

## PERIOPERACIJSKA ANALGEZIJA DIKLOFENAKOM U REKONSTRUKCIJSKIM ZAHVATIMA NA KOLJENU SPORTAŠA

### PERIOPERATIVE ANALGESIA WITH DICLOFENAK IN RECONSTRUCTIVE ACL SURGERY IN ATHLETES

Marina Barković<sup>1</sup>, Igor Barković<sup>2</sup>, Branko Šestan<sup>1</sup>, Mirjana Baričić<sup>1</sup>, Kata Šakić<sup>3</sup>

#### SAŽETAK

*Cilj istraživanja:* Nesteroidni protuupalni analgetici osnova su multimodalne analgezije i mogu značajno uštedjeti potrošnju opijata pri liječenju jakih poslijeoperacijskih bolova. Preemptivni analgetski učinak redovitom perioperacijskom primjenom diklofenaka nije ispitivan u velikim ortopedskim zahvatima. Ovaj je rad dizajniran da bi se odredilo hoće li preemptivna primjena diklofenaka prijeoperacijski i u 48 poslijeoperacijskih sati unaprijediti postojeći multimodalni program: smanjiti bolove i/ili smanjiti potrošnju opijatnog analgetika fentanila.

*Ispitanici i metode:* Ispitivanje je provedeno u razdoblju od dvije godine na 80 pacijenata koji su se podvrgavali elektivnim rekonstrukcijskim zahvatima na prednjemu križnom ligamentu koljena. Pacijenti su bili podijeljeni u dvije skupnine: jedni su preemptivno večer prije zahvata i u 48 poslijeoperacijskih sati dobivali 150 mg peroralnog diklofenaka, a drugi placebo. Svi su pacijenti poslijeoperacijski primali kombiniranu intraartikularnu analgeziju, kontinuiranu 24-satnu infuziju tramadola 200 mg i metamizola 2500 g te intravenski fentanil, prema potrebi. Četiri puta u 48 sati mjerile su se vizualno-analogne skale bolova u mirovanju i tijekom vježbi te 24-satna potrošnja opijata.

*Rezultati:* Ispitanici u preemptivnoj diklofenak skupini pokazali su statistički značajno manju prosječnu

potrošnju opijatnog analgetika fentanila te značajno manji intenzitet bolova u mirovanju i tijekom vježbi u odnosu na kontrolnu skupinu ( $p < 0,001$ ).

*Zaključak:* Preemptivni diklofenak pokazao je unaprjeđenje multimodalne analgezije u 48 poslijeoperacijskih sati nakon elektivnoga rekonstrukcijskog zahvata na prednjemu križnom ligamentu. Može se preporučiti kao preemptivna komponenta multimodalnog zbrinjavanja akutne poslijeoperacijske boli u rekonstrukcijskoj kirurgiji koljena.

*Cljučne riječi:* anestezija i analgezija; perioperacijska; preemptivna; koljeno

#### SUMMARY

*Objectives:* Nonsteroidal antiinflammatory drugs are recommended for the multimodal analgetic management of postoperative pain and may have significant opioid-sparing effect after major surgery. Preemptive analgesic efficacy of nonsteroidal antiinflammatory drug diclofenac have not been evaluated after major orthopedic surgery. This study was designed to determine whether the administration of a preemptive doses of diclofenac to patients who have undergone anterior cruciate ligament reconstruction would enhance analgesia, and/or decrease consumption of opioid analgetic fentanyl.

*Patients and methods:* We evaluated 80 patients undergoing anterior cruciate ligament reconstruction. The patients were divided into two groups: ones preemptively, the night before and for 48 hr after operation, received oral diclofenac and others placebo. All patients postoperatively received combined intraarticular analgesia, continuous 24-hr intravenous infusion of 200 mg

<sup>1</sup> Klinika za ortopediju Lovran, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

<sup>2</sup> Zavod za pulmologiju, Klinički bolnički centar Rijeka

<sup>3</sup> Zavod za anesteziologiju, Klinički bolnički centar Zagreb

Prispjelo: 2. 4. 2007.

Prihvaćeno: 10. 9. 2007.

Adresa za dopisivanje: Mr. sc. Marina Barković, dr. med., Klinika za ortopediju Lovran, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, M. Tita 1, 51415 Lovran, tel.: +385 51 710 200, fax: 385 51 292 098, e-mail: marinabarka@yahoo.com

tramadolom and 2,5 g metamisolum and intravenous fentanyl as needed. The outcome measures included visual-analog pain scores at rest and movements preoperatively and four times during 48 hours and the total dose of fentanyl during 24 hours.

*Results:* The total dose of fentanyl were significantly less in the diclofenac group, and pain scores were significantly less in the diclofenac group at rest and movements than in the control group ( $p < 0,001$ ).

*Conclusion:* Preemptive diclofenac demonstrated an improved analgesic effect during 48 hours postoperatively. Diclofenac can be recommended as a preemptive component of multimodal pain management in patients undergoing anterior cruciate ligament reconstruction.

*Key words:* anesthesia and analgesia; perioperative; preemptive; knee.

## UVOD

Vrlo je malo osjeta koji određenu osobu mogu toliko uznemiriti kao što to može – bol<sup>1</sup>. Do 1979. općenito se smatralo da je bol senzorno iskustvo, međutim, Međunarodna udruga za istraživanje boli (*International Association for the Study of Pain, IASP*) potvrdila je definiciju boli “kao neželjeno senzorno i emocionalno iskustvo povezano s aktualnim ili prijetećim oštećenjem tkiva, ili opisano u uvjetima takva oštećenja”<sup>2</sup>, a *Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO)* prozvala je 2001. godine bol “šestim vitalnim znakom”<sup>3</sup>.

