

Utilizzo di cerotto medicato con diclofenac per il controllo del dolore postoperatorio in chirurgia ginecologica laparotomica

F. ALESSANDRI, D. LIJOI, E. MISTRANGELO, M. CROSA

RIASSUNTO: Utilizzo di cerotto medicato con diclofenac per il controllo del dolore postoperatorio in chirurgia ginecologica laparotomica.

F. ALESSANDRI, D. LIJOI, E. MISTRANGELO, M. CROSA

Introduzione: la riduzione del dolore postoperatorio tramite nuovi presidi terapeutici è attualmente un argomento di grande interesse. L'obiettivo del presente studio era di valutare l'efficacia di un cerotto medicato con diclofenac rispetto ai presidi antidolorifici standard nel controllo del dolore postoperatorio in pazienti candidate a chirurgia ginecologica laparotomica per patologia benigna. Materiali e metodi: 51 pazienti candidate a chirurgia ginecologica laparotomica per patologia benigna sono state reclutate per questo studio prospettico caso-controllo. La popolazione di studio è stata suddivisa in due gruppi: gruppo 1 in cui la medicazione della ferita chirurgica è stata eseguita con cerotto medicato con diclofenac (casi) e gruppo 2 in cui la medicazione della ferita chirurgica è stata eseguita con cerotto standard (controlli). I principali obiettivi dello studio erano la valutazione del dolore postoperatorio a 6, 12, 24, 48 ore dall'intervento e il consumo di analgesici a richiesta nel periodo postoperatorio. Risultati: i due gruppi di studio sono risultati omogenei per caratteristiche demografiche e intraoperatorie. Non si sono registrate significative differenze nell'intensità media del dolore postoperatorio a 6 e 48 ore dall'intervento e al momento della dimissione. L'intensità media del dolore postoperatorio a 12 e 24 ore dall'intervento è risultata significativamente inferiore nel gruppo 1 rispetto al gruppo 2 (valore di P rispettivamente <0.05 e <0.01). Il numero medio di fiale di farmaci antidolorifici a richiesta è stato significativamente inferiore nel gruppo 1 rispetto al 2 (rispettivamente 0.5 e 2.3 fiale; P<0.01). Il tempo medio di prima deambulazione postoperatoria è stato inferiore nel gruppo 1 (P<0.05). Non si sono registrate differenze nel tempo medio di ricovero postoperatorio tra i due gruppi di studio. Conclusioni: l'utilizzo del cerotto medicato con diclofenac sembra essere un presidio utile nel controllo del dolore postoperatorio e potrebbe contribuire alla rapida mobilitazione delle pazienti candidate a chirurgia ginecologica laparotomica per patologia benigna.

SUMMARY: Topical diclofenac patch for postoperative wound pain in laparotomic gynaecological surgery.

F. ALESSANDRI, D. LIJOI, E. MISTRANGELO, M. CROSA

Introduction: reducing pain with innovative postoperative management is a topic of current interest. The objective of the present study was to compare pain management of standard analgesic and standard analgesic plus diclofenac transdermal patch in patients who undergo laparotomic gynaecological surgery. Materials and methods: 51 patients requiring laparotomic surgery for gynaecological benign diseases were enrolled in this prospective case-control study. The study population was divided in two groups, one medicated using diclofenac patch (group 1, cases) and the other medicated using standard skin medication (group 2, controls) at the incisional area at the end of the operation. The principal measures of outcome were pain intensity at 6, 12, 24, and 48 hours after surgery and consumption of analgesics. Result: the two treatment groups were comparable with respect to demographic and intraoperative characteristics. No significant difference was observed between the two groups in mean pain intensity at 6 and 48 hours after surgery and at time of hospital discharge. Mean pain intensity at 12 and 24 hours after surgery was significantly lower in group 1 than that observed in group 2 (P value respectively <0.05 and <0.01). Mean number of phials used for each patient were significantly lower in group 1 than in group 2 (respectively 0.5 ph and 2.3 ph; P<0.01). The mean time of ambulation (hours after surgery) was lower in group 1 than that observed in group 2 (P<0.05). No difference in the mean length of postoperative hospital stay (hours after surgery) was noted between the two groups. Discussion: diclofenac transdermal administration seems a valid help to standard analgesic treatment in postoperative pain control and could also help reduce the mean time of ambulation of patients who undergo laparotomic benign gynaecological surgery.

