51e Congrès national d'anesthésie et de réanimation. Médecins. Évaluation et traitement de la douleur.
© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Quel bénéfice à l'utilisation des analgésiques non morphiniques ?

H. Beloeil [1], E. Marret* [2]

[1] Département d'anesthésie-réanimation, hôpital de Bicêtre, 78, avenue du Général-Leclerc, Le Kremlin-Bicêtre, France
[2] Département d'anesthésie-réanimation, hôpital Tenon, AP-HP, 4 rue de la Chine, Paris, France
*e-mail : emmanuel.marret@tnn.aphp.fr

POINTS ESSENTIELS

- Il n'est pas recommandé d'utiliser seul le paracétamol en association avec la morphine dans les chirurgies à douleur modérée à sévère.
- Il n'est pas recommandé chez l'adulte comme chez l'enfant d'administrer le paracétamol par voie intraveineuse dès que la voie orale est utilisable.
- Il est recommandé d'associer au moins un analgésique non morphinique lorsque de la morphine est utilisée en postopératoire par voie systémique.
- Il est recommandé d'associer un AINS à la morphine en l'absence de contre-indications.
- Le néfopam est probablement recommandé après chirurgie à douleur modérée à sévère en association avec les morphiniques.
- Il faut probablement utiliser avec prudence le néfopam chez le patient coronarien en raison du risque de tachycardie.
- Il ne faut pas utiliser les AINS ou les coxibs dans les situations d'hypoperfusion rénale.
- Il est recommandé de prendre en compte la majoration du risque hémorragique lors de la prescription d'AINS non sélectif.
- Il est recommandé de prendre en compte les facteurs de risque athérothrombotique en cas de prescription de coxibs en respectant les contre-indications et précautions d'emploi définies pas l'Afssaps.

Introduction

L'enquête récente réalisée en France par Fletcher et al. [1,2] montre que les patients reçoivent fréquemment en postopératoire un (ou plusieurs) analgésique non morphinique (ANM) associé(s) à un morphinique (par voie orale, intraveineuse ou sous-cutanée). En effet, 95 % des patients ont un ANM en postopératoire et 83 % des patients ont un morphinique après une chirurgie. Les ANM les plus couramment prescrits en France sont : le paracétamol, le néfopam et les anti-inflammatoires non stéroïdiens

(AINS) et les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase de type II (coxibs). Prescrits dans le respect de leurs contre-indications, l'utilisation des ANM seuls est faiblement intéressant en postopératoire. C'est leur association entre eux et/ ou avec un morphinique qui peut apporter un bénéfice analgésique. Pour être rationnelle, une association d'antalgiques doit comporter des molécules agissant en règle générale sur des cibles différentes impliquées dans des mécanismes physiopathologiques identifiés. Un exemple classique est l'association d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) (réduction de la production de prostaglandines principalement en périphérie) à un opiacé (agissant sur des récepteurs centraux). Le bénéfice et le risque de l'utilisation des ANM, associés ou non aux morphiniques, ont été réévalués dans le cadre d'une recommandation formalisée d'expert (RFE), réactualisation de la conférence de consensus de 1998. Nous détaillerons dans ce texte l'intérêt de ces associations.

Analgésiques non morphiniques utilisés seuls

Le principe d'analgésie balancée décrit par Kehlet en 1990 [3,4] prévaut actuellement en matière d'analgésie postopératoire. Les prescriptions d'associations d'analgésiques de classes différentes sont de plus en plus fréquentes afin d'optimiser l'analgésie tout en limitant les effets indésirables attribuables aux différents agents antalgiques. Il n'est donc absolument pas recommandé d'utiliser un ANM seul en postopératoire de chirurgie modérément à sévèrement douloureuse. La prescription d'un ANM seul peut se justifier en cas de chirurgie faiblement douloureuse. On privilégie alors la voie orale dès que possible. Le paracétamol administré seul a surtout été étudié en chirurgie dentaire. Deux méta-analyses récentes, incluant 21 et 51 études, ont ainsi montré qu'une dose unique de paracétamol permet une analgésie efficace chez 50 % des patients [5,6]. Des résultats assez semblables (efficacité chez 50 % des patients) ont été rapportés avec une dose unique d'un AINS ou d'un coxib [7,8]. Aucune étude n'a rapporté l'intérêt du néfopam seul en postopératoire.

