könen fanns det en statistiskt signifikant skillnad endast i fråga om konsumtionen av etanercept, som i genomsnitt var 18 DDD högre bland männen än bland kvinnorna. Bland personer yngre än 15 år var den årliga medelkonsumtionen av etanercept 248 DDD (n=77) och av adalimumab 243 DDD (n=16) per barn.

Av de personer som år 2005 hade använt ersatta biologiska reumaläkemedel hade 70 % även använt något konventionellt sjukdomsmodifierande läkemedel och 59 % hade använt en systemisk glukokortikoid. 45 % hade använt läkemedel ur båda de ovan nämnda grupperna, 15 % ur ingendera. Systemiska glukokortikoider hade använts av 40 % av personerna yngre än 25 år, 57 % av 25–54-åringarna och 71 % av dem som fyllt 55 år. Tre fjärdedelar av dem som använde biologiska läkemedel hade också använt grundersatta analgetika. Vanligast bland dessa var antiinflammatoriska analgetika (M01A) som 71 % av personerna i materialet hade använt. Var fjärde hade använt det vanligaste antiinflammatoriska analgetikumet, ibuprofen.

Per person var kostnaderna för biologiska läkemedel i öppenvården i genomsnitt 15 800 euro per år (median 16 900 euro). Den årliga medelkostnaden per person

för etanercept var 14 300 euro (median 15 300 euro), för adalimumab 15 000 euro (median 16 300 euro) och för anakinra 6 800 euro (median 6 100 euro). Läkemedelsersättningarna som FPA betalade täckte i genomsnitt 96 % av kostnaderna. Kostnaderna för antireumatiska läkemedel som omfattas av specialersättningsrätt 202 var i genomsnitt 321 euro och de totala kostnaderna för antireumatiska läkemedel i genomsnitt 16 100 euro.

Diskussion

Det kliniska svaret på biologiska läkemedel mot reumatiska sjukdomar kan observeras snabbt, ofta redan några veckor efter att behandlingen har inletts. Enligt Gängse vård-rekommendationen ska terapivaret utvärderas efter tre behandlingsmånader med hjälp av ACR50-kriterierna uppställda av *American College of Rheumatology* (2). Om inget kliniskt svar uppnås bör terapin ändras. I övrigt används biologiska reumaläkemedel i kurer, det vill säga tills reumasjukdomen lugnas. Remissionsperioder är typiska för reumasjukdomar och situationen kan bringas under kontroll också för längre tid, men oftast krävs kontinuerlig terapi för att hålla patienten symptomfri.

I det föreliggande materialet hade 140 personer använt mer än ett biologiskt antireumatiskt läkemedel under årets gång, vilket sannolikt oftast innebär att läkemedlet har bytts ut. Byte från ett biologiskt läkemedel till ett annat kan ske antingen på grund av dålig eller försvagad effekt hos det första läkemedlet, eller på grund av dess biverkningar. Biverkningar av biologiska reumaläkemedel kan vara allergiska reaktioner och att patienten utsätts för infektioner. Särskilt latent tuberkulos kan aktiveras under immunosuppressiv behandling (2).

Enligt Gängse vård-rekommendationen för reumatoid artrit bör biologisk terapi i första hand

ges i kombination med metotrexat (2). I praktiken förverkligades detta för mindre än hälften av patienterna i materialet. Metotrexat lämpar sig emellertid inte för alla patienter, och materialet omfattade också patienter som lider av andra reumatiska sjukdomar än reumatoid artrit. Systemiska glukokortikoider hade inte kombinerats med biologiska läkemedel för barn lika ofta som för vuxna, vilket torde bero på att glukokortikoider kan bromsa barnets tillväxt. Användningen av systemiska kortikosteroider har generellt konstaterats vara vanligare bland patienter som haft en reumatisk sjukdom länge (3).