KEY WORDS: Diclofenac - Dolore postoperatorio - Chirurgia ginecologica - Cerotto transdermico.
Diclofenac - Postoperative pain - Gynaecological surgery - Transdermal patch.

Introduzione

Negli ultimi anni la tecnica operatoria in chirurgia ginecologica è andata incontro a numerosi cambia-

menti nel tentativo di ridurre l'invasività degli accessi chirurgici e di velocizzare il tempo di recupero postoperatorio.

Il controllo del dolore postoperatorio risulta attualmente un problema non completamente risolto (1). In tale ottica sono stati effettuati numerosi studi con lo scopo di trovare il metodo più efficace per controllare il dolore postoperatorio (2, 3). Il raggiungimento di tale obiettivo contribuirebbe alla più ra-

Ospedale San Martino, Università di Genova
Dipartimento di Ginecologia e Ostetricia
Struttura semplice di Chirurgia Mini-invasiva
(Direttore: F. Alessandri)

riduzione della mobilitazione del paziente, alla riduzione del tempo di degenza postoperatoria, alla soddisfazione soggettiva del paziente e al contenimento dei costi sanitari (4).

Attualmente gli oppioidi sono i farmaci maggiormente utilizzati per il trattamento del dolore nel periodo postoperatorio (5). Un mezzo attualmente molto usato per il controllo del dolore nel periodo postoperatorio è l'analgesia controllata dal paziente (*Patient Controlled Analgesia* – PCA), tecnica che si serve di micropompe di infusione direttamente attivate dal paziente al momento della comparsa del dolore. Precedenti lavori hanno dimostrato che tale tecnica è diventata uno dei mezzi più diffusi nel controllo del dolore postoperatorio (6) e che il paziente preferisce la tecnica PCA alle tecniche analgesiche tradizionali (7). Tuttavia, esistono alcune importanti limitazioni all'utilizzo della tecnica PCA (5). Infatti è necessario che il paziente sia motivato, intelligente, attento e ben informato e che il personale sanitario sia correttamente preparato. Inoltre la presenza della pompa di infusione necessaria alla somministrazione del farmaco può limitare la possibilità di movimento del paziente. Oltre a ciò l'utilizzo degli oppioidi è talvolta gravato da effetti collaterali quali depressione respiratoria (8), nausea, vomito (9), costipazione e ritenzione urinaria (10).

Nel 1988, Scott e coll. (11) ipotizzarono che le afferenze somatiche avessero una importanza maggiore di quelle viscerali nella percezione dolorosa postoperatoria. Ne consegue che la maggior parte del dolore postoperatorio nella chirurgia addomino-pelvica dovrebbe essere la conseguenza dell'incisione dei vari strati della parete addominale.

Partendo da tali premesse e con l'intento di risolvere gli inconvenienti precedentemente citati, legati all'utilizzo delle attuali tecniche anestesologiche

post-operatorie (5, 8-10), abbiamo pensato di utilizzare una forma non invasiva di analgesia: la via transdermica. Tale tecnica dovrebbe essere in grado di bloccare lo stimolo doloroso più importante in corso di chirurgia laparotomica, cioè quello legato all'incisione dei vari strati della parete addominale.

Il presente studio prospettico caso-controllo è stato progettato per valutare l'efficacia dell'utilizzo postoperatorio di un cerotto medicato con diclofenac nel controllo del dolore post-chirurgico in donne sottoposte a laparotomia per patologia ginecologica benigna.

Materiali e metodi

Popolazione di studio

Per questo studio sono state considerate tutte le donne che, dal 1° gennaio 2004 al 30 novembre 2004, sono state ricoverate presso il nostro Dipartimento per essere sottoposte ad intervento ginecologico per via laparotomica a causa di patologie benigne.

