

Analgetika i tandlægepraksis

Sven Erik Nørholt

Smertebehandling i tandlægepraksis er oftest rettet mod akutte smerter og omfatter overvejende stoffer karakteriseret som svage analgetika. En del af disse kan købes som håndkøbspræparater, hvilket kan signalere at der er tale om harmløse stoffer som kan indtages uden særlige forholdsregler. Dette er dog langt fra tilfældet idet der kan optræde en række alvorlige bivirkninger ved moderate overdoseringer og ved langvarig indtagelse. Særlig opmærksomhed bør rettes mod interaktioner med andre lægemidler, og hos ældre og gravide skal der ligeledes gøres særlige overvejelser om hvilke stoffer der er sikre at anvende. Ved kroniske smertetilstande kan det være nødvendigt at koordinere behandling med patientens læge.

Tandlægebehandling er for mange forbundet med smerte og ubehag, og det er derfor i såvel patienters som tandlægers interesse at have mulighed for at give en tilstrækkelig analgetisk behandling. Smerter er det symptom der hyppigst får patienter til at søge behandling hos læge eller tandlæge, og smerterne kan groft karakteriseres som akutte eller kroniske smerter.

De akutte smerter tjener et naturligt biologisk formål ved at advare om at noget er galt i organismen, og er også værdifulde i diagnostikken af lidelsen. Derimod kan kroniske smerter ikke tillægges nogen veldefineret biologisk betydning og er ofte vanskeligere at udrede og behandle (1).

Da orofaciale smerter dels har en stor psykologisk betydning, dels kan have meget varierende ætiologi, er det vigtigt at typen af analgetika vælges under hensyntagen til dette. Forskellige smertemekanismer gør sig fx gældende ved akutte postoperative smerter og kroniske kæbeledssmerter, hvor de førstnævnte er overvejende inflammatorisk betingede, mens de kroniske smerter ofte har en betydelig psykogen komponent.

Der findes et bredt spektrum af velkendte smertestillende stoffer som kan anvendes i tandlægepraksis, og der kommer løbende nye varianter på markedet. Selv om mange af de stoffer der benyttes i tandlægepraksis, er håndkøbspræparater eller receptpligtige af typen svage analgetika, er der en betydelig risiko for bivirkninger og interaktioner med andre farmaka.

I denne oversigt vil der blive givet en kort beskrivelse af smertemekanismer og en gennemgang af de tilgængelige analgetika. Desuden vil nye typer smertestillende stoffer med andre virkningsmekanismer blive omtalt. Særligt rettes fokus mod bivirkninger, lægemiddelinteraktioner samt forholdsregler hos gravide da en vigtig faktor er at sikkerheden ved brug af farmaka også i tandlægepraksis er bedst mulig.

Smertemekanismer

Smerte er et subjektivt symptom og er resultat af en kombination af smerteimpulser pga. vævsskade og en psykisk bearbejdning af sanseindtryk. Dette er af International Association for the Study of Pain (IASP) defineret som »en ubehagelig sensorisk og emotionel oplevelse, der er knyttet til aktuel eller potentiel vævsskade, eller som beskrives med vævsskades terminologi« (2).

Det vil sige at der ikke nødvendigvis er tale om en aktuel vævsskade, og at en fysisk årsag derfor ikke altid kan påvises. Dette kan fx være tilfældet ved kroniske smerter hvor en tidligere smertefuld tilstand stadig giver smerteoplevelse efter dens ophør. Årsagen hertil kan være en central prægning eller evt. en neurogent betinget smerte der ikke kan behand-

les med samme farmaka som inflammatorisk betingede smerter.

Ved en akut vævsskade sendes besked om intensitet, lokalisation og varighed af smerten til centralnervesystemet vha. nociceptorer, som findes i stort antal i det orofaciale område (1). Disse primære afferente nociceptorer kan inddeles i tynde myeliniserede A-delta og umyeliniserede C fibre. A-delta fibre reagerer hurtigt på intense smertestimuli (*first pain*), mens C fibre er langsomt ledende nerver der sender information om vedvarende smertestimulering (*second pain*) (3). I vævet hvor der optræder en akut skade, udløses en inflammatorisk reaktion som har flere formål. Inflammationen mobiliserer kroppens forsvar mod infektion og sikrer at relevante celler og mediatorer (leukocytter, prostaglandiner, histamin mfl.) akkumuleres i det beskadigede område. Disse stoffer kommer fra blodet og lokalt fra vævet og vil medvirke til at fjerne dødt væv, bakterier og fremmedlegemer samt stimulere den følgende helingsproces.