Aktiv behandling med biologiska reumaläkemedel är mycket dyr – en terapiperiod på tre månader kostar cirka 5 000 euro – men i bästa fall mycket effektiv. I en nyutkommen metaanalys (4) konstateras adalimumab, etanercept och infliximab vara effektiva mot reumatoid artrit hos patienter som inte får ett tillfredsställande terapivar på traditionella reumaläkemedel. Etanercept konstateras i jämförelsen vara kostnadseffektivast. I en färsk finsk utredning (5) beräknades största delen av kostnaderna för reumatoid artrit uppstå som indirekta kostnader i form av förlorad produktivitet, sjukledigheter och invalidpensioner. Enligt beräkningarna skulle de indirekta kostnaderna vara ännu större än idag utan den utveckling som under de senaste tjugo åren har skett i fråga om terapimetoder som förebygger och fördröjer progredieringen av reumatoid artrit. I den i fråga varande produktionsekonomiska undersökningen kunde de biologiska reumaläkemedlen ännu inte bedömas, men då de har hunnit bli tillräckligt vanliga är det skäl att genomföra en motsvarande utredning där man på ett nationellt plan beaktar också samhällets inbesparade kostnader som motvikt mot de stigande kostnaderna för antireumatiska läkemedel.

Läkemedelskopior?

Under de senaste åren har de generiska läkemedlen medfört besparingar i läkemedelskostnaderna. Vad gäller de biologiska läkemedlen anses en specifik produkt motsvaras av bara en specifik process, eftersom likheten mellan biologiska produkter inte kan påvisas med kemiska metoder. Därför går det inte heller att utveckla vanliga generiska läkemedel ur biologiska läkemedel. I stället utvecklas så kallade biologiskt likartade läkemedel, på vilka man däremot inte direkt kan tillämpa de generiska läkemedlens förkortade förfarande för försäljningstillstånd. Något fenomen liknande kostnadsminskningen för småmolekylära läkemedel kan alltså inte inom den närmaste framtiden väntas för de biologiska reumaläkemedlen, men den allt strängare konkurrensen och utvecklingen inom produktionsteknologin kan ändå förväntas leda till bättre kostnadseffektivitet och därmed förr eller senare till billigare biologiska reumaläkemedel.

Litteratur

1. Finnish Statistics on Medicines 2005. Helsinki: National Agency for Medicines and Kela; 2006.
2. Reumatoid artrit. Gängse vård-rekommendationen 2003. <http://www.kaypahoito.fi> [läst 15.5.2007].
3. Renko T. Användningen av traditionella reumaläkemedel i Finland 2004. TABU. 2007;15(1):36-38.
4. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Jowett S, Bryan S, Clark W, Fry-Smith A, Burls A. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. *Health Technol Assess.* 2006;10(42):1-248.
5. Lillrank P, Parvinen P, Herse F, Väänänen J. Nivelreuman yhteiskunnalliset kustannukset ja kehittyneellä hoidolla saavutetut hyödyt hoitoprosessin tuotantotaloudessa 1987-2004. *Lillrank & Co*, 6.11.2006.

Antiinflammatoriska analgetika i hund- och kattkirurgi och traumabehandling

När det gäller att observera och behandla smärta hos djur har man under det senaste decenniet gjort klara framsteg och användningen av antiinflammatoriska analgetika har ökat märkbart. Behandling av smärta vid kirurgiska ingrepp på smådjur har blivit rutin. Antiinflammatoriska analgetika används rikligt också vid behandling av kronisk artrossmärta. Man har konstaterat att hundar och katter är känsligare än människor för de biverkningar som antiinflammatoriska analgetika ger upphov till. Den ökade användningen innebär att vi också kan vänta oss en relativt sett ökad mängd biverkningar av läkemedlen.

