

Associazione ibuprofene-paracetamolo in *Day Surgery* ortopedico: continuità di trattamento del dolore post-operatorio dall'ospedale al domicilio

Consalvo Mattia¹, Alessandro Mariani², Martina Stocco¹, Davide Gentile³, Annamaria Palliccia²

¹ Polo Pontino, "Sapienza" Università di Roma, ² Istituto Chirurgico Ortopedico Traumatologico - ICOT, Latina, ³ Servizio Farmaceutico Gruppo GLOMI, Roma

Nonostante la crescente attenzione alla gestione del dolore e lo sviluppo di standard e linee guida per la gestione del dolore acuto, un numero significativo di pazienti continua a sperimentare livelli inaccettabili di dolore dopo l'intervento e dopo la dimissione. Questo dato è allarmante, considerando la tendenza ad una chirurgia ambulatoriale e alla riduzione dei tempi ospedalieri. Inoltre, la pressione per la dimissione dei pazienti dopo un intervento chirurgico potrebbe limitare i farmaci antidolorifici che gli operatori sanitari sono disposti a prescrivere ⁽¹⁾.

La chirurgia ortopedica prevede interventi programmati ed è associata a dolore post-operatorio da moderato a grave, che spesso non viene trattato in modo adeguato ⁽²⁾. Un trattamento sicuro ed efficace del dolore acuto è essenziale per prevenire l'aumento della morbidità, della mortalità e della transizione al dolore cronico. L'attuale pilastro del trattamento del dolore acuto si basa su una strategia analgesica multimodale, con farmaci come oppioidi, farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS, come ibuprofene e ketorolac, che inibiscono la ciclossigenasi [COX] 1 e 2), paracetamolo, anestetici locali, antagonisti del recettore N-metil-D-aspartato (NMDA) ⁽³⁾. Gli approcci analgesici con risparmio di oppioidi consentono una più precoce mobilitazione e un'alimentazione enterale più precoce dopo l'intervento chirurgico e, quindi, possono contribuire ad una guarigione anticipata.

L'ibuprofene è ampiamente considerato ben tollerato rispetto agli altri FANS tradizionali. Esiste un rischio dose-correlato di eventi avversi gastrointestinali e renali, per cui quando viene utilizzato ai dosaggi OTC (*over the count*), per il sollievo dal dolore a breve termine con una dose massima giornaliera di 1.200 mg, il suo profilo di tollerabilità è chiaramente migliore di quello associato all'uso di dosi più elevate abitualmente prescritte ⁽⁴⁾ senza differenze significative nel rischio di sanguinamento e con un controllo del dolore equivalente nei tessuti molli e in alcuni interventi di chirurgia plastica ⁽⁵⁾. I potenziali meccanismi d'azione del paracetamolo includono l'inibizione degli isoenzimi della ciclossigenasi, l'interazione con la via degli oppioidi endogeni, l'attivazione della via serotoninergica bulbo-spinale, il coinvolgimento della via dell'ossido nitrico (NO). Il dosaggio endovenoso di parace-

tamolo negli adulti è di 1 g ogni 8 ore, fino ad una dose massima giornaliera di 4 g ⁽⁶⁾.

Tenuto conto di queste caratteristiche, abbiamo voluto testare una nuova associazione, in un unico flacone per infusione endovenosa, di ibuprofene 300 mg più paracetamolo 1.000 mg.

Il picco di concentrazione plasmatica (Cmax) di ciascun farmaco della formulazione iniettabile FDC (*fixed dose combination*) viene raggiunto alla fine dell'infusione (15 minuti).

Le due molecole raggiungono il picco dei livelli plasmatici nello stesso arco di tempo e hanno emivite plasmatiche simili (paracetamolo $2,39 \pm 0,27$ ore, ibuprofene $1,88 \pm 0,28$ ore). La concomitante infusione endovenosa (in unico flacone da 100 ml) di ibuprofene e paracetamolo in FDC non altera il profilo farmacocinetico dei singoli principi attivi; deve essere infuso in 15 minuti, con una dose giornaliera totale massima di quattro dosi (paracetamolo 4 g, ibuprofene 1.200 mg in totale). L'azione sinergica di paracetamolo e ibuprofene consente di utilizzare una dose relativamente bassa di ibuprofene, portando ad una riduzione dei rischi di eventi avversi correlati ai FANS somministrati a dosi più elevate, tra i quali il sanguinamento gastrointestinale e il danno renale.