Sono stati considerati criteri di inclusione: consenso informato, indicazione a interventi ginecologici per via laparotomica (isterectomia, miomectomia, sacro-fissazione della volta vaginale).

Sono stati considerati criteri di esclusione: età <18 e >80 anni, Body Mass Index (BMI) > 30, donne con sospetto o certezza di patologia maligna, donne con dolore pelvico cronico, miomectomie con numero di miomi asportati > 10, donne precedentemente sottoposte ad interventi di chirurgia pelvica per via laparotomica o laparoscopica, donne con patologie neurologiche accertate, allergia accertata al diclofenac.

In base a tali criteri sono state reclutate 51 donne. La prima donna reclutata è stata arbitrariamente assegnata al Gruppo 1 ("Casi"), la seconda al gruppo 2

TABELLA 1 - CARATTERISTICHE DEI 2 GRUPPI.

	GRUPPO 1	GRUPPO 2	P value
Numerosità	26	25	
Età media pazienti (anni)	46 (38-72)	48 (36-70)	NS
BMI medio (Kg/m ²)	24.2 (21.0-28.0)	23.5 (22.1-26.9)	NS
Indicazione all'intervento			NS
- Miomectomia	10	12	
- Isterectomia	13	12	
- Colpo-sacro fissazione	3	1	
Durata media intervento (minuti)	78 (55-100)	84 (60-95)	NS
Complicanze intervento (n°)	0	0	NS

I dati indicati tra parentesi rappresentano il range.

(“Controlli”) e si è proceduto alternando di seguito i casi e i controlli in maniera sequenziale.

Gruppo 1 (Casi; n=26): pazienti medicate (a livello del sito chirurgico) al termine dell'intervento con cerotto contenente diclofenac 180 mg (Diclorem Tissugel®, Alfa Wassermann S.p.A. – Bologna, Italy). Tale medicazione è stata sostituita con una nuova ogni 12 ore per i primi 3 giorni dopo l'intervento o fino alla dimissione della paziente. Terapia infusionale idratante nelle prime 24 ore. Copertura antidolorifica con 1 fiala di ketorolac (30 mg) e 1 fiala di tramadolo (100 mg), somministrati insieme alla terapia infusionale, alla fine dell'intervento chirurgico e a distanza di 8 ore.

Gruppo 2 (Controlli; n=25): pazienti medicate (a livello del sito chirurgico) al termine dell'intervento con medicazione standard (nessun farmaco). Terapia infusionale idratante nelle prime 24 ore. Copertura antidolorifica con 1 fiala di ketorolac (30 mg) e 1 fiala di tramadolo (100 mg), somministrati insieme alla terapia infusionale, alla fine dell'intervento chirurgico e a distanza di 8 ore.

Tecniche intraoperatorie

Tutti gli interventi sono stati eseguiti in anestesia generale. L'anestesia è stata indotta usando propofol 2.5 mg/Kg + atracurium 0.5 mg/Kg + fentanyl 0.05 mg. Durante l'intervento l'anestesia è stata mantenuta utilizzando atracurium 0.01 mg/Kg/30min + re-

mifentanil 0.2-0.5 µg/Kg/min + sevoflurane 1 MAC (60% aria, 40% O₂). Non sono mai stati impiegati farmaci preanestetici.

Tutti gli interventi chirurgici sono stati eseguiti con un accesso laparotomico trasversale sovrapubico. Non è mai stato usato un accesso mini-laparotomico (dimensioni dell'incisione cutanea comprese tra 7 e 10 cm).

Dopo la copertura antidolorifica standard (1 fiala di ketorolac e 1 fiala di tramadolo ev a distanza di 8 ore dall'intervento) ad ogni donna veniva offerta la possibilità di richiedere una terapia antidolorifica aggiuntiva (1 fiala di ketorolac intramuscolo ogni 8 ore).