Association d'analgésiques non morphiniques

Association paracétamol-néfopam

L'intérêt de cette association utilisée couramment après chirurgie peu douloureuse, n'a, en fait, jamais été étudié dans la littérature.

Association paracétamol-AINS

L'intérêt de cette association souvent prescrite en postopératoire reste à démontrer clairement. De nombreuses études ont montré que l'association antiinflammatoire non-stéroïdiens (AINS)-paracétamol procurait une meilleure analgésie que le paracétamol seul [9]. Cependant, ces résultats pourraient être expliqués par la supériorité analgésique des AINS (le paracétamol n'apportant aucun bénéfice supplémentaire sur une douleur modérée), car cette association ne semble pas plus active que les AINS seuls [9]. Le petit nombre d'études disponibles sur l'intérêt de l'association paracétamol et inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2, rapporte un bénéfice modéré chez l'adulte [10].

Association néfopam-AINS

Une seule étude a montré que l'association permet une synergie analgésique importante. Les ED50 du néfopam et du kétoprofène lorsqu'ils sont associés sont ainsi de

1,75 mg (intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] : 0,9–2,3 mg) et 4,3 mg (IC 95 % : 2,2–6,5 mg) respectivement [11].

Analgésiques non morphiniques et morphine

Quel est l'impact des analgésiques non morphiniques sur l'efficacité analgésique ?

L'efficacité analgésique des analgésiques non morphiniques (ANM) associés à la morphine peut être appréciée selon qu'ils permettent une épargne en morphine ou en morphinique, qu'ils diminuent les effets secondaires des antalgiques ou qu'ils renforcent l'analgésie en diminuant les scores de douleur évalués par échelle visuelle analogique. Expérimentalement, les associations paracétamol-morphine et AINS-morphine se sont montrées synergiques [12,13] ou, pour le paracétamol, additive [13]. De même, l'association d'un coxib et de la morphine apparaît supra-additive [14] ; le néfopam n'ayant pas étudié avec cette méthodologie chez l'animal. Une étude chez l'homme retrouve que l'association néfopam-morphine est infra-additive [15]. Le coût de la morphine étant actuellement extrêmement faible, l'épargne en morphine n'a de sens que s'il existe d'autres bénéfices qu'une diminution du nombre de milligrammes. La diminution de la consommation en morphine objectivée a un sens si elle est associée à une diminution des effets secondaires des morphiniques.

Épargne en morphine

Plusieurs études, dont deux méta-analyses, ont retrouvé que le paracétamol diminuait la consommation de morphine administrée en mode PCA d'environ 10 mg en moyenne [16-18].

Les AINS versus placebo dans une méta-analyse incluant 2451 patients produisent une épargne morphinique moyenne allant de 10 à 20 mg selon que leur administration est en injection unique, en continu ou en dose répétée [16]. De même, une méta-analyse d'essais randomisés contrôlés (n = 1812) a retrouvé que les coxibs diminuaient significativement la consommation de morphine après chirurgie [16].

La majorité des essais sur le néfopam retrouvent une diminution significative de la consommation de morphine [19-22]. Une méta-analyse récente regroupant 9 études a retrouvé que le néfopam permet une épargne morphinique de 13 mg [23].

Diminution des scores EVA-douleur

Paracétamol et morphine

Il existe très peu d'arguments dans la littérature montrant l'intérêt de l'association paracétamol et morphine. Plusieurs méta-analyses, faites sur le paracétamol administré par voie intraveineuse ou rectale associé à la morphine, n'objectivaient pas une diminution des scores EVA-douleur. Ainsi Remy et al. [17] ont colligé les essais randomisées et réalisés en double insu contre placebo ayant étudié le paracétamol injectable associé à une PCA morphine. Sur les sept études retenues, six seulement avaient relevé des scores EVA-douleur à la 24e heure et uniquement deux sur six retrouvaient une différence significative. De même, une étude randomisée, double insu et contrôlée incluant 550 patients n'a pas retrouvé de différence significative entre le groupe paracétamol et placebo sur les scores EVA-douleur pendant toute la durée du traitement par morphine administrée par voie sous-cutanée [18].