Attraverso una migliore analgesia, questa combinazione riduce anche il fabbisogno di oppioidi, riducendo sia il tempo necessario per il primo ricorso ad oppioidi, sia l'uso totale di oppioidi. Ciò fornisce ulteriori benefici ai pazienti a rischio, come i pazienti più anziani e i pazienti che hanno sviluppato tolleranza agli oppioidi ⁽⁷⁾.

Sulla base di evidenze favorevoli sempre più numerose, alcune Società scientifiche nazionali hanno aggiornato le loro linee guida, classificando positivamente la formulazione iniettabile della combinazione paracetamolo/ibuprofene a dosi fisse tra le opzioni disponibili "raccomandate/da prendere in considerazione" per una "moderna" analgesia multimodale *opioid-free*.

In particolare, l'*Association of Scientific Medical Societies* in Germania ha recentemente inserito la combinazione paracetamolo/ibuprofene a dosi fisse (FDC) in ben tre linee guida (tutte disponibili nel sito dell'Associazione, in lingua tedesca) ⁽⁸⁾, rispettivamente quelle per:

- Trattamento del dolore acuto perioperatorio e post-traumatico
- Parto cesareo
- Analgesia, sedazione e gestione del delirio in terapia intensiva

Gli Autori concludono che una combinazione a basso dosaggio di ibuprofene e paracetamolo ha un'ottima efficacia con un ridotto tasso di effetti collaterali e può essere considerata un'alternativa alla sola somministrazione di ibuprofene (in dosi più elevate). Questa raccomandazione ha raggiunto una forza del 100% del consenso tra i partecipanti ⁽⁹⁾.

Come sottolineato in uno studio su una popolazione molto ampia, pur se eterogenea, di circa 1 milione e 200.000 pazienti ⁽¹⁰⁾, il rischio conosciuto dei principali *endpoint di safety* non appare essere modificato dall'uso concomitante di ibuprofene e paracetamolo rispetto a paracetamolo e ibuprofene da soli.

Nostra esperienza

Questo nostro studio osservazionale prospettico è stato condotto nelle sale operatorie dell'Istituto Chirurgico Ortopedico Traumatologico ICOT di Latina, in collaborazione tra il Servizio di Anestesia ICOT, diretto dalla Dott.ssa Annamaria Palliccia e la UOC di Anestesia Universitaria del Polo Pontino di Sapienza-ICOT, diretta dal Prof. Consalvo Mattia, in 39 pazienti sottoposti a meniscectomia per via artroscopica in regime di *Day Surgery*. In Italia si calcola che ci siano circa 150.000 lesioni annue del menisco ed il numero delle meniscectomie parziali artroscopiche è parallelamente aumentato del 50%. Nei soli Stati Uniti ne vengono effettuate 700.000 all'anno, con costi diretti stimati nell'ordine dei 4 miliardi di dollari. Le tecniche anestesiologiche abitualmente da noi utilizzate per la meniscectomia in *Day Surgery* sono due:

- **Anestesia subaracnoidea con prilocaina iperbarica 2% (50-80mg)**
 - Vantaggi: rapidità di esecuzione, blocco selettivo per baricità, unica puntura, risoluzione del blocco entro 2 ore.
 - Svantaggi: blocco vescicale (ritardo alimentazione), maggior impatto emodinamico (ma in *Day Surgery* solitamente pazienti giovani e sani).
- **Blocco nervoso triplice/quadruplice (n. Femorale + n. Sciatico + n. Otturatorio ± n. Femorocutaneo laterale) con mepivacaina 1,5%. I volumi medi iniettati per nervo sono, rispettivamente, 15, 18, 5, 5 ml**
 - Vantaggi: blocco di un solo arto, risparmio della vescica (alimentazione immediata).
 - Svantaggi: tempo di esecuzione, 3-4 diverse punture, volumi anestetici elevati, tempo di risoluzione del blocco 3-5 ore.

La scelta viene lasciata alla decisione dell'anestesista, in base all'età del paziente e alle condizioni cliniche generali.

Per questa raccolta dati abbiamo selezionato solo pazienti nei quali, in considerazione della giovane età e della breve durata dell'intervento chirurgico, è stata utilizzata l'anestesia subaracnoidea.

