Neodolpasse v časném pooperačním období neovlivňuje tvorbu krevního koagula – prospektivní kohortové sledování

Tomáš Vymazal, Jan Beroušek

KARIM 2. LF UK a FN v Motole, Praha

Účel studie: Cílem práce bylo prokázat, že Neodolpasse 250 ml neovlivňuje vznik a kvalitu krevního koagula v časném pooperačním období.

Použité metody: Od října 2014 do června 2015 jsme prospektivně sledovali 207 pacientů, kteří byli přijati na naše oddělení z důvodu bezprostřední pooperační péče. Pacienti podstoupili operace totální endoprotézy kyčelního a kolenního kloubu, skoliózy a resekční výkony na tenkém a tlustém střevě z laparotomie. Pacientům byl po příjezdu na pooperační oddělení podán Neodolpasse 250 ml intravenózně v průběhu 90 minut. Před podáním a 2 a 4 hodiny po dokapání byly pacientům měřeny viskoelastické vlastnosti plné krve metodou rotační tromboelastometrie.

Výsledky: I přes heterogenitu ve věku, typu výkonu a jeho délce jsme nezaznamenali po podání 250 ml Neodolpasse statisticky významné odchylky od času tvorby koagula, rychlosti jeho tvorby ani maximální síly. Všichni pacienti měli nekomplikovaný průběh hospitalizace na našem oddělení.

Závěr: Podle našich pozorování Neodolpasse podaný v bezprostředním pooperačním období nezpůsobuje poruchy vzniku ani tvorby krevního koagula. Limitem naší práce je relativně malý soubor pacientů.

Klíčová slova: pooperační analgezie, hemokoagulace, Neodolpasse, ROTEM.

Purpose of the study – The aim of our study was to evaluate the impact of Neodolpasse infusion postoperatively on the clot forming process

Methods: Since October 2014 until June 2015, we prospectively enrolled 207 patients who were admitted to our intensive care unit due to the postoperative care. All the patients underwent hip, knee or column surgery and abdominal surgery from laparotomia. During 90 minute intravenous infusion, Neodolpasse 250 mL was administered to all the patients. The blood samples were taken before, 2 and 4 hours after the Neodolpasse infusion to rotational tromboelastometry evaluation.

Results: Despite of a large heterogeneity of our cohort in age, length and type of surgery, we did not observe any statistically significant differences in the clot forming, development and maximal strength of the blood clot following 250 mL of Neodolpasse infusion in a postoperative period.

Conclusion: According to our results, Neodolpasse infusion postoperatively does not impact the clot forming, kinetics and strength of the blood clot. The limitation of our study could be a small cohort of patients.

Key words: Postoperative Analgesia, Clot Forming, Neodolpasse, ROTEM.

Úvod

Neodolpasse (Fresenius-Kabi) je kombinovaný přípravek určený k intravenózní léčbě bolesti. Obsahuje diklofenak – nesteroidní

antiflogistikum v dávce 75 mg, a orfenadrin – centrální vysoce účinné svalové relaxans, které působí na příčné pruhované svalstvo se zvýšeným patologickým tonem, v dávce

30 mg. Dostupný je v balení 250 ml. Cílem naší práce bylo prokázat, že léčivo neovlivňuje vznik a kvalitu krevního koagula v časném pooperačním období.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Tomáš Vymazal, Ph.D., MHA
tomas.vymazal@fnmotol.cz
KARIM 2. LF UK a FN v Motole, V Úvalu 84, 150 00 Praha 5

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2017; 31(1): 3–6
Článek přijat redakcí: 1. 2. 2017
Článek přijat k publikaci: 3. 4. 2017