Ud over de nævnte ønskede effekter af inflammationen sker der også en sensibilisering af de frie nerveender, hvilket resulterer i øget følsomhed for smertefremkaldende stimuli og nedsat tærskel for udløsning af smerteimpulser. Disse fænomener er ansvarlige for smerte og hyperalgesi ved akut inflammation (4).

De inflammatorisk betingede akutte smerter er de hyppigst forekommende i tandlægepraksis, og de kan i de fleste tilfælde behandles med et relativt lille spektrum af analgetika.

Kroniske smerter er betydeligt mere komplekse og omfatter neuropatiske smerter, overbelastnings-/dysfunktions-smerter mfl., og disse kan have en betydelig psykologisk komponent, hvis udredning og behandling kan kræve en multidisciplinær vurdering. Den analgetiske del af behandlingen vil derfor ofte omfatte stoffer der involverer lægelige specialer.

Dosering og præparatvalg

De smertestillende midler som sædvanligvis finder anvendelse i tandlægepraksis, omfatter de hævelse- og smertedæmpende stoffer uden hormon (*non-steroidal antiinflammatory drugs – NSAID*), acetylsyrederivater (ASA), paracetamol og kodein.

Indikationerne for anvendelse af analgetika i tandlægepraksis er i høj grad akutte smerter efter kirurgiske indgreb af forskelligt omfang samt endodontiske symptomer.

NSAID er en stor gruppe af stoffer med analgetisk, antiinflammatorisk og feberdæmpende effekt, og deres terapeutiske virkning kan tilskrives evnen til at hæmme prostaglandinsyntesen (5).

Tabel 1. Analgetika. Præparater og doseringer.

Virksomt stof	Midlets virkning	Handelsnavne	Analgetisk dosis	Maksimal døgndosis
Acetylsalicylsyre	Analgetisk og antipyretisk	Albyl, Aspirin, Magnyl	500-1000 mg	4000 mg
Diflunisal	Analgetisk	Diflonid, Donobid	250-500 mg	1000 mg
Paracetamol	Analgetisk og antipyretisk	Pamol, Panodil, Pinex	500-1000 mg	4000 mg
Kodein	Analgetisk	Kodein	25-50 mg	200 mg
Dextropropoxyfen	Analgetisk	Abalgin, Dextropropoxyfen, Doloxene	65 mg	260 mg
Ibuprofen	Analgetisk og antiinflammatorisk	Ibumetin, Ibuprofen, Brufen, Apain	400-600 mg	1800 mg
Naproxen	Analgetisk og antiinflammatorisk	Daprox, Bonyl, Alpoxen, Naproxen	500 mg	1000 mg
Piroxicam	Analgetisk og antiinflammatorisk	Piroxicam, Brexidol, Felden, Pirkam	10-20 mg	20 mg
Diclofenac	Analgetisk og antiinflammatorisk	Voltaren, Diclon, Diklofenac, Difenet	50 mg	200 mg
Lornoxicam	Analgetisk og antiinflammatorisk	Xefo	8 mg	16 mg

En oversigt over præparater og doseringer findes i Tabel 1. Ved kombination af forskellige typer af disse analgetika kan der opnås en additiv effekt. Således kan NSAID kombineres med paracetamol, og kodein kan med fordel gives sammen med paracetamol, acetylsalicylsyre eller NSAID. Da både NSAID og ASA hæmmer prostaglandinsyntesen, vil samtidig indtagelse øge risikoen for bivirkninger, og de bør derfor ikke kombineres.

Når man foretager planlagte kirurgiske indgreb, har man muligheden for at give analgetika profylaktisk, og i en oversigt over de forskellige stoffers egenskaber til dette formål konkluderes det at ibuprofen er det bedst egnede (6). Således giver acetylsalicylsyre øget blødningstendens og er derfor uegnet til præoperativt brug; paracetamol har kun svag forebyggende virkning på postoperative smerter, hvilket tilskrives manglende antiinflammatorisk effekt, og steroider har kun en beskedne analgetisk virkning.