De verkande ämnena i de antiinflammatoriska analgetika för hundar som för tillfället innehar försäljningstillstånd i Finland är meloxicam, karprofen, tepoxalin, firocoxib, vedaprofen och nimesulid. De två första av dessa används även för katt (1). Den analgetiska effekten hos antiinflammatoriska analgetika baserar sig på hämning av cyklooxygenasenzymernas (COX-1 och COX-2) funktion och därigenom prostaglandinsyntesen. De COX-2-medierade prostaglandinerna har en stor betydelse i uppkomsten av inflammationsprocesser och smärtreaktioner. De prostaglandiner som syntetiseras av COX-1-enzymerna medverkar å sin sida i organismens homeostatiska funktioner, t.ex. i skyddet av magsäckens slemhinna, upprätthållande av blodcirkulationen i njurarna samt blodplattornas funktion (2). Meloxicam, karprofen och firocoxib har konstaterats hämma framför allt de funktioner som COX-2 medierar. Selektiviteten för COX-2 är dock inte fullständig utan de verksamma ämnena är aktiva också när det gäller att hämma COX-1. Tepoxalin och nimesulid inhiberar funktionen hos både COX-1 och COX-2 (3-6).

Effekt på njurarna och preoperativ användning

Antiinflammatoriska analgetika lindrar på ett effektivt sätt somatisk smärta efter operativa ingrepp (7, 8). Det finns rätt lite forskningsresultat om hur tidpunkten då analgetika administreras inverkar på styrkan i den postoperativa smärtan och diskussionerna fortsätter om vilken effekt analgetika administrerade i förebyggande syfte verkligen har. I undersökningar på hundar har man emellertid kunnat konstatera att preoperativt administrerade antiinflammatoriska analgetika minskar smärtan efter operationen effektivare än läkemedelsbehandling som inleds efter operationen (9, 10).

Blodflödet genom njurarna styrs av ett komplicerat samspel mellan sympatiska nervsystemet, hormoner och njurarnas interna kontrollmekanismer. Prostaglandinerna medverkar i regleringen av blodomloppet i njurarna särskilt under hypotension eller hypovolemi och vid ökad sympatisk tonus (11). Alla dessa är vanliga under pågående kirurgisk anestesi. Enligt nuvarande uppfattning har prostaglandiner medierade av både COX-1- och COX-2 en stödande inverkan på blodomloppet i njurarna i ovan

beskrivna situationer (12, 13). Det betyder att också COX-2-selektiva antiinflammatoriska analgetika kan försvaga blodomloppet i njurarna i situationer där blodtryck eller blodvolym sjunker betydligt, till exempel under anestesi.

Flera undersökningar har gjorts om meloxicams och karprofens inverkan på njurarna hos hundar (14-19). I dem har man följt med inverkan av anestesi och antiinflammatoriska analgetika på blodomloppet i njurarna i situationer där blodtrycket under anestesi var normalt och i situationer där det var lågt. Man kunde inte konstatera statistiskt signifikanta förändringar jämfört med normalvärdena i fråga om glomerulär filtration eller njurvärden. Det betyder att det är både ändamålsenligt och tryggt att till friska djur administrera antiinflammatoriska analgetika preoperativt i samband med elektiva ingrepp. På allvarligt sjuka eller ålderstigna djur har motsvarande undersökningar emellertid inte gjorts. För sådana djur är det svårare att förutsäga förändringar i blodvolym och blodtryck under operativa ingrepp och därför är det tryggare att administrera antiinflammatoriska analgetika först i slutskedet av operationen eller att

ta in dem i den postoperativa behandlingen. För djur med försvagad njurfunktion ska antiinflammatoriska analgetika inte alls användas (1).

Effekt på frakturläkning

Traditionellt har antiinflammatoriska analgetika ofta använts för smärtlindring efter frakturbehandling. Antiinflammatoriska analgetika lindrar effektivt smärta som härstammar från benvävnad och minskar svullnaden efter operationsbehandling (8). Antiinflammatoriska analgetika har emellertid konstaterats fördröja läkningen av frakturer (20, 21). Särskilt COX-2 har noterats påverka regleringen av hur frakturer läks. I undersökningar på råttor och möss har COX-2-selektiva antiinflammatoriska analgetika tydligt visat sig fördröja och till och med förhindra läkningen av frakturer (20, 22, 23)

