

34  
CONGRESSO  
NAZIONALE

ASSOCIAZIONE ITALIANA  
PER LO STUDIO DEL DOLORE



LE NUOVE FRONTIERE DELLA  
MEDICINA DEL DOLORE

RICCIONE, 29-31 MAGGIO 2011  
PALARICCIONE

# *Abstract Book*







**AISD Associazione Italiana per lo Studio del Dolore**

**34** CONGRESSO  
NAZIONALE

**LE NUOVE FRONTIERE DELLA  
MEDICINA DEL DOLORE**

**RICCIONE, 29-31 MAGGIO 2011**

**NEW FRONTIERS IN PAIN MEDICINE**

**May 29-31, 2011**

**Comitato scientifico / Scientific Committee**

Alessandro F. Sabato (Chairman)

Stefano Coaccioli (Co-Chairman)

Caterina Aurilio

Pierangelo Geppetti

Maria Adele Giamberardino

Marco Matucci Cerinic

Giustino Varrassi

**Comitato Organizzatore Locale / Local Organizing  
Committee**

Associazione Sanmarinese per lo studio del dolore

Vitalba Vitale

Nicolino Monachese

Danilele Battelli

Elisabetta Ercolani

Giulio Mignani

---

Finito di stampare nel mese di maggio 2011  
da Tipograf Srl, Roma

Il contenuto degli abstract rispecchia  
esclusivamente l'esperienza degli autori

© 2011- Associazione Italiana per lo Studio del dolore  
[www.aisd.it](http://www.aisd.it)

Tutti i diritti riservati.

A causa dei rapidi progressi della scienza medica  
si raccomanda sempre una verifica indipendente  
delle diagnosi e dei dosaggi farmacologici riportati.

---

# 34<sup>o</sup> CONGRESSO NAZIONALE

LE NUOVE FRONTIERE DELLA  
MEDICINA DEL DOLORE  
RICCIONE, 29-31 MAGGIO 2011



<i>Abstract</i>	5
<i>Concorso "AISD per i giovani"</i>	71
<i>Indice</i>	121



# Sommarrio



AISD Associazione Italiana per lo Studio del Dolore

**34**<sup>o</sup>  
CONGRESSO  
NAZIONALE

**LE NUOVE FRONTIERE DELLA  
MEDICINA DEL DOLORE**  
RICCIONE, 29-31 MAGGIO 2011



*Abstract Book*

### VEICOLAZIONE TRANSDERMICA DEI FARMACI

ALBERICO F.P., VISIOLI D.

*U.O.P. Dip. Terapia Antalgica*

*ASL NA 1 P.S.I. E.D'Aosta*

Il dolore muscoloscheletrico costituisce oltre il 50% delle patologie dolorose non oncologiche ed è di riscontro sempre più frequente anche in soggetti giovani, nei quali non è la patologia artrosica a costituire la condizione patogenetica scatenante.

Inoltre il dolore muscoloscheletrico induce atteggiamenti posturali viziosi ai quali fa seguito una fase di compenso adattativi, che si accompagna nel tempo ad un atteggiamento contrattivo cronico di alcuni gruppi muscolari che può evolvere successivamente in uno stato di contrattura generalizzata, caratterizzato nello spessore dei singoli muscoli da Trigger Points Miofasciali.

Nella nostra U.O., tra le varie tipologie di trattamento adottate per il dolore muscolo scheletrico, sia esso miofasciale, articolare e periarticolare, post traumatico o radicolare, abbiamo adottato da circa 7 anni la veicolazione transdermica dei farmaci.

Uno dei vantaggi di questo tipo di terapia, oltre a non essere invasiva, è quello di consentire l'impiego di farmaci (miorellassanti, come il Dantrolene, gabapentinoidi, come Gabapentina e Pregabalin, fans, come il Celecoxib) normalmente assumibili soltanto per via orale, sfruttandone al massimo tutta le potenzialità nell'azione locale, relativamente all'area da trattare. La risposta terapeutica è stata valutata impiegando la scala analogica ed i test di valutazione funzionale, con risultati assolutamente soddisfacenti.

### THE PREFERENTIAL PATHWAYS IN CANCER PATIENTS ECOG 3-4, A GOOD EXAMPLE OF A NON-PROFIT COLLABORATION: COOPERATION BETWEEN ANDAF AND HUMANITAS CENTRO CATANESE DI ONCOLOGIA

<sup>1,2</sup>ALI M., <sup>3</sup>FERRARA M., <sup>4</sup>COSTA C.

<sup>1</sup>Scientific responsible ANDAF, <sup>2</sup>Medical Oncologist, Humanitas CCO; <sup>3</sup>Surgical Oncology, Humanitas Centro CCO;

<sup>4</sup>Responsible Pain Unit, Humanitas CCO, Catania

Despite progress in diagnosis and more effective treatments, cancer remains one of the most feared diseases, because of its association not only with death, but also with the decrease in quality of life. Not less than 62% of patients in terminal stage comes from oncology centers. Ideally, we would have a positive collaboration between the oncology centers and centers of care for terminal cancer at home.

Statutory objective of ANDAF NPO is to place the patient at the center of its activities with the aim of reducing the impact of symptoms on quality of life, especially pain resulting from cancer disease.

The collaboration began in March 2003 between the team and ANDAF Humanitas has set out to assist patients receiving chemotherapy followed in detail the whole phase of assistance in terms of supportive care by Humanitas, and then phase out active treatment at home by ANDAF ONLUS. Patients were referred by physicians referring to Humanitas and ANDAF with a particular value, because the membership was ANDAF guarantee ethically exemplary behavior and holistic character. The medical home care provided registration data, vital signs, NRS VAS with algology parameters for chronic persistent pain and with Zeppetella inventory for breakthrough pain, with the EDMONTON assessment score, as well as drug therapy in its entirety. This approach has been very helpful for patients and their families leader as evidenced by special ad hoc questionnaires concerning improvements in the quality of life of both.

### PAIN THE MAIN BARRIER OF RETURNING TO WORK AFTER A MULTIDISCIPLINARY REHABILITATION PROGRAMME. A QUANTITATIVE STUDY

<sup>1,2</sup>ALRICSSON M., <sup>3</sup>SJÖSTRÖM R., <sup>4</sup>ASPLUND R.

<sup>1</sup>Department of Health Sciences, Mid Sweden University, Östersund, Sweden; <sup>2</sup>School of Health Sciences, Linnaeus University, Kalmar, Sweden, <sup>3</sup>Strömsund Health Centre, Jämtland County Council, Strömsund, Sweden; <sup>4</sup>The Research and Development Unit, Jämtland County Council, Östersund, Sweden

#### OBJECTIVE

The aim of this qualitative study was to explore experiences of sick-listed persons of not returning to work during a six-year period after participation in an extensive multidisciplinary rehabilitation programme.

#### PARTICIPANTS

The study comprised ten participants with musculoskeletal disorders, mainly neck and back pain.

#### METHODS

Semi-structured interviews were conducted and analysed by manifest content analysis.

#### RESULTS

This led to identification of three primary categories and six sub-categories, which described the participants' experiences of barriers to and possibilities of returning to work, and indicated what strategies they used to cope with everyday life. The participants described that the main barriers to returning to work were pain and somatic symptoms, fatigue, and not fulfilling the work requirements. Participants considered physical activity a key factor in coping with pain. Most participants thought that they had residual work ability, and could utilise this if they could get a modified job adapted to their own capacity.

#### CONCLUSIONS

Our study highlights the importance of utilising residual working ability at workplaces. Finding flexible work possibilities requires an understanding and supportive attitude on the part of both the employer and the social insurance office.

### THE FOUNDATION OF FIBROMYALGIA AND CHRONIC FATIGUE SYNDROME AFFECTED PATIENTS OF BARCELONA

ALTARRIBA ALBERCH E.

*President of the Foundation of Fibromyalgia and Chronic Fatigue Syndrome Affected Patients, Barcelona, Spain*

Talking about chronic pain, it should be taken into consideration that pain is the most important cause of the loss of quality of life which affects personal, family, laboral and social aspects of life of the sick. According to Pain in Europe Survey, chronic pain strikes one in five adults across Europe, with the average evolution period of 7 years. The data of the Spanish Association of Pain (SED) show that people with chronic pain in Spain (10 % of the population) suffer from chronic pain on average 9 years, with nearly half of this group suffering daily.

In the case of Fibromyalgia (FM), the situation is especially serious for several reasons. First of all, the pain as a symptom of a disease transforms in FM into a disease in its own right, with a significant loss of quality of life, exacerbated by the lack of information, awareness and recognition, which ignores, in many cases, the rights of





the sick as patients and as citizens.

A typical profile of FM patient is a woman of 35-45 years old, suffering because of chronic pain from psychological devastation, problems in relations with her partner and her family, and loss of work due to disease fluctuations, appealing to health services in search of medical solutions to her pain, and having a very negative perception regarding respect, interest, and comprehension of her disease. All the above mentioned factors place FM patients in the group at high risk of social exclusion.

To achieve recognition of Fibromyalgia, it has been fundamental to build up a patients' social network working through created FM associations with the aim to inform and support patients, vindicate their rights, and change minds.

With this purpose was established the Foundation of Fibromyalgia and Chronic Fatigue Syndrome Affected Patients, the main goal of which is to assist in the process of improving the quality of life of people affected by FM and / or SFC and to carry out actions and activities directed towards information dissemination, awareness increasing, training, and research promotion.

The program Foundation FF and Science consists of trainings for professionals, such as an annual conference "Dr. Broggi Moses", and trainings for trainers; it also includes actions and projects to encourage and support research, such as DNA bank for genetic investigation, and research awards. The program Foundation FF and Society is directed towards increasing of social awareness and vindication, with such activities as an annual Manifesto, developing relationships and supporting patients' associations, with the creation of a network with over 130 patients' associations, supporting activities carried out by associations, organizing an annual conference "Codo con Codo".

According to the survey made by the Foundation FF in 2008 among 130 associations -collaborators, the majority of FM patients believe that the most effective actions to achieve normalization of this disease and improving of life quality would be a correct and early diagnosis; good palliative treatment of pain and other symptoms; rigorous and agreed protocols on disease treatment; respect to patients on the part of professionals and institutional officials; labor inclusion; recognition of social rights and greater social awareness of the society; good coordination between associations; correspondence while planning health and social policies as well as encouraging research of new treatments and possible cure for Fibromyalgia. It means that an adequate approach and recognition of the disease in its entirety can improve quality of life of chronic pain patients and their families. Still, this could only become possible when all stakeholders - health professionals, government, society, associations and patients themselves - start working together to develop specific action programs to reduce impact of the disease that is considered to be PAIN paradigm.

#### **RELATIONSHIP BETWEEN STRESSFUL EVENT AFTER NATURAL DISASTER, RESILIENCE AND PAIN PERCEPTION IN WOMEN WITH CHRONIC PAIN CONDITION**

ANGELETTI C., PAPOLA R., GUETTI C., DE SANTIS S., MARIANI R., BIANCHETTI S., MARINANGELI F., CICOZZI A., PIROLI A., PALADINI A., \*ROSSI A., VARRASSI G.

*Department of Anaesthesiology and Pain Medicine, University of L'Aquila*

*\*Institute of Experimental Medicine Section of Psychiatry University of L'Aquila*

#### **BACKGROUND**

Chronic pain has been associated with a variety of negative outcomes, including depression (1), and a variety of health problems. When pain progresses from an acute to a chronic condition, it loses

its helpfulness as an indicator of injury and instead becomes a noxious influence unto itself. It was estimated that between 10% and 20% of the general population suffers from chronic or recurrent chronic pain (2). The experience of pain has been described as multimodal; that is, there are sensory, affective, and cognitive experiences of pain that can affect distinct domains of health and wellbeing. A number of studies have provided evidence that chronic pain adversely affects health and wellbeing through cognitive and affective processes such as catastrophizing (3) as well as more general passive or avoidant coping strategies (4).

Resilience is a two-dimensional construct concerning the exposure of individuals to the adversity and the positive adjustment outcomes of that adversity (5). This two-dimensional construct implies two judgments: one about a "positive adaptation" and the other about the significance of risk (or adversity) (6). Differences also exist in the ways that resilience is manifested in the face of various challenges that an individual may face.

#### **AIM**

The purpose of this study was to examine relationship from self-reports of pain, traumatic event histories in natural disaster, resilience, the role of positive affect in blunting the impact of exacerbation of pain and interpersonal stress on negative affective states, pain acceptance, in women with chronic pain conditions OA and/or CLBP.

#### **METHODS**

All participants will be traced by their presence in our database. The population will include women with chronic low back pain and osteoarthritis who attended at Pain Therapy service in San Salvatore Hospital, L'Aquila, Italy. They will be contacted by telephone and will be invited to a consultation in our clinic where, after informed consent, will be given to them a set of questionnaires that contained items to assess demographic data and health status, including an average intensity of pain and fatigue (NRS-numerical rating scale), as well as personality traits (SCL90), resilience assessment (RSA-resilience scale for adults).

The intensity of the pain will be compared to values recorded before the earthquake and noted in our records. Personality traits will be correlated with the actual perception of pain, with the consumption of analgesics and antidepressants when used.

Furthermore, the values will be correlated to the resilience of the pain and the development of symptoms of comorbidities (SCL90).

#### **CONCLUSION**

The hypothesis of this article is on factors that increase the likelihood of resilience. There is no lack of attention to those sources of failure of adaptation in the current literature on chronic pain but relationship between stressor events resilience and chronic pain perception remains unclarified. Further, everyday stressors have been shown to lower pain tolerance and increase pain unpleasantness among those with chronic pain conditions like Fibromyalgia (FMS) and Osteoarthritis (OA) (7). Little empirical attention has been given, however, to the role of resilience resources that may aid in the recovery from pain or stress for populations with chronic pain. Positive emotions, in particular, may play an important role in fostering recovery following episodes of high pain (8).

#### **References**

1. Brown GK, Nicassio PM, Wallston KA: Pain coping strategies and depression in rheumatoid arthritis. *J Consult Clin Psychol* 1989, 57:652-657.
2. Gatchel RJ, Peng YB, Peters ML, et al.: The biopsychosocial approach to chronic pain: scientific advances and future directions. *Psychol Bull* 2007, 133:581-624.
3. Sullivan MJL, Bishop SR, Pivik J: The Pain Catastrophizing

Scale: development and validation. *Psychol Assess* 1995, 7:524-532.

### TUNNEL CARPALE NEL PAZIENTE DIABETICO. MIGLIORAMENTO CLINICO ED ELETTROFISIOLOGICO DOPO TRATTAMENTO CON PALMITOILETANOLAMIDE

ASSINI A., LARICCHIA D., PIZZO R., BELLETTI M.,  
PANDOLFINI L., FRENDI C., PARODI C.I., RATTO S.  
*SSC di Neurofisiopatologia, E.O. Ospedali Galliera, Genova*

#### INTRODUZIONE

La Sindrome del Tunnel Carpale (STC) è la più frequente neuropatia focale: secondo l'American Academy of Neurology circa 1 persona su 10 è a rischio di svilupparla durante la vita. Il meccanismo eziopatogenetico più comunemente accettato per la STC idiopatica è l'aumento di pressione nel tunnel carpale. Questo aumento può essere provocato o peggiorato da movimenti ripetitivi e forzati delle mani. La palmitoiletanolamide (PEA) è una sostanza endogena che appartiene alla classe delle fatty acid amides. Molti studi hanno dimostrato che la somministrazione di PEA è in grado di esplicare effetti antiinfiammatori ed analgesici in molti modelli sperimentali. Gli studi clinici hanno evidenziato l'efficacia terapeutica della molecola anche in situazioni associate a dolore neuropatico. L'effetto della PEA nelle neuropatie periferiche sembra essere associato ad un recupero dei parametri elettrofisiologici. L'obiettivo del presente studio è stato, pertanto, di confermare i benefici clinici ed elettrofisiologici della PEA in pazienti diabetici affetti da STC.

#### MATERIALI E METODI

Quaranta pazienti diabetici di età compresa tra 51 e 79 anni affetti da STC di grado lieve (17) e moderato (23) e in compenso glicometabolico sono stati assegnati casualmente a due gruppi di uguale numerosità, uno trattato con PEA e l'altro non trattato (Controllo). I pazienti del gruppo PEA hanno ricevuto 1200 mg di PEA micronizzata in due somministrazioni/die per due mesi. L'esito del trattamento è stato effettuato utilizzando la VAS ed il questionario Boston Carpal Tunnel per la valutazione clinica; inoltre, sono state determinate la latenza distale motoria, la velocità di conduzione sensitiva e l'ampiezza del potenziale sensitivo del nervo mediano come parametri elettrofisiologici. Tutte le valutazioni sono state effettuate al basale (T0 - fase di reclutamento) e dopo 1 (T1) e 2 (T2) mesi di trattamento. I dati ottenuti sono stati sottoposti all'analisi della Varianza (ANOVA) per misure ripetute.