Risici ved analgetika

Der har gennem de sidste årtier været anvendt analgetika med stort set uændrede principielle virkningsmekanismer, idet der er tale om NSAID med effekt på prostaglandinsyntesen, paracetamol med en endnu ikke helt klarlagt virkningsmekanisme samt morfinlignende stoffer med overvejende virkning på centralnervesystemet.

NSAID har en række bivirkninger som hænger sammen med prostaglandinhæmningen. De har en irritativ virkning på ventrikelslimhinden og kan medføre blødninger, ulcus ventriculi og evt. perforation af maveslimhinden. Disse symptomer forekommer hos op til 30% af patienterne, og risikoen er større for personer over 60 år (7). I USA skønnes at være 2.600 årlige dødsfald pga. gastrointestinale forandringer hos gigtpatienter i kronisk NSAID-behandling (8).

Sjældnere forekommende er allergiske reaktioner, der kan føre til anafylaktisk shock, hæmatologiske bivirkninger med påvirkning af granulocytter og trombocytter. En del ældre oplever hovedpine, konfusion og svimmelhed, og hos patienter med nyre- eller hjerteinsufficiens kan sygdomstilstanden forværres.

Paracetamol er stort set bivirkningsfrit ved terapeutiske doser på 3-4 g dagligt, men ved indtagelse af 10-15 g optræder leverskader.

Der lanceres løbende nye stoffer inden for de perifert virkende analgetika, hvor det tilstræbes at opnå den størst mulige virkning med mindst mulig risiko. Et eksempel herpå er udviklingen af stoffer med specifik hæmning af enzymet cyclooxygenase-2, som er ansvarligt for prostaglandinsyntesen ved inflammatoriske processer, mens de fysiologiske virkninger af prostaglandiner i fx mavesæk og nyrer ikke påvirkes

da deres syntese er afhængig af enzymet cyclooxygenase-1.

Der arbejdes meget på denne gruppe af lægemidler, som specielt gigtpatienter med et kronisk behov for analgetisk og antiinflammatorisk behandling kan få stor gavn af, og der er næppe tvivl om at disse stoffer også vil blive udbredt som analgetika i odontologisk regi. Flere af de indledende afprøvninger af cyclooxygenase-2-inhibitorer ved smertebehandling efter oral kirurgi er foretaget og har vist lovende resultater (9).

Det er muligt at påvirke andre elementer i inflammationsprocessen ved at give antistoffer rettet mod neuropeptider, som er essentielle i udviklingen af postoperative smerter. Specielt kan nævne substans P, og der er udviklet specifikke antistoffer der har været afprøvet efter oral kirurgi med god analgetisk effekt (10).

Risici ved såvel eksisterende som nye analgetika må være kendte for tandlæger, hvilket i kommende år yderligere understreges af en øget andel af ældre patienter med flere kroniske lidelser og større medicinforbrug.

For nye analgetika gælder at de alle har gennemgået fase II- og III-studier, som typisk omfatter kortvarig administrering af medicinen til få tusinde patienter, og som sjældent omfatter individer der er alvorligt syge eller får anden medicinsk behandling. Derfor vil der efter lanceringen af et nyt stof på markedet være en lille risiko for uventede bivirkninger eller interaktioner.

Et nyligt eksempel er stoffet mibefradil der efter et år på markedet i USA blev trukket tilbage pga. uventede interaktioner med andre lægemidler. Det viste sig at nedbrydning af stoffet optager leverenzymet, der også medvirker til nedbrydning af andre lægemidler, og der kunne konstateres øgede plasmaniveauer af mindst 25 andre lægemidler, bl.a. erythromycin (11).

Der findes talrige nye analgetika på markedet, og for at kunne give den sikreste behandling, er det nødvendigt at holde sig ajour med rapporteringer om eventuelle problemer med nye stoffer. Særlig forsigtighed skal der naturligvis udvises ved kronisk syge patienter med et fast medicinforbrug, og hos disse gælder det om at sikre sig information om sygdommen og medicinforbruget, evt. ved kontakt til patientens læge.