Anti-inflammatoires non stéroïdiens ou coxibs et morphine

L'efficacité analgésique des AINS sur les scores EVA-douleur a été évaluée dans la méta-analyse d'Elia et al. [16]. Administrés en injection multiple, les AINS diminuent significativement les scores EVA-douleur [16]. En injection unique, cette différence n'est plus significative. Les coxibs semblent avoir la même efficacité pour diminuer les scores EVA-douleur. Cette efficacité sur la diminution des scores de douleur a été retrouvée dans plusieurs essais randomisés et contrôlés réalisés avec le parécoxib seul et le célécoxib [24-26]. La diminution des scores de douleur au mouvement reste peu étudiée.

Néfopam et morphine

Le néfopam associé à la morphine a été étudié chez des patients opérés par voie abdominale ou pour une chirurgie orthopédique [19-22]. La diminution des scores EVA-douleur était observée dans seulement deux études [20,22]. Une méta-analyse récente regroupant neuf études montre que la néfopam permet une épargne et une diminution des scores de douleur, mais au prix d'une augmentation du risque de tachycardie et de sueur [23].

Association de plusieurs analgésiques non morphiniques et de la morphine

La majorité de la littérature rapporte l'étude de l'administration conjointe de morphine et d'un seul analgésique non morphinique (ANM). La plupart des essais ont en effet abordé l'intérêt d'une analgésie « bimodale plus que multimodale ». Les stratégies visant à administrer plusieurs ANM en plus de la morphine ont été très peu étudiées. Fayaz et al. [27] ont retrouvé que l'association diclofénac-paracétamol diminuait la consommation de morphine des 24 premières heures par rapport au groupe diclofénac seul, après pontage aorto-coronaire. La différence entre les deux groupes n'était pas significative et les scores de douleur étaient équivalents [27]. Aubrun et al. [28] ont observé une consommation de morphine et des scores de douleur plus faibles après chirurgie du rachis dans le groupe kétoprofène-paracétamol versus placebo/paracétamol. Une étude randomisée réalisée en double insu après césarienne montre que seul l'association diclofénac-paracétamol et diclofénac diminue significativement la consommation de morphine par rapport aux groupes placebo et paracétamol seul [29]. Des résultats similaires sur la consommation de morphine étaient rapportés par Fletcher et al. [30] après chirurgie du rachis pour hernie discale ; les scores de douleur au repos et au mouvement étaient plus bas dans le groupe ayant l'association AINS-paracétamol-morphine [30]. Dans le cadre d'une analgésie avec de la morphine, les associations de plusieurs ANM avec de la morphine restent ainsi peu étudiées et nécessitent des études dans l'avenir.

Quel impact des ANM sur les effets secondaires de la morphine ?

L'administration de morphine en postopératoire est fréquemment associée à des effets secondaires. La diminution des besoins en morphine postopératoire est associée à une diminution de certains effets secondaires. Une méta-analyse rapporte que la PCA avec des morphiniques, principalement de la morphine est associée à une incidence de 31 % de nausées vomissements postopératoires (NVPO), de 25 % de sédation et de 18 % de prurit et rétention d'urine [31].

Nausées et vomissement postopératoires - iléus

Plusieurs éléments permettent de démontrer qu'une épargne en morphine est associée à une diminution du risque de NVPO : la prise d'opiacés en postopératoire est un facteur de risque indépendant de NVPO [32] et deux études ont montré une relation entre l'incidence des NVPO et la quantité de morphinique consommée en postopératoire [33,34].

Deux méta-analyses ont rapporté que les AINS et les coxibs lors d'une administration avec de la morphine diminuaient les NVPO [16,33].

Deux méta-analyses et une étude incluant plus de 500 patients n'ont pas démontré que le paracétamol diminuait les NVPO [16,18,33].

En ce qui concerne le néfopam, Mimoz et al. [22] retrouvent une diminution significative du risque de NVPO d'environ 70 % (39 % dans le groupe placebo vs 17 %). Trois études randomisées et contrôlées et une méta-analyse n'ont pas observé cet effet bénéfique du néfopam sur les NVPO [19,21-23].