Soubor nemocných

Od října 2014 do června 2015 jsme prospektivně sledovali 207 pacientů, kteří byli přijati na naše oddělení z důvodu bezprostřední pooperační péče po operacích totální endoprotézy (TEP) kyčelního a kolenního kloubu, skoliózy a po resekčních výkonech na tenkém a tlustém střevě z laparotomie. Ve 22 hodin předchozího dne byla všem pacientům v rámci večerní premedikace podána obvyklá dávka nízkomolekulárního heparinu v prevenci tromboembolické nemoci. Pacientům byla podávána celková anestezie doplňovaná (CA) nebo kombinovaná (CA+EPI). V průběhu operace byl jako anestetikum podáván Isofluran v koncentraci ve vydechovaném vzduchu do 0,6% a jako analgetikum sufentanil kontinuálně v dávce 0,001 µg/kg/min intravenózně, při zavedeném epidurálním katétru pak směs bupivakain 0,25% 10 ml + sufentanil 50 µg v 50 ml fyziologického roztoku rychlostí 4 ml/hodinu. Žádnému pacientovi nebyl v průběhu operace ani po ní podán jakýkoli přípravek, který zasahuje do hemokoagulace (mražená plazma, krevní deriváty, heparin, nízkomolekulární heparin, antifibrinolytikum apod.). Zařazení byli pouze pacienti, u kterých perioperační krevní ztráta nepřesáhla 750 ml, a kterým nebylo podáno více než 750 ml náhradního balancovaného krystaloidního roztoku nebo balancovaného roztoku s obsahem HES 130 kDa, 0,42. Po příjezdu na pooperační oddělení byl kardiorepiračně stabilizovaným pacientům bez podpory oběhu podán Neodolpasse 250 ml intravenózně v průběhu 90 minut. Pacienti vyjádřili svůj souhlas se zpracováním anonymizovaných údajů hodnocených v naší práci. Etická komise FN Motol vydala k provedení naší práce souhlasné stanovisko. Základní demografické a medicínské údaje pacientů jsou uvedeny v tabulce 1.

Použitá metodika

Před podáním přípravku a 2 a 4 hodiny po jeho dokapání byly odebrány vzorky k vyšetření viskoelastických vlastností plné krve metodou rotační tromboelastometrie (ROTEM, Pentapharm, Germany). Podstatou ROTEM je trn ponořený do krevního vzorku, který se otáčí. Tento pohyb je brzděn vytvářenými fibrinovými vlákny. Změna odporu představuje změnu elastických vlastností krve, které jsou zpracovány v podobě tromboelastografické křivky. Během fibrinolýzy dochází k rozpouštění trombu a vazeb mezi fibrinem a trombocyty, a tím i mechanických vlastností

Tab. 1. Základní demografické a medicínské údaje

58 (SD 23)	96 : 111	II (II/III)	147	23	37	329 (SD 128)	52 : 155
------------	----------	-------------	-----	----	----	--------------	----------

ASA – American Society of Anaesthesiologists' Score, CA – celková anestezie, EPI – epidurální anestezie, TEP – totální endoprotéza

Tab. 2. Parametry krevního koagula vyšetřené metodou ROTEM

Před podáním	56 (SD 14)	125 (SD 25)	55 (SD 15)
2 hodiny po	58 (SD 15)	129 (SD 26)	53 (SD 14)
4 hodiny po	57 (SD 17)	124 (SD 29)	56 (SD 15)

Obr. 1. Fyziologická křivka ROTEM (1)

krve. Viskoelastické vyšetření hodnotí na rozdíl od běžných testů mechanické vlastnosti plné krve (vzájemnou interakci srážecích faktorů, trombocytů, erytrocytů, fibrinogenu). Toto vyšetření je možné realizovat přímo u lůžka pacienta a podstatné informace o srážení jsou k dispozici do 10 minut. Jde o vyšetření viskoelastických vlastností plné krve v reálném čase, což znamená, že získáváme informace o funkčním stavu koagula v iniciační a propagační fázi srážení, informace o jeho maximální pevnosti a v poslední řadě i informace o stabilitě koagula, která závisí na rychlosti nástupu a intenzity fibrinolýzy. Jeho výhodou je, že má 4 kanály, kterými lze provést vyšetření v podstatě celého procesu sekundární hemostázy najednou (INTEM, EXTEM, FIBTEM, APTM). Nevýhodou je, že jednotlivé kanály nelze nastavit na různou teplotu. Pokud chceme z nějakého důvodu změnit teplotu měření, musíme změnit teplotu na všech kanálech. Fyziologická koagulační křivka je na obrázku 1. V naší práci jsme hodnotili čas do vzniku tvorby koagula (CT), kinetiku koagula (CFT), sílu a stabilitu vzniklého koagula (MCF) a fibrinolýzu (Ly30). Výsledky byly statisticky zpracovány a zhodnoceny a jsou uvedeny jako průměr a SD. Jako statisticky významné

jsem považovali $P < 0,05$). Použitým softwarem byl Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA).