En måde at skaffe information om egenskaber ved nye lægemidler på er dels ved brug af de kendte medicinfortegnelser, dels ved at søge oplysninger på Internettet hvor der findes talrige muligheder for at finde de nyeste informationer. Af relevante danske websider kan nævnes www.netdoktor.dk eller www.dkma.dk (Lægemiddelstyrelsen), og endvidere har der for nylig været publiceret en oversigt over medicindatabaser (12).

Interaktioner

Der kan forekomme interaktioner med NSAID og stoffer som er afhængige af det fysiologiske niveau af prostaglandiner og tromboxaner, og med stoffer der ligesom NSAID har en høj binding til plasmaproteiner i blodet. Dette giver en lang række potentielle interaktioner, hvoraf mange er uden klinisk betydning, men i det følgende vil nogle af de relevante forhold blive gennemgået.

Antihypertensiva omfatter beta-blokkere, diuretika og ACE-hæmmere, og mange af disse præparater er afhængige af prostaglandinsyntesen, så hvis denne hæmmes ved samtidig indtagelse af NSAID, er der risiko for en blodtryksstigning. Studier af dette har påvist stigninger på 5-10 mmHg, hvilket kan være kritisk for hypertensive patienter (13). Længerevarende NSAID-behandling er derfor kontraindiceret hos patienter med hypertension, men kan uden problemer gives i kortere perioder på 4-7 dage. Dog skal der generelt udvises forsigtighed med ordination af NSAID til ældre patienter.

Antikoagulantia gives profylaktisk til patienter med kunstige hjerteklapper eller tidligere tromboser, og pga. den blodfortyndende virkning er der risiko for interaktion med analgetika. Blødningsproblemer fra mave-tarm-kanal og nedsat trombocytfunktion er de hyppigste bivirkninger til behandling med NSAID og acetylsalicylsyre (8). Derfor er disse stoffer kontraindicerede til patienter i antikoagulationsbehandling.

Digoxin gives til behandling af hjerteinsufficiens, og da det udskilles via nyrerne, er der risiko for øget plasmaniveau ved samtidig behandling med NSAID, der kan nedsætte nyrefunktionen (14). Særlig forsigtighed skal udvises hos patienter med kronisk nedsat nyrefunktion, mens der ikke er problemer hos patienter med normalt fungerende nyrer.

En hyppigt forekommende situation er når flere forskellige analgetika med samme virkningsmekanisme indtages samtidig, idet der kan optræde en additiv bivirkningsprofil. Dette gælder specielt risikoen for nyreskader, hvorfor det skal gøres klart for patienterne hvilke stoffer der kan kombineres, og hvor længe de kan indtages. Den hypoglykæmiske virkning af orale antidiabetika forstærkes af acetylsalicylsyre som derfor bør undgås hos disse patienter.

Alkohol kan interagere med de fleste typer analgetika, og ved samtidig indtagelse af NSAID er der forøget risiko for blødning fra mavesækken hvorfor denne blanding bør undgås. Paracetamol omsættes i leveren og kan ved overdosering give leverskader. Derfor bør paracetamol gives i mindre doser til patienter med alkoholmisbrug, og hos normale patienter bør det anbefales at begrænse samtidig indtagelse af alkohol. En særlig risiko udgøres af patienter med et kronisk alkoholmisbrug hvis de ophører med alkoholindtagelse i mindst 12

timer før behandling med paracetamol. Denne risiko skyldes at alkohol og paracetamol i leveren nedbrydes af de samme enzymer, og hos kroniske alkoholikere sikrer tilstedeværelsen af alkohol at der ikke bliver dannet toksiske metabolitter af paracetamol (15). Denne beskyttelse forsvinder ved fravær af alkohol, og der er forekommet alvorlige leverskader på denne baggrund. Alkoholikere må således ikke være tørlagte hvis de skal behandles med paracetamol.