Radovi u kirurgiji koljena unatrag desetak godina ističu važnost rane mobilizacije i aktivnog pokretanja u cjelovitoj ocjeni kirurškog zahvata. Pacijenti koji zbog akutnih bolova nisu sposobni dovršiti rehabilitacijski program, mogu imati povećan rizik za poslijeoperacijske komplikacije u smislu odgođenog oporavka mišićne snage, produljene zakočenosti koljena ili prednju koljenu bol, ukupno slab funkcionalni poslijeoperacijski oporavak<sup>4-7</sup>.

Nakon periferne tkivne ozljede, živčani sustav može modulirati reakciju na dva mjesta: kontroliranjem periferne senzitivacije, tj. redukcije praga za nocicepciju, i kontroliranjem centralne senzitivacije, o aktivnosti ovisnog povećanja ekscitacije spinalnih neurona. Nociceptori na periferiji su zasebni receptori u koži i drugim tkivima, specijalizirani za prepoznavanje bolnih podražaja<sup>1</sup>, i mogu postati mnogo osjetljiviji ako se podražaj štetnom noksom ponavlja, što se potiče mnogim tkivnim čimbenicima i upalnim medijatorima oslobođenim u ozljedi tkiva<sup>7</sup>.

*Primarna hiperalgezija* je inicijalni, tzv. fiziološki odgovor na kratak podražaj štetnim čimbenicima<sup>7</sup>, a odnosi se na kiruršku traumu na mjestu ozljede; korelira s oštrom, dobro lokaliziranom početnom boli. *Sekundarna hiperalgezija* odnosi se na okolno, isprva neoštećeno, tkivo koje okružuje polje kirurške ozljede, u kojem se nakon inicijalne boli javlja tupa, difuzna bol koja je povezana sa širenjem područja hiperosjetljivosti oko početno oštećenog tkiva<sup>8</sup>.

Preemptivna analgezija je “antinocicepcijski tretman kojim se sprječava uspostava izmijenjene, tzv. preosjetljive obrade aferentnih signala, koji pojačavaju poslijeoperacijsku bol”. To je tretman koji prevenira stvaranje centralne preosjetljivosti uzrokovane incizijskom ili inflamacijskom ozljedom<sup>9</sup>.

Preemptivna analgezija prevenira ili reducira “patološku” bol koja se od fiziološke boli razlikuje po nekim karakteristikama: prekomjerna je (u intenzitetu i širenju) te se može aktivirati podražajima slaba intenziteta (hiperalgezija) ili pak tipično bezbolne senzacije prepoznaje kao bolne (alodinija)<sup>7</sup>.

Postoje animalne studije koje donose impresivne dokaze za učinkovitost prethodne primjene nesteroidnih protuupalnih analgetika nad upalnom komponentom ozljede: blokadom centralne (spinalne) ekspresije c-Fos proteina te blokadom perifernog edema, iako njihova učinkovitost izostaje u modelu kratkog akutnog odgovora na bolni podražaj (izazvan toplinom)<sup>10,11</sup>.

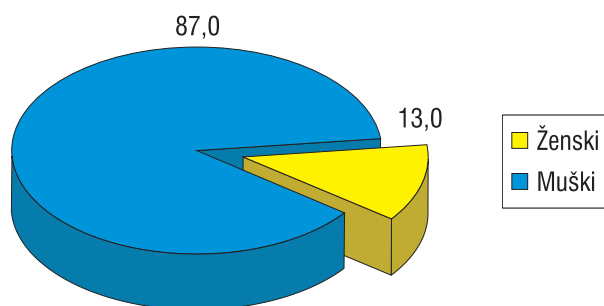
## ISPITANICI I METODE RADA

### *Ispitanici*

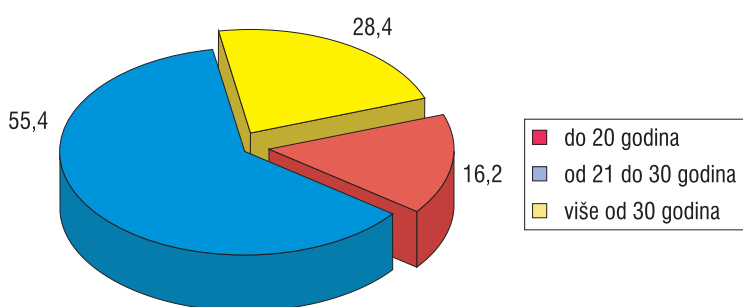
Ispitivanje je provedeno na 80 općenito zdravih ispitanika niskog operacijskoga rizika, predviđenih za elektivni rekonstrukcijski zahvat na prednjemu križnom ligamentu koljena. Ispitanici su bile zdrave osobe od 19 do 40 godina, koje u životu provode redovite sportske aktivnosti. U ispitivanju je bilo više muških u odnosu na ženske osobe (slika 1.), a najviše je ispitanika bilo između 21 i 30 godina (slika 2.).

### *Metode*

Ispitivanje je prihvatila Etička komisija Klinike. Svaki je pacijent prije operacije bio upoznat s ispitivanjem, s anestezijskim postupcima kojima će biti izložen i upućen u ispunjavanje upitnika “Procjena perioperacijskog statusa bolesnika” te je dao pisanu suglasnost za ispitivanje. Kriteriji za isključivanje iz



Slika 1. Ispitanici s obzirom na spol  
Figure 1. Patients according to the gender



Slika 2. Ispitanici s obzirom na dob  
Figure 2. Patients according to the age

ispitivanja bili su akutna traumatska ozljeda koljena, konzumacija opijata, upotreba nesteroidnih antireumatika u razdoblju od barem 10 dana prije operacije, alergija na bilo koji od medikamenata iz ispitivanja, ulkusna bolest, kontraindikacije za spinalnu anesteziju i odbijanje pacijenta.