L'obiettivo del nostro studio è stato quello di valutare l'efficacia analgesica dell'associazione ibuprofene-paracetamolo per via endovenosa nella gestione del dolore post-operatorio dopo meniscectomia artroscopica. In particolare, abbiamo valutato e confrontato due diversi protocolli di trattamento analgesico: l'associazione a dose fissa endovenosa di ibuprofene 300 mg - paracetamolo 1.000 mg (gruppo B) e la terapia antalgica per via endovenosa costituita da ibuprofene 600 mg e paracetamolo 1.000 mg, separati e ad orario fisso (gruppo A).

In entrambi i gruppi l'infusione endovenosa di analgesico è stata effettuata al tempo I alla fine dell'intervento e al tempo II dopo 5 ore, 1 ora prima della dimissione a domicilio, e i pazienti erano invitati a proseguire a casa la terapia con l'associazione ibuprofene-paracetamolo per os, una compressa contenente 500 mg di paracetamolo e 150 mg di ibuprofene la sera stessa alle 22 e dal giorno dopo, per

tre giorni, 3 volte al giorno (ore 8-16-22). In tutti i pazienti abbiamo valutato il dolore con la scala in NRS 0-10 a 1, 2 e 4 ore dal termine dell'intervento e subito prima della dimissione, che è avvenuta mediamente dopo 6-8 ore. Inoltre, abbiamo chiesto ai pazienti di registrare il valore di NRS al mattino e alla sera nei 3 giorni successivi all'intervento, per riferirlo poi alla visita di controllo dal chirurgo ortopedico. In occasione della stessa visita di controllo abbiamo chiesto al paziente di riferire il proprio grado di soddisfazione per il trattamento antalgico, utilizzando la scala 0-10 "totalmente insoddisfatto-completamente soddisfatto"

Abbiamo inoltre valutato l'insorgenza di eventuali effetti collaterali e l'incidenza di rientri non programmati in ospedale per sanguinamenti o altre motivazioni chirurgiche.

GRUPPO A – N° pazienti = 19 (14M, 5F) – età media 28,2 ± 3,4 anni

1.000 mg paracetamolo endovena

2 volte al giorno: al termine dell'intervento, 1 ora prima della dimissione

+

600 mg ibuprofene endovena

2 volte al giorno: al termine dell'intervento, 1 ora prima della dimissione

GRUPPO B – N° pazienti = 20 (15M, 5F) – età media 29,6 ± 3,1 anni

1.000 mg paracetamolo endovena

in associazione con

300 mg ibuprofene endovena

2 volte al giorno: al termine dell'intervento, 1 ora prima della dimissione

Gruppo A	NRS 1 h medio	NRS 2 h medio	NRS 4 h medio	NRS Dimissione medio	NRS Domicilio I giornata	NRS Domicilio II giornata	NRS Domicilio III giornata
	3	5	5	4	5 mattino	4 mattino	4 mattino
					4 sera	3 sera	2 sera
Gruppo B	NRS 1 h medio	NRS 2 h medio	NRS 4 h medio	NRS Dimissione medio	NRS Domicilio I giornata	NRS Domicilio II giornata	NRS Domicilio III giornata
	3	4	5	4	5 mattino	4 mattino	4 mattino
					4 sera	3 sera	2 sera

Risultati

Per quanto riguarda gli effetti collaterali, un paziente nel gruppo A ha riferito gastralgia in seconda giornata, risoltasi spontaneamente poi in terza giornata. Una paziente del gruppo B ha riferito nausea nella mattinata della terza giornata, motivo per il quale non ha poi assunto le compresse di ibuprofene-paracetamolo previste per quel giorno.

Nessun paziente è dovuto rientrare in ospedale per complicanze chirurgiche.

Il livello di soddisfazione dei pazienti per il trattamento antalgico è stato sovrapponibile in entrambi i gruppi, oscillando tra 5 “mediamente soddisfatto” e 8 “abbastanza soddisfatto”.