Graviditet og analgetika

Udskrivning af medicin til gravide skal generelt undgås i videst muligt omfang. Dette må nødvendigvis modificeres i situationer hvor indikationerne for behandling er stærke nok til at de opvejer en eventuel risiko forbundet med indtagelse af lægemidlet. Således kan tandsmerter eller orale infektioner kræve en akut behandling som ikke kan udsættes, og man må da vælge de sikreste stoffer at behandle med. Mht. bivirkninger for den gravide eller fosteret findes der næppe nogen stoffer som er dokumenteret fri for enhver risiko, hvilket også fremgår af de amerikanske myndigheders (FDA's) kategorisering af lægemidlers sikkerhed under graviditet (16). Der arbejdes med fem kategorier, hvor A er stoffer der er dokumenteret uskadelige, B er stoffer som ikke har vist skadelige virkninger hos mennesker, C omfatter stoffer som ikke kan udelukkes at have teratogen effekt, kategori D er stoffer der har udvist skadelig virkning hos mennesker, og endelig har kategori X-stoffer vist skadelig virkning på moder og foster. Kategori A- og B-stoffer betragtes som sikre under graviditet; kategori C-stoffer skal ordineres med forsigtighed, mens kategori D- og X-stoffer er kontraindicerede. En række af de FDA-kategoriserede stoffer fremgår af Tabel 2, hvor der til orientering også er medtaget lokalanalgetika, antibiotika og sedativa. Hvad angår analgetika er paracetamol første valg til gravide, mens acetylsalicylsyre helt skal undgås, og NSAID ikke bør anvendes, specielt ikke i tredje trimester. De centralt virkende opioider skal anvendes med stor forsigtighed da der er fundet sammenhæng mellem indtag af kodein under graviditeten og forekomst af hjertedefekter og læbe-gane-spalter (17).

Konklusion

Strategien for behandling af akutte smerter i tandlægepraksis har ikke ændret sig væsentligt i de senere år, idet anvendelse af NSAID, paracetamol eller kodein, evt. i kombination, dækker de fleste behov. Som hovedregel gælder for operative smerter at der med fordel kan gives ibumetin eller andet NSAID præoperativt, og at der bør følges en fast ordination de første dage efter operationen for at opnå bedst mulig antiinflammatorisk virkning og undgå gennembrudssmerter. Der kan kombineres med paracetamol eller kodein for additiv

Tabel 2. Farmakologisk terapi hos gravide. Risikoklassificering af præparater, der bruges i tandlægepraksis.

Virksomt stof	Handelsnavn	Risikokategori*	Mulige bivirkninger
<i>Lokalanalgetika</i>			
Bupivacain hydrochlorid	Marcain	C	Foster: bradykardi
Lidocain hydrochlorid	Xylocain	B	
Mepivacain	Carbocain	C	Foster: bradykardi
Prilocain hydrochlorid	Citanest	B	
<i>Analgetika</i>			
Paracetamol	Panodil, Pinex, Pamol	B	
Acetylsalicylsyre	Apirin, Treo, Magnyl	C (D)	Komplikationer under og efter fødsel
Ibuprofen	Brufen, Ibumetin	B (D)	Forsinket fødselsstart
Naproxen	Daprox, Naprosyn	B (D)	Forsinket fødselsstart
Codein	Kodein (+ kombinationspræparater)	C (D)	Fødselsdefekter, respirationsdepression
<i>Antibiotika</i>			
Penicillin V	Primicillin, Vepicombin, Calcipen	B	
Metronidazol	Flagyl, Elyzol	B	
Amoxicillin	Imadrax, Flemoxin	B	
Doxycyclin	Doxycyclin, Lymecyclin	D	Tandmisfarvninger, hæmmet knoglevækst
Clindamycin	Dalacin	B	
Erytromycin	Abbotcin, Erycin	B	
Chloramphenicol	Kloramfenikol	X	Toksisk for moderen, spædbørn kan få grey-baby-syndrome
Gentamicin	Garamycin, Gentacoll	C (D)	Mulig ototoksisk for foster
<i>Sedativa</i>			
Benzodiazepiner	Stesolid, Valium	D	Risiko for læbe-gane-spalte ved længere brug
Lattergas		Ikke klassificeret	Spontan abort, forsinket fertilitet for moderen

* Risikokategori (FDA) (16). A: bevist sikker for gravide. B: ingen påvist risiko. C: teratogen effekt kan ikke udelukkes. D: stoffer med kendt risiko for mennesker. X: påvist skadeligt for moder eller foster. Kategori i parentes angiver risiko i tredje trimester. Modificeret efter Moore (17).

virkning. Der skal i høj grad rettes opmærksomhed på bivirkningerne, også ved de svage analgetika, idet udvikling af mavesår pga. nedbrydning af maveslimhindens beskyttelsesmekanismer udgør et livstruende problem ved længerevarende NSAID-behandling.