Kada su pacijenti bili predviđeni za operacijski program korištenjem tablice randomiziranih brojeva, dijelili su se u dvije istobrojne skupine od po 40 ispitanika. Anesteziolog koji je davao anesteziju i onaj koji je uključen u zbrinjavanje boli, nisu bili upoznati s tipom primijenjenog medikamenta. Ni pacijenti nisu znali kojoj skupini pripadaju. S obzirom na postojeće prilike na Klinici, jedna je skupina ispitanika (preemptivna skupina) dobivala u 22 sata navečer prije zahvata 150 mg diklofenaka (50 mg u acidorezistentnom obliku i 100 mg u retard obliku) s čašom mlijeka te večernju premedikaciju midazolam tablete (7,5 mg). Druga je skupina (kontrolna) također u 22 sata navečer prije zahvata dobivala dvije kapsule placeba s čašom mlijeka i večernju premedikaciju midazolam tablete (7,5

mg). Svi su ispitanici dobili upitnik "Procjena perioperacijskog statusa bolesnika", koji su ispunjavali barem dva sata prije operacijskog zahvata te 8, 12, 24 i 48 sati nakon operacijskog zahvata. Intenzitet perioperacijskih bolova pacijenti su određivali na 100 milimetarskim vizualnim analognim skalama (VAS skale): s nulom (0) koja znači "nema boli" i stoticom (100) koja predstavlja "najgoru bol koju možete zamisliti". Procjenu i bilježenje boli obavljali su sami pacijenti, bez pomoći anesteziologa ili medicinske sestre; bol u operiranom koljenu procjenjivali su u mirovanju i pri pokretu. U ovom ispitivanju bol je procijenjena kao blaga od 1 do 3, umjerena od 4 do 7 i jaka od 8 do 10 na vizualno analognoj skali boli, što je prihvaćena definicija u sličnom istraživanju<sup>12</sup>.

Kirurški zahvat izvodio se u spinalnoj anesteziji prema protokolu koji se primjenjuje na Klinici<sup>13</sup>.

Na kraju operacijskog zahvata, 10 minuta prije otpuštanja Esmarchove poveske, svi su pacijenti dobili i 30 ml otopine 0,25% bupivakaina (razrijeđen s 0,9% fiziološkom otopinom) i 5 mg

morfija intraartikularno. U sljedećih 48 poslijeoperacijskih sati ispitanici su jednom dnevno (u 20 sati) dobivali 150 mg diklofenaka ili placebo, ovisno o tome kojoj su skupini ispitanika pripadali. Tijekom operacijskog dana ispitanici su se zadržavali u Jedinici za poslijeoperacijsku skrb, a poslijeoperacijska analgezija svih pacijenata, bez obzira na provedeno ispitivanje, sastojala se od kontinuirane 24-satne kombinirane intravenske infuzije tramadola 200 mg i metamizola 2500 mg u 500 ml 0,9% fiziološke otopine (koja se nastavljala na izlasku iz operacijske dvorane, prije popuštanja subarahnoidalne anestezije), a kada je bol postajala jednaka ili veća od 30 milimetara na vizualno-analognu skali boli, intravenski se dodavao opijatni analgetik fentanyl. Ukupna doza fentanila titrirala se prema intenzitetu i trajanju boli, a pojedinačne su doze bile 25 mikrograma, s najkraćim razmacima među dozama od 10 minuta, koje su se nadodavale sve dok VAS skala boli nije postajala manja ili jednaka 30 milimetara.

U ispitivanju smo bilježili i vrijeme trajanja operacijskog zahvata: vrijeme od incizije kože do završnoga kožnog šava te ukupnu poslijeoperacijsku količinu potrebnog opijata.

Četvero pacijenata isključeno je iz ispitivanja poradi primanja intravenskog midazolama i propofola zbog intraoperacijske sedacije, a jedan zbog opće anestezije. Za analiziranje je preostalo 75-ero pacijenata.

#### *Program rehabilitacije nakon rekonstrukcije prednjega križnog ligamenta*

Na našoj Klinici postoji propisani program rehabilitacije nakon rekonstrukcijskih zahvata na koljenu do pet mjeseci nakon zahvata. Programom rehabilitacije započinje se prvi poslijeoperacijski dan. U našem ispitivanju pratili analgetske potrebe prvih 48 poslijeoperacijskih sati tijekom kojih su se provodili sljedeći rehabilitacijski postupci: prvi dan se započinje s napinjanjem natkoljene muskulature, dizanjem pružene noge nisko od podloge u svim smjerovima, savijanjem po podlozi (daska) i kinematičkom šinom 0-90 stupnjeva uz manje od 50% težine tijela u ortozi i krio-obloge uz kompresiju i elevaciju. Drugi dan se iz koljena vadi dren, mobilizira se patela, isteže stražnja loža i provode se vježbe na bokovima i trbuhu uz krio-terapiju. Započinje se i s napinjanjem natkoljene muskulature pod kutom od 90, 60, 40 stupnjeva bez pokreta u koljenu i miničučanj od 30 stupnjeva uz 50% težine tijela u ortozi i elektrostimulaciju<sup>14,15</sup>.

#### *Statistička obrada podataka*

Korišteni statistički postupci bili su t-test za nezavisne uzorke, hi-kvadrat test i Mann-Whitneyev U-test. T-test za nezavisne uzorke korišten je za ispitivanje statističke značajnosti između dviju skupina ispitanika (s diklofenakom i bez njega) na kontinuiranim zavisnim varijablama (npr. prosječno vrijeme trajanja analgezije, prosječna količina fentanila). Hi-kvadrat test korišten je za ispitivanje statističke značajnosti između dviju skupina ispitanika na kategorijalnim zavisnim varijablama, u kojima su podaci izraženi u obliku frekvencija (npr. glavobolja, povraćanje, problemi s mokrenjem, itd). Mann-Whitneyev test korišten je za ispitivanje značajnosti razlika između dviju skupina ispitanika u procijenjenom intenzitetu boli u svakoj vremenskoj točki. Za ispitivanje ovog problema izabran je neparametrijski test zbog toga što su sve distribucije procijenjenog intenziteta boli izrazito odstupale od normalne distribucije koja je preduvjet za korištenje parametrijskih statističkih postupaka. Razliku smo smatrali statistički značajnom ako je  $p$  vrijednost bila manja od 0,05.