#### RISULTATI

Le valutazioni cliniche ed elettrofisiologiche effettuate al T0 sono risultate non statisticamente differenti nei due gruppi analizzati. Nei tempi successivi, sia i parametri clinici che elettrofisiologici sono risultati differenti nei due gruppi. In particolare, l'intensità del dolore, valutata con la VAS, e la severità della sintomatologia e dello stato funzionale, valutati mediante il "Boston Carpal Tunnel" Questionario sono risultate significativamente ridotte nel gruppo trattato con PEA ( $p < 0,0001$ ) vs il gruppo controllo. L'effetto della PEA è evidente a T1, ed aumenta progressivamente nel tempo. Il miglioramento clinico con PEA è associato ad un miglioramento di tutti i parametri elettrofisiologici. In generale, l'andamento delle medie dei valori attribuiti appare differente nel gruppo trattato rispetto al gruppo controllo e si modifica differentemente nel tempo. L'ANOVA ha evidenziato che la risposta è influenzata dal livello di severità della patologia mentre l'età e il sesso del paziente influenzano solo alcuni dei parametri considerati.

#### CONCLUSIONI

I risultati ottenuti dimostrano che il trattamento di pazienti diabetici con 1200 mg/die di PEA micronizzata è associato ad un eccellente miglioramento clinico ed elettrofisiologico dei pazienti diabetici con STC di grado lieve-moderato. Queste evidenze confermano che la PEA può rappresentare una nuova e valida alternativa ad altre strategie terapeutiche di questa sindrome da intrappolamento.

### IL DOLORE COME EQUIVALENTE COMUNICATIVO NELLE FAMIGLIE CON PAZIENTE CON DOLORE CRONICO AURILIO R.

*Psicologa clinica, psicoterapeuta, Seconda Università degli Studi di Napoli, Facoltà di Medicina e Chirurgia*

L'approccio psicologico al dolore cronico propone principalmente correlazioni tra intensità del dolore e stati psichici quali ansia, angoscia, depressione capaci di influenzare non solo la tolleranza e la percezione della sofferenza algica ma anche la compliance al processo di cura.

Il presente lavoro propone una prospettiva che sposti l'attenzione dall'area intrapsichica all'area relazionale del paziente evidenziando la reciproca interazione tra evento doloroso e sistema di appartenenza.

Nei sistemi familiari caratterizzati da una difficoltà comunicativa nell'area emotiva ed affettiva, può accadere che la sindrome dolorosa diventi la modalità privilegiata che i membri della famiglia utilizzano per esprimere e soddisfare i propri bisogni.

Attraverso l'esame di casi clinici verranno evidenziati i metodi e le tecniche di studio e di intervento caratteristici dell'approccio sistemico-relazionale utilizzabili dagli operatori nel trattamento e nella cura del paziente e dei suoi familiari.

#### Bibliografia

1. Onnis L. *Famiglia e Malattia Psicomatica*, NIS Roma, 1988.
2. Watzlawick P., Helmick Beavin J., Jackson Don D. *Pragmatica della comunicazione umana*, Roma, Astrolabio, 1971.
3. Aurilio R., Nozzolillo S. *Gli aspetti psicologici nel vissuto del dolore cronico dell'anziano*, Atti del XXI Congresso AISD (Associazione Italiana per lo Studio del Dolore), Capri 6-9 Maggio 1999, Giuseppe De Nicola Editore.
4. Molinari E., Castelnuovo G. (a cura di) *Psicologia clinica del dolore*, Springer, 2010.
5. Ebert M., Kernes R. *Behavioral and psychopharmacological pain management*, Cambridge University, 2011.

### METODI NON FARMACOLOGICI PER IL TRATTAMENTO DEL DOLORE IN PEDIATRIA: OSSERVAZIONI PRELIMINARI IN UN'ESPERIENZA OSPEDALIERA

BAIETTO C., BASSANINI A., MIRAMONTI V., DE ISABELLA G.,  
\*SCALFARO C., \*PODESTÀ A.

*UOC di Psicologia, AO "Ospedale San Carlo Borromeo", Milano*  
*\*U.O di Pediatria, AO "Ospedale San Carlo Borromeo", Milano*

#### INTRODUZIONE

La medicina ha, in passato, per lungo tempo sottovalutato il dolore del neonato e del bambino a causa di false convinzioni e pregiudizi, come, ad esempio, che i bambini non avvertissero il dolore e che i neonati ne fossero addirittura esenti. Oggi la situazione è fortunatamente ampiamente cambiata, portando a protocolli di analgesia e anestesia appropriata per tutte procedure invasive e dolorose sui neonati, compresi quelli pretermine, e sui bambini. Nonostante ciò, ancora poca attenzione è stata attribuita



ta all'applicazione di trattamenti non farmacologici di tipo psicologico (He et al, 2005), che permettono di ridurre e alleviare il dolore, modificando quei fattori che tendono ad incrementarlo (cognitivi ed affettivi). I principali interventi presenti in letteratura, di tipo cognitivo-comportamentale, sono la distrazione attiva dell'attenzione, tecniche immaginative, di respirazione e di rilassamento. Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia di tali strategie nel ridurre il dolore (Palermo et al, 2009; Huertas-Ceballos et al., 2008; Duarte et al., 2006; Robins et al., 2005; Dahlquist et al, 2002). Scopo del lavoro è riportare le osservazioni cliniche riguardanti il recente utilizzo della tecnica della distrazione attiva con le bolle di sapone durante l'esecuzione di venipuntura e procedure dolorose nel reparto di Pediatria.

#### MATERIALI E METODI

Le osservazioni sono state effettuate nell'ultimo trimestre su un campione di circa 50 bambini di età compresa fra i 6 mesi e gli 8 anni.

#### RIASSUNTO DEI RISULTATI E CONCLUSIONI

In un'ampia percentuale dei bambini osservati è stata rilevata una riduzione della percezione del dolore da procedura; i fattori che sembrerebbero influenzare l'efficacia sono legati all'età e alle condizioni cliniche del bambino, alla presenza del genitore collaborante e alla sensibilità psicologica dell'operatore. Dalla nostra osservazione sono emerse l'esigenza di formazione e sensibilizzazione del personale infermieristico sugli aspetti psicologici dell'esperienza dolorosa e la necessità di un'applicazione sistematica dei trattamenti non farmacologici, che permettano studi sperimentali, in grado di confermare le osservazioni cliniche riportate.

#### PAIN – HOW TO LIVE WITH IT – PATIENT TESTIMONY

BALABAN-KASZTELANSKI O.

*INBAR – Israeli Arthritis Foundation*

I live with pains since I was 16 years old. Today I am 51, married and mother of 2 children, M.A. in Public administration and a project manager.

Pain is a fact of life for me. The big question is what I am, as a patient, can do in order to manage the pain and to control it. It is not a question of when only a question of how. As a patient suffering rheumatic pains, I learned to control and manage my pain. I know the hours and live accordingly. My meetings will be scheduled to be after 11:00 am. My best hours will be late evenings so my office work is being done from home at those hours.

I use hydrotherapeutic treatments on a permanent basis, I meet a pain doctor as well. I swim and walk and active in personal and public life in my city and country. Being so busy is another way to control the pain. But I know my limits and try not to pass my limits. It is rare that I will take a painkiller tablet. I am listen to my body and do not forget to rest when it is necessary.

You may live with pain if you learn it and learn how to manage and control it.

My secret is my smile.

#### ROTAZIONE ATIPICA OSSICODONE-OSSICODONE NEL DOLORE CRONICO ONCOLOGICO: UN CASE REPORT

BALDESI M., GUARGUAGLINI M., MARCONCINI G., VOLPI S. E \*CARNESECCHI P.

*U.O. Anestesia-Rianimazione e Terapia Antalgica, Ospedale "F. Lotti" Pontedera, Azienda USL5 Pisa*

*\*Direttore U.O. Anestesia-Rianimazione e Terapia Antalgica, Ospedale "F. Lotti" Pontedera Azienda USL5, Pisa*

#### INTRODUZIONE

La rotazione oppiacea da una molecola ad un'altra è un evento molto frequente nel controllo del dolore cronico oncologico. Poco frequente è la rotazione di una molecola oppiacea con la stessa molecola.

#### MATERIALI E METODI

Donna 71 anni, diabetica con carcinoma mammario bilaterale operato con metastasi diffuse. Indice di Karnofsky 60/100. seguita dal nostro ambulatorio per dolore generalizzato. Dolore controllato fino ad oggi con Ossicodone 100 mg SR 1 compressa per 2/die e pregabalin 150 mg 1 compressa x 2/die. Dopo l'ultimo ciclo di chemioterapia compare un dolore generalizzato incontrollato (NRS 8/10) che costringe la paziente ad aumentare le dosi dell'oppiaceo fino a 320 mg/die di ossicodone senza risultati. Si titola il fabbisogno giornaliero di oppiacei con Morfina 10 mg IR soluzione orale, 1 flacone ogni 4 ore (doppia dose nell'ultima somministrazione serale), rescue dose 1 soluzione orale morfina 10 mg IR ogni ora. Terapia adiuvante invariata.

#### RISULTATI

Da un consumo giornaliero medio di 140 mg morfina/die dopo 48 ore si stabilizza a 80 mg/die con NRS 0-2/10. dopo 96 ore si ruota da Morfina IR a Ossicodone 80 mg SR 1 compressa per 2/die (160 mg/die) e morfina 10 mg IR soluzione orale come rescue dose. Finora la paziente ha un buon controllo antalgico, non ha mai lamentato nausea, vomito, allucinazioni o stipsi severa.

#### CONCLUSIONI

in questo caso siamo riusciti a ridurre il fabbisogno giornaliero di oppiaceo con buon controllo del dolore mediante nuova titolazione con morfina e a sottolineare ancora una volta l'efficacia dell'ossicodone.

#### Bibliografia

- Gatti A. et al. effects of opioid rotation in chronic pain patients: OR-TIBARN study. *Clinical Drug Investigation* 2010;30 Suppl.2: 39-47
- Sacerdote P. et al. nuove acquisizioni sulla farmacologia molecolare degli oppiacei. *Giornale italiano di Terapia del Dolore e Cure Palliative*. N.0 maggio 2010

#### UTILIZZO DELLE CELLULE STAMINALI NEL TRATTAMENTO AVANZATO DELLE ULCERE DEGLI ARTI INFERIORI

BARBARISI A.

*Chirurgo, Seconda Università di Napoli*

Le ulcere (lesioni di continuo dei tessuti molli, di vecchia data e non tendenti a guarigione spontanea) degli arti inferiori riconoscono molteplice etiologia, spesso tra loro correlate e comorbilità di non poco momento. La loro particolare posizione nella patologia umana non è tuttavia correlata solo alla loro etiologia, ma alla valenza sociale che esse hanno sia perchè sono invalidanti (infezione e/o dolore), sia per la loro notevole diffusione, specie in una società sempre più invecchiata, da una parte, e, d'altra parte, sempre più interessata, nella giovane età, da noxe traumatiche.

Il loro trattamento iniziale è, ovviamente etiologico, ma tuttavia in una percentuale che varia tra il 10 e il 30% dei casi, essendovi instaurato in loco un deficit del Sistema Riparativo Tessutale, tali lesioni permangono tali anche dopo trattamenti etiologici sugli assi vascolari, e per cui permangono le lesioni ed i sintomi più incisivi di tale patologica fenomenologia: infezione o/e dolore. Particolari ed avanzate tecnologie vengono utilizzate per un recupero di esse, ma dopo anche tali trattamenti, praticati

per mesi, permane una percentuale di ulcere "difficili", in cui un meccanismo di "Mallattia nella Malattia" complica a livello dei Sistemi biotecnologici il loro recupero. In questo specifico ambito si propongono trattamenti con Cellule Staminali Adulte Autologhe.

#### UNEXPECTED SUBDURAL BACLOFEN INFUSION IN A PATIENT BRINGING AN INTERNAL PUMP FOR INTRATHECAL INFUSION

BARCA M.

*Pain Management Clinic, Ospedale dell'Angelo, Venice (Azienda ULSS12)*

#### OBJECTIVE

We report a case of intrathecal baclofen infusion pump implantation complicated by migration of the catheter tip. Intrathecal baclofen delivery for the treatment of spasticity has been characterized by a variety of complications and shortcomings. Subdural migration of intrathecal catheters it is a rare complication. Subdural migration, of the intrathecal catheter tip, in who has been having an infusion pump for years and is experiencing swinging dosage related effects it is not the first thing one takes into consideration. A case of subdural migration of intrathecal catheters is presented.

#### BACKGROUND

A 32-year-old man required an intrathecal baclofen infusion for severe spasticity at lower limbs after a T11-T12 spinal cord injury with paraplegia. He has been well for more than ten years after implantation of spinal infusion device. All of the sudden, after few days from a new pump implanted, he began to experience a recurrence of lower limbs tightness and spasticity. Because an inadequate relief has been attained, despite a 10-fold increase in baclofen, the catheter was imaged injecting a radio-opaque solution by the side port of the pump. Standard Rx investigations of the spine were unrevealing. The diagnostic workup ultimately led to imaging of the spine via CT scan. Over time, the tip became covered with tissue, preventing direct CSF communication and causing subdural drug sequestration. CT scan performed after injecting, showed an unexpected catheter migration into the subdural space.

#### METHODS

Subsequent X-ray and computed tomography evaluations of the catheter system revealed pooling of contrast medium outside of the intrathecal space, in the lumbar subdural region of the vertebral channel and therefore migration of the pump catheter tip.

#### RESULTS

The spinal catheter was subsequently revised, and the patient made a full recovery.

From few days after surgery, the patients spasticity improved and up to now (six months later), he has been experiencing no further complications, is requiring an average baclofen dosage of 150 mcg/day.

#### CONCLUSION

The possible migration of an intrathecal catheter into the subdural space should be included as differential diagnosis in a patient who experiences a lack of drug effect, despite increases in dosage, after years from pump implantation. We recommend the use of the

CT scan, after contrast injection, to detect the distal catheter tip and confirm a normal diffusion into the subarachnoid space.

#### SPINAL MODULATION AND NOCICEPTION

<sup>1</sup>BARZOI G., <sup>2</sup>FINCO G., <sup>3</sup>MARINANGELI F.

*<sup>1</sup>Director, Anesthesia, Intensive Care and Pain Service, Fatebenefratelli Hospital, Milan*

*<sup>2</sup>Director and Professor, Anesthesiology and Intensive Care, University Hospital, Cagliari*

*<sup>3</sup>Director and Professor, Anesthesiology and Intensive Care, University Hospital, L'Aquila*

Cancer pain and chronic non-malignant pain can be difficult to manage and may intrathecal combinations of opioids and adjuvant analgesics better relieve pain than either opioids or adjuvant analgesics alone. Recently, neuroscience research shows the role of a new hypothetical intrathecal approach in pain modulation. Glial cells, such as microglia and astrocytes in the CNS play an important role in the development and maintenance of chronic pain through release pro-inflammatory cytokines (e.g., interleukin [IL]-1,) and chemokines (e.g., monocyte chemoattractant protein-1 [MCP-1]/also called CCL2) in the spinal cord to enhance and prolong persistent pain states (1). Actually, the research show new receptors system and its selective intrathecal ligand: ionotropic glutamate receptor subunit, GluK1, and its legand MSVIII-19 (8,9-dideoxy-neodysiherbaine), is described, in a series of models of inflammatory, neuropathic, and visceral pain in mice (2). As well as the Prostatic acid phosphatase role and an adenosine-generating ectonucleotidase, that are involved to inhibit noxious thermal sensitivity and sensitization that is associated with chronic pain (3). Evidence for a role of NTS2 receptors are reported (4). In recent years a role for EphB receptor tyrosine kinases and their ephrinB ligands in activity-dependent synaptic plasticity in the CNS has been also identified (5). Exploration of the implication of chemokines and their receptors in pain is a rapidly expanding domain of research. Recent results demonstrate that chemokines are active as modulators of nociceptive information and participate in neuronal adaptation / plasticity of glial cells and attractivity of immune cells observed during the installation and development of chronic pain arising from an inflammatory and/or neuropathic mechanism (6). GABAergic and glycinergic receptors inhibition in the spinal dorsal horn contributes significantly to chronic pain of different origins. Pharmacological facilitation of GABAergic inhibition by spinal benzodiazepines (BDZs) has been shown (7). These findings provide further evidence that compounds selective receptors might constitute a novel class of analgesics suitable for the treatment of chronic pain.

#### References

1. Gao YJ, Ji RR. Targeting astrocyte signaling for chronic pain. *Neurotherapeutics*. 2010;7:482-93.
2. Qiu CS, Wyhe LL, Sasaki M, Sakai R, Swanson GT, Gereau RW 4th. Antinociceptive effects of MSVIII-19, a functional antagonist of the GluK1 kainate receptor. *Pain*. 2011 Feb 14.
3. Sowa NA, Street SE, Vihko P, Zylka MJ. Prostatic acid phosphatase reduces thermal sensitivity and chronic pain sensitization by depleting phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate. *J Neurosci*. 2010; 4:10282-93.
4. Slack S, Battaglia A, Cibert-Goton V, Gavazzi I. EphrinB2 induces tyrosine phosphorylation of NR2B via Src-family kinases during inflammatory hyperalgesia. *Neuroscience*. 2008; 22:175-83.
5. Mase H, Sakai A, Sakamoto A, Suzuki H. A subset of  $\delta$ -opioid receptor-expressing cells in the rostral ventromedial medulla contribute to thermal hyperalgesia in experimental neuropathic pain. *Neurosci Res*. 2011 Jan 14.
6. Mélik-Parsadaniantz S. CCL2 chemokine and transmission of



nociceptive information. *Biol Aujourdhui*. 2010;204:301-9.  
7. Di Lio A, Benke D, Besson M, Desmeules J, Daali Y, Wang ZJ, Edwankar R, Cook JM, Zeilhofer HU. HZ166, a novel GABAA receptor subtype-selective benzodiazepine site ligand, is antihyperalgesic in mouse models of inflammatory and neuropathic pain. *Neuropharmacology*. 2011;60:626-32.