I risultati complessivi, sia per quanto riguarda il livello di dolore valutato con la scala NRS che le complicanze, sono dunque sovrapponibili per entrambi i gruppi, nonostante la riduzione della quantità di ibuprofene nel gruppo B, che nelle prime 8 ore post-operatorie si dimezza, passando da 1.200 mg a 600 mg. Questo mantenimento dell'effetto antalgico si potrà dimostrare particolarmente utile in pazienti fragili, soprattutto se con screezio renale o rischio di sanguinamento gastroenterico, come possono essere gli anziani sottoposti a chirurgia per frattura di femore ⁽²⁾.

Nella nostra esperienza il vantaggio dell'associazione ibuprofene-paracetamolo in un unico flacone si è dunque dimostrato soprattutto in questi punti:

- Sinergismo d'azione
- Efficacia analgesica superiore e più rapida
- Profilo di sicurezza favorevole
- Ridotto dosaggio complessivo di ibuprofene (600 vs 1.200 mg/die)
- Praticità di utilizzo per il personale sanitario, con minor rischio di errori e/o di contaminazioni e riduzione del carico di lavoro, in quanto il flacone è già pronto per l'uso
- Soddisfazione del paziente, per il buon livello ottenuto di controllo del dolore
- Facilità di transizione ospedale-territorio, poiché il paziente, che viene dimesso in giornata, può continuare ad assumere la stessa associazione di farmaci per os al proprio domicilio sin dalla sera stessa e nei 3 giorni successivi.

Quest'ultimo punto è importante anche sotto l'aspetto psicologico, poiché il paziente che ha già provato l'analgesia ottenuta dall'associazione ibuprofene-paracetamolo la può continuare in sicurezza in autogestione domiciliare, con un'efficacia nel controllo del dolore superiore del 30%, un aumento della durata dell'effetto analgesico e una maggior velocità di azione rispetto alle due molecole assunte separatamente. Nel contempo l'associazione con il paracetamolo riduce la quantità di ibuprofene (500 mg + 150 mg), permettendo anche l'assunzione delle compresse a intervalli di 8 ore, con una copertura ottimale dal punto di vista analgesico per tutte le 24h ⁽¹¹⁾.

Concludendo, questa nostra esperienza, pur ancora con numeri ridotti, ci ha spinto ad utilizzare cor-

rentemente l'associazione ibuprofene-paracetamolo in un unico flacone per il trattamento del dolore post-operatorio nei pazienti sottoposti a meniscectomia in regime di *Day Surgery* e, contemporaneamente, ad inserirlo nei protocolli di trattamento post-operatorio, in associazione con oppioidi, anche in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore.

Bibliografia

1. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be under-managed. *Anesth Analg*. 2003;97(2):534-40.
2. Leth MF, Bukhari S, Laursen CCW, et al. Risk of serious adverse events associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs in orthopaedic surgery. A protocol for a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2022;66(10):1257-65.
3. Oliver B, Devitt C, Park G, et al. Drugs in development to manage acute pain. *Drugs*. 2025;85(1):11-9.
4. Moore N. Ibuprofen: a journey from prescription to over-the-counter use. *J R Soc Med*. 2007;100 Suppl 48:2-6.
5. Kelley BP, Bennett KG, Chung KC, Kozlow JH. Ibuprofen may not increase bleeding risk in plastic surgery: a systematic review and meta-analysis. *Plast Reconstr Surg*. 2016;137(4):1309-16.
6. Jóźwiak-Bebenista M, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol Pharm*. 2014;71(1):11-23.
7. Daniels SE, Playne R, Stanescu I, et al. Efficacy and safety of an intravenous acetaminophen/ibuprofen fixed-dose combination after bunionectomy: a randomized, double-blind, factorial, placebo-controlled trial. *Clin Ther*. 2019;41(10):1982-1995.e8.
8. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. Disponibile presso: <https://www.awmf.org/>.
9. Pogatzki-Zahn E. S3-Leitlinie „Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen“. *Chirurgie (Heidelb)*. 2024;95(5):414. doi: 10.1007/s00104-024-02069-y.
10. de Vries F, Setakis E, van Staa TP. Concomitant use of ibuprofen and paracetamol and the risk of major clinical safety outcomes. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70(3):429-38.
11. Fanelli A, Fornasari D, Lora Aprile P, Viganò R. La gestione farmacologica del dolore nei disturbi non differibili con la combinazione a dose fissa paracetamolo/ibuprofene. *Fighting pain*. 2015;2(4):17-26.