## REZULTATI

#### *Ispitanici i kontrolna skupina*

Struktura ispitanika i kontrolne skupine s obzirom na spol i dob prikazana je u tablicama 1. i 2. Vidi se da su dvije ispitivane skupine: skupina pacijenata koja je preemtivno primala diklofenak, i skupina pacijenata koja diklofenak nije primala, dobro izjednačene s obzirom na spol i dob.

#### *Rezultati prosječnog trajanja operacijskog zahvata u minutama*

Usporedbom skupine s preemtivnim diklofenakom i skupine bez preemtivnog diklofenaka nismo našli statistički značajnu razliku niti glede trajanja operacijskog zahvata, a rezultati ispitivanja prikazani su u tablici 3. ( $p=0,82$ ).

#### *Rezultati prosječnih količina konzumiranog fentanila*

U tablici 4. prikazani su rezultati razlika između dviju ispitivanih skupina vezano uz prosječne količine perioperacijski konzumiranog fentanila; dvije se skupine statistički značajno razlikuju s obzirom na količinu fentanila. Kod skupine koja je preemtivno primala diklofenak, prosječna količina fentanila značajno je manja ( $p<0,001$ ). Perioperacijska primjena diklofenaka pokazala je statistički značajnu učinkovitost u smanjivanju poslijeoperacijske konzumacije opijata.

Tablica 1. Razlika između skupine s preemtivnim diklofenakom i skupine bez preemtivnog diklofenaka s obzirom na spol ispitanika

Table 1. The difference between preemptive diclofenac and control group according to the gender

Spol	Diklofenak		$\chi^2$ ; ss; p
	da	ne	
Muški	33 91.7 %	32 82.1 %	$\chi^2 = 1.50$ s.s. = 1 p = 0.22
Ženski	3 8.3 %	7 17.9 %	
UKUPNO	36 100%	39 100%	

Tablica 2. Razlika između skupine s preemtivnim diklofenakom i skupine bez preemtivnog diklofenaka u dobi ispitanika

Table 2. The difference between preemptive diclofenac and control group according to the age

Diklofenak	Srednja vrijednost u dobi	SD	t; p
da	26.97	5.84	t = 0.29 p = 0.78
ne	26.53	7.37	

Tablica 3. Razlika između skupine s preemtivnim diklofenakom i bez preemtivnog diklofena u prosječnim vrijednostima trajanja operacijskog zahvata u minutama

Table 3. The difference between preemptive diclofenac and control group according to the mean operation time in minutes

Diklofenak	Srednja vrijednost operacijskog zahvata u minutama	SD	t; p
da	156.53	25.88	t = 0.24 p = 0.82
ne	158.21	34.82	

Tablica 4. Razlika između skupine s preemtivnim diklofenakom i skupine bez preemtivnog diklofenaka u prosječnoj količini konzumiranog fentanila (u mikrogramima)

Table 4. The difference between preemptive diclofenac and control group according to the mean amount of used fentanyl (in micrograms)

Diklofenak	Srednja vrijednost konzumiranog fentanila u $\mu\text{g}$	SD	t; p
da	102.78	99.96	t = 8.04 p < 0.001
ne	300.00	112.39	

### *Rezultati perioperacijske boli u koljenu tijekom mirovanja*

Rezultati vizualno-analognih skala perioperacijske akutne boli u promatranim razdobljima u operiranom koljenu u mirovanju prikazani su u tablici 5. usporedno za obje skupine ispitanika. Usporedba svih rezultata praćenih skala boli između skupine ispitanika koji su primali preemtivni diklofenak i kontrolne skupine, pokazala je postojanje statistički značajne razlike 8., 24. i 48. sat nakon operacije ( $p < 0,001$ ). U tim je vremenima operacijska bol u mirovanju značajno niža u skupini ispitanika koja je preemtivno primala diklofenak.

Iznimno usporedba rezultata intenziteta boli u koljenu u mirovanju između skupine s preemtivnim diklofenakom i kontrolne skupine nije pokazala statistički značajnu razliku u izmjenom poslijeoperacijskom vremenu od 12 sati nakon zahvata ( $p = 0,06$ ).

### *Rezultati perioperacijske boli u koljenu tijekom vježbi*

Rezultati ispitivanja akutne boli u operiranom koljenu tijekom vježbi u perioperacijskom razdoblju prikazani su u tablici 6. za obje skupine ispitanika usporedno. Rezultati pokazuju da su obje skupine, ispitivana i kontrolna, dobro izjednačene glede prijeoperacijskih bolova u koljenu tijekom pokretanja ( $p > 0,05$ ). U poslijeoperacijskom razdoblju za sva mjerenja postoji statistički značajna razlika između skupine s preemtivnim diklofenakom i skupine bez preemtivnog diklofenaka u intenzitetu akutne boli tijekom pokretanja. U svim je mjerenim vremenima bol značajno niža u skupini s diklofenakom ( $p < 0,001$ ).