### **ESPRESSIONE DEI MARCATORI AUTOFAGICI LC3 E BECLIN NEL MIDOLLO SPINALE DI TOPO SOTTOPOSTO A LEGATURA DEL NERVO SPINALE L5**

<sup>1</sup>BERLIOCCI L., <sup>2</sup>RUSO R., <sup>3</sup>LEVATO A., <sup>3</sup>MAIARÙ M., <sup>2</sup>BAGETTA G., <sup>1</sup>CORASANITI M.T.

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Farmacobiologiche, Università di Catanzaro "Magna Graecia" Catanzaro (Italy)

<sup>2</sup>Dipartimento Farmacobiologico e University Centre for Adaptive Disorders and Headache (UCHAD), Sezione di Neurofarmacologia della Plasticità Neurale Normale e Patologica, Università della Calabria, Arcavacata di Rende, Cosenza (Italy)

<sup>3</sup>Dipartimento Farmacobiologico, Università della Calabria, Arcavacata di Rende, Cosenza (Italy)

### **INTRODUZIONE**

Il coinvolgimento di processi neurodegenerativi nell'attivazione e nel mantenimento di uno stato di dolore è stato investigato in vari modelli animali. Morte neuronale è stata osservata nel corno dorsale del midollo spinale di topo e ratto sottoposti a diversi tipi di danno periferico ed è stato suggerito come questo possa rappresentare un importante meccanismo centrale coinvolto nei processi di sensitizzazione (Moore et al. 2002, Scholtz et al. 2005). Tuttavia dati sperimentali di altri gruppi (Polgar et al., 2005) sembrano discordare con tali osservazioni e il contributo della morte neuronale ai processi di sensitizzazione associati al dolore neuropatico rimane ancora controverso. Inoltre, gli studi condotti sinora si sono limitati all'analisi del solo processo apoptotico, tralasciando di considerare altri processi neurodegenerativi quali quello autofagico.

Scopo del presente lavoro è stato studiare la partecipazione di nuovi meccanismi di morte cellulare, in particolare quello autofagico, ai processi di sensitizzazione centrale in un modello animale di dolore neuropatico.

### **MATERIALI E METODI**

Il dolore neuropatico è stato indotto mediante legatura del nervo spinale L5 secondo il modello descritto da Kim & Chung (1992) in topi C57/BL6 (20-22g). La sensibilità meccanica e termica sono state misurate mediante test di von Frey e test di Haregreaves rispettivamente. L'espressione e modulazione dei principali markers autofagici LC-3 e beclin-1 è stata investigata mediante western blot nel midollo spinale di topi sottoposti a legatura del nervo spinale (SNL) o chirurgia SHAM.

### **RISULTATI**

Nessun cambiamento nell'espressione di beclin-1 e LC3 è stato osservato 3 giorni dopo la chirurgia. Tuttavia, un lieve incremento nell'espressione di beclin-1 è stato osservato nella porzione L4-L5 del midollo spinale ipsilaterale alla legatura 7 giorni dopo SNL. A questo stesso tempo sono risultati incrementati in maniera significativa i livelli di LC3-II, la forma di LC3 coniugata a fosfatidiletanolamina, indice di un'augmentata produzione di autofagosomi. Tale incremento è risultato limitato alla porzione di midollo spinale ipsilaterale alla legatura in topi SNL e non è stato osservato in topi controllo sottoposti a chirurgia SHAM. Inoltre, l'aumen-

to nei livelli di beclin-1 e LC3-II è risultato ben correlare con l'incremento nell'espressione della subunità  $\beta 2^{-1}$  dei canali del calcio voltaggio-dipendenti.

### **CONCLUSIONI**

Il presente studio suggerisce che altri meccanismi degenerativi, oltre quello apoptotico, possono essere attivati e partecipare allo sviluppo del dolore neuropatico.

*Protocolli sperimentali in accordo con le linee guida del Ministero della Salute (D.M. 116/1992). Progetto finanziato dal Ministero della Salute ex art 56/2005-PS 05.15.*

### **CORRELATI DELLA NEURALGIA POSTERPETICA: NOSTRA ESPERIENZA**

BOCCIA M.Y., MALARA G., DE MEO B., MASUCCI L., BELLINO R., GIANFELICE V., DI TIZIO M., LAZZARI M.  
Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

Fondazione PTV Policlinico Tor Vergata

Dipartimento di Emergenze, Accettazione, Medicina Critica, Medicina del Dolore e delle Scienze Anestesiologiche

### **PREMESSE**

Obiettivo del nostro studio è stato quello di analizzare la complicità più temibile causata dal virus della varicella: la neuralgia posterpetica (NPH). Abbiamo valutato nel dettaglio la fisiopatologia del dolore neuropatico e i possibili approcci terapeutici per il controllo del dolore nei pazienti con NPH. L'attenzione è stata focalizzata in particolare sull'individuazione dell'esistenza di correlazioni che possano caratterizzare la neuralgia posterpetica.

### **MATERIALI E METODI**

Presso l'HUBdi Medicina del Dolore del Policlinico "Tor Vergata", nel periodo compreso tra Febbraio 2009 e Ottobre 2010, sono stati arruolati 81 pazienti affetti da neuralgia posterpetica, 52 di sesso femminile e 29 di sesso maschile, di età compresa tra i 31 e i 90 anni. Lo stato della viremia, durante la fase di neuralgia posterpetica, è stato valutato attraverso la PCR: tutti i pazienti avevano una PCR negativa.

Durante ciascuna visita di controllo il paziente è stato invitato a valutare l'intensità della sintomatologia dolorosa attraverso l'utilizzo della "Numerical Rating Scale" (NRS).

Sono stati indagati fattori quali l'Alloдинia, il Prurito, l'intensità del rush, l'NRS, la localizzazione della manifestazione erpetica, la presenza o meno di dolore prodromico (< di 1 giorno o  $\geq$  di 2 giorni) e l'aver effettuato una terapia antivirale.

Si è chiesto ai pazienti se facevano uso di sostanze alcoliche e l'abitudine al tabagismo per verificare la possibile correlazione tra patologia e fattori ambientali.

### **RISULTATI E CONCLUSIONI**

La NPH ha una maggiore prevalenza nella fascia di età tra i 71 e gli 80 anni.

Si è riscontrato che l'insorgenza della patologia non è influenzata da fattori ambientali quali il consumo alcolico e il fumo di sigaretta.

Sono emerse cinque correlazioni dotate di significatività statistica:

- Il Prurito è risultato essere maggiormente presente nei pazienti che avevano riportato una localizzazione della patologia a livello dei dermatomeri cranici (58,3%) e in quelli che avevano definito la sintomatologia dolorosa come severa con un NRS 7-8 (52,6%).

La correlazione tra le variabili "localizzazione della patologia" e

“prurito”, ha mostrato avere una significatività statistica pari al 69%; quella tra le variabili “prurito” e “NRS”, pari al 7%.

- Abbiamo analizzato la correlazione tra la terapia antivirale in fase attiva e la manifestazione del dolore prodromico alla comparsa del rash: ha mostrato una significatività pari al 15%. In particolare avevano effettuato terapia antivirale quelli che avevano avvertito il dolore prodromico 2-3 giorni prima (20%).

- Altra correlazione emersa è quella tra l'intensità del rash e la terapia antivirale, con una significatività statistica del 24%. La maggior parte dei pazienti che avevano riferito una intensità severa del loro rash erano quelli che avevano effettuato maggiormente la terapia antivirale (43,6%).

- Infine l'ultima correlazione individuata è quella tra l'intensità del rash e l'intensità del dolore con una significatività del 5%. I pazienti che avevano avuto un dolore di intensità maggiore VAS 7-8 avevano avuto anche un rash più severo (57%).

Dal punto di vista terapeutico abbiamo riscontrato il miglior controllo del dolore utilizzando come trattamento l'associazione di Pregabalin e Ossicodone Cloridrato a dosaggi variabili.

#### **L'APPLICAZIONE TOPICA DI LIDOCAINA RIDUCE IL DOLORE DURANTE LA PROCEDURA DI DEBRIDEMENT DELLE ULCERE DIGITALI (UD) IN CORSO DI SCLEROSI SISTEMICA (SSC)**

BRASCHI F., DEL ROSSO A., AMANZI L., \*RASERO L., FIORI G., GUIDUCCI S., BARTOLI F., ROVERETO R., MATUCCI CERINIC M.

*Divisione di Reumatologia, Dipartimento di BioMedicina, Università di Firenze*

*\*Dipartimento di Sanità Pubblica, Università di Firenze*

#### **BACKGROUND**

In corso di SSC, le UD sono dolorose, di difficile guarigione e necessitano sia di terapia sistemica che di terapia locale, nella quale la procedura di debridement (rimozione dei tessuti devitalizzati, mediante metodo autolitico e/o bisturi e ferri chirurgici), sebbene efficace, è invasiva e causa dolore locale.

#### **SCOPO**

Valutare l'efficacia analgesica dell'applicazione topica di lidocaina sulle UD di pazienti con SSC alla concentrazione del 2% e 4% quando viene eseguita la procedura di debridement.

#### **PAZIENTI E METODI**

76 pazienti SSC (69 donne e 7 uomini, per un totale di 108 UD), sono stati arruolati ed assegnati a 2 gruppi: 42 pazienti (per un totale di 54 UD) sono stati trattati con lidocaina al 2% (Gruppo A) e 34 pazienti (per un totale di 54 UD) con lidocaina al 4% (Gruppo B) prima del debridement.

Tutti i pazienti hanno risposto ad un questionario che valutava il dolore prima, durante e dopo la procedura di debridement (mediante Number Rating Scale -NRS- 0-10), il fastidio locale ed il bisogno di assumere terapia analgesica sistemica al termine della procedura (si/no).

#### **RISULTATI**

Non sono stati osservati effetti sistemici dovuti all'applicazione topica di lidocaina. Un fastidio locale è stato osservato in 14/54 UD (25,92%) in entrambi i gruppi, ma nessun paziente ha richiesto la rimozione della lidocaina.

In entrambi i gruppi, il dolore durante la procedura di debridement non è aumentato rispetto al dolore osservato all'accesso (gruppo A:  $4.88 \pm 2.70$  versus  $4.29 \pm 2.87$ ; gruppo B:  $6.00 \pm 3.48$  versus  $6.74 \pm 2.96$ ;  $p = NS$  in entrambi i casi) nonostante la procedura invasiva.

Durante la procedura di debridement, la lidocaina al 4% è stata in grado di assicurare un effetto antalgico in un numero più elevato di lesioni rispetto alla lidocaina al 2% (40 UD versus 28,  $p < 0.05$ ). Il dolore al termine della procedura (gruppo A:  $2.96 \pm 2.91$ , gruppo B:  $2.88 \pm 2.65$ ) è ridotto rispetto al dolore rilevato all'accesso per entrambe le concentrazioni di lidocaina ( $p < 0.001$  nel gruppo A e  $p < 0.0001$  nel gruppo B).

La terapia antalgica sistemica, al termine della procedura, è stata richiesta per 6/54 UD (11,11%) nel gruppo A e 9/54 UD (16,66%) nel gruppo B ( $p = NS$ ).

#### **CONCLUSIONI**

Nei pazienti con SSC, l'applicazione topica di lidocaina al 2 o al 4% riduce significativamente il dolore causato dalla procedura di debridement delle UD. L'effetto antalgico migliore viene ottenuto quando viene utilizzata la concentrazione al 4%. L'applicazione topica di lidocaina dovrebbe essere raccomandata nella medicazione delle UD nella SSC per rendere meno doloroso il debridement per il paziente e per aiutare l'infermiere ad eseguire correttamente la procedura.

#### **PROTECTIVE ANALGESIA": USO DEL PREGABALIN NELLA PREVENZIONE DEL DOLORE CRONICO POSTOPERATORIO**

CANDIELLO A., ADILETTA S., PORCARO S., SAPORITO G., ARMINIO D., PALOMBA R.

*Dipartimento Universitario di Scienze Anestesiologiche-Rianimatorie e dell'Emergenza "Federico II" di Napoli. Area funzionale di Anestesia Generale e Speciale, di Terapia Antalgica e Cure Palliative*

#### **INTRODUZIONE**

Il dolore postoperatorio viene classificato come dolore acuto, tuttavia se non adeguatamente trattato può evolvere verso un dolore cronico. Le linee guida SIAARTI ribadiscono l'importanza del trattamento del dolore postoperatorio, diritto fondamentale del paziente sottoposto ad intervento chirurgico, nel ridurre la morbidità postoperatoria, le complicanze, i tempi di ospedalizzazione ed i costi. Molte sono le strategie terapeutiche proposte per il trattamento del dolore acuto postoperatorio, esse prevedono l'uso di varie classi di farmaci (FANS, Paracetamolo, Oppioidi deboli, Oppioidi forti, Anestetici locali, Adjuvanti) con approccio multimodale. Si definisce "Pre-emptive Analgesia" la somministrazione preoperatoria di analgesici, "Preventive Analgesia" la somministrazione di una terapia analgesica multimodale perioperatoria, "Protective Analgesia" la somministrazione di farmaci "anti-peralgesci", quali i gabapentinoidi, nel periodo perioperatorio per gli interventi di chirurgia maggiore associati ad un alto rischio di cronicizzazione del dolore.

#### **SCOPO**

Scopo del nostro studio è stato quello di valutare l'efficacia della somministrazione di pregabalin nel perioperatorio nel ridurre il dolore postoperatorio, la richiesta di analgesico rescue e il verificarsi di fenomeni di cronicizzazione.

#### **MATERIALI E METODI**

Dal Giugno 2009 al Giugno 2010 sono stati reclutati 32 pazienti (15 M-17 F) di età compresa tra 37 e 67 anni da sottoporre a interventi di chirurgia maggiore del colon-sigma per patologia non oncologica (diverticolite, rettocolite ulcerosa, poliposi adenomatosa familiare, morbo di Crohn). Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad anestesia integrata con analgesia peridurale e anestesia generale bilanciata. At random, a 16 pazienti è stato sommin-



istrato pregabalin al dosaggio di 150 mg al giorno in 2 somministrazioni nei 2 giorni precedenti l'intervento seguiti da 75mg la mattina dell'intervento (Gruppo A), i rimanenti 16 pazienti costituivano il gruppo controllo (Gruppo B).

Sono stati valutati: VAS a T0, T6, T12, T24, T48, T72 ore, Ramsay Score ai tempi sopra indicati, consumo di analgesico rescue (Ketorolac 30 mg e.v. nelle prime 48 ore). Infine a 6 mesi dall'intervento i pazienti sono stati visitati per indagare la presenza di eventuali segni suggestivi di dolore cronico riferibile all'intervento. I dati ottenuti sono stati sottoposti ad analisi statistica con T di Student.

### RISULTATI

I valori medi della VAS hanno mostrato un buon livello di analgesia in entrambi i gruppi, con valori lievemente inferiori, ma non statisticamente significativi, nel gruppo trattato. I valori del Ramsay Score hanno mostrato un livello di sedazione lievemente aumentato, ma non statisticamente significativo, nel gruppo trattato. Il consumo di analgesico rescue è stato statisticamente inferiore nel gruppo trattato con pregabalin. A 6 mesi dall'intervento solo un paziente del gruppo trattato (Gruppo A) ha presentato segni di cronicizzazione rispetto ai 3 pazienti del Gruppo B.

### CONCLUSIONE

In accordo ai dati presenti in letteratura, il nostro studio mostra l'efficacia del pregabalin nel ridurre la necessità di ricorrere all'analgesico rescue. Infine, sembrerebbe che il pregabalin possa avere un ruolo nel ridurre i fenomeni di cronicizzazione del dolore post-operatorio.

### Bibliografia

1. Breivik H, Stubhaug A. Management of acute postoperative pain: still a long way to go! *Pain* 2008; 137 (2): 233-234.
2. Savoia G, Ambrosio F, Paoletti F et al. SIAARTI recommendation for the treatment. *Minerva Anestesiol.* 2010; 76: 657-667.
3. Fanelli G, Berti M, Baciarello M. Updating postoperative pain management from multimodal to context-sensitive treatment. *Minerva Anestesiol.* 2008; 74: 489-500.
4. Tippiana EM, Hamunen K, Kontinen WK, Kalso E. Do surgical patients benefit from perioperative gabapentin/pregabalin? A systematic review of efficacy and safety. *Anesth Analg* 2007; 104:1545-56.
5. Coluzzi F, Savoia G, Paoletti F, Costantini A, Mattia C. Postoperative Pain Survey in Italy (POPSI): a snapshot of current national practices. *Minerva Anestesiol* 2009;75:622-31.

### TERAPIA DI FONDO: I FARMACI BIOLOGICI

CAPORALI R.