Valutazione postoperatoria

Il dolore postoperatorio è stato valutato tramite la scala di VAS (12) a 6, 12, 24 e 48 ore dalla fine dell'intervento chirurgico e al momento della dimissione della paziente.

Nel periodo postoperatorio sono stati valutati i seguenti outcomes: riduzione del valore emoglobinico (a 24 ore dall'intervento), richiesta di farmaci antidolorifici nelle prime 36 ore dalla fine dell'intervento, tempo di ripresa della deambulazione spontanea dalla fine dell'intervento (inteso come tempo necessario alla paziente dopo l'intervento chirurgico per vestirsi da sola, recarsi senza ausilio del personale sanitario in bagno e lavarsi autonomamente), durata dell'ileo postoperatorio (inteso come paralisi

TABELLA 2 - RISULTATI.

	GRUPPO 1	GRUPPO 2	P value
Numerosità	26	25	
VAS a 6 ore dall'intervento	4.9	5.3	NS
VAS a 12 ore dall'intervento	4.0	5.4	<0.01
VAS a 24 ore dall'intervento	3.4	4.6	<0.05
VAS a 48 ore dall'intervento	2.0	1.8	NS
VAS alla dimissione	1.2	1.3	NS
Richiesta farmaci antidolorifici	0.5 fl (0-2)	2.3 fl (1-4)	<0.01
Riduzione valore Hb (24 ore dall'intervento)	1.9 (1.3-2.9)	1.7 (0.7-2.4)	NS
Tempo di deambulazione (ore dalla fine dell'intervento)	9 (6-24)	14 (12-42)	<0.05
Alvo libero al passaggio di gas (ore fine dell'intervento)	26 (20-32)	24 (16-32)	NS
Degenza postoperatoria (ore dalla fine dell'intervento)	52 (24-96)	56 (24-108)	NS

I valori sono espressi in media

I dati riportati tra parentesi indicano il range

si funzionale dell'attività intestinale, caratterizzato dall'assenza di borborigmi; tale parametro è stato valutato richiedendo alla paziente di segnalare il momento di "alvo libero ai gas"), tempo di degenza postoperatoria.

Analisi statistica

I risultati sono stati analizzati utilizzando il "Student's t-test" e il "Fisher exact test". Un P-value < 0.05 è stato considerato statisticamente significativo.

Risultati

I due gruppi di studio sono risultati omogenei per età, BMI, indicazione all'intervento laparotomico, tempo di durata dell'intervento e complicanze intraoperatorie (Tab. 1). Tali parametri sono stati confrontati utilizzando il "Student's t-test" e le differenze non sono risultate statisticamente significative.

Tutti gli interventi sono stati eseguiti utilizzando una via di accesso alla cavità pelvica trasversale sovrapubica. Non si sono registrate complicanze chirurgiche.

I dati ottenuti nella valutazione postoperatoria nei due gruppi sono mostrati in Tabella 2.

Nessuna differenza statisticamente rilevante è stata evidenziata tra i due gruppi per quanto riguarda la VAS a 6, 48 ore e al momento della dimissione, il valore di riduzione dell'emoglobina a 24 ore dall'intervento, la durata dell'ileo postoperatorio e la degenza postoperatoria.

La VAS a 12 e 24 ore è risultata significativamente più bassa nel gruppo 1 rispetto al 2 (P<0.01 e < 0.05 rispettivamente a 12 e 24 ore).

La richiesta di farmaci antidolorifici è risultata essere inferiore nel gruppo 1 rispetto al gruppo 2 (P<0.01).

Il tempo medio di deambulazione spontanea è risultato inferiore nel gruppo 1 rispetto al 2 (P<0.05).

Discussione

La maggior parte dei pazienti attualmente sottoposti a procedure chirurgiche riceve una qualche forma di controllo del dolore postoperatorio. Tuttavia, si stima che dal 50 al 75% dei pazienti presentino un non adeguato controllo del dolore postoperatorio (1). Un controllo inadeguato del dolore postoperatorio conduce inevitabilmente a cambiamenti fisiopatologici. Si ha infatti un innalzamento del tono simpatico il quale determina catabolismo energetico e può compromettere la funzionalità muscolare (2). Il dolore postoperatorio è associato con numerosi problemi quali nausea, vomito, ritenzione urinaria e prurito (13). Come

risultato di tali conseguenze, il dolore postoperatorio non correttamente trattato può peggiorare l'outcome dell'intervento chirurgico e risultare in una prolungata ospedalizzazione (14).