## RASPRAVA

### *Uvod*

U artroskopskoj kirurgiji koljena ispitivanja su dovela do diferenciranja zahvata na one s velikim poslijeoperacijskim upalnim odgovorom (ACLR, lateralno otpuštanje, abrazija hrskavice patele i adhezioza) i zahvate s malim poslijeoperacijskim upalnim odgovorom (dijagnostička artroskopija i parcijalna meniscektomija)<sup>16</sup>. Artroskopske meniscektomije mogu izazvati dovoljno boli i oticanja da odgode rehabilitaciju i povratak na posao i do dva tjedna nakon zahvata<sup>17</sup>.

Ravnoteža između incizijske i inflamacijske ozljede ovisi o prirodi kirurškog zahvata, a u pojedinim slučajevima inflamacijska ozljeda može biti dominantan čimbenik<sup>9</sup>. Da je riječ o jakim poslije-

operacijskim bolovima u ACLR zahvatima, potvrđuju praćenja i liječenja akutne boli posljednjih 15-ak godina, kada je uočena velika potrošnja opijata prvi i drugi dan uz prisutne, umjereno jake, boli tijekom cijeloga prvog poslijeoperacijskog tjedna<sup>12,18-20</sup>.

### *Pouzdanost i vjerodostojnost analiza*

Osnova za mjerenje intenziteta boli u zadanim vremenima istraživanja bila je vizualno-analogni skala boli koju je svaki ispitanik samostalno ispunjavao, uključujući i bolove tijekom vježbi kada se ispitala bol u operiranom koljenu. Danas se koriste i dodatne samoocjenjske skale kojima pacijent označava osobno zadovoljstvo liječenjem boli, a anesteziolog stanje sedacije, depresije disanja i motoričke blokade kako bi se mogao dobiti precizniji uvid u stanje boli<sup>2</sup>, a isključiti momente subjektivnog tumačenja u slučajevima kada različiti drugi čimbenici mogu utjecati na stvarno stanje (zabrinutost, prethodna loša iskustva), čak i kada se uvaži činjenica da su svi pacijenti dan prije zahvata bili upoznati sa zahtjevima programa ispunjavanja upitnika. Uprkos navedenim nedostacima, vizualno-analogni skala boli u mirovanju i tijekom vježbi može se smatrati dovoljno pouzdanom za primjenu u kliničkoj praksi.

### *Nadopuna multimodalnog analgetskog programa preemtivnim perioperacijskim diklofenakom*

Rezultati dvogodišnjega, dvostruko slijepog, kontroliranog ispitivanja i analiza vizualno-analognih skala bolova u operiranom koljenu u perioperacijskom razdoblju nakon ACLR zahvata upućuje na to da je preemtivni diklofenak značajno unaprijedio postojeći multimodalni analgetski model u usporedbi s kontrolnom skupinom pacijenata.

Primjena peroralnog diklofenaka u ukupnoj dnevnoj dozi od 150 mg, od čega 100 mg u retard obliku, s kojom se započelo dan prije operacije te tijekom dva dana poslijeoperacijski u redovitoj *around the clock* maniri, pokazala je značajno poslijeoperacijsko smanjivanje intenziteta akutnih bolova i u mirovanju i pri pokretanju operiranog koljena, te dovela do značajno manje poslijeoperacijske potrošnje opijatnog analgetika fentanila. Rezultate je teško usporediti s drugim ispitivanjima jer su analgetski modeli vrlo raznovrsni i nisu pogodni za usporedbu.

Prema dostupnoj literaturi, preemtivna se analgezija diklofenakom u rekonstrukcijskoj kirurgiji koljena (ACLR) do sada nije ispitala. No Rautoma je sa suradnicima 2000. godine ispitivao učinke

Tablica 5. Razlika vizualno-analognih skala perioperacijske boli u koljenu u mirovanju između skupine s preemtivnim diklofenakom i skupine bez preemtivnog diklofenaka

Table 5. The difference between preemptive diclofenac and control group in visual-analog scale of the perioperative pain in the knee at rest

Diklofenak	Prije operacije		8 sati nakon operacije		12 sati nakon operacije		24 sata nakon operacije		48 sati nakon operacije	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
da	0.44	2.67	17.75	8.55	21.08	8.87	12.61	7.56	9.00	6.45
ne	0.00	0.00	49.36	11.84	24.13	6.74	39.85	8.66	31.03	6.31
Z; P			Z = 7.07; P < 0.001		Z = 1.85; P = 0.06		Z = 7.33; P < 0.001		Z = 7.28; P < 0.001	

m – srednja vrijednost vizualno-analognih skala boli u koljenu u mirovanju; sd – standardna devijacija

Tablica 6. Razlika vizualno-analognih skala perioperacijske boli u koljenu tijekom pokreta između skupine s preemtivnim diklofenakom i skupine bez diklofenaka

Table 6. The difference between preemptive diclofenac and control group in visual-analog scale of the perioperative pain in the knee during movement

Diklofenak	Prije operacije		8 sati nakon operacije		12 sati nakon operacije		24 sata nakon operacije		48 sati nakon operacije	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
da	7.00	11.71	34.25	16.46	30.50	12.54	46.39	14.93	34.97	9.43
ne	5.08	9.68	72.95	18.16	52.54	17.42	66.08	7.14	54.00	5.99
Z; P	Z = 0.69 P = 0.49		Z = 6.34; P < 0.001		Z = 4.52; P < 0.001		Z = 6.34; P < 0.001		Z = 7.01; P < 0.001	

m – srednja vrijednost vizualno-analognih skala boli u koljenu u mirovanju; sd – standardna devijacija

preemtivnog diklofenaka u dijagnostičkoj artroskopiji te parcijalnoj ili totalnoj menishektomiji koljena. U randomiziranoj, dvostruko slijepoj, kontroliranoj studiji na 200 pacijenata u spinalnoj anesteziji, preemtivna je analgezija diklofenakom pokazala smanjivanje poslijeoperacijske boli i nakon prestanka kliničkog trajanja prijeoperacijski primijenjenog diklofenaka<sup>21</sup>. Dijagnostička artroskopija je zahvat na koljenu s malim poslijeoperacijskim upalnim odgovorom gdje je jednokratni prijeoperacijski peroralni diklofenak pokazao značajan učinak.