*UOC Reumatologia, IRCCS Fondazione S. Matteo, Università di Pavia*

Negli ultimi 10 anni le strategie di trattamento dell'artrite reumatoide (AR) si sono arricchite con l'arrivo in commercio dei farmaci biologici. Si tratta di molecole in grado di interferire con i processi patogenetici principali che stanno alla base della malattia e che sono in grado di controllare i sintomi della malattia (il dolore articolare, in particolare) ma anche e soprattutto la progressione della malattia da un punto di vista radiologico. Attualmente i farmaci in commercio sono diversi e sono in grado di bloccare svariate molecole proinfiammatorie, quali il TNF alpha, l'interleuchina 6, e di interferire con alcune cellule importanti nell'infiammazione cronica quali i B e i T linfociti.

L'uso di questi farmaci è regolato da linee guida nazionali ed internazionali e deve essere effettuato con molta attenzione in considerazione dei possibili eventi avversi e dell'elevato costo della terapia.

### TECNICHE NON FARMACOLOGICHE PER LA GESTIONE DEL DOLORE IN AMBIENTE PEDIATRICO

CAPRILLI S.

*Psicologa, Psicoterapeuta, Ospedale A. Meyer, Firenze*

Quasi tutti i bambini con neoplasia maligna vivono l'esperienza del dolore durante le diverse fasi di malattia. Il dolore sperimentato dai pazienti oncologici è causato dalla malattia (infiltrazioni tumorali dell'osso, dei tessuti molli, delle strutture centrali o periferiche del SN, dolore da compressione), dai trattamenti oncologici (dolore post-chirurgico, dermatiti radio-indotte, mucosità, gastriti da vomito ripetuto, cefalea prolungata post-rachicentesi, infezioni), dalle procedure diagnostico-terapeutiche (prelievi, iniezioni, punture lombari, biopsia ossea e aspirato midollare). Il dolore da procedura è spesso più temuto della stessa malattia. Bambini e adolescenti con cancro possono ricevere fino a 300 punture durante l'intero iter diagnostico-terapeutico e fino a 20-30 rachicentesi e biopsie osteo-midollari.

I bambini sono angosciati dal dolore che potranno ancora subire e il ricordo stesso delle procedure può provocare stati intensi d'ansia. Essi in risposta al dolore diventano irritabili, ansiosi, irrequieti e possono anche avere terrori ed incubi notturni, disturbi del sonno, problemi alimentari, nausea e vomito anticipatori.

Il dolore è un'esperienza psicologica complessa dove i meccanismi cognitivi e affettivi sono spesso non meno importanti del danno di tessuti. Quando affrontiamo il problema del dolore del bambino con patologia oncologica non si può trascurare l'aspetto emotivo che, come quello cognitivo, è un fattore di estrema importanza. Infatti, sul versante psicologico, un ruolo preponderante nel dolore del bambino è rappresentato dalla paura. Sappiamo infatti che durante le procedure mediche dolorose, dal prelievo di sangue fino alle aspirazioni di midollo osseo, la paura di quello che sta succedendo, e la percezione di non avere alcun controllo sulla situazione, può esacerbare la percezione del dolore.

Il bambino ricorda molto bene l'esperienza dolorosa, cosa è accaduto, quanto ha sofferto, ed ha ragione di credere che sarà sempre così. È possibile osservare bimbi che cominciano a provare disagio, paura, ansia molto prima della procedura, quando cioè riescono a comprendere cosa li aspetta.

Esiste inoltre una particolare forma di paura che è la cosiddetta "ansia anticipatoria" che si presenta quando il bambino sa che il giorno seguente o dopo poche ore dovrà essere sottoposto a una procedura (come un prelievo o una medicazione) che ha già effettuato, durante la quale ha provato dolore. Infatti le precedenti esperienze nocicettive giocano un ruolo molto importante a livello psicologico nel determinare come verrà vissuta la nuova esperienza.

Per il controllo del dolore del bambino con patologia oncologica è necessario adottare un approccio multidisciplinare in cui le Tecniche non farmacologiche (TNF) rivestono un ruolo centrale nel supporto del bambino e dei genitori infatti nella comprensione ed elaborazione del dolore è centrale il ruolo dei caregivers che sono accanto al bambino, poiché rivestono un'importante posizione nell'aiutare il figlio, sia a comprendere che ad elaborare quest'evento.

Le tecniche non farmacologiche sono un vasto insieme di strategie, metodi e "trucchi" più o meno complessi che possono essere applicati insieme ai bambini per aiutarli nel controllo del dolore. Si tratta di tecniche psicologiche a carattere cognitivo-comportamentale che tutti noi mettiamo in atto anche spontaneamente quando vediamo un bambino piangere o stare male.

Ogni persona vicina al bambino può fare molto per supportare psicologicamente il bambino.

Vediamo alcuni accorgimenti psicologici da seguire per aiutare il bambino con dolore

### 1. TECNICHE COMPORTAMENTALI: LA PRESENZA DEI GENITORI

Un ruolo fondamentale è rivestito dal genitore in quanto è il migliore esperto del bambino, dei suoi bisogni e desideri. Nel trattamento del dolore i genitori diventano degli alleati del bambino e delle risorse per i curanti. Non è importante la sua presenza quanto più il loro ruolo durante il momento del dolore, cioè quello che fanno per supportare il figlio.

### 2. STRATEGIE COGNITIVE: INFORMAZIONE E PREPARAZIONE DEL BAMBINO

L'informazione è un diritto del bambino e un dovere dei curanti. Le spiegazioni ai bambini vanno date con tempi giusti, con linguaggio semplice e adatto all'età. La mancanza di informazione può generare ansie e paure anche ingiustificate, che aumentano la percezione dolorosa.

### 3. STRATEGIE SOCIALI:

Grande attenzione deve essere data all'ambiente (reparti e ospedale "a misura di bambino") e al luogo in cui il bambino passa il tempo del ricovero e/o dove esegue procedure dolorose.

### 4. TECNICHE COGNITIVE COMPORTAMENTALI: LE "TECNICHE NON FARMACOLOGICHE"

Le tecniche non farmacologiche sono utilizzate nel bambino per il controllo del dolore da procedura e dell'ansia e della paura che ne derivano; sono tecniche psicologiche che possono essere applicate insieme al bambino da chiunque sia preparato (infermieri, genitori, medici, psicologi, volontari). Lo scopo delle tecniche è quello di allontanare la mente del bambino dal momento di dolore e paura che sta vivendo, attraverso un processo di dissociazione mentale, in cui è possibile modificare le sensazioni fisiche dolorose. Queste tecniche sfruttano le notevoli capacità immaginative dei bambini che, per loro natura, hanno dei confini mentali tra fantasia e realtà molto più fluidi e permeabili degli adulti.

Le tecniche non farmacologiche sono:

- Respirazione (Bolle di sapone)
- Rilassamento
- Bolle di sapone
- Visualizzazione
- Desensibilizzazione (Guanto Magico e tecnica dell'interruttore)
- Distrazione e Coinvolgimento.

**RESPIRAZIONE:** favorire la respirazione nel bambino lo aiuta ad allontanare la paura e il dolore causato per esempio da un prelievo. Si incoraggia a buttare fuori la paura e il dolore con una nuvola rossa; oppure si usano le bolle di sapone. Può essere usata a partire dai 3 - 4 anni in poi.

**RILASSAMENTO:** si può consigliare al bambino di tenere il corpo morbido e rilassato, partendo dalla muscolatura del collo fino alle braccia e alle gambe. Può essere usata a partire dai 5 anni in poi.

**VISUALIZZAZIONE:** il bambino viene prima fatto rilassare, poi è guidato ad immaginare una situazione e/o un luogo preferito in cui vorrebbe trovarsi. Concentrandosi sui particolari di ciò che ha immaginato, il bambino distoglie l'attenzione dall'angoscia, dalla paura e anche dal dolore da procedura. L'età ottimale per questa tecnica va dai 5 anni in poi.

**DESENSIBILIZZAZIONE:** è un processo più complesso in cui il bambino deve essere preparato in modo graduale passando prima attraverso la respirazione ed il rilassamento, poi lo si guida, facendolo concentrare sulla zona corporea dove è presente il dolore o verrà fatta la procedura dolorosa.

Nella tecnica dell'interruttore, si invita il bambino a visualizzare un interruttore nella sua mente in grado di abbassare l'intensità del dolore. Nella tecnica del guanto magico si simula di calzare un

guanto invisibile, massaggiando dolcemente la mano, in cui verrà posizionato l'ago, in modo da desensibilizzarla dal dolore.

**DISTRAZIONE e COINVOLGIMENTO:** prevede l'uso di oggetti quotidiani del bambino, per esempio i suoi libri i suoi giocattoli, durante la procedura dolorosa il bambino sarà impegnato in attività a lui gradita e la sua attenzione si allontanerà dalla paura e l'ansia del dolore.

Per l'applicazione di queste tecniche è fondamentale un contesto sereno e costruttivo, attraverso un contatto iniziale, il dialogo e l'informazione prima dell'induzione.

### LA VALUTAZIONE ED IL CONTROLLO DEL DOLORE IN ONCOLOGIA PEDIATRICA

CASALE F.

*Servizio di Oncologia Pediatrica Dipartimento di Pediatria "F.Fede"*

*Seconda Università degli Studi di Napoli*

Come nell'adulto, anche in età pediatrica ed adolescenziale il dolore è un sintomo molto frequente in corso di malattie onco-ematologiche, spesso segnale importante per la diagnosi iniziale, fattore sensibile nell'indicare evoluzioni positive o negative, innegabile presenza in corso di molteplici procedure diagnostiche e/o terapeutiche e costante riflesso di paura e ansia per tutto quello che la malattia comporta sia all'esordio che durante il decorso. È, fra tutti, il sintomo che più mina l'integrità fisica e psichica della persona malata e più angoschia e preoccupa i suoi familiari, con un notevole impatto sulla qualità della vita durante e dopo la malattia. Fino ad alcuni anni fa, si pensava che il neonato e il bambino non provassero dolore con la stessa intensità dell'adulto; pertanto, l'analgesia e, in generale, qualsiasi terapia del dolore per i piccoli pazienti rivestivano un ruolo molto limitato.

Oggi, grazie agli studi anatomo-fisiologici e comportamentali, sappiamo che fin dalla 23a settimana di gestazione il sistema nervoso centrale è anatomicamente e funzionalmente competente per la percezione del dolore. Inoltre, molte evidenze ci insegnano che stimoli dolorosi non trattati adeguatamente in età pediatrica hanno effetti importanti sulla qualità di vita, a medio e lungo termine, del piccolo paziente.

Naturalmente per trattare adeguatamente il dolore, è necessario poter disporre di validi strumenti di misurazione del sintomo, differenti in rapporto alle diverse fasce di età dei bambini, e di terapie, farmacologiche e non, sicure ed efficaci. Le conoscenze raggiunte sono allo stato attuale così vaste e consolidate da consentire una diffusa pratica dell'analgesia in ambito pediatrico. Eppure ancora oggi, nella realtà clinica, il controllo del dolore è spesso affrontato in modo non adeguato.

Il Ministero della Salute, di recente, ha messo a punto una legislazione tra le più avanzate in Europa riguardo alla cura del dolore in età pediatrica, articolata in maniera varia, tenendo conto della specificità dei pazienti e delle diverse esigenze.

Il paziente pediatrico è un paziente "particolare" e "complesso", dove le continue modifiche fisiche, psichiche, relazionali ed esperienziali, correlate all'accrescimento, condizionano strategie d'intervento e necessitano di strumenti del tutto peculiari.

Accanto a trattamenti non farmacologici, di particolare importanza ed efficacia è l'utilizzazione di farmaci anti-infiammatori ed analgesici, compresi gli oppiacei. Questi ultimi farmaci scontano ancora oggi una storia di pregiudizi e di mancata conoscenza delle loro potenzialità, che ne ha impedito un loro corretto impiego nella pratica clinica.

La terapia antalgica non farmacologica comprende molti tipi d'intervento assai diversi fra loro, che tendono a modificare molti di quei fattori che aumentano o rendono più angosciante e drammat-





ica la sensazione dolorosa. Alcune tecniche sono molto semplici e tutti noi le mettiamo in atto, altre più complesse richiedono competenze psicologiche e risorse specifiche.

Gli interventi non farmacologici possono essere distinti in: interventi di supporto e relazione (sostengono e danno forza al bambino e alla famiglia); cognitivi (influenzano i pensieri del bambino); comportamentali (modificano i comportamenti); fisici (interessano il sistema sensoriale).

Le possibilità d'intervento terapeutico farmacologico analgesico sono molteplici e vanno usate in maniera combinata: la terapia può essere eziologica (mirata a togliere, quando possibile, la causa del dolore) e farmacologica propriamente detta (basata sull'uso di farmaci specifici).

Attualmente i farmaci indicati nella gestione del dolore in età pediatrica, come abbiamo detto, sono diversi e possono essere suddivisi in quattro categorie: analgesici non oppioidi, oppioidi, adiuvanti e anestetici locali. La scelta dipende da molti fattori, comprendenti l'età del bambino, l'eziologia del dolore, la durata prevista della terapia, le condizioni generali del bambino e la sua capacità di adattamento al trattamento proposto.

L'adeguato controllo del dolore, d'altra parte, deve costituire un diritto riconosciuto e fondamentale del malato, indipendentemente dall'età, dalla situazione clinica e dal luogo di residenza.

#### UN DOLORE FACCIALE ATIPICO

<sup>1</sup>CASUCCI G., <sup>2</sup>VILLANI V., <sup>3</sup>FREDIANI F.

<sup>1</sup>Casa di Cura S. Francesco, Viale Europa 21, Telesse Terme (BN)

<sup>2</sup>Dipartimento di Psichiatria e Neurologia, Università Sapienza, Roma

<sup>3</sup>Direttore U.O.C. Neurologia A. O. Ospedale S. Carlo Borromeo, Milano

Donna di 44 anni con familiarità per cefalea. Nel 1998 intervento per litiasi ascessualizzata della ghiandola sottomandibolare sinistra. Dal 2000 comparsa di un dolore caratterizzato da bruciore nella parte inferiore della lingua e della gengiva e fra gengiva e guancia a sinistra sede del precedente intervento. Il dolore è costante e si irradia alla superficie esterna di mandibola e mascella risalendo fin sotto l'occhio, arriva fino alla linea mediana sconfinando solo parzialmente a livello controlaterale. Il dolore, inoltre, si associa a sensazione di bocca asciutta per cui la paziente deve bere o mangiare frequentemente per aver sollievo. Per tale sintomatologia la donna ha eseguito: visita oculistica con test di Schirmer; visita otorinolaringoiatra: negativa; visita stomatologica, che depone per una patologia "da sfregamento locale". Visto il quadro clinico inizia terapia con Rivotril 0.5, 1 cp. da succhiare per 3 minuti, 4 volte al dì, applicazione di mascherina protettiva con instillazione locale di Contramal gtt, senza beneficio. Esegue inoltre, RX ortopantomica, RM encefalo e TAC massiccio facciale senza e con mdc, tutte risultate negative; ANA, C3, C4, crioglobuline; negativi; ENA screening: positivo; ecografia ghiandole salivari e scialografia: nella norma. Le ipotesi diagnostiche sono: dolore facciale persistente primario, dolore facciale persistente secondario post-chirurgico, scialoadenite cronica sottomandibolare. Nel sospetto di dolore facciale idiopatico persistente primario, la paziente è trattata con Amitriptilina 30 mg al dì per 3 mesi, con scarsa efficacia. Nel sospetto di dolore facciale persistente secondario post-chirurgico, è instaurata terapia con Gabapentin 900 mg al dì con scomparsa del dolore. La risposta alla terapia e la storia clinica della paziente propendono per "dolore facciale persistente secondario (post-chirurgico) in familiarità per cefalea".

#### LA STIMOLAZIONE CONTROLATERALE, DAL MECCANISMO D'AZIONE ALL'EFFICACIA CLINICA

<sup>4</sup>CECCHERELLI F., <sup>2,4</sup>GAGLIARDI G., <sup>1,4</sup>BERTON S.,

<sup>3,4</sup>MARINO E., <sup>1</sup>ORI C.

<sup>1</sup>Dip. Farmacologia ed Anestesiologia, Università di Padova

<sup>2</sup>Unità Operativa di Rianimazione, Ospedale S. Antonio Padova

<sup>3</sup>Unità operativa di Anestesia e Rianimazione, Ospedale di Castelfranco Veneto

<sup>4</sup>A.I.R.A.S., Padova

Studi di elettrofisiologia hanno dimostrato come una cospicua porzione di neuroni midollari vengano inibiti da una stimolazione nociva nel territorio omologo controlaterale. Tra i neuroni che rispondono maggiormente ad uno stimolo nocicettivo, in particolare agopunturale, controlaterale si annoverano i neuroni ad ampio spettro sensitivo o WDR mentre i neuroni nocivo specifici (NS) sembra siano più specifici per rispondere ad uno stimolo ipsilaterale.

I risultati di recenti studi mettono in luce come interventi unilaterali, inclusa l'agopuntura, possano produrre effetti controlaterali o bilaterali.

Alcuni Autori mostrano come, in ratti neuropatici, una iniezione controlaterale con anestetico locale sia in grado di ridurre i comportamenti pain-related e l'edema infiammatorio.

Queste osservazioni suggeriscono che i neuroni spinali giochino un ruolo importante nel produrre risposte controlaterali. È stato inoltre evidenziato come vi siano connessioni tra i due lati del midollo che possano, in particolari condizioni, sostenere la sensibilizzazione che si osserva in neuroni midollari in corso di neuropatia. Le Bars e colleghi hanno dimostrato come l'attività dei neuroni midollari e trigeminali possa essere inibita da stimoli nocivi applicati in aree del corpo distanti dai campi recettivi dei neuroni analizzati e di come questo fenomeno sia reversibile con il naloxone.