Výsledky

I přes výraznou heterogenitu pacientů ve věku, typu výkonu a jeho délce jsme nezaznamenali po podání 250 ml Neodolpasse statisticky významné odchylky v času tvorby koagula, rychlosti jeho tvorby ani maximální síle. CT nevybočilo z normy (38–79 s) $P > 0,01$, CFT se nezměnilo statisticky významně $P > 0,01$ (norma 34–159 s) a MCF také nevybočilo z normy (50–72 mm) $P > 0,01$. Všichni pacienti měli nekomplikovaný průběh hospitalizace na našem oddělení. Přehledně jsou výsledky uvedeny v tabulce 2.

Diskuze

Hemokoagulace je soubor enzymatických reakcí, jejichž výsledkem je přeměna tekuté krve v nerozpustný gel (1). Vzájemnou interakci srážecích faktorů, trombocytů, erytrocytů a fibrinogenu v reálném čase (na rozdíl od běžných koagulačních testů) lze měřit stanovením viskoelastických vlastností plné krve metodou rotační tromboelastometrie (ROTEM). V sou-

Neodolpasse, infuzní roztok.

Zkrácený Souhrn údajů o přípravku: Název přípravku: Neodolpasse, infuzní roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Jedna lahev o objemu 250 ml obsahuje: Diclofenacum natrium 75mg, Orphenadrini citras 30 mg. Elektrolyty vmmol/250 ml: Na⁺ přibližně 47,5. **Pomocné látky:** acetylcystein, kyselina jablčná, L-forma, dihydroát dinatrium-edelátu, hydroxid sodný, voda na injekci. **Terapeutické indikace:** Neodolpasse je indikován k terapii akutní bolesti a zánětu u následujících stavů: vertebrogení bolest včetně radikulární bolesti, bolest při revmatických onemocněních, pooperační bolest po neurochirurgických zákrocích. Horečka sama není indikací k podání přípravku Neodolpasse. **Přípravek Neodolpasse je indikován k léčbě dospělých (od 18 let). Dávkování a způsob podání:** Dospělí (od 18 let): obvyklá denní dávka je 250 ml infuzního roztoku, ve výjimečných případech je možné podat v jednom dni dvě 250ml dávky, jestliže je interval mezi jednotlivými dávkami alespoň 8 hodin. Výsyt nežádoucích účinků může být snížen podáváním nejnížší účinné dávky po nejkratší dobu nutnou ke zlepšení příznaků. Pacienti s poruchou funkce ledvin: Tento pacientům má být podána nejnížší možná účinná dávka a renální funkce je třeba monitorovat. Pacienti s poruchou funkce jater: Tento pacientům má být podána nejnížší možná účinná dávka a aktivitu jaterních enzymů je třeba monitorovat. Starší pacienti (ve věku 65 let nebo starší): Jestliže je nutné podání NSAID, musí být podána nejnížší účinná dávka, a to zejména u starších oslabených pacientů a pacientů s nízkou hmotností. **Způsob podání:** Intravenózní podání. Přípravek Neodolpasse může být podán do periferní žíly vzhledem k jeho nízké osmolaritě přibližně 303 mosmol/l. Infuze 250 ml má být podávána po dobu 1,5 až 2 hodin. Doba trvání léčby má být minimalizována použitím nejnížší účinné dávky po co nejkratší dobu nutnou k léčbě příznaků onemocnění. Doba trvání léčby nemá překročit 7 dní. **Kontraindikace:** hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku; pacienti, u kterých kyselina acetylsalicylová nebo jiná NSAID vyvolávají astmatický záchvat, kopřivku nebo akutní rinitidu; aktivní gastrický nebo intestinální vřed, krvácení nebo perforace; anamnesticky rekurentní peptický vřed/hemoragie; gastrointestinální krvácení nebo perforace v souvislosti s předchozí léčbou NSAID v anamnéze; hematologická onemocnění; cerebrovaskulární krvácení; akutní těžká krvácení; stávající městnavé srdeční selhání (NYHA II-IV); ischemická choroba srdeční, periferní arteriální onemocnění a/nebo cerebrovaskulární onemocnění; těžká porucha funkce jater nebo ledvin; tachyarytmie; poslední trimestr těhotenství; děti a dospívající do 18 let; myasthenia gravis, bulbární paralýza; akutní kongestivní glaukom; stenózy gastrointestinálního traktu; megakolon; paralytický ileus; retence moči (adenom prostaty, hypertrofie prostaty, obstrukce hrdla močového měchýře); obecné kontraindikace infuzní terapie (např. hyperhydratace, městnavé srdeční selhání, porucha funkce ledvin, plicní edém, cerebrální edém). **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Upozornění týkající se diklofenaku: Přičtěte si úplné znění Souhrnu údajů o přípravku pro informace o těchto upozorněních, která pojednávají o