La durée de l'iléus postopératoire après chirurgie abdominale apparaît aussi être un élément qui peut être influencé par la dose de morphine en postopératoire. Deux études ont retrouvé une corrélation entre la dose de morphine administrée en mode PCA et la durée de l'iléus postopératoire après colectomie [35,36]. Plusieurs études randomisées regroupées dans une méta-analyse ont montré qu'une analgésie postopératoire avec peu de morphiniques était associée à une diminution de l'iléus postopératoire après une chirurgie colorectale [37]. Les coxibs contre placebo ont diminué la durée de l'iléus postopératoire dans deux études incluant des patients opérés par voie abdominale et recevant des morphiniques (colectomie, hystérectomie) [38,39]. Des résultats similaires ont été observés chez les patients opérés d'une chirurgie colorectale avec l'association kétorolac-morphine versus morphine seule [36,40]. L'intérêt d'associer le paracétamol ou le néfopam à la morphine dans le but de diminuer la durée de l'iléus n'est pas rapporté dans la littérature.

Sédation

La sédation observée chez les patients recevant de la morphine et un ANM a été, à l'inverse de l'iléus, étudiée plus largement dans la littérature. Les deux méta-analyses sur le paracétamol ne trouvent pas que cet ANM diminue significativement le risque de sédation [16,17]. La méta-analyse de Marret et al. [37] trouve que les AINS et les coxibs diminuent le risque de sédation d'environ 30 % à l'inverse de celle d'Elia et al. [16] qui retrouve que seuls les AINS diminuent significativement le risque de sédation ; les coxibs, incluant un nombre plus limité de patients, ne montrant pas de différence significative avec un risque diminué de 25 %. Une étude publiée après ces deux méta-analyses rapporte que le rofécoxib diminue le risque de sédation [39]. Les deux études rapportant l'incidence de la sédation n'ont pas démontré de diminution significative de cet effet secondaire par le néfopam [20,22].

Autres effets secondaires

Les autres effets secondaires de la morphine (prurit, rétention d'urine, dépression respiratoire) ne sont pas diminués par l'association ANM-morphine. Une étude randomisée et en double insu, incluant 1062 patients, a cependant montré que l'association parécoxib-valdécoxib versus placebo, administrée pendant dix jours diminuait l'incidence globale des effets secondaires des morphiniques (NVPO, prurit, sédation, étourdissement, rétention d'urine, fatigue, trouble de la concentration, confusion, constipation) entre le deuxième et le sixième jour postopératoire [24].

Analgésiques non morphiniques et morphiniques de palier II

Association analgésiques non morphiniques et tramadol

Le tramadol est un analgésique unique d'action centrale mixte. C'est un agoniste des récepteurs opioïdes mu qui augmente également la libération présynaptique de sérotonine, inhibe la recapture de la sérotonine et inhibe la recapture de la noradrénaline [41]. Contrairement aux agonistes opiacés purs, les risques de dépression respiration, tolérance et dépendance sont limités [42]. Son utilisation postopératoire a été évaluée par voie orale, rectale et injection intraveineuse. Il existe peu d'études dans la littérature validant l'efficacité analgésique du tramadol en postopératoire.
Une revue de l'utilisation du tramadol publiée en 2000 avait conclu à l'utilité de ce médicament comme analgésique périopératoire [43]. Cependant, une étude récente rapporte que l'ED80 (dose efficace chez 80 % des patients) du tramadol, utilisé seul en postopératoire, est de 260 mg [44]. Cette posologie beaucoup plus importante que les 100 mg habituellement prescrits, ne permet pas de recommander le tramadol prescrit seul comme un analgésique de choix en postopératoire.

Association tramadol-paracétamol

Il existe peu d'études sur le sujet. Une méta-analyse des essais cliniques randomisés menés dans les douleurs dentaires, orthopédiques et gynécologiques postopératoires montrait une supériorité analgésique de l'association tramadol-paracétamol par rapport à chacun des médicaments utilisés seuls [45]. Dans ces études, des effets indésirables à type de somnolence et de nausées surviennent lors de l'administration isolée de tramadol et leur incidence n'augmente pas lors de l'administration combinée de paracétamol. Une étude très récente, bien que réalisée chez des volontaires sains, mérite d'être citée. Cette étude met en effet en évidence une synergie analgésique et un effet antihyperalgésique de l'association tramadol-paracétamol [46]. Ces résultats restent à démontrer chez des patients en périopératoire.

Association tramadol-AINS

Des résultats expérimentaux ont montré que cette association était simplement additive suggérant un faible intérêt en pratique clinique [47]. D'autres études, notamment cliniques, sont cependant nécessaires.