Seguendo queste evidenze abbiamo ipotizzato che uno stimolo monolaterale possa modulare la risposta nociva dei neuroni cui afferiscono stimoli nocicettivi sia ipsi che controlaterali.

Il presente studio sperimentale ha lo scopo di valutare l'effetto, sulla soglia del dolore nei quattro arti, della stimolazione monolaterale di due coppie di punti di agopuntura,

Sono stati arruolati 61 soggetti volontari sani, di età compresa tra 20 e 40 anni, 33 maschi e 28 femmine con soglia pre-indagine compresa fra 5 e 9 mA alla stimolazione elettrica. Sono stati divisi in due gruppi A e B. Al gruppo A sono stati infissi il 15 SI (Jianzhongshu, dermatomero C-6) e il 14 LI (Binao, dermatomero C-5). Al gruppo B sono stati infissi il 60 BL (Kunlun, dermatomero S 1) e il 34 GB (Yanglingquan, dermatomero L 5). I punti sono stati infissi dalla parte dell'arto dominante. Sono stati usati aghi corti infissi per 5 mm, stimolati con rotazione destra-sinistra 20 secondi ogni 5 minuti durante una seduta di 20 minuti. La soglia del dolore agli arti è stata misurata con uno stimolatore elettrico IRES-600 (Micromed) a corrente costante, erogante un treno di onde quadre di 600 µsec a 150 Hz prima dell'indagine, al tempo zero, 15, 30 e 60. Il dolore dell'infissione è stato misurato con il VAS. Lo studio è stato condotto in doppio cieco in cross over e consisteva nell'esecuzione di due sedute di agopuntura, effettuate ad almeno una settimana di distanza l'una dall'altra. In ogni seduta secondo una tabella di randomizzazione venivano infissi due punti o di agopuntura o sham; il punto sham (o falso) consiste in un punto compreso nel raggio di 1 cm intorno al punto vero che non possiede le caratteristiche del punto vero. In questo modo il campione subiva in sedute diverse tutti e due i trattamenti.

Si è evidenziato che infiggendo il punto vero di agopuntura, in entrambi i gruppi, A e B, c'è una differenza statisticamente significativa di soglia del dolore rispetto a quella osservata prima del trattamento (baseline); e questa differenza è maggiore per l'arto controlaterale, anche se si manifesta anche sugli altri arti. L'infissione

neipunti sham non da luogo ad un innalzamento significativo della soglia del dolore.

Risponde di più la coppia di punti: 60 BL e 34 GB che sono conosciuti come punti analgesici, importanti nella terapia del dolore.

I risultati mostrano che la stimolazione agopunturale monolaterale aumenta la soglia del dolore soprattutto omosegmentariamente, ipsi- e controlateralmente, ma anche a livello extra-segmentario.

#### AMIE...: L'AMBULATORIO DI MEDICINA INTEGRATA PER LA SALUTE DELLA DONNA

CERIOLO S., BALDINI P., *Medici Anestesisti*  
CARRARA G., FRASCHETTI D., *Psicologhe*  
JANIN D., DEL MASCHIO A., DEMOZ M., PARINI E.,  
*Fisioterapiste*  
CASTIGLION A., *Referente servizio Progetti Informativi SC,*  
*Comunicazioni USL Valle d'Aosta*  
Azienda USL Valle d'Aosta

#### INTRODUZIONE

L'anno scorso abbiamo presentato il progetto sperimentale di un ambulatorio di Medicina Integrata per la Salute della Donna. All'interno del Servizio Sanitario Nazionale si propone la presa in cura di donne in gravidanza, menopausa o sofferenti di cefalea e dolori pelvici cronici.

La particolarità del servizio sta nella cura non farmacologica di disturbi funzionali con una integrazione diagnostica e terapeutica dell'unità mente-corpo.

#### MATERIALI E METODI

L'ambulatorio è stato inaugurato come progetto sperimentale (progetti HPH) della Regione Valle d'Aosta il 3 maggio 2010, è sito vicino ai reparti di Ginecologia e ostetricia e lavora 4 giorni/settimana.

L'équipe è formata da 2 medici anestesisti esperte in agopuntura, 2 psicologhe e 3 fisioterapiste.

Le donne in gravidanza che presentano nausea e vomito, dolori osteoarticolari, problemi di ansia o insonnia, feto podalico sono inviate dalle ostetriche o dai medici curanti e accedono direttamente e in tempi brevi all'ambulatorio. Alcune pazienti ricoverate vengono segnalate al servizio per problemi più gravi o per l'induzione del travaglio in gravidanze post-termine.

Le pazienti con dolore cronico o con disturbi legati alla menopausa accedono invece attraverso il Centro di Prenotazioni Unificato e ricevono la visita medica generale, eseguita dal medico agopuntore, una valutazione funzionale fisioterapica e un colloquio psicologico.

Nella riunione di équipe settimanale viene valutato il caso clinico, vengono integrati i punti di vista di ogni operatore e si progetta un percorso terapeutico che verrà proposto e condiviso, in seguito, con la paziente stessa.

#### RISULTATI

Dal 3/5/2010 al 31/12/2010 abbiamo visitato 141 pazienti con un totale di 1138 prestazioni eseguite che includono visite mediche, trattamenti di agopuntura, di fisioterapia e osteopatia e colloqui psicologici.

#### CONCLUSIONI

Il problema più importante che abbiamo dovuto affrontare in questi 8 mesi è stato l'elevato numero di prime visite, a conferma di una esigenza reale da parte dell'utenza di un approccio integrato per questo tipo di patologie.

Nel corso dell'anno, l'équipe ha approfondito la sua formazione

specialistica ma soprattutto il concetto di Integrazione, nuovo nell'ambito della medicina moderna, non scontato, anzi a volte equivocato e quanto mai necessario nell'evoluzione del trattamento di problemi funzionali.

Abbiamo toccato con mano l'efficacia di una presa in carico globale e delle terapie non farmacologiche a volte non riconosciute dalla medicina ufficiale.

In quest'ottica abbiamo avvistato alcune esigenze volte anche alla gestione di un numero elevato di pazienti con dolore cronico in cui si prevede un lunga presa in carico e abbiamo programmato un approfondimento della formazione per offrire nuove tecniche alle pazienti.

- gruppi di MBSR – cioè di riduzione dello stress basati sulla pratica della Mindfulness.
- gruppi psicoeducazionali rivolti alle donne nel periodo della menopausa per promuovere la salute, migliorare lo stile di vita, gestire le reazioni emotive al cambiamento,
- tecniche di Biofeedback per la terapia delle cefalee muscolo tensive e l'emicrania
- tecniche di Ginnastica Ippressiva per la riabilitazione del pavimento pelvico.

#### IL DOLORE NEI PAZIENTI CON ULCERE CUTANEE

CHIEFARI M., DI LORENZO A.

*Dipartimento di Scienze Anestesiologiche, Chirurgiche e dell'Emergenza*  
*Seconda Università degli Studi di Napoli*

Il management dei pazienti con ulcere cutanee rappresenta un'importante sfida per i medici e tutti gli operatori sanitari che ne sono coinvolti, in particolare, per coloro che si occupano della condizione dolorosa connessa alle lesioni.

Risulta di primaria importanza, al fine di improntare un trattamento antalgico adeguato, considerare la natura e le caratteristiche delle ulcere, analizzandone tutti i dati anamnestici ed etiologici, le eventuali complicanze infettivo-necrotiche e le tecniche di medicazione impiegate, qualora risultassero traumatiche e/o incongrue e, quindi, iatrogene.

Vanno studiate, inoltre, le condizioni sociali e psicologico-emotive dei pazienti ed il loro grado di compliance ai trattamenti in corso, individuando il contesto relazionale ed ambientale per instaurare, così, una giusta collaborazione empatica, necessaria durante l'intero iter diagnostico e terapeutico.

Il dolore può essere di tipo nocicettivo acuto, in seguito a danno del tessuto e, generalmente, limitato nel tempo oppure neuropatico, ad alto potenziale di cronicità e spesso associato a sensazioni alterate o non piacevoli.

La valutazione del dolore deve tener conto degli aspetti quantitativi (insorgenza e intensità) e qualitativi (riconoscimento dei meccanismi determinanti) e deve essere effettuata alla presa in carico del paziente, durante il follow-up ed al modificarsi della situazione clinica.

Prima di approntare una terapia del dolore appropriata è opportuno evidenziare l'eventuale presenza di infezioni dell'ulcera da trattare, in prima istanza, con medicazioni antisettiche associando, in caso di febbre, un antibiotico sistemico; in caso contrario, si utilizzano preparati topici a base di FANS, oppioidi o anestetici locali. Altra causa algica può essere l'infiammazione della cute perilesionale, da gestire con creme emollienti ed, in fase iperacuta, con anti-istaminici e/o cortisonici per os.

Il trattamento sistemico del dolore prevede, in fase acuta, l'adozione della scala WHO secondo la gravità del sintomo; gli oppioidi vengono impiegati in caso di dolore moderato-forte e prolungato o di insuccesso della terapia con i FANS. Ruolo non secondario lo as-



sumono, infine, i farmaci adiuvanti che possono migliorare sia l'azione degli analgesici che le condizioni psichiche di base.

È plausibile che, in determinate e particolari situazioni cliniche, i farmaci possono non essere sufficienti; in tali circostanze si continua, previo approfondimenti diagnostici specialistici, con procedure loco-regionali (perilesionali o tronculari)

Tutte le ferite sono da considerarsi dolorose avendo la consapevolezza che, nel tempo, possono diventarlo ancora di più.

#### **DOLORE, DISTRESS PSICOLOGICO E PAZIENTE ONCOLOGICO: L'ESPERIENZA MULTIDISCIPLINARE DELLA UOC DI ONCOLOGIA MEDICA DI COLLEFERRO**

CIFALDI L., GARERI R., CAPOMOLLA E., \*BERNARDO M.A., BENEDETTI I., GULLO B., MONTEMURRO G., RICCIOTTI M.A., CRISTINA G.

*Azienda USL Roma G, Dipartimento di Oncologia, UOC Oncologia Medica, Ospedale Parodi Delfino, Colleferro, Roma*  
\*Azienda ASL Roma H UOC Anestesia e rianimazione, Ospedale De Santis, Genzano, Roma

#### **INTRODUZIONE**

Il dolore è uno dei numerosi aspetti della malattia neoplastica. Spesso, è una costante che accompagna il malato lungo il suo percorso e altrettanto spesso rappresenta il segnale di una sofferenza che non è soltanto fisica ma abbraccia motivazioni più variegiate. Diversi studi in ambito psiconcologico evidenziano come l'esperienza cancro si traduca costantemente anche nell'insorgenza di un disagio psicosociale non solo per il paziente ma anche per la sua famiglia. Da qui l'importanza di un'accurata valutazione psicosociale come momento caratterizzante la buona relazione medico-paziente, per la programmazione di uno specifico piano di aiuto, che tenga conto di tutte le esigenze (fisiche, con il controllo del dolore in primo luogo, psicologiche, spirituali, sociali, emozionali) che emergono al momento della diagnosi di cancro. Spesso è il malato stesso a dover cercare dentro di sé o all'interno del proprio ambiente, le risorse che lo aiutino a capire e ad affrontare la malattia in un momento in cui tutto appare difficile ed in cui viene meno la speranza/certezza del futuro.

#### **OBIETTIVI**

Lo scopo del presente lavoro era quello di comprendere meglio sia le esigenze dei pazienti, riflettendo su quanto ci lasciavano in memoria ("scripta manent"), sia la necessità del sostegno psicosociale. L'obiettivo non era quello di giungere ad un'analisi statistica di dati, ma disporre di un materiale prodotto dai pazienti su cui sviluppare un'attenta riflessione, per realizzare successivi interventi.

#### **MATERIALE E METODI**

Abbiamo condotto un'intervista semistrutturata e somministrato un questionario a risposte aperte, contenente quesiti riguardanti la percezione soggettiva della malattia, la soddisfazione sull'accoglienza ricevuta, l'eventuale disagio psicologico sperimentato durante l'espletamento dei trattamenti oncologici e l'impatto del sintomo dolore sul vissuto del paziente.

#### **RISULTATI**

Da luglio 2008 a dicembre 2010 314 pazienti (130 uomini, 184 donne; età 68±15 anni) hanno partecipato all'indagine.

Le risposte ottenute denotano un distress psicologico, come emerge dalla risposta "non poter guarire" alla domanda "preoccupazione principale?". In maniera pressoché univoca alla domanda "di cosa ha paura?" la risposta è stata "ho paura del dolore". Le risposte alla domanda "come cerca di affrontarla?" sono state

per noi illuminanti nel definire la reazione alla malattia: "lottando"; "cercando di restare calma"; "dimenticando la malattia"; "uscendo di casa"; "con coraggio"; "con ottimismo"; "facendo la terapia"; "con rassegnazione"; "cercando di fare le cose come prima della malattia"; "seguendo le indicazioni che mi consigliano i medici"; "con la famiglia"; "giorno per giorno"; "non riesco ad affrontarla"; "raccomandandomi al Signore"; "ignorare il male e sentirmi sano come un assistito di un banale male".

#### **CONCLUSIONI**

Quest'ultima risposta, in particolare, ha rappresentato una sorta di "end point del vivere quotidiano" dei nostri assistiti. La lettura di queste schede, ha confermato che le emozioni del paziente oncologico e i suoi sentimenti meritano più attenzione da parte di medici e personale paramedico. Ma è evidente che tutto ciò non basta, convenendo sull'irrinunciabilità che interventi specialistici ad hoc siano erogati da figure professionali con adeguata competenza tecnica, quali quelle dell'algologo e dello psiconcologo, così da migliorare l'adattamento alla malattia e la relativa qualità di vita dell'intero sistema familiare coinvolto.

#### **VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA DI PREGABALIN NELLA VULVODINIA GENERALIZZATA CON NEUROMETER-CPT TEST**

COLETTA F., STUMBO R., D'ARIENZO S., MASTROIANNI A., PASSAVANTI M.B., SANSONE P., DI GENNARO T.L., PACE M.C., BOVA M., AURILIO C.

*Dip. Scienze Anestesiologiche, Chirurgiche e dell'Emergenza, Seconda Università degli Studi di Napoli*

#### **INTRODUZIONE**

La vulvodinia generalizzata è un disturbo di frequente osservazione clinica nelle donne caucasiche in premenopausa con prevalenza compresa tra il 10 ed il 28%<sup>1-3</sup>. Si manifesta con dolore urente, continuo o episodico, associato ad una sensazione di puntura di spillo o di scossa elettrica.

L'obiettivo del nostro studio, retrospettivo osservazionale, è stato quello di valutare l'efficacia e la tollerabilità di Pregabalin (PGB), mediante l'impiego del Neurometer CPT-test, per il trattamento a lungo termine del dolore in pazienti con vulvodinia generalizzata.

#### **MATERIALI E METODI**

Dopo approvazione del Comitato Etico e dopo aver ottenuto il consenso informato scritto sono state reclutate 32 pazienti, di età compresa tra 38 e 49 anni (41,6), con presenza di vulvodinia generalizzata non responsiva ai comuni trattamenti. Tutte le pazienti sono state trattate con Pregabalin ad una posologia compresa tra 150-600 mg/die, e durante i forti accessi dolorosi la possibilità di rescue medication con Paracetamolo ad una posologia di 500 mg. Le pazienti sono state seguite per un periodo di 8 settimane. Dalla prima visita (T0) sono stati effettuati controlli periodici presso il nostro ambulatorio di Terapia Antalgica al tempo T1 (dopo 7 giorni), T2 (15 giorni), T3 (30 giorni) e T4 (60 giorni). Durante le visite è stata valutata l'efficacia della terapia l'intensità del dolore a riposo con la Visual Analogic Scale (VAS) e la Neuropathic Pain Scale (NPS) ed è stato effettuato il Neurometer CPT-test a frequenza di 2000 Hz, 250 Hz e 5 Hz. Le pazienti inoltre sono state istruite su come compilare un diario giornaliero del dolore (usando la scala VAS) ed è stato lasciato loro il numero telefonico del nostro ambulatorio di Terapia Antalgica per eventuali comunicazioni. Al termine dello studio è stato valutato il grado di soddisfazione delle pazienti con la Satisfaction Rating Scale. Inoltre all'inizio e al termine dello studio è stato effettuato il questionario DASS per determinare l'eventuale presenza di componente psicologica.

## RISULTATI

L'intensità del dolore è stata significativamente più bassa in 22 pazienti (69%) somministrando una dose media di 300 mg/die di Pregabalin: 8 pazienti (25%) hanno riportato una scomparsa del dolore e 14 pazienti (44%) una riduzione del dolore >50%. Solo per 10 pazienti (31%) non è stato registrato alcun miglioramento. Nessun paziente ha abbandonato lo studio per effetti collaterali gravi. Un'unica paziente ha presentato capogiri e sonnolenza di intensità lieve nei primi giorni di trattamento che si sono risolti rapidamente senza necessità di trattamento medico o ricovero.