následujícím: o použití diklofenaku u těhotných akocích žen; o současném podávání diklofenaku a systémových NSAID; o gastrointestinálních účincích; o použití u starších pacientů; o kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních účincích; o účincích na kůži; o účincích na játra; o použití u pacientů s poruchou kardiovaskulárního systému, ledvin, elektrolytové rovnováhy, bilance tekutin; o hematologických účincích; o použití u pacientů s poruchou CNS; o použití u pacientů s astmatem, hypersenzitivitou, poruchou imunitního systému; o možném maskování infekce diklofenakem; o dlouhodobém užívání vysokých dávek; o riziku poškození funkce ledvin; o nutnosti provádění laboratorních testů; o současném užívání antidiabetik, diuretik a antikoagulancií. Upozornění týkající se orfenadrinu: Dlouhodobé podávání orfenadrinu může způsobit resistenci vůči léčbě. Přípravek Neodolpasse není indikován k dlouhodobé léčbě, a proto tento účinek neočekává. Po intravenózním podání a rovněž předtím, než pacient opouští ordinaci, musí být u hypotonických pacientů kontrolován krevní tlak. Tento léčivý přípravek obsahuje sodík. Nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Diklofenak interaguje následujícími látkami: jiná NSAID, kyselina acetylsalicylová, antikoagulační, antidiabetika, srdeční glykosidy, ACE inhibitory, antagonisté angiotensinu II, furosemid a jiná kličková diuretika, antihypertenziva, diuretika, draslík šetřící diuretika, kortikosteroidy, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, bisfosfonáty, pentoxifylin, alkohol, cyklosporin, triamteren, takrolimus, silné inhibitory CYP2C9, vorikonazol, moksifenid, kolestiramin, kolestipol, methotrexát, lithium, phenytoin, perorální antidiabetika, chinolony, analoga prostaglandinů, zidovudin. Orfenadrin interaguje s následujícími látkami: amantadin, inhibitory MAO, chinidin, tricyklická antidepresiva, levodopa, trankvilizéry, dextropropoxyfen, thyroxin, chlorpromazin. Pro více informací o možných reakcích čtěte úplné znění Souhrnu údajů o přípravku. **Nežádoucí účinky:** Nežádoucí účinky v souvislosti s diklofenakem: Nejčastějšími nežádoucí účinky byly gastrointestinální účinky. Zvláště u starších pacientů se vyskytla peptická ulcerace, perforace nebo gastrointestinální krvácení, přičemž tyto nežádoucí účinky byly v některých případech fatální. Nausea, zvracení, průjem, meteorismus, zácpa, dyspepsie, abdominální bolest, meléna, hemateméza, aftózní stomatitida, zhoršení preexistující ulcerózní kolitidy nebo Crohnovy nemoci, byly popsány po podání NSAID. Gastritida byla hlášena méně často. V souvislosti s léčbou NSAID byly hlášeny edém, vysoký krevní tlak a kardiovaskulární insuficience. Podrobný přehled hlášených nežádoucích účinků naleznete v úplném znění Souhrnu údajů o přípravku. Data konzistentně poukazují na zvýšené riziko arteriálních trombotických příhod spojené s užíváním diklofenaku, zejména ve vysokých dávkách (150 mg denně) a při dlouhodobé léčbě. Pacienti mají být poučeni, že je třeba přerušit léčbu diklofenakem a informovat okamžitě lékaře, jestliže se objeví následující příznaky potenciálně nebezpečných nežádoucích účinků. Podrobný výčet těchto nežádoucích účinků je uveden v úplném znění Souhrnu údajů o přípravku. Nežádoucí účinky v souvislosti s orfenadrinem: Nastávají převážně v souvislosti s parasympatolytickým účinkem orfenadrinu. Častými nežádoucími účinky jsou únava, vertigo, poruchy vidění, nevolnost, nauzea. Pro více informací o nežádoucích účincích čtěte úplné znění Souhrnu údajů o přípravku. Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek. **Zvláštní opatření pro uchování:** Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte lahev ve vnějším obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Fresenius Kabi Austria GmbH, Graz, Rakousko. **Datum revize textu:** 23. 8. 2016. **Způsob výdeje léčivého přípravku:** Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis. **Způsob hrazení zprostředků veřejného zdravotního pojištění:** Není hrazeno ze zdravotního pojištění při poskytování ambulantní zdravotní péče. Pro více informací o tomto přípravku čtěte úplný Souhrn údajů o přípravku, který naleznete na www.sukl.cz.