Association analgésiques non morphiniques-codéine

Association paracétamol-codéine

De nombreuses formes galéniques combinent le paracétamol et la codéine. Cette association est utilisée principalement en chirurgie ambulatoire. L'importance des effets indésirables liés à la codéine (somnolence, nausées, constipation) est cependant une limite majeure à son utilisation en postopératoire. Deux méta-analyses ont montré que la combinaison de codéine-paracétamol était plus efficace que la prise de paracétamol seule à la même dose, mais au prix d'une augmentation des effets secondaires, notamment en cas d'administration répétée de codéine-paracétamol [48-50]. La plupart des études étant réalisées en chirurgie dentaire, il convient d'être prudent dans l'interprétation des résultats. Celles-ci ont cependant montré une meilleure efficacité des AINS non sélectifs ou des coxibs en comparaison à l'association codéine-paracétamol [51].

Association codéine-AINS

Nous ne disposons pas d'études sur l'association AINS-codéine. Chez l'adulte, il s'agit en fait d'évaluer l'association AINS-codéine-paracétamol car la codéine est commercialisée en France principalement sous la forme d'une association codéine-paracétamol. Au vu des effets secondaires de l'association codéine-paracétamol, celle-ci ne peut probablement pas être recommandée en postopératoire de chirurgie modérément douloureuse. Cependant, en cas de prescription de codéine-paracétamol, l'association d'un AINS en plus peut être recommandée pour deux raisons. Premièrement, l'association AINS-paracétamol a récemment été décrite comme synergique chez l'animal [52]. Ces résultats nécessitent naturellement une confirmation par des études cliniques. Deuxièmement, la codéine se transformant en morphine dans l'organisme, il est logique d'espérer que l'association d'un AINS à la codéine soit aussi intéressante que l'association AINS-morphine en termes d'analgésie, d'épargne morphinique et de réduction des effets secondaires de la morphine. De plus, un AINS associé à l'oxycodone, analgésique opiacé comparable à la codéine et également décrit en équivalent morphine, a montré son efficacité [53].

Association analgésiques non morphiniques-analgesie locoregionale

En ce qui concerne les blocs périphériques ou les infiltrations, aucun adjuvant aux anesthésiques locaux, et aucune association avec d'autres analgésiques n'à, à ce jour, démontré son intérêt. Les blocs périphériques avec des anesthésiques locaux seuls permettant une épargne en morphine proche de 100 %, une amélioration sera difficile à démontrer. L'analgésie péridurale, associant anesthésiques locaux et morphiniques, est une technique d'analgésie postopératoire de référence dans un certain nombre de chirurgies. Cette association synergique, plus efficace qu'une PCA morphine, permet une analgésie au mouvement, et améliore la récupération fonctionnelle postopératoire. Deux études ont mis en évidence l'intérêt d'associer un coxib à une analgésie péridurale lors de la prise en charge périopératoire de prothèse totale de genou. Buvanendran et al. [54] ont observé une réduction significative de la consommation de morphine, des scores de douleur et des nausées vomissements chez les patients recevant du rofécoxib en association à une analgésie péridurale. Ce régime améliorait également la mobilisation précoce du genou opéré sans augmentation du risque hémorragique. Dans une étude récente, l'association péridurale–25 mg de rofécoxib, une heure avant la chirurgie du genou, permettait une réduction des scores de douleur, de l'œdème local et de la consommation de morphine [55]. Les stigmates du processus inflammatoire (évalués par la production de l'interleukine IL-6) étaient significativement diminués au niveau systémique et local. En l'absence d'autres études, on peut proposer de probablement recommander d'associer un coxib ou un AINS à une analgésie péridurale lors de la chirurgie de prothèse de genou. Il n'existe pas d'études sur l'association d'autres antalgiques non morphiniques à une analgésie locorégionale. En tenant compte du peu d'effets secondaires du paracétamol, il semble légitime de recommander son association à une analgésie locorégionale. Cela pour soulager les douleurs ou inconfort non localisés dans le territoire couvert par l'analgésie locorégionale.

Conclusion

Les analgésiques non morphiniques ont une place essentielle lors d'une analgésie après une chirurgie. L'efficacité et la tolérance des ANM sont cependant variables et spécifi-

ques à chaque classe médicamenteuse. Ils ne peuvent pas être mis au même niveau et être considérés comme interchangeables. Les ANM sont fréquemment associés entre eux dans le but d'améliorer l'analgésie. Le bénéfice réel de cette attitude pragmatique a été cependant peu évalué et des études dans l'avenir sont nécessaires pour confirmer cette approche multimodale.