## CONCLUSIONI

I nostri risultati evidenziano come l'utilizzo di Pregabalin possa essere una valida opzione terapeutica nel trattamento del dolore da vulvodinia generalizzata riducendo l'entità della sintomatologia algica.

## Bibliografia

1. Harlow BL, Stewart EG. A population-based assessment of chronic unexplained vulvar pain: have we underestimated the prevalence of vulvodynia? *J Am Med Womens Assoc.* 2003;58:82-88.
2. Harlow BL, Wise LA, Stewart EG. Prevalence and predictors of chronic lower genital tract discomfort. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185:545-550.
3. Arnold LD, Bachman GA, Rosen R, et al. Assessment of vulvodynia symptoms in a sample of U.S. women: a prevalence survey with a nested case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196:128.e1-128.e 6.

## CASO CLINICO: BLOCCHI ANESTETICI PERIDURALI NEL DOLORE LOMBOCRURALGICO

COLOMBAROLI E., LONGO M., POLATI E., SCHWEIGER V.  
*Scuola di Specialità in Anestesia, Rianimazione e Terapia Antalgica*  
*Policlinico G.B. Rossi Verona*

Donna di 67 anni, giunge presso il nostro centro di Terapia Antalgica per lombocruralgia. In anamnesi da segnalare artrite reumatoide e sindrome di Sjogren in terapia con metotrexato, prednisone e paracetamolo. Già dal 2006 riferisce comparsa di dolore lombare localizzato a sinistra, descritto come trafittivo, tipo scosse elettriche della durata di 4-5 secondi, irradiato alla faccia antero-laterale della coscia sinistra fino al ginocchio. Viene descritto inoltre come bruciante, continuo, a lente fluttuazioni, di intensità variabile (VAS 4-8). Il dolore è presente anche a riposo e peggiora col movimento, limitando la deambulazione. Nel 2007 si sottopone a ciclo di infiltrazioni peridurali che migliorano la sintomatologia, ma dopo pochi mesi si assiste ad un nuovo peggioramento della sintomatologia algica. Nell'Ottobre 2007 esegue RMN colonna lombo-sacrale che mostra cisti sinoviale che determina stenosi del recesso laterale L5-S1 a sinistra (1-2). Viene sottoposta quindi ad intervento chirurgico di asportazione di cisti sinoviale sinistra mediante approccio interlaminare allargato L5-S1 sinistro (3-5). Il decorso post-operatorio è stato regolare, con mobilizzazione precoce e miglioramento della sintomatologia algica. Ad Aprile 2010 ricomparsa di dolore lombare destro irradiato alla faccia anterolaterale della coscia fino al ginocchio con le medesime caratteristiche del precedente. Esegue RX colonna lombo-sacrale che mostra note artrosiche diffuse e RMN colonna lombo-sacrale che evidenzia ernie discali multiple; in particolare a livello L2-L3, dove oblitera la tasca radicolare destra di L3 e a livello di L3-L4, dove comprime il sacco durale. A tale livello si evidenzia stenosi del canale vertebrale. Ha eseguito inoltre



EMG che mostra segni di sofferenza nei territori di L5 bilateralmente. Dopo la ricomparsa del dolore ha continuato ad assumere paracetamolo; ha eseguito anche un ciclo di FANS e miorilassanti i.m. senza beneficio.

Nell'Ottobre 2010 giunge alla nostra attenzione. Riferisce dolore lombocruralgico descritto come trafittivo, tipo scosse elettriche, bruciante, continuo, a lente fluttuazioni, di intensità variabile. VAS riferita: 8. All'esame obiettivo neurologico: Lasegue negativo bilateralmente, non limitazioni sostanziali alla mobilizzazione passiva. Limitazioni alla marcia sulle punte e sui talloni per esacerbazione della sintomatologia dolorosa. Allodinia ed iperestesia al tatto nei territori di L4. Dolore alla digitopressione a livello L4-L5.

Si imposta terapia farmacologica con paracetamolo/tramadol, amitriptilina e pregabalin. Si programmano infiltrazioni peridurali con solo anestetico locale in quanto la paziente è in terapia cronica con cortisone per via sistemica. Dopo quattro blocchi anestetici peridurali settimanali, la paziente riferisce un buon risultato antalgico. A distanza di tre mesi ha ridotto i farmaci analgesici con una VAS riferita di 3-4.

## Bibliografia

1. Khan A, Girardi F. Spinal lumbar synovial cysts. Diagnosis and management challenge. *Eur Spine J* 2006; 15:1176-828
2. Metellus P, Fuentes S et al. Retrospective study of 77 patients harbouring lumbar synovial cysta: functional and neurological outcome. *Acta Neurochir* 2006; 148: 47-54
3. Boviatsis EJ, Staurinou C et al. Spinal synovial cysts: pathogenesis, diagnosis and surgical treatment in a series of seven cases and literature review. *Eur Spine J* 2008; 17: 831-7
4. Jeong GK, Bendo AJ. Lumbar intervertebral disc cyst as a cause of radiculopathy. *The Spinal Journal* 2003; 3: 242-6
5. Lyons MK, Atkinson JL et al. Surgical evaluation and management of lumbar synovial cysts: the Mayo Clinic experience. *J Neurosurg Spine* 2000; 93: 53-7



## LA REGOLAZIONE ENDOCANNABINOIDE DELLA MICROGLIA SPINALE NEL CONTROLLO DEL DOLORE NEUROPATICO

COSTA B.

*Dipartimento di Biotecnologie e Bioscienze, Università di Milano-Bicocca*

Il sistema cannabico endogeno è costituito da due sottotipi di recettori accoppiati a proteine Gi (CB1 e CB2), dai loro ligandi endogeni, anandamide (AEA) e 2-arachidonoilglicerolo (2-AG) e dai sistemi deputati alla loro sintesi e al loro metabolismo (l'idrolasi FAAH e la lipasi MAGL). I recettori CB1 per i cannabinoidi sono localizzati a livello di siti chiave coinvolti nella trasmissione e nel processamento degli stimoli dolorosi e tale localizzazione rende conto dell'effetto analgesico di numerosi agonisti CB1, incluso il principale componente della marijuana, delta-9-tetraidrocannabinolo (THC). Purtroppo l'impiego clinico di tali agonisti è sostanzialmente limitato dai concomitanti effetti psicoattivi che derivano dalla indiscriminata attivazione dei recettori CB1 ampiamente localizzati anche in diverse aree del sistema nervoso centrale, quali gangli della base, ipotalamo, cervelletto. I recettori CB2 sono invece espressi da cellule del sistema immunitario, cheratinociti e, recentemente, una loro espressione a livello delle cellule microgliali è stata documentata. Recenti evidenze hanno fornito indicazioni a supporto dell'idea che una componente neuroimmunitaria sia altresì importante nell'insorgenza e nel mantenimento del dolore cronico, ed in particolare neuropatico, e che la microglia, presente a livello delle corna dorsali del midollo spinale, venga attivata da numerosi stimoli, inclusi i danni a carico dei nervi periferici. Una volta attivata, la microglia va incontro ad una serie di progressivi cambiamenti della morfologia, del numero delle cellule e dell'espressione genica, dando origine ad un fenotipo cosiddetto pro infiammatorio in grado di produrre e rilasciare numerosi mediatori infiammatori e proalgogeni che sostengono la sensibilizzazione centrale e concorrono quindi al dolore cronico neuropatico. Strategie alternative di modulazione del sistema cannabico endogeno sono pertanto state proposte al fine di poter sfruttare il potenziale terapeutico analgesico dei cannabinoidi evitando gli effetti collaterali. Tali strategie alternative comprendono ad esempio l'utilizzo di agonisti selettivi CB2 che agirebbero a livello della microglia attivata a livello spinale. In questo contesto, il ligando endogeno palmitoiletanolamide, un lipide in grado di attivare recettori CB2-like ed in grado di modulare i livelli dell'endocannabinoide anandamide, potrebbe avere effetto antiinfiammatorio ed antiiperalgesico grazie proprio alla sua possibile regolazione dell'attivazione microgliale. I dati sperimentali ottenuti nel nostro laboratorio che prevedono l'impiego di un modello animale di neuropatia periferica saranno presentati al fine di dimostrare come la modulazione farmacologica di queste cellule non neuronali possa realmente rappresentare una strategia innovativa per lo sviluppo di nuovi farmaci potenzialmente utili nel controllo del dolore neuropatico.

## IL CORPO NON MENTE

COSTANZO S.

*Università degli Studi di Napoli "Federico II"*

Molti indirizzi psicologici affermano che esiste una sostanziale identità tra processi fisici e psicologici, tra mente e corpo. Ciò che avviene nel mondo psichico e relazionale del soggetto ha un corrispettivo corporeo e tutto ciò che accade nel corpo cambia la nostra psiche e le nostre relazioni.

Partendo da questa ottica il presente contributo affronta alcuni aspetti di questa affascinante interazione:

a. qualità delle relazioni e predisposizione alla malattia. Molti stu-

di recenti hanno mostrato come la predisposizione alla malattia fisica nasca da una incapacità di autoregolare in modo adeguato alcune funzioni psico-biologiche e di come tale incapacità si ritiene sia legata al mondo relazionale dell'individuo. Si è dunque passati da una concezione della malattia somatica come simbolo di un conflitto ad una concezione della malattia come deficit;

b. la struttura di base. Ognuno di noi ha una struttura fisica di base che rispecchia quella emotiva. Nelle condizioni peggiori essa si sviluppa a partire da situazioni dolorose o che non sono sufficientemente appaganti. In questi casi l'individuo utilizza solo e sempre le stesse modalità per affrontare la realtà e tende a ricreare attorno a se le condizioni che confermano la sua struttura di base. Un aspetto interessante di questo discorso è legato alla nostra capacità di entrare in contatto con il paziente. Più sono consapevole di me stesso più posso utilizzare ciò che sono per entrare in relazione con l'altro in un modo utile. In questo processo entra in gioco quello che chiamiamo senso di se e che ci permette di ricomporre in un'unità i tanti aspetti (fisico, psicologico, scientifico, emotivo) che entrano in gioco nella malattia e nel processo di conoscenza.

Il contributo si propone infine di delineare un possibile iter di intervento per l'assistenza psicologica al paziente affetto da dolore cronico che tenga conto della complessità degli elementi in gioco.

## Bibliografia

Bioenergetica, Lowen Alexander, 2004, Feltrinelli.

Il Linguaggio del corpo, Lowen Alexander, 2003, Feltrinelli.

Medicina psicosomatica e analisi contemporanea, G.J. Taylor, Astrolabio, 1993

## VALUTAZIONE DEL DOLORE NEL PAZIENTE ADULTO SEDATO E PRIVO DI COSCIENZA IN TERAPIA INTENSIVA

COVELLI N., NEGRO A., DALPONTE A., MANARA D.F.

*Università Vita-Salute San Raffaele*

*Facoltà di Medicina e Chirurgia, Corso di Laurea in Infermieristica*

Il dolore è considerato uno dei cinque parametri vitali che l'infermiere deve rilevare per una presa in carico completa di un paziente, costituisce inoltre un ulteriore "campanello d'allarme", che ci segnala una situazione di stress, che il soggetto prova in quel determinato momento. Gli esperti sono d'accordo sul fatto che il miglior metodo di valutazione dell'intensità del dolore sia ciò che il paziente riferisce, cioè il "self-report". Com'è possibile, allora, valutare il dolore dei pazienti critici di terapia intensiva, impossibilitati nella comunicazione per vari motivi quali l'intubazione endotracheale, il ridotto livello di coscienza, le restrizioni, la sedazione farmacologica e la somministrazione di farmaci paralizzanti? Gli infermieri di queste Unità Operative, il più delle volte, tendono a sottovalutare il dolore che il proprio assistito prova durante le manovre invasive e non, oppure confondono il concetto di sedazione con il quello di analgesia. Argomento di questo elaborato di tesi è stato ricercare nella letteratura mondiale alcuni strumenti da utilizzare per la valutazione del dolore in questo tipo di pazienti. Dai risultati sono emerse tre scale di valutazione: la Behavioral Pain Scale (BPS), la Behavioral Pain Scale - Non Intubated (BPS-NI) e la Critical-Care Pain Observation Tool (CPOT). Questi strumenti si basano sull'osservazione di alcuni "indicatori di comportamento" come i movimenti, le espressioni facciali e la postura che i pazienti ricoverati in Terapia intensiva assumono, a riposo e durante le manovre a cui vengono sottoposti dagli operatori. Ulteriore indicatore è la compliance del paziente con la ventilazione meccanica. Si potrebbero, facilmente valutare, durante l'assisten-

za infermieristica quotidiana, senza la necessità, quindi, di effettuare apposite e ulteriori stimolazioni. Tutti questi strumenti si sono verificati validi ed affidabili ma da denunciare è come la letteratura mondiale sia alquanto povera su questo argomento e come, vista l'importanza della valutazione del dolore, sia necessaria una continua ricerca ed un continuo sviluppo di ulteriori strumenti di valutazione, atti ad affinare quelli fin ad ora elaborati.

#### **TRATTAMENTO DEL BREAKTHROUGH CANCER PAIN: OLTRE L'EFFICACIA CUOMO A.**

*S.S. Terapia del dolore, Istituto Nazionale Tumori Fondazione "G. Pascale", Napoli*

Il Breakthrough cancer pain (BTcP, dolore episodico intenso) è una esacerbazione transitoria del dolore persistente, adeguatamente controllato, che colpisce tra il 40% e l'80% dei pazienti oncologici. Insorge molto rapidamente, può avere un'intensità da moderata a severa, una durata mediana di trenta minuti e può verificarsi più volte nella giornata con un impatto estremamente negativo per la qualità della vita dei pazienti.

Questo tipo di dolore necessita di farmaci ad azione rapida, come il Fentanyl. Tra poco sarà disponibile in commercio una nuova formulazione di Fentanyl a somministrazione trans mucosale nasale, che permetterà un assorbimento del principio attivo maggiore ed ancora più rapido, grazie anche ad uno specifico ed innovativo dispositivo di erogazione.

Vengono riferiti i dati degli studi registrativi e delle sperimentazioni cliniche, condotte su un numero elevato di pazienti, arruolati presso vari centri di terapia del dolore mondiali, alcuni dei quali italiani.

#### **VALUTAZIONE CON NEUROMETER CPT DELLA DISFUNZIONE ERETTILE (DE) IN PAZIENTI DIABETICI**

D'ARIENZO S., STUMBO R., MASTROIANNI A., SANSONE P., COLETTA F., DI GENNARO T.L., PACE M.C., PASSAVANTI M.B., BOVA M., AURILIO C.

*Dip. Scienze Anestesiologiche, Chirurgiche e dell'Emergenza, Seconda Università degli Studi di Napoli*

#### **INTRODUZIONE**

I disturbi della funzione erettile sono un problema relativamente comune che influenza anche la qualità di vita del soggetto diabetico. La disfunzione erettile (DE) è definita dalla International Index of Erectile Function (IIEF)-5 una inabilità ad ottenere o mantenere una sufficiente erezione tale da permettere una performance sessuale soddisfacente. Uno studio italiano condotto a larga scala riporta una prevalenza di DE del 12,8%. Obiettivo del nostro studio è quello di valutare la neuropatia periferica nei pazienti diabetici con e senza DE ed il legame alla compromissione delle piccole fibre sensitive A<sub>α</sub>, A<sub>β</sub> e C.

#### **MATERIALI E METODI**

Previo consenso informato scritto ed autorizzazione del comitato etico abbiamo reclutato 143 pazienti con diabete mellito tipo 2, di età compresa tra 40-68 anni. I pazienti sono stati divisi in due gruppi: GRUPPO DE (46 pz) affetti da disfunzione erettile diagnosticata tramite il questionario IIEF-5 (score ≤ 21); GRUPPO NDE (70 pz) senza disfunzione erettile. Dallo studio sono stati esclusi 27 pz poiché presentavano uno o più criteri di esclusione. Sono stati valutati: età, BMI, durata del diabete, emoglobina glicata, pressione arteriosa ed i livelli di colesterolo e trigliceridi. La funzionalità del nervo pudendo è stata testata presso il

nostro ambulatorio di terapia antalgica con il Neurometer CPT che permette di determinare la soglia di percezione dell'impulso non doloroso mediante stimolazione elettrica transcutanea. Gli elettrodi sono stati posizionati sulla parte prossimale e distale del pene e ciascun sito è stato testato a tre diverse frequenze: 2000 Hz, 250 Hz, e 5 Hz stimolando rispettivamente le grosse fibre mieliniche, le piccole fibre mieliniche e le fibre mieliniche. La valutazione richiede 5', non è invasiva e nessun paziente ha espresso disagio.

#### **RISULTATI**

Il Neurometer CPT test ci ha permesso di determinare l'esatta distribuzione ed il grado della neuropatia. I risultati al neurometer evidenziano che nel gruppo DE si sono rilevati valori medi di  $6,35 \pm 0,05$  indicativi per una moderate hyperesthesia, mentre nel gruppo NDE sono risultati valori medi di  $4,82 \pm 0,05$  indicativi per una middle sensory dysfunction.

#### **CONCLUSIONI**

I risultati del nostro studio indicano che i pazienti con disfunzione erettile presentano un peggior controllo glicemico ed una compromissione più marcata della soglia dolorifica confermata anche dai risultati emersi dall'analisi della funzionalità delle singole subpopolazioni di fibre sensitive, soprattutto quelle di piccolo diametro, mediante Neurometer CPT, rispetto ai pazienti senza disfunzione erettile ed in controllo metabolico ottimale.