neoDolpasse®
Diclofenac Orphenadrin

**Kauzální léčba
patologických
spasmů
kosterního
svalstva a bolesti**

Pro více informací navštivte:
www.fresenius-kabi.cz

IVDR039-1(02/2017)-CZ

**FRESENIUS
KABI**

caring for life

časné době je ROTEM považována za zlatý standard v měření hemokoagulace (2), proto jsme ji používali k hodnocení hemokoagulace i my. Mezi faktory, které umocňují a zesilují patologické procesy v hemokoagulační kaskádě, patří hemodiluce, podání krevní transfuze a retransfuze krve odsáté z operační rány (3–5). Z tohoto důvodu jsme do sledování nezařadili pacienty, kterým bylo podáno více než 750 ml náhradních krystaloidních nebo koloidních roztoků, krevní transfuze nebo retransfuze odsáté krve. Neodolpasse 250 ml obsahuje 30 mg orfenadrinu a 75 mg diklofenaku. Doposud publikované klinické studie neprokázaly ovlivnění hemokoagulace orfenadrinem, ovlivnění hemokoagulace nebylo popsáno ani při *in vitro* testování (6). Orfenadrin má obecně velmi málo nežádoucích účinků, většina z nich se objevuje až při předávkování, nejčastějšími jsou rozmazané vidění, zmatenost a úzkost (7). Druhá účinná látka přípravku, diklofenak, patří do skupiny nesteroidních antiflogistik. Způsobuje inhibi-

ci cyklooxygenázy. Cyklooxygenáza má dva izoenzymy – COX-1, který cestou prostaglandinů ovlivňuje některé fyziologické funkce. Ve vztahu k hemokoagulaci je COX-1 důležitý pro syntézu tromboxanu A₂, který produkuje aktivované destičky. TXA₂ zvyšuje jejich adhezivitu a navozuje vazokonstrikci. Inhibice COX-1 tedy *in vitro* negativně ovlivňuje adhezenci krevních destiček. Druhý izoenzym COX-2 se aktivuje při zánětu; vzniklé prostaglandiny senzibilizují nocisenzory, podporují zánět a horečku. COX-2 je významný pro tvorbu prostacyklinu, který tlumí agregaci trombocytů a působí vazodilataci. Jeho inhibicí naopak *in vitro* dochází k výraznější agregaci krevních destiček. Diklofenak inhibuje oba izoenzymy, čímž má na agregaci trombocytů smíšený klinický efekt (8). Opakovaně byly publikovány závěry, že diklofenak klinicky významně inhibuje agregaci destiček, inhibuje tvorbu krevního koagula a zhoršuje tak perioperační krvácení (9, 10). Autoři těchto prací však podávali významně vyšší