Références

1 Fletcher D, Fermanian C, Mardaye A, Aegerter P. A patient-based national survey on postoperative pain management in France reveals significant achievements and persistent challenges. Pain 2008 ; 137 : 441-51.

2 Fletcher D, Mardaye A, Fermanian C, Aegerter P, et le comité Douleur-ALR de la Sfar. Évaluation des pratiques sur l'analgésie postopératoire en France : enquête nationale avec analyse des différences de pratique selon le type d'établissement. Ann Fr Anesth Reanim 2008 ; 27 : 700-8.

3 Dahl JB, Rosenberg J, Dirkes WE, Mogensen T, Kehlet H. Prevention of postoperative pain by balanced analgesia. Br J Anaesth 1990 ; 64 : 518-20.

4 Kehlet H, Dahl JB. The value of « multimodal » or « balanced analgesia » in postoperative pain treatment. Anesth Analg 1993 ; 77 : 1048-56.

5 Weil K, Hooper L, Afzal Z, Esposito M, Worthington HV, van Wijk AJ, Coulthard P. Paracetamol for pain relief after surgical removal of lower wisdom teeth. Cochrane Database Syst Rev 2007 : CD004487.

6 Toms L, McQuay HJ, Derry S, Moore RA. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) for postoperative pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2008 : CD004602.

7 Derry C, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral naproxen and naproxen sodium for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2009 : CD004234.

8 Derry S, Barden J, McQuay HJ, Moore RA. Single dose oral celecoxib for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2008 : CD004233.

9 Romsing J, Moiniche S, Dahl JB. Rectal and parenteral paracetamol, and paracetamol in combination with NSAIDs, for postoperative analgesia. Br J Anaesth 2002 ; 88 : 215-26.

10 Naesh O, Niles LA, Gilbert JG, Ammar MM, Phibbs PW, Phillips AM, et al. A randomized, placebo-controlled study of rofecoxib with paracetamol in early post-tonsillectomy pain in adults. Eur J Anaesthesiol 2005 ; 22 : 768-73.

11 Delage N, Maaliki H, Beloeil H, Benhamou D, Mazoit JX. Median effective dose (ED50) of nefopam and ketoprofen in postoperative patients : a study of interaction using sequential analysis and isobolographic analysis. Anesthesiology 2005 ; 102 : 1211-6.

12 Miranda HF, Prieto JC, Puig MM, Pinardi G. Isobolographic analysis of multimodal analgesia in an animal model of visceral acute pain. Pharmacol Biochem Behav 2008 ; 88 : 481-6.

13 Fletcher D, Benoist JM, Gautron M, Guilbaud G. Isobolographic analysis of interactions between intravenous morphine, propacetamol, and diclofenac in carrageenin-injected rats. Anesthesiology 1997 ; 87 : 317-26.

14 Deciga-Campos M, Lopez UG, Reval MI, Lopez-Munoz FJ. Enhancement of antinociception by co-administration of an opioid drug (morphine) and a preferential cyclooxygenase-2 inhibitor (rofecoxib) in rats. Eur J Pharmacol 2003 ; 460 : 99-107.

15 Beloeil H, Delage N, Negre I, Mazoit JX, Benhamou D. The median effective dose of nefopam and morphine administered intravenously for postoperative pain after minor surgery : a prospective randomized double-blinded isobolographic study of their analgesic action. Anesth Analg 2004 ; 98 : 395-400.

16 Elia N, Lysakowski C, Tramèr MR. Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone ? Meta-analyses of randomized trials. Anesthesiology 2005 ; 103 : 1296-304.

17 Remy C, Marret E, Bonnet F. Effects of acetaminophen on morphine side-effects and consumption after major surgery : meta-analysis of randomized controlled trials. Br J Anaesth 2005 ; 94 : 505-13.

18 Aubrun F, Kalfon F, Mottet P, Bellanger A, Langeron O, Coriat P, Riou B. Adjunctive analgesia with intravenous propacetamol does not reduce morphine-related adverse effects. Br J Anaesth 2003 ; 90 : 314-9.

19 Merle JC, Vandroux D, Odin I, Dupuis JL, Bougault A, Mehaddi Y, Nathan N. Effets analgésiques de l'administration intraveineuse continue de néfopam après chirurgie urologique. Ann Fr Anesth Reanim 2005 ; 24 : 13-8.