Hos ældre skal der tages særligt hensyn til samtidigt medicinindtag samt nyrefunktion.

Behandling af gravide skal ske med anvendelse af de sikrest mulige stoffer.

English summary

Analgesics and dental practice

Pain treatment in dental practice usually comprise administration of weak analgesics. Some of these can be purchased without prescription, which indicates that the drugs are harmless and may be taken without special precautions. This, however, is not true, as a number of serious adverse reactions

are likely following overdose or long-term use. Attention should therefore be paid to possible interactions with other drugs, and special precautions should be taken when treating elderly or pregnant patients.

Some of the important interactions as well as drug safety evaluation in pregnant women are reviewed.

Litteratur

1. Sessle BJ. The neurobiology of facial and dental pain: Present knowledge, future directions. *J Dent Res* 1987; 66: 962-81.
2. Merskey H. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP subcommittee on taxonomy. *Pain* 1979; 6: 249-52.
3. Bonica JJ, Bonica JJ, editors. The management of pain. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1990; 3, Anatomic and physiologic basis of pain. p. 28-94.
4. Raja SN, Meyer RA, Campbell JN. Peripheral mechanisms of somatic pain. *Anesthesiology* 1988; 68: 571-90.

5. Ferreira SH, Moncada S, Vane JR. Prostaglandins and the mechanism of analgesia produced by aspirin-like drugs. *Br J Pharmacol* 1973; 49: 86-97.
6. Jackson DL, Moore PA, Hargreaves KM. Preoperative nonsteroidal anti-inflammatory medication for the prevention of postoperative dental pain. *J Am Dent Assoc* 1989; 119: 641-7.
7. Stengaard-Pedersen K, Buus A, Jensen MP. Perifert virkende analgetika. *Månedsskr Prakt Lægegern* 1993; 71: 885-95.
8. Fries JF, Miller SR, Spitz PW, Williams CA, Hubert HB, Bloch DA. Toward an epidemiology of gastropathy associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use. *Gastroenterology* 1989; 96 (2 Pt 2 Suppl): 647-55.
9. Ehrich EW, Dallob A, De Lepeleire I, Van Hecken A, Riendeau D, Yuan W, Porras A, et al. Characterization of rofecoxib as a cyclooxygenase-2 isoform inhibitor and demonstration of analgesia in the dental pain model. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65: 336-47.
10. Dionne RA, Max MB, Gordon SM, Parada S, Sang C, Gracely RH, et al. The substance P receptor antagonist CP-99, 994 reduces acute postoperative pain. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64: 562-8.
11. Moore PA, Gage TW, Hersh EV, Yagiela JA, Haas DA. Adverse drug interactions in dental practice. Professional and educational implications. *J Am Dent Assoc* 1999; 130 (1): 47-54.
12. Wynn RL. Internet Web sites for drug information. *Gen Dent* 1998; 46: 12-4, 16, 18.
13. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1994; 121: 289-300.
14. Johnson AG, Seidemann P, Day RO. NSAID-related adverse drug interactions with clinical relevance. An update. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1994; 32: 509-32.
15. Slattery JT, Nelson SD, Thummel KE. The complex interaction between ethanol and acetaminophen. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60: 241-6.
16. United States Food and Drug Administration. Labeling and prescription drug advertising: content and format for labeling for human prescription drugs. *Fed Regist* 1979; 44 (124): 37434-67.
17. Moore PA. Selecting drugs for the pregnant dental patient. *J Am Dent Assoc* 1998; 129 (9): 1281-6.

Forfatter

Sven Erik Nørholt, konst. overtlæge, ph.d.
 Kæbekirurgisk Afdeling, Århus Kommunehospital