Il diclofenac è un anti-infiammatorio non steroideo con provata efficacia antidolorifica (15). Precedenti studi (16) hanno dimostrato che l'utilizzo transdermico del diclofenac determina elevate concentrazioni del principio attivo nei tessuti sottocutanei. Basandosi su tali premesse, alcuni autori (17) hanno dimostrato l'efficacia del diclofenac transdermico nel trattamento del dolore articolare in pazienti portatori di osteoartrite.

Sistemi antidolorifici transdermici sono stati precedentemente sperimentati nel controllo del dolore postoperatorio utilizzando come principio attivo gli oppioidi. Tutti gli studi sperimentali effettuati hanno confermato l'efficacia dei presidi transdermici a base di oppioidi nel controllo del dolore postoperatorio (18-20).

Il presente studio è il primo che si proponeva la valutazione dell'efficacia di un dispositivo transdermico medicato con diclofenac nel trattamento del dolore post-chirurgico.

I nostri risultati dimostrano una correlazione tra l'utilizzo di tale presidio e il decremento del dolore postoperatorio a 12 e 24 ore rispetto ai controlli.

Secondo noi tale risultato potrebbe derivare principalmente dal sistema di somministrazione del principio attivo che garantisce un assorbimento transdermico costante assicurando un supporto analgesico continuo durante tutte le ore del giorno.

A 6 ore dalla fine dell'intervento chirurgico non si sono registrate differenze significative nei punteggi di VAS tra casi e controlli. Questo può essere spiegato dal fatto che a 6 ore dalla fine dell'intervento chirurgico i farmaci antidolorifici somministrati intraoperatoriamente sono ancora parzialmente efficaci. La mancanza di differenze significative nei punteggi VAS tra casi e controlli a 48 ore dalla fine dell'intervento e al momento della dimissione può invece essere spiegato dal maggior utilizzo di farmaci antidolorifici a richiesta nel gruppo di controlli. Tali farmaci hanno sicuramente ridotto la sensazione dolorosa in questo gruppo di donne.

Un dato di grande rilevanza clinica è il più breve tempo di deambulazione postoperatoria nel gruppo di studio rispetto ai controlli. Tale risultato consente infatti alle pazienti di riottenere più velocemente l'autosufficienza funzionale nel decorso postoperatorio, accelera il processo di recupero delle normali attività fisiologiche e si traduce infine in una più precoce dimissione con maggiore soddisfazione delle pazienti e risparmio sui costi sanitari (4). Tenendo conto che la precoce mobilitazione della paziente nel postoperatorio protegge dal rischio di trombosi venosa profonda (21), questa semplice tecnica anestesologica può indirettamente proteggere dall'insorgenza di tale grave complicanza.

Infine risulta importante ricordare che la mancanza di significatività statistica tra casi e controlli per quanto riguarda il tempo di degenza postoperatoria potrebbe essere stata influenzata dal rigido protocollo adottato per stabilire la dimissibilità della paziente.

Si può quindi concludere che l'utilizzo del cerotto

medicato con diclofenac appare come un valido ausilio alla classica somministrazione sistemica periodica di analgesici e può migliorare i tempi di recupero postchirurgici riducendo la richiesta di farmaci antidolorifici e promuovendo una rapida mobilitazione della paziente.