I behandlingen av frakturer hos hundar och katter har man hittills bedömt att nyttan av antiinflammatoriska analgetika genom deras smärtlindrande effekt och den minskade svullnaden är större än eventuella negativa effekter. Vid Universitetets djursjukhus får största delen av alla hundar och katter som opereras för frakturer antiinflammatoriska analgetika som behandling mot operationssmärta. Behandlingen fortsätter bara under den akuta smärtfasen, ca 3–5 dygn. I situationer där förutsättningarna för läkning även i övrigt är försvagade av patientrelaterade orsaker (t.ex. frakturer i underarmen hos dvärghundar, äldre djur) kan man överväga att ersätta antiinflammatoriska analgetika med någon annan typ av analgetika.

Kirurgiska ingrepp på matspjälkningskanalen

Prostaglandinerna spelar en viktig roll då det gäller att reparera skador på slemhinnorna i matspjälkningskanalen (2). En hämning

av COX-1 inverkar bl.a. försvagande på blodflödet till slemhinnan och minskar utsöndringen av bikarbonat och slem. Även COX-2 har noterats inverka skyddande på matspjälkningskanalen. En hämning av COX-2 har konstaterats inverka nedsättande på reparationsförmågan då det gäller skador på slemhinnan i matspjälkningskanalen och fördröja läkningen (24). I den postoperativa behandlingen efter operativa ingrepp på matspjälkningskanalen, för magsårspatienter och djur med diarré eller kräkningar rekommenderas inte antiinflammatoriska analgetika. De ersätts då med t.ex. opioida analgetika. (1).

Traumapatienter

Vid behandlingen av svårt sjuka patienter och traumapatienter är smärtstillande läkemedelsbehandling oerhört viktig för att djuret ska tillfriskna. Valfungerande smärtlindring minskar stress, förbättrar immunförsvaret, stöder hjärtfunktionen och påskyndar på detta sätt patientens tillfrisknande. Några forskningsresultat om användningen av antiinflammatoriska analgetika på allvarligt sjuka djur finns knappast alls. Det finns inga hinder för behandling med antiinflammatoriska analgetika på normovolemiska och normotensiva traumapatienter med stabila livsfunktioner, förutsatt att djuren har normala njur- och leverfunktioner. Antiinflammatoriska analgetika bör inte användas på dehydrerade, hypovolema, hypotensiva eller septiska djur som kan vara mottagliga för njurskador på grund av försvagad njurperfusion.

Antiinflammatoriska analgetika försvagar blodplattornas funktion varför användningen av sådana inte rekommenderas för patienter med störningar i blodkoagulationen. Samtidig kortikosteroidbehandling är också en kontraindikation för behandling med antiinflammatoriska analgetika (1, 25)

Antiinflammatoriska analgetika och katt

Metabolin för antiinflammatoriska analgetika hos katter är långsam på grund av bristfällig glukuronideringsförmåga. Katter är särskilt känsliga för biverkningar av antiinflammatoriska analgetika och sådana bör därför användas med försiktighet. Både karprofen och meloxicam finns registrerade som engångsdoser för katt. I s.k. *off-label*-användning har de också använts längre men i mindre doser och längre doseringsintervall.

Avslutningsvis

Antiinflammatoriska analgetika minskar smärta och inflammation. I situationer där smärtan inte kan lindras med antiinflammatorisk analgetika är det viktigt att man ger djuret ett alternativt analgetikum som är tryggt för djuret. Vanligtvis ersätts antiinflammatoriska analgetika för djurpatienter med opioida analgetika. På operationspatienter fungerar olika bedövningsmedel också som effektiva smärtlindrare. Dessutom kan man minimera de biverkningar läkemedlen ger upphov till genom att kombinera läkemedel som verkar enligt olika mekanismer och ge dem i mindre doser än normalt (multimodal analgesi). Genom att kombinera t.ex. opioida och antiinflammatoriska analgetika kan man åstadkomma en effektivare smärtlindring än med bara ett läkemedel.

Se litteratur på sidan 39.