20 Du Manoir B, Aubrun F, Langlois M, Le Guern ME, Alquier C, Chauvin M, Fletcher D. Randomized prospective study of the analgesic effect of nefopam after orthopaedic surgery. Br J Anaesth 2003 ; 91 : 836-41.

21 McLintock TT, Kenny GN, Howie JC, McArdle CS, Lawrie S, Aitken H. Assessment of the analgesic efficacy of nefopam hydrochloride after upper abdominal surgery : a study using patient controlled analgesia. Br J Surg 1988 ; 75 : 779-81.
22 Mimoz O, Incagnoli P, Josse C, Gillon MC, Kuhlman L, Mirand A, Soilleux H, Fletcher D. Analgesic efficacy and safety of nefopam vs. propacetamol following hepatic resection. Anaesthesia 2001 ; 56 : 520-5.
23 Evans MS, Lysakowski C, Tramèr MR. Nefopam for the prevention of postoperative pain : quantitative systematic review. Br J Anaesth 2008 ; 101 : 610-7.
24 Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, Joshi GP, Langford RM, Singla NK, Boye ME, Verburg KM. Safety and efficacy of the cyclooxygenase-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after noncardiac surgery. Anesthesiology 2006 ; 104 : 518-26.
25 Riest G, Peters J, Weiss M, Dreyer S, Klassen PD, Stegen B, Bello A, Eikermann M. Preventive effects of perioperative parecoxib on post-discectomy pain. Br J Anaesth 2008 ; 100 : 256-62.
26 Malan TP, Jr., Marsh G, Hakki SI, Grossman E, Traylor L, Hubbard RC. Parecoxib sodium, a parenteral cyclooxygenase 2 selective inhibitor, improves morphine analgesia and is opioid-sparing following total hip arthroplasty. Anesthesiology 2003 ; 98 : 950-6.
27 Fayaz MK, Abel RJ, Pugh SC, Hall JE, Djaiani G, Mecklenburgh JS. Opioid-sparing effects of diclofenac and paracetamol lead to improved outcomes after cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 2004 ; 18 : 742-7.
28 Aubrun F, Langeron O, Heitz D, Coriat P, Riou B. Randomised, placebo-controlled study of the postoperative analgesic effects of ketoprofen after spinal fusion surgery. Acta Anaesthesiol Scand 2000 ; 44 : 934-9.
29 Siddik SM, Aouad MT, Jalbout MI, Rizk LB, Kamar GH, Baraka AS. Diclofenac and/or propacetamol for postoperative pain management after cesarean delivery in patients receiving patient controlled analgesia morphine. Reg Anesth Pain Med 2001 ; 26 : 310-5.
30 Fletcher D, Negre I, Barbin C, Francois A, Carreres C, Falgueirettes C, Barboteu A, Samii K. Postoperative analgesia with i.v. propacetamol and ketoprofen combination after disc surgery. Can J Anaesth 1997 ; 44 : 479-85.
31 Walder B, Schafer M, Henzi I, Tramèr MR. Efficacy and safety of patient-controlled opioid analgesia for acute postoperative pain. A quantitative systematic review. Acta Anaesthesiol Scand 2001 ; 45 : 795-804.
32 Apfel CC, Laara E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting : conclusions from cross-validations between two centers. Anesthesiology 1999 ; 91 : 693-700.
33 Marret E, Kurdi O, Zufferey P, Bonnet F. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects : meta-analysis of randomized controlled trials. Anesthesiology 2005 ; 102 : 1249-60.
34 Roberts GW, Bekker TB, Carlsen HH, Moffatt CH, Slattery PJ, McClure AF. Postoperative nausea and vomiting are strongly influenced by postoperative opioid use in a dose-related manner. Anesth Analg 2005 ; 101 : 1343-8.
35 Cali RL, Meade PG, Swanson MS, Freeman C. Effect of Morphine and incision length on bowel function after colectomy. Dis Colon Rectum 2000 ; 43 : 163-8.
36 Schlachta CM, Burpee SE, Fernandez C, Chan B, Mamazza J, Poulin EC. Optimizing recovery after laparoscopic colon surgery (ORAL-CS) : effect of intravenous ketorolac on length of hospital stay. Surg Endosc 2007 ; 21 : 2212-9.
37 Marret E, Remy C, Bonnet F. Meta-analysis of epidural analgesia versus parenteral opioid analgesia after colorectal surgery. Br J Surg 2007 ; 94 : 665-73.
38 Sim R, Cheong DM, Wong KS, Lee BM, Liew QY. Prospective randomized, double-blind, placebo-controlled study of pre- and postoperative administration of a COX-2-specific inhibitor as opioid-sparing analgesia in major colorectal surgery. Colorectal Dis 2007 ; 9 : 52-60.
39 Sinatra RS, Boice JA, Loeys TL, Ko AT, Kashuba mm, Jahr JS, et al. Evaluation of the effect of perioperative rofecoxib treatment on pain control and clinical outcomes in patients recovering from gynecologic abdominal surgery : a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. Reg Anesth Pain Med 2006 ; 31 : 134-42.
40 Chen JY, Wu GJ, Mok MS, Chou YH, Sun WZ, Chen PL, et al. Effect of adding ketorolac to intravenous morphine patient-controlled analgesia on bowel function in colorectal surgery patients--a prospective, randomized, double-blind study. Acta Anaesthesiol Scand 2005 ; 49 : 546-51.
41 Lee CR, McTavish D, Sorkin EM. Tramadol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute and chronic pain states. Drugs 1993 ; 46 : 313-40.
42 Grond S, Meuser T, Zech D, Hennig U, Lehmann KA. Analgesic efficacy and safety of tramadol enantiomers in comparison with the racemate : a randomised, double-blind study with gynaecological patients using intravenous patient-controlled analgesia. Pain 1995 ; 62 : 313-20.