Bibliografia

1. FILOS K.S., LEHMANN K.A.: *Current concepts and practice in postoperative pain management: need for a change?* Eur Surg Res, 31:97-107, 1999.
2. ROSEMBERG J., KEHLET H.: *Does effective postoperative pain management influence surgical morbidity?* Eur Surg Res, 31:133-137, 1999.
3. DOLIN S.J., CASHMAN J.N.: *Tolerability of acute postoperative pain management: nausea, vomiting, sedation, pruritis, and urinary retention. Evidence from published data.* Br J Anaesth. Sep 16; Epub ahead of print, 2005.
4. ZIMBERG S.E.: *Reducing pain and costs with innovative postoperative pain management.* Manag Care Q, 11:34-36, 2003.
5. SINATRA R.: *The fentanyl HCL patient-controlled transdermal system (PCTS).* Clin Pharmacokinet, 44 suppl 1:1-6, 2005.
6. ELCHES RC.: *Patient-controlled analgesia.* Surg Clin North Am, 79:297-312, 1999.
7. LEHMANN KA.: *Patient-controlled analgesia: an efficient therapeutic tool in the postoperative setting.* Eur Surg Res, 31:112-121, 1999.
8. GUTSTEIN H.B., AKIL H.: *Opioid Analgesics.* In: Hardman J.G., Limbird L.E., Gilman A.G., eds. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. New York: McGraw-Hill, 569-619, 2001.
9. MACARIO A., WEINGER M., CARNEY S. et al.: *Which clinical anesthesia outcomes are important to avoid? The perspective of patients.* Anesth Analg, 89:652-658, 1999.
10. STRASSELS S.A., MCNICOL E., SULEMAN R.: *Postoperative pain management: a practical review, part 2.* Am J Health-Syst Pharm, 62:2019-2025, 2005.
11. SCOTT N.B., MOGENSEN T., GREULICH A., HJORTSO N.C., KEHLET H.: *No effect of continuous i.p. infusion of bupivacaine on postoperative analgesia, pulmonary function and the stress response to surgery.* Br J Anaesth, 61:165-168, 1988.
12. HUSKISSON E.C.: *Measurement of pain.* Lancet, 2:1127-1131, 1974.
13. DOLIN S.J., CASHMAN J.N.: *Tolerability of acute postoperative pain management: nausea, vomiting, sedation, pruritis, and urinary retention. Evidence from published data.* Br J Anaesth, Sep. 16; (Epub ahead of print), 2005.
14. KEHLET H., DAHL J.B.: *Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery.* Lancet. 362(9399):1921-8, 2003.
15. FACCHINETTI F., LUISA CASINI M., COSTABILE L., MALAVASI B., UNFER V.: *Diclofenac pyrrolidine versus Ketoprofen for the relief of pain from episiotomy: a randomized controlled trial.* Acta Obstet Gynecol Scand. 84(10):951-5, 2005.
16. DEGHANYAR P., MAYER B.X., NAMIRANIAN K., MASCHER H., MULLER M., BRUNNER M.: *Topical skin penetration of diclofenac after single- and multiple-dose application.* Int J Clin Pharmacol Ther. 42(7):353-9, 2004.
17. BRUHLMANN P., MICHEL B.A.: *Topical diclofenac patch in patients with knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, controlled clinical trial.* Clin Exp Rheumatol. 21(2):193-8, 2003.
18. CHELLY J.E., GRASS J., HOUSEMAN T.W. et al.: *The safety and efficacy of a fentanyl patient-controlled transdermal system for acute postoperative analgesia: a multicenter, placebo-controlled trial.* Anesth Analg, 98:427-433, 2004.
19. MUIJSTERS R.B., WAGSTAFF A.J.: *Transdermal fentanyl: an updated review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in chronic cancer pain control.* Drugs 61:2289-2307, 2001.
20. VARVEL J.R., SHAFER S.L., HWANG S.S. et al.: *Absorption characteristics of transdermally administered fentanyl.* Anesthesiology. 70:928-934, 1989.
21. GONZALEZ Q.H., TISHLER D.S., PLATA-MUNOZ J.J., BONDORA A., VICKERS S.M., LEATH T., CLEMENTS R.H.: *Incidence of clinically evident deep venous thrombosis after Laparoscopic Roux-en-Y Gastric bypass.* Surg Endosc, 18: 1082-4, 2004.