Vežano uz unaprjeđenje liječenja poslijeoperacijske boli u ortopedskim zahvatima na koljenu, iskušavana je i analgezija nesteroidnim antireumaticima. Prije dvadeset godina Ogilvie-Harris i sur. proveli su randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje na 139 pacijenata i izvjestili o mnogo bržem oporavku funkcije koljena i o učinkovitosti poslijeoperacijskih nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID) u artroskopskim menishektomijama<sup>22</sup>, uza slične rezultate i u daljnjim ispitivanjima kada se te pacijente uspoređivalo s onima koji su primali placebo, što se tumači mogućim smanjivanjem sinovitisa i efuzije u koljenu<sup>23-27</sup>.

*Koljeno s rekonstruiranim prednjim križnim ligamentom u mirovanju*

U ACLR kirurgiji pokazalo se da je vrlo teško reducirati ili zaustaviti razvijanje bolne hipersjetljivosti radi mogućega složenog stvaranja bolnog odgovora, pa se prema dostupnoj literaturi u kirurgiji koljena unatrag manje od 10-ak godina razmatra i ispituje moguća veća učinkovitost preemtivne primjene NSAR-a<sup>12,21,28</sup>. Prema uskom definiranju, nije moguće proučavati preemtivnu analgeziju ako su bolni podražaji već blokirani centralnom neuraksijalnom blokadom, spinalnom anestezijom, ali ovo ispitivanje nije niti zamišljeno da bi izučavalo preemtivnu analgeziju protuupalnih analgetika za sebe, već da bi se ispitala cjelovita klinička korisnost preemtivnog, perioperacijskog diklofenaka u okvirima postojeće multimodalne analgezije.

Preemtivni rofekoksib od 50 mg ispitivali su Reuben i sur. 2002. godine u randomiziranoj, dvostruko slijepoj, kontroliranoj studiji u artroskopskoj menisektomiji na 60 pacijenata. Preemtivni rofekoksib mnogo je učinkovitije smanjivao poslijeoperacijske boli i poslijeoperacijsku potrošnju acetaminofen/oksikodon tableta u odnosu na skupinu koja je rofekoksib dobivala nakon operacijskog zahvata. Također, skale bolova tijekom pokreta bile su značajno niže u skupini s preemtivnim rofekoksibom<sup>29</sup>. Rezultati ovog ispitivanja pokazali su kako se dodavanjem preemtivnog diklofenaka u redovitoj *around the clock* maniri tijekom 72 perioperacijska sata znatno učinkovitije smanjuje poslijeoperacijska bol i poslijeoperacijska potrošnja opijatnog analgetika. To je bilo vidljivo iz značajno manje prosječne potrošnje opijatnog analgetika fentanylja u prvih 24 sata kao i značajno manjih skala boli u mirovanju tijekom 48 poslijeoperacijskih sati u preemtivnoj diklofenak skupini. Nameće se mogućnost da je u ispitivanoj skupini došlo do značajne prevencije senzitivacije iz inflamacijske ozljede koljena inducirane rekonstrukcijskim kirurškim zahvatom.

Analizom rezultata bolova u operiranom koljenu u mirovanju, ispitanici preemtivne diklofenak skupine su u svim mjerenim vremenima bolove bilježili ispod 30 milimetara vizualno-analogne skale (VAS) bolova, tj. unutar vrijednosti koje su se smatrale tzv. klinički blagim bolovima.

*Koljeno s rekonstruiranim prednjim križnim ligamentom tijekom vježbi*

U kirurgiji koljena smatra se da se bolja procjena analgetskog tretmana dobiva praćenjem skala boli

pri aktivnom pokretanju koljena<sup>30</sup>. Analizom rezultata ovog ispitivanja svi su ispitanici iskušali veći intenzitet boli tijekom aktivnog pokretanja koljena u odnosu na intenzitet boli u mirovanju, ali uspoređujući s kontrolnom skupinom, pacijenti ispitivane preemtivne diklofenak skupine imali su i tijekom vježbanja statistički značajno manje bolove. Dodatna preemtivna perioperacijska primjena diklofenaka značajno je utjecala i na smanjivanje intenziteta poslijeoperacijskih bolova tijekom vježbi u svim mjerenim vremenima prvih 48 sati, držeći bolove na granici klinički blagih i umjerenih boli.

Na ove rezultate nije utjecala prijeoperacijska bol jer u objema skupinama nije postojala značajna razlika; naime, najnovija ispitivanja pokazala su kako je postojanje prijeoperacijske boli važan čimbenik u izučavanju učinkovitosti preemtivne analgezije<sup>31</sup>.

Nasuprot rezultatima ispitivane skupine, kontrolna skupina ispitanika koja nije konzumirala preemtivni diklofenak, iskusila je statistički značajno veće bolove u operiranom koljenu, koji su pri pokretanju koljena bili umjereni, ali i jaki: 8. sat nakon operacijskog zahvata 72,95 milimetra na vizualnoj skali bolova, 12. sat – 52,54 mm, 24. sat – 66,08 mm i 48. sat nakon operacije 54 mm. Te velike vrijednosti bolova upućuju na nedostatnu analgeziju u prilikama rehabilitacijskih potreba. Prvih se 24 sata i nije zahtijevalo pokretanje operiranog koljena, a bolovi su se dodatno kontrolirali titriranjem bolus doza fentanylja, međutim, odlaskom na odjel i uključivanjem u rehabilitacijski program pokazale su se nedostatnosti zbrinjavanja boli po ACLR zahvatima.