#### **PERCUTANEOUS INTRODUCTION OF A SLIMLINE PADDLE LEAD INTO THE EPIDURAL SPACE UNDER LOCAL ANAESTHESIA: A NEW TECHNIQUE**

DE CAROLIS G., POLI P.

*U.O. Terapia Antalgica, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa*

#### **BACKGROUND**

Spinal cord stimulation (SCS) is used to treat chronic pain and requires an awake patient for optimized lead positioning in the epidural space to locate paresthesias. Paddle type leads offer several advantages over cylindrical type leads. However, when paddle leads need to be placed using a laminectomy incision additional anesthesia is required which can complicate intraoperative testing. A new delivery system (Epiducer TM, St. Jude Medical Neuromodulation Division, Plano, TX) has been developed to introduce only in local anesthesia a percutaneous delivery of S-Series TM paddle leads (St. Jude Medical Neuromodulation Division, Plano, TX).

#### **METHODS**

We performed an observational, single center study to evaluate the safety and efficacy of percutaneous introduction of a slimline surgical lead into the epidural space under local anaesthesia.

#### **RESULTS**

The result in our study demonstrate that the percutaneous introduction of a slimline surgical lead into the epidural space under local anaesthesia is a suitable technique for SCS paddle lead implant.

#### **CONCLUSION**

This study demonstrated the safety of percutaneous implantation and advancement of the S-Series paddle lead using the Epiducer lead delivery system in 32 patients.

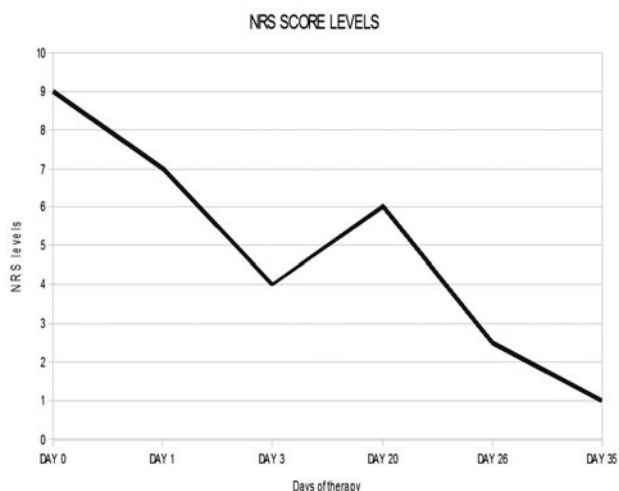


**PAIN MANAGEMENT IN ICU: A PATIENT WITH SEVERE TETANUS**

DE REMIGIS S., MASTRANTUONO A., VALENTE P., POLCI A., ORSINI PL., MARINANGELI F., PALADINI A., VARRASSI G.  
*Università degli Studi dell'Aquila*

**INTRODUCTION**

Tetanus is an exotoxin-mediated disease. It is caused by *Clostridium tetani*, an anaerobe, gram-positive bacterium. The microorganism produces two exotoxins: haemolysin and tetanospasmin; the latter is a neurotoxin that is responsible for tetanus disease (1,2). Tetanospasmin spreads to the central nervous system and binds at specific sites to the gangliosides (3). At this level of CNS, it blocks the release of neurotransmitter from the presynaptic inhibitory neuron (4). The loss of inhibitory impulses results in specific neurological symptoms of reflex irritability and autonomic hyperactivity (1). The most common clinical picture is generalized tetanus. After an incubation period, from 3 days up to 3 weeks, patients complain of dysphagia and stiffness localized to the jaw, abdomen, or back. Generalized rigidity of facial muscles causes the characteristic aspect of the "risus sardonius". Spasms can be painful or dangerous, causing apnoea, fractures or rhabdomyolysis (5).



**CASE**

A 69 year-old farmer was admitted to ICU presenting generalized spasms. He had been wounded by a piece of wood on his left arm 10 days before our observation. He had developed early trismus, risus sardonius, and haematochemical exams revealed high liver enzymes, high creatine kinase (1456 U/L), high lactic acid (500 U/L) and mioglobin (>1200ng/ml). He was suffering from painful leg spasms (NRS-score=9). After initial infusion of 100 µg Fentanyl, we applied Fentanyl transdermic patch Matrifen® at dose of 50 µg/hr for pain control. After 24 hours, because of inadequate pain control (NRS-score=7), we decided to increase the dose of Fentanyl patch to 100µg/hr, achieving a significant reduction of pain (NRS-score=4). Over the next 48 hours, our patient's general condition was rapidly deteriorating and spontaneous spasms produced apnoea and cyanosis which required mechanical ventilation. From that moment, treatment was directed at suppressing rigidity, muscle spasm, sympathetic activation, and pain control. We administered a continuous infusion of Propofol (30 mg/hr), Remifentanyl(6) (6µg/Kg/h) and low dose of Diazepam (7) (0,02mg/Kg/h). Muscular Spasms were controlled using Cisatracurium. After one week of intubation, in analgo-sedation regimen, tracheotomy was performed. After two other weeks of deep sedation, neuromuscular

paralysis, and mechanical assistance, he was weaned from mechanical ventilation. Muscle spasms and pain partially persisted (NRS-score=6) so we decided to apply Fentanyl patch at dose of 100µg/hr, again. After one week, on the basis of a good level of analgesia (NRS-score=2-3), we decreased patch dosage to 50µg/hr. On week later, at the discharge from ICU, the patient was satisfied for analgesic treatment (NRS-score=0-1) (Fig.1).

**CONCLUSIONS**

We would like to underline our positive and recent experience with Fentanyl transdermic patch for early and remote pain control of spasms. Although deep analgo-sedation and mechanical ventilation were necessary, for controlling acute phase, apnoea and pain from spasms, the goal of therapeutic plan was the possibility of using a simple and efficacy pharmacological device, when patient was conscious and collaborating. Our patient recovered with no complication and no residual pain. To our knowledge, this is the first case in which Fentanyl transdermic patch has been used for the treatment of pain in course of tetanus with an excellent outcome.

**References**

- 1.Smith JWG. Tetanus. In: Wilson G, Miles A, Parker MT, eds. Topley and Wilson's Principles of Bacteriology, Virology, and Immunity. 7th ed, vol.3. Baltimore, MD: Williams and Wilkins 1984;345-368.
- 2.Bleck TP. Pharmacology of tetanus. Clin Neuropharmacol 1986;9:103-120
- 3.Erdman G, Wiegard H, Wellhner HH. Intraaxonal and extraaxonal transport of 125I-tetanus toxin in early local tetanus. Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol 1975;290:357.
- 4.Mellanby J, Green J. How does tetanus toxin act? Neuro Science 1981;6:281-300.
- 5.Alfery DD, Rauscher A. Tetanus: a review. Crit Care Med 1979;7:176-181.
- 6.Beecroft CI., Enright S.M., O'Beirne H.A. Remifentanyl in the management of severe tetanus. Br J Anaesth 2005;94:46-48.
- 7.Okoromah CN.,Lesi FE. Diazepam for treating tetanus. Cochrane Database syst Rev 2004, I:CD003954.

**TRATTAMENTO DELL'ACUTE LBP: MONOTERAPIA CON BETAMETASONE VS TERAPIA COMBINATA L-ACETILCARNITINA /BETAMETASONE**

DE VIVO B., BELLINO R., LONGO G., GIANFELICE V., MASUCCI L., MALARA G., LAZZARI M.

*Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"  
 Fondazione PTV Policlinico Tor Vergata  
 Dipartimento di Emergenze, Accettazione, Medicina Critica,  
 Medicina del Dolore e delle Scienze Anestesiologiche*

**OBIETTIVI**

L'acute Low Back Pain (lombalgia cuta) è il disturbo muscoloscheletrico più frequente nella popolazione e prima causa di disabilità al di sotto dei 45 aa. Il LBP viene spesso descritto dal paziente come un dolore improvviso, acuto, persistente oppure sordo, localizzato tra il margine inferiore dell'arcata costale e le pieghe glutee inferiori, insorto da non più di 6 settimane. Lo scopo del nostro studio è quello di valutare il beneficio sulla sintomatologia algica ottenuto dal trattamento in monoterapia con Betametasona VS trattamento combinato con Betametasona ed L-acetilcarnitina.

**MATERIALI E METODI**

Sono stati arruolati 47 pazienti (20F,27M) affetti da acute LBP, con

	Mattina	Dopo pranzo
Per 5 giorni	L-acetilcarnitina 500 mg fiale + Betametasona 4 mg IM	L-acetilcarnitina 500 mg fiale IM
Per 3 giorni	L-acetilcarnitina 500 mg fiale + Betametasona 1,5 mg IM	L-acetilcarnitina 500 mg compresse IM
Per 90 giorni	L-acetilcarnitina 500 mg compresse	L-acetilcarnitina 500 mg compresse

dolore di grado severo (NRS<sub>0</sub>=7,8); tutti hanno assunto FANS ma con scarso beneficio sulla sintomatologia algica.

Il 68% dei pz descrive il proprio dolore come "trafittivo", il 32% come "gravativo", nell'81% si esacerba con il movimento. Un primo gruppo (A), composto da 23 pz (11M,12F) è stato trattato con Betametasona 4mg IM per 5 giorni e Betametasona 1,5mg IM nei successivi 3 giorni.

Il secondo gruppo (B), composto da 24 pz (15M,9F) è stato trattato con Betametasona associato ad

L-acetilcarnitina secondo il protocollo:

La sintomatologia dolorosa, le recidive e gli eventuali effetti indesiderati sono stati valutati a 30gg (T1), 60gg (T2) e 90gg (T3).

#### RISULTATI

L'analisi dei dati ottenuti ci permette di osservare che l'associazione L-acetilcarnitina/Betametasona riduce il valore medio dell'NRS, il numero e l'intensità degli episodi di riacutizzazione. 9 pz (6 del gruppo A e 3 del gruppo B) hanno lamentato effetti collaterali quali aumento ponderale ed aumento dell'appetito.

L'incidenza degli effetti collaterali (riscontrata del 19,1% dei pz arruolati) è sovrapponibile nei 2 gruppi.

#### Gruppo A

	NRS	N° recidive	NRS recidive
T0	7,8		
T1	2,2		
T2	3,7	2,8	7,2
T3	4,3	3,7	7,4

#### Gruppo B

	NRS	N° recidive	NRS recidive
T0	7,8		
T1	1,9		
T2	2,1	1,5	6
T3	2,5	1,9	6,1

#### TRATTAMENTO DEL DOLORE NEUROPATICO IN PZ CON MORBO DI ALZHEIMER

<sup>1</sup> DI BERNARDO S., <sup>2</sup> MAGENTA P., <sup>2</sup> ARGHETTI S., <sup>2</sup> ORSINI C., <sup>2</sup> RACAGNI M., <sup>2</sup> SEVESO M., <sup>2</sup> GUFFANTI E., <sup>2</sup> LUBATTI L.

<sup>1</sup> Università degli Studi di Milano, Scuola di Specializzazione in Anestesia e Rianimazione

<sup>2</sup> UOC Anestesia e Neuroranimazione, Ospedale San Carlo Borromeo, Milano

#### INTRODUZIONE

La fibrosi peridurale rappresenta un processo patogenetico a carico dello spazio peridurale che può insorgere a qualsiasi livello della colonna vertebrale come risultato di un fallimento chirurgico spinale con conseguente esiti cicatriziali post chirurgici. La peridurolisi endoscopia lombare trova indicazione in campo terapeutico per la possibilità di espletare una azione mirata sulle sedi patologiche quali lisi di aderenze post-chirurgiche, stenosi canalari osteo-aderenziali.

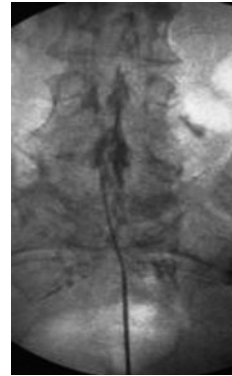


Fig. 1 e Fig. 2

Nel seguente lavoro il fallimento terapeutico medico ed invasivo ambulatoriale (blocchi peridurali) per il controllo del dolore neuropatico, valutato mediante VAS, ha posto indicazione all'utilizzo della peridurolisi nella risoluzione della sintomatologia dolorosa insorta su un quadro clinico di esiti di aderenze cicatriziali da fibrosi peridurale acquisita non chirurgica in regione lombosacrale.

#### MATERIALI E METODI

Si presenta al nostro centro una paziente di 76 anni con anamnesi di diabete mellito, M Alzheimer, stenosi di canale lombare livello L1-L4 da fibrosi peridurale acquisita.

Lamenta importante lombalgia (VAS 10) che risulta refrattaria a terapia medica con FANS, e oppioidi minori.

La pz riferisce inoltre persistenti parestesie e dolore urente a carico degli arti inferiori.

Inizia terapia con oppioidi maggiori (ossicodone e paracetamolo associati), 10 mg x 2 e clonazepam in gtt a dosaggio modulato a seconda della situazione clinica (5 - 10 gtt).

Abbiamo effettuato la peridurolisi collocando il paziente in posizione prona. Dopo aver prodotto la rettilineizzazione della colonna, previa anestesia locale con lidocaina 2% abbiamo introdotto un ago 16 G nello jatus sacrale e verificato il corretto posizionamento tramite scopia. Dopo aspirazione lenta abbiamo iniettato 10 ml di contrasto idrosolubile sotto controllo Rx. Abbiamo quindi introdotto il catetere attraverso l'ago sotto controllo continuo di fluoroscopia. Una volta in posizione, il corretto piazzamento nello spazio ventrale peridurale viene confermato in PL e, dopo aspirazione negativa, abbiamo iniettato 5-10 ml di contrasto idrosolubile, 1500 U.I. di ialuronidasi in 10 ml di fisiologica e quindi 10 ml di ropivacaina allo 0,2%. Abbiamo poi associato a tale soluzione uno steroide; il desametasone a dosi di 4-8 mg.

#### RISULTATI

Risultato VAS 8: dopo 20 giorni di trattamento parziale riduzione della sintomatologia dolorosa.

Successivo ciclo di blocchi epidurali antalgici costituiti da 4 infiltrazioni con 8 mg di desametasone

Risultato VAS 6: dopo i primi 2 blocchi, non ulteriori miglioramenti. Trattamento periduroolitico endoscopico lombare

Risultato VAS 3 dopo soltanto 1 procedura

Valore della VAS confermato a 3 mesi dal trattamento.

#### DISCUSSIONE

la peridurolisi si conferma essere valida tecnica invasiva nel trattamento della stenosi del canale vertebrale lombare in quei pz resistenti a trattamenti medici od infiltrativi peridurali.

#### Bibliografia

1. Racz GB, et al. Lysis of adhesions in the epidural space. In:





Racz GB. Ed. Techniques of Neurolysis, Boston: Kluwer Academic Publishers 1989: 73-86.

2. Nardi LF, Beltrutti D. One Day Neuroplasty: Evaluation of Efficacy and Complications. Poster: 3rd World Congress World Institute of Pain, Barcelona, 2004.

3. Anderson SR, et al. Evolution of Epidural Lysis of Adhesions. Pain Physician 2000; Volume 3, Number 3, pp 262-272.

### **OXALIPLATIN-INDUCED NEUROPATHIC PAIN: GLIAL INVOLVEMENT IN SPINAL CORD AND BRAIN**

<sup>1</sup>DI CESARE MANNELLI L., <sup>2</sup>BONACCINI L., <sup>3</sup>MELLO T., <sup>2</sup>ZANARDELLI M., <sup>2</sup>PACINI A., <sup>1</sup>GHELARDINI C.

<sup>1</sup>University of Florence, Dept. of Preclinical and Clinical Pharmacology, Florence, Italy

<sup>2</sup>University of Florence, Dept. of Anatomy Histology and Forensic Medicine, Florence, Italy

<sup>3</sup>University of Florence, Department of Clinical Pathophysiology, Florence, Italy

#### **INTRODUCTION**

Oxaliplatin, unlike other platinum derivatives, does not result in significant renal impairment or ototoxicity, and it has only mild hematological and gastrointestinal toxicity. On the other hand the limiting side effect is its neurotoxicity that acts as bases for a neuropathic syndrome. A tangled panel of symptoms may be disabling for these patients, adversely affecting activities of daily living and thereby quality of life. Chronic pain as well as the finding of nerve hyperexcitability suggest an involvement of the central nervous system.

In a rat model of painful oxaliplatin-induced neuropathy we investigated the profile of glia activation in the spinal cord and in brain areas involved in pain sensation.

#### **MATERIALS AND METHODS**

Rats were treated with oxaliplatin 2,4 mg/kg-1 intraperitoneally, daily injected for 7, 14 or 21 days. Pain threshold was measured by Paw pressure, Von Frey filament, Cold plate tests. Nervous tissue was analyzed by fluorescent immunohistochemistry.