dávky diklofenaku než obsahuje Neodolpasse 250 ml. U pacientů, kteří trpí hemofilii, bylo i po podání 75 mg diklofenaku prokázáno klinicky závažnější krvácení (11). Naše zkušenosti s bezprostřední pooperační infúzí Neodolpasse 250 ml naopak zcela korespondují se závěry dalších odborníků, kteří prokázali, že 75 mg diklofenaku neovlivňuje agregaci krevních destiček *in vivo*, nemá vliv na hemokoagulaci, respektive nemá vliv na velikost pooperační krevní ztráty ani na počet podaných krevních transfúzí (12–14). Měřením viskoelastických vlastností plné krve jsme prokázali, že intravenózní infuze Neodolpasse 250 ml neovlivní bezprostředně po operaci tvorbu ani kvalitu krevního koagula.

Závěr

Na základě našich zkušeností považujeme intravenózní podání Neodolpasse 250 ml v bezprostředním pooperačním období za bezpečné. Neprokázali jsme ovlivnění tvorby ani kvality krevního koagula.

LITERATURA

1. Harrison's Principles of internal medicine, 17th edition, The McGraw-Hill Companies, ISBN 978-0-07-146633-2, s. 364–365.
2. Durila M, Lukáš P, Pelichovská M, Vymazal T. Význam tromboelastografie (TEG) a tromboelastometrie (ROTEM) na jednotce intenzivní starostlivosti. Anest.Intenziv.Med. 2014; 25(3): 216–221.
3. Vymazal T, Filaun M, Horáček M. Impact of retransfusion of blood processed in cell-saver on coagulation versus cardiopulmonary bypass: a prospective observational study using thromboelastography. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2015; 159(1): 131–134.
4. Vymazal T, Horáček M, Duřpekt R, Hladíková M, Cvachovec K. Is Allogeneic Blood Transfusion a Risk Factor for Sternal Dehiscence in Cardiac Surgery – A Prospective Observational Study. Int.Heart Journal. 2009; 50(5): 601–608.
5. Vymazal T. Massive hemorrhage management – a best evi-

- dence topic report. Ther Clin Risk Manag. 2015; 1107–1111. DOI <http://dx.doi.org/10.2147/TCRM.S88878>.
6. <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a682162.html>.
7. See S, Ginzburg R. Skeletal muscle relaxants. Pharmacotherapy. 2008; 28: 207–213.
8. Gilman AG, Rall TW, Nies AS. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th Ed; Mc Graw Hill: 2001.
9. Sanyuktha S, Sharath K, Biju T, Nitin S, Arvind S, Devanand S. NSAIDs and Bleeding in Periodontal Surgery Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2014; 8(5): ZC17–ZC20.
10. Bowen B, Yuan Y, James C, Rashid F. Short-Term Use of High-Dose Ibuprofen Linked to GI Bleeding. Clin Gastroenterol Hepatol. 2005; 3: 1–5.
11. Mc Intyre BA, Philip RB, Inwood MJ. Effect of ibuprofen on platelet function in normal subjects and hemophiliac patients. Clin Pharmacol Therap. 1978; 245: 616–621.

12. Winkler SH, Barta S, Kehl V, Schröter C, Wagner F, Grifka J, Springorum HR, Craiovan B. Perioperative blood loss and gastrointestinal tolerability of etoricoxib and diclofenac in total hip arthroplasty (ETO-DIC study): a single-center, prospective double-blinded randomized controlled trial. Curr Med Res Opin. 2016; 32(1): 37–47. doi: 10.1185/03007995.2015.1100987. Epub 2015 Nov 19.
13. Ragavan J, Zheong U, Majakal V. Post-op pain and blood loss in total knee arthroplasty: an RCT using periarticular injection with diclofenac-based multimodal drugs. J Med Assoc Thai. 2014; 97(12): 1332–1337.
14. Gupta A, Jakobsson J. Acetaminophen, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and cyclooxygenase-2 selective inhibitors: an update. Plast Reconstr Surg. 2014; 134(4 Suppl 2): 245–315. doi: 10.1097/PRS.0000000000000672.