Kontrola poslijeoperacijske boli nesumnjivo je sve zanimljivija zdravstvenim djelatnicima novog milenija. Unaprijedene i brze, jednodnevne kirurške tehnike zahtijevaju daljnja ispitivanja učinkovite i sigurne analgezije te različite opreme kojom se anestetici mogu isporučiti<sup>3</sup>. Rosaeg i suradnici sugeriraju kako preemtivna primjena analgetika prije ACLR zahvata, radije negoli na njegovu kraju, može reducirati poslijeoperacijsku bol. Predlažu primjenu više analgetika s različitim mehanizmom djelovanja kako bi se postigla bolja kontrola nad boli i bolji funkcionalni oporavak. Preemtivna multimodalna kombinacija analgetika: ketorolac 30 mg IV, intraartikularno 20 mL ropivakaina 0.25% + morfij 2 mg epinefrin 1:200,000, te femoralni blok s 20 mL ropivakaina 0.25% u njihovu je ispitivanju dovela do manje potrošnje i.v. *pca* (*patient control analgesia*) morfija, uza slične skale



boli 1., 3. i 7. dana. Autori sugeriraju da nema dugotrajnije prednosti preemtivne primjene ako je analgezija agresivna i u poslijeoperacijskom razdoblju<sup>32</sup>.

U najnovijem (2004.) ispitivanju liječenja akutne boli u ACLR zahvatima, nesteroidni protuupalni lijekovi pokazali su veći analgetski potencijal u usporedbi s acetaminofenom. Dahl je sa suradnicima skupini od 61 pacijenta, kojima je slijedila ACLR operacija, peroralno davao 800 mg ibuprofena jedan sat prijeoperacijski i 6 i 12 sati nakon početne doze, te ustanovio veći stupanj smanjivanja poslijeoperacijske boli nakon ACLR-a<sup>33</sup>.

Neka ispitivanja artroskopskih zahvata koljena nisu pokazala preemtivni analgetski učinak NSAID-a<sup>33</sup>, ali je zanimljivo da se preemtivni analgetski učinak pokazao u onim ispitivanjima u kojima su se koristili dugotrajni NSAID-i. U novijim ispitivanjima takve kontroverze tumače se pogreškama u metodama ispitivanja (problemi u dizajniranju studija, sakupljanju podataka, izvješćivanju, dodatnim čimbenicima koji utječu na poslijeoperacijsku bol)<sup>28,34</sup>, a možda je riječ i o razlikama u prirodi operacijskih zahvata na koljenu koje prati različita inflamacijska komponenta.

Dosadašnje studije navode na to da umjerene kratkotrajne analgetske intervencije ne mogu osigurati bitniju korist u prilikama masivnog tkivnog oštećenja<sup>6</sup>. Vjerojatno je da bi se daljnjim usporedbama multimodalnih analgetskih programa u ACLR kirurgiji u duljem vremenskom razdoblju, a istodobnom verifikacijom dostignutog rehabilitacijskoga statusa operiranog koljena mogli odrediti optimalni perioperacijski analgetski programi u prilikama koje postoje na Klinici.

## ZAKLJUČAK

1. Preemtivni diklofenak reducirao je prosječnu perioperacijsku potrošnju opijatnog analgetika fentanyl u prvih 24 sata.
2. Pacijenti koji su koristili preemtivni diklofenak imali su u mirovanju klinički blage bolove tijekom 48 poslijeoperacijskih sati. Preemtivni diklofenak je tijekom vježbe reducirao bolove na granicu klinički blagih i umjerenih bolova.
3. Dodatna preemtivna, perioperacijska analgezija nesteroidnim antireumatikom diklofenakom u redovitoj, *around the clock*, maniri tijekom 72 perioperacijska sata u liječenju akutne boli u ACLR zahvatima unaprjeđuje multimodalni analgetski program. Za očekivati je da perifer-

nim blokiranjem noksijskih podražaja dolazi do redukcije inflamacijske komponente akutne boli.

4. Očekivani znanstveni doprinos ovoga rada jest promicanje unaprjeđenja liječenja perioperacijske boli jednim od novih analgetskih modela: preemtivnom analgezijom, uočavanje značajnosti utjecaja prirode kirurškog zahvata na mehanizam razvoja bolne senzitivacije, te prilagođavanje analgetskog programa specifičnim zahtjevima operacijske procedure. ACLR zahvati pokazali su se kao tzv. visokoinflamacijski kirurški zahvati s dobrim odgovorom na perioperacijske nesteroidne antireumatike.

## LITERATURA

1. Kelly DJ, Ahmad M, Brull SJ. Preemptive analgesia II: recent advances and current trends. *Can J Anaesth* 2001;48(11):1091-101.
2. Zemba M, Majerić-Kogler V, Žunić J. Liječenje poslijeoperacijske boli. Zagreb: Argos 2001;15-6.
3. Alford JW, Fadale PD. Evaluation of postoperative bupivacaine infusion for pain management after anterior cruciate ligament reconstruction. *Arthroscopy* 2003;19(8):855-61.
4. Shelbourne D, Liotta FJ, Goodloe SL. Preemptive Pain Management Program for Anterior Cruciate Ligament Reconstruction. *Am J Knee Surg* 1998;11(2):116-19.
5. St-Pierre DM. Rehabilitation following arthroscopic meniscectomy. *Sports Med* 1995;20(5):338-47.
6. Al-Nasser B, Palacios JL, Lapasset L, Hattee B, Leroy F. Early rehabilitation after anterior cruciate ligament reconstruction under regional analgesia: a case report. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85(2):344-6.
7. Šestan B. Analiza hoda u ljudi s ozljedom prednje ukržižene sveze koljena. Rijeka: Medicinski fakultet 1994;42-7. Doktorska disertacija.
8. Gottschalk A, et al. New Concepts in Acute Pain Therapy: Preemptive Analgesia. *Am Fam Physician* 2001;63:1979-86.
9. Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia: treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993;77:362-79.
10. Kissin I. Preemptive analgesia. *Anesthesiology* 2000; 93:1138-43.
11. Buritova J, Honore P, Besson JM. Ketoprofen produces profound inhibition of spinal c-Fos protein expression resulting from an inflammatory stimulus but not from noxious heat. *Pain* 1996; 67(2-3):379-89.
12. Buritova J, Honore P, Chapman V, Besson JM. Enhanced effects of co-administered dexamethasone and diclofenac on inflammatory pain processing and associated spinal c-fos expression in the rat. *Pain* 1996; 64:559-68.