43 Scott LJ, Perry CM. Tramadol : a review of its use in perioperative pain. Drugs 2000 ; 60 : 139-76.
44 Thevenin A, Beloeil H, Blanie A, Benhamou D, Mazoit JX. The limited efficacy of tramadol in postoperative patients : a study of ED80 using the continual reassessment method. Anesth Analg 2008 ; 106 : 622-7.
45 McQuay H, Edwards J. Meta-analysis of single dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. Eur J Anaesthesiol Suppl 2003 ; 28 : 19-22.
46 Filitz J, Ihmsen H, Gunther W, Troster A, Schwilden H, Schuttler J, Koppert W. Supra-additive effects of tramadol and acetaminophen in a human pain model. Pain 2008 ; 136 : 262-70.
47 Garcia-Hernandez L, Deciga-Campos M, Guevara-Lopez U, Lopez-Munoz FJ. Co-administration of rofecoxib and tramadol results in additive or sub-additive interaction during arthritic nociception in rat. Pharmacol Biochem Behav 2007 ; 87 : 331-40.
48 de Craen AJ, Di Giulio G, Lampe-Schoenmaeckers JE, Kessels AG, Kleijnen J. Analgesic efficacy and safety of paracetamol-codeine combinations versus paracetamol alone : a systematic review. BMJ 1996 ; 313 : 321-5.
49 Moore A, Collins S, Carroll D, McQuay H, Edwards J. Single dose paracetamol (acetaminophen), with and without codeine, for postoperative pain. Cochrane Database Syst Rev 2000 : CD001547.
50 Toms L, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) with codeine for postoperative pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2009 : CD001547.
51 Chang DJ, Bird SR, Bohidar NR, King T. Analgesic efficacy of rofecoxib compared with codeine/acetaminophen using a model of acute dental pain. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2005 ; 100 : e74-80.
52 Miranda HF, Puig MM, Prieto JC, Pinardi G. Synergism between paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in experimental acute pain. Pain 2006 ; 121 : 22-8.
53 Van Dyke T, Litkowski LJ, Kiersch TA, Zarringhalam NM, Zheng H, Newman K. Combination oxycodone 5 mg/ibuprofen 400 mg for the treatment of postoperative pain : a double-blind, placebo- and active-controlled parallel-group study. Clin Ther 2004 ; 26 : 2003-14.
54 Buvanendran A, Kroin JS, Tuman KJ, Lubenow TR, Elmofty D, Moric M, et al. Effects of perioperative administration of a selective cyclooxygenase 2 inhibitor on pain management and recovery of function after knee replacement : a randomized controlled trial. Jama 2003 ; 290 : 2411-8.
55 Feng Y, Ju H, Yang B, An H. Effects of a selective cyclooxygenase-2 inhibitor on postoperative inflammatory reaction and pain after total knee replacement. J Pain 2008 ; 9 : 45-52.