13. Williams JS Jr, Wexler G, Novak PJ, Bush-Joseph CA, Bach BR Jr, Badrinath SK. A prospective study of pain and analgesic use in outpatient endoscopic anterior cruciate ligament reconstruction. *Arthroscopy* 1998;14(6):613-6.
14. David Sisk T. Knee Injuries. In: *Campbell's Operative Orthopaedics*. 11th edition. Ed. A. H. Crenshaw, St. Louis, Mosby Year Book 2002;1628-32.
15. Todd S. Ellenbecker. Knee ligament rehabilitation. New York-Edinburgh-London-Philadelphia: Churchill Livingstone 2000;106-115.
16. Robert A. Donatelli, Michael J. Wooden. *Orthopedic Physical Therapy*. New York-Edinburgh-London-Philadelphia: Churchill Livingstone 2001;468-74.
17. Marchal JM, Delgado-Martinez AD, Poncela M, Valenzuela J, de Dios Luna J. Does the type of arthroscopic surgery modify the analgesic effect of intraarticular morphine and bupivacaine? A preliminary study. *Clin J Pain* 2003;19(4):240-6.
18. St-Pierre DM. Rehabilitation following arthroscopic meniscectomy. *Sports Med* 1995;10:338-47.
19. Allen GS, St. Amand MA, Lui AC, Johnson DH, Lindsay P. Postarthroscopy analgesia with intraarticular bupivacaine/morphine. A randomised clinical trial. *Anesthesiology* 1993;79:475-80.
20. McQuay HJ, McCarroll D, Moore RA. Postoperative orthopaedic pain – the effect of opiate premedication and local anaesthetic blocks. *Pain* 1988;33:291-5.
21. Morrow BC, Milligan KR, Murthy BVS. Analgesia following day-case knee arthroscopy-the effect of piroxicam with or without bupivacaine infiltration. *Anaesthesia* 1995;50:461-3.
22. Rautoma P, Santanen U, Avela R, Luurila H, Perhoniemi V, Erkola O. Diclofenac premedication but not intra-articular ropivacaine alleviates pain following day-case knee arthroscopy. *Can J Anesth* 2000;43(3):220-24.
23. Ogilvie-Harris DJ, Bauer M, Corey P. Prostaglandin inhibition and the rate of recovery after arthroscopic meniscectomy: a randomised double-boind prospective study. *J Bone Joint Surg* 1985;67:567-71.
24. Pedersen P, Nielsen KD, Jensen PE. The efficacy of Naproxen after diagnostic and therapeutic arthroscopy of the knee joint. *Arthroscopy* 1993;9:170-3.
25. Vander-Schilden JL. Improvements in rehabilitation of the postmenisectomized or meniscal repair patient. *Clin Orthop* 1990;252:73-9.
26. Smith I, Shively RA, White PF. Effects of ketorolac and bupivacaine on recovery after outpatient arthroscopy. *Anesth Analg* 1992;75:208-12.
27. Popp JE, Sanko WA, Sinha AK, Kaeding CC. A comparison of ketorolac tromethamine/oxycodone versus patient-controlled analgesia with morphine in anterior cruciate ligament reconstruction patients. *Arthroscopy* 1998;14(8):816-9.
28. Reuben SS, Connelly NR, Maciolek H. Postoperative analgesia with controlled-release oxycodone for outpatient anterior cruciate ligament surgery. *Anesth Analg* 1999; 88(6):1286-91.
29. Reuben SS, Bhopatkar S, Maciolek H, Joshi W, Sklar J. The preemptive analgesic effect of rofecoxib after arthroscopic knee surgery. *Anesth Analg* 2002;94:55-9.
30. Dahl V, Dybvik T, Steen T, Aune AK, Rosenlund EK, Raeder JC. Ibuprofen vs acetaminophen vs ibuprofen and acetaminophen after arthroscopically assisted anterior cruciate ligament reconstruction. *Eur J Anaesthesiol* 2004;21(6):471-5.
31. Bourne MH. Analgesics for orthopedic postoperative pain. *Am J Orthop* 2004;33(3):128-35.
32. Aida S, Fujihara H, Taga K, Fukuda S, Shimoji K. Involvement of presurgical pain in preemptive analgesia for orthopedic surgery: a randomized double blind study. *Pain* 2000;84:169-73.
33. Rosaeg OP, Krepski B, Cicutti N, Dennehy KC, Lui AC, Johnson DH. Effect of preemptive multimodal analgesia for arthroscopic knee ligament repair. *Reg Anesth Pain Med* 2001;26(2):125-30.
34. Van Lancker P, Vandekerckhove B, Cooman F. The analgesic effect of preoperative administration of propacetamol, tenoxicam or a mixture of both in arthroscopic, outpatient knee surgery. *Acta Anaesthesiol Belg* 1999;50(2):65-9.
35. Reuben SS, Sclar J. Pain Management in Patients Who Undergo Outpatient Arthroscopic Surgery of the Knee. *J Bone Joint Surg Am* 2000;82-A(12):1754-66.