#### **RESULTS**

Twenty-one days later, the paw-pressure test evidenced a significantly reduced pain threshold consisting in mechanical hyperalgesia; in the same way, oxaliplatin-treated rats showed mechanical and cold allodynia. Motor coordination, evaluated by Rota-rod test was also impaired. In the central nervous system a general glia activation was provoked by oxaliplatin administration. In particular, microglia (Iba1 antigen) showed a round-shaped body, indicative of a differentiation toward a macrophagic phenotype and an increase in cell number at the day 7. Microglia activation progressively decrease after 14 and 21 days of treatment. Moreover, the astrocytes showed an increased in GFAP expression and signs of activation, such as increase in the body size, thickening of the processes and labelling intensity. These modifications concerned the dorsal horn of the spinal cord and were maintained also at day 21. Astrocytes and microglia examined by confocal microscopy in different brain districts revealed an increasing activation in amygdala, mfb, thalamic nuclei, somatosensorial areas 1 and 2 and periaqueductal grey matter (PAG).

#### **CONCLUSIONS**

An understanding of the factors involved in the development and maintenance of neuropathy and the study of the neuron vs glia signalling may lead to mechanism based therapies that prevent/treat the neuropathic pain and improve neurorestoration.

### **LA GESTIONE DEL DOLORE ACUTO POST-CHIRURGICO: IL RUOLO DEL FARMACISTA NELLA ESPERIENZA DELL'OSPEDALE SAN LIBERATORE – ASL 204 TERAMO**

DI FRANCESCO E., COSTANTINI P.,

Farmacista ospedaliero, Dipartimento del Farmaco ASL 204 TE, Presidio Ospedaliero San Liberatore di Atri, Teramo

#### **INTRODUZIONE**

Un adeguato trattamento del dolore acuto post-chirurgico contribuisce a migliorare in modo significativo la morbilità perioperatoria con una minore incidenza di complicanze postoperatorie e riduzione delle giornate di degenza. Il dolore post-operatorio deve essere adeguatamente trattato, non solo per migliorare la qualità di vita del paziente dopo l'intervento, ma soprattutto per evitare che esso stesso diventi causa di patologia. Poiché nel trattamento del dolore si ricorre sempre più di frequente ad una terapia multi farmacologica in elastomero con conseguente aumento dei rischi legati alle possibili incompatibilità tra i farmaci miscelati, il ruolo del farmacista ospedaliero diventa rilevante nel verificare i dati di stabilità dei farmaci in miscela. In questo lavoro è descritto lo studio di stabilità condotto dal Farmacista sui protocolli per il controllo del dolore acuto post-chirurgico di grado moderato-severo in uso presso la U.O. di Anestesia e Rianimazione dell'Ospedale San Liberatore ASL 204 Teramo.

#### **MATERIALI E METODI**

Gli studi di compatibilità e stabilità sono stati condotti esaminando le schede tecniche dei singoli medicinali, consultando testi specifici e banche dati, visionando la pertinente letteratura in materia e studiando le caratteristiche chimico-fisiche delle molecole.

#### **RISULTATI**

Per ciascun protocollo studiato è stata elaborata una scheda di valutazione contenente informazioni generali sulle caratteristiche e proprietà terapeutiche della miscela e dettagliate sui dati di stabilità, modalità di preparazione e conservazione, riferimenti bibliografici. In letteratura ci sono dati di stabilità riferiti a miscele di soli 2 farmaci mentre sono poche le informazioni per associazioni di 3 e 4 farmaci. Quando il numero di farmaci in soluzione è superiore a 2 aumenta il rischio di incompatibilità chimico-fisica conseguente a variazioni di pH e di concentrazione delle molecole. Le schede tecniche consultate non prevedono le miscele di farmaci. Riguardo i protocolli a base di ketorolac, gli studi di stabilità hanno evidenziato l'importanza della modalità di preparazione e dell'ordine di miscelazione dei farmaci. Infatti il ketorolac precipita in ambiente fortemente acido, pertanto quando è associato a molecole che abbassano il pH della soluzione, come ad esempio la morfina cloridrato, esso deve essere diluito per primo nella soluzione fisiologica. Le miscele contenenti omeprazolo sono instabili e imbruniscono in ambiente acido. Ketorolac, tramadolo, metoclopramide e ranitidina in miscela sono compatibili e stabili a t.a. esposti alla luce fino a 7 giorni (Di Francesco, Congresso SIFO 2010). Ketorolac, tramadolo e morfina sono compatibili singolarmente anche con il ketoprofene sale di lisina e la miscela è stabile per 7 giorni, in vetro ed elastomero, a t.a. e con protezione dalla esposizione alla luce (Anacardio et al.).

#### **CONCLUSIONI**

La galenica clinica rappresenta uno strumento importante di "risk management" degli errori di terapia per miscelazione di farmaci instabili e/o incompatibili tra loro. Lo studio di stabilità oggetto di questo lavoro ha evidenziato che nella gestione del dolore è importante la collaborazione tra il medico anestesista, con le sue peculiari conoscenze sulla fisiopatologia e terapia del dolore, e il Farmacista, il cui ruolo diventa rilevante nel verificare e assicurare la compatibilità e la stabilità delle molecole quando si utilizzino miscele di più farmaci.

## TRATTAMENTO DEL DOLORE POST OPERATORIO NELLA CHIRURGIA MAGGIORE

DI MARTINO R., MAIONE S., DI COCCO A., MASSIMINI G.,  
FUMAROLA F., GIORDANO D.

ASL2 Lanciano Vasto Chieti, O.C. F.Renzetti di Lanciano (CH).

### INTRODUZIONE

Il dolore è un'esperienza fisica e psichica spiacevole dovuta ad un danno reale e potenziale dei tessuti o descritta in termini di tale danno (International Association for the Study of Pain, 1979). Indipendentemente dal suo successo o dalla tecnica esecutiva, ogni intervento chirurgico provoca un danno dei tessuti e il rilascio di potenti mediatori dell'infiammazione e del dolore. Le sostanze rilasciate dal tessuto leso inducono nel paziente risposte "ormonali da stress" che favoriscono il deperimento dei tessuti corporei (catabolismo), la coagulazione del sangue (trombofilia), la ritenzione idrica (oliguria), alterano la funzione immunitaria (immunodepressione) ed attivano una reazione di allarme del tipo "combatti o fuggi" con caratteristiche di ipertono simpatico (polso accelerato, centralizzazione del circolo, aumentato consumo di ossigeno). Il dolore di per sé può provocare respirazione poco profonda e soppressione della tosse nel tentativo di difendere la sede della lesione, seguita da ritenzione dei secreti polmonari (ipossia, rischio di infezioni). Se il dolore non viene alleviato, si può avere un ritardo nel ritorno alla normalità della funzione gastrica e intestinale nel paziente dopo l'operazione. I rischi fisiologici e psicologici associati al dolore non trattato sono massimi nei pazienti debilitati affetti da malattie come cardiopatie o pneumopatie, nei soggetti sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore e nelle persone molto giovani e molto anziane.

Materiali e metodi:

Nel nostro studio sono stati arruolati 35 pz sottoposti a chirurgia maggiore, sono stati considerati pz di età compresa tra i 45 e i 75 anni, senza problemi di allergia e con ASA 2/3. Tutti i pz sono stati trattati con la Buprenorfina Transdermica.

### CONCLUSIONI

L'utilizzo della formulazione transdermica della buprenorfina, (analgesico centrale agonista dei recettori oppioidi u), ha permesso di migliorare il comfort dei pz. nel post operatorio sia grazie ad una riduzione dell'intensità del dolore che ad una riduzione degli effetti collaterali degli oppioidi.

### Bibliografia

1. Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 2000;288:1765-9.
- 2 Samad TA, Moore KA, Sapirstein A, Billet S, Allchorne A, Poole S, et al. Interleukin-1-mediated induction of COX-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity. *Nature* 2001;410:471-5.
3. Johnson RE, Strain EC, Amass L. Buprenorphine: how to use it right. *Drug Alcohol Depend* 2003; 70(2, Suppl 1): S59-77
4. Budd K. High dose buprenorphine for postoperative analgesia *Anaesthesia* 1981; 36: 900-3.

## LA PALMITOILETANOLAMIDE NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE ATTIVATO DAL SISTEMA GLIALE: NOSTRA ESPERIENZA

DI PAOLO A., GIANFELICE V., SILVESTRI C., DI TIZIO M.,  
CALDARULO C., MASUCCI L., LAZZARI M.

Università degli studi di Roma "Tor Vergata"

Fondazione PTV Policlinico Tor Vergata

Dipartimento di Emergenze, Accettazione; Medicina

Critica, Medicina del Dolore e delle Scienze Anestesiologiche

## INTRODUZIONE

La Palmitoiletanolamide (PEA), molecola lipidica endogena strutturalmente simile all'endocannabinoide Anandamide, ma priva di effetti psicotropi, è una N-aciletanolamina (NAE) che esplica attività antiinfiammatoria ed analgesica mediante la modulazione di cellule non neuronali la cui abnorme attività può influenzare i meccanismi di percezione ed elaborazione del dolore, facilitando l'insorgenza di sensitizzazione periferica e centrale. A livello periferico, la PEA mediante il meccanismo ALIA – Autacoid local injury antagonism è in grado di ridurre il rilascio di mediatori pro-infiammatori dai mastociti attivati e ridurre lo stravasamento plasmatico e cellulare indotto sperimentalmente con stimoli nocivi di diversa natura. Nel midollo spinale, la PEA è in grado di inibire il reclutamento di cellule immunitarie periferiche, tra cui i mastociti, ed inibire l'attivazione ed il release di molecole proinfiammatorie da parte della microglia.

Sulla base delle evidenze sperimentali, il presente studio è stato finalizzato a verificare l'efficacia terapeutica della PEA in pazienti affetti da dolore attivato dal sistema gliale a varia eziopatogenesi.

## MATERIALI E METODI

Presso l'U.O.S.D. di Terapia Antalgica del Policlinico Tor Vergata, nel periodo compreso tra Giugno 2009 e Agosto 2010 sono stati seguiti un totale di 517 pazienti (età media 65,4 anni), 218 maschi e 299 femmine, in trattamento con PEA (Normast® 600mg) alla posologia di 2cpr/die per 21 giorni e di 1cpr/die per ulteriori 30 giorni. I pazienti arruolati assumevano Pregabalin e Ossicodone Cloridrato a una posologia che si è mantenuta fissa per tutto il periodo di osservazione. Le patologie trattate sono: Radicolopatia e/o Artrosi (64,6%), FBSS (12,77%), Nevralgia post-herpetica (5,8%), Neuropatia diabetica (4,64%), Dolore cronico oncologico (3,29%) e Altro (nevralgia del trigemino, neuropatia post traumatica ecc.) (8,9%). I pazienti sono stati valutati tramite scala NRS (Numeric Rating Scale) al tempo 0 (T0), al tempo 1 (T1 = fine ciclo 51 giorni).

## RESULTATI

Dei 517 pz non terminano l'osservazione 31 pz: 18 perché non tornano a controllo e 13 perché sospendono il ciclo di trattamento. Nessun paziente ha manifestato effetti collaterali dal trattamento con Palmitoiletanolamide.

Il trattamento ha indotto una riduzione dell'intensità media del dolore del 61,1% (NRS da 6,392 a T0 a NRS 2,484 a T1), valutato alla fine del ciclo.

I risultati ottenuti dimostrano che la PEA è in grado di contrastare il dolore attivato dal sistema gliale associato a tutte le condizioni analizzate.

## CONCLUSIONI

I dati ottenuti dimostrano che la PEA modulando l'attività di alcune cellule immunitarie, come i mastociti e la microglia, è efficace nel trattamento del dolore attivato dal sistema gliale.

L'efficacia della PEA è indipendente dalla causa eziologica del dolore suggerendo l'esistenza di un'attivazione di cellule non neuronali come fattore comune alle varie condizioni patologiche.

## EFFETTI A LUNGO TERMINE DEGLI OPPIACEI NEL NON CANCER PAIN

DI TURSI M., MASUCCI L., DE MEO B., GIANFELICE V., DI  
TIZIO M., CASALI M., MALAVASI R., LAZZARI M.

Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

Fondazione PTV Policlinico Tor Vergata

Dipartimento di Emergenze, Accettazione, Medicina Critica,

Medicina del Dolore e delle Scienze Anestesiologiche



## PREMESSE

La terapia con gli oppiacei nei pazienti affetti da non cancer pain molto spesso si protrae per lunghi periodi di tempo. È questo il motivo per cui sono stati effettuati diversi studi retrospettivi circa la valutazione dell'efficacia a breve termine di tali farmaci che hanno evidenziato un buon controllo del dolore ed una riduzione apprezzabile del sintomo (riduzione dell'NRS).

Ad oggi è altresì vero che non ci sono molti studi retrospettivi che verificano l'efficacia della terapia con gli oppiacei a lungo termine e non vi sono evidenze scientifiche sufficienti che dimostrino queste tesi. Da qui la necessità di valutare la medesima associazione e i suoi effetti long term.

## MATERIALI E METODI

Abbiamo effettuato un'analisi retrospettiva arruolando tutti i pazienti ambulatoriali in terapia farmacologica con ossicodone-paracetamolo con almeno una rilevazione clinica successiva alla prima visita di arruolamento nel Giugno 2010. Sono stati esclusi i pazienti oncologici. Sono stati analizzati 231 soggetti (157 maschi, 74 femmine; con età media di 66,4+13,5 anni) con dolore cronico non oncologico derivante da diverse patologie di base. La popolazione arruolata, con o senza precedenti terapie in atto, al momento della prima visita presentava un NRS statico medio (sNRS) di 3,5+1,77 ed un NRS dinamico medio (dNRS) di 7,24+1,33 (NRS da 0 a 10; 0=assenza totale di dolore e 10=massimo dolore immaginabile).

## RISULTATI

I risultati della nostra rilevazione mettono in risalto che il trattamento con ossicodone-paracetamolo, somministrato per periodi di tempo medio-lunghi, ha determinato una riduzione dell'sNRS e dNRS all'ultimo follow-up disponibile rispetto alle precedenti terapie di 1,58+1,42 e 3,04+1,43 rispettivamente e che la dose media di 10,76+4,80 mg/die sembra essere sufficiente a garantire una maggiore compliance della maggior parte dei pazienti. Si è notato che nel tempo la dose tende ad essere ridotta, probabilmente con il migliorare della sintomatologia, ma ciò sottolinea anche il fatto che non si sono instaurati fenomeni di tollerabilità o dipendenza. Il 22,4% dei soggetti risultava essere in trattamento da meno di 4 mesi, mentre il 77,6% era in trattamento da 4 mesi o più e fino ad un massimo di 23 mesi. Le evidenze a favore di un trattamento a lungo termine con gli oppiacei sono ancora deboli pertanto è consigliabile un monitoraggio periodico del paziente con CNCP allo scopo di registrare gli effetti clinici, la dose, il rapporto rischio benefici, ma anche per educare il paziente alla gestione della terapia stessa. In conclusione la combinazione ossicodone/paracetamolo rappresenta una utile risorsa per la gestione del trattamento del CNCP per effettuare cicli di terapia con schemi terapeutici a più lungo termine.

## CONCLUSIONI

A medio e lungo termine ossicodone-paracetamolo è ben tollerato, risulta efficace nel ridurre il dolore ed il paziente tende ad autoridurre la posologia compatibilmente con il miglioramento dei sintomi. I pazienti che hanno assunto la terapia per più di 4 mesi hanno ottenuto una maggiore riduzione del dolore e autonomamente sono portati a ridurre la posologia in funzione della riduzione dei sintomi.

## THE SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION OF DICLOFENAC IN THE MANAGEMENT OF ACUTE PAIN

<sup>1</sup>DIETRICH T., <sup>2</sup>LEESON R., <sup>3</sup>ZIELINSKA-KAËMIERSKA B., <sup>4</sup>OPADGZUK M., <sup>5</sup>KOZIEJ E., <sup>6</sup>MIKLASZEWSKI B.

<sup>1</sup>The School of Dentistry, University of Birmingham, Birmingham, <sup>2</sup>Eastman Dental Institute, University College London, London, United Kingdom, <sup>3</sup>NZOZ Polimedica, Zgierz, <sup>4</sup>Centrum Leczenia Chorób Cywilizacyjnych, <sup>5</sup>Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej, Warszawa, <sup>6</sup>Gabinet Stomatologiczny Bartek, Kobylka, Poland

## BACKGROUND

Parenteral diclofenac formulations for the treatment of acute pain, including exacerbations of rheumatoid arthritis, osteoarthritis and low back pain, are currently available for intramuscular or intravenous administration. A new formulation containing diclofenac sodium and hydroxypropyl  $\beta$ -cyclodextrin (HP,CD) as a solubility enhancer has been developed to allow subcutaneous (s.c.) administration and is available in three different dosages: 25 mg (D25), 50 mg (D50) and 75 mg (D75) in 1 ml of water for injection.

## OBJECTIVES

The main objective was to evaluate the analgesic efficacy and safety of a single s.c. injection of diclofenac 25 mg/ml and 50 mg/ml in a validated acute pain model. As secondary objectives we compared the analgesic efficacy of the formulation for the three dosages (D25, D50 and D75).

## METHODS

This was a multicentre, prospective, double-blind, randomised, active- and placebo-controlled, four-arm phase-III clinical trial. Patients with acute moderate-to-severe post-surgical pain from dental surgery were randomly assigned to a single s.c. injection of diclofenac (D25, D50 or D75) or to the matched placebo (PBO). The primary endpoint was superiority of D25 and D50 to PBO in terms of pain intensity difference (PID) at 1.5 hours post-dose. PID was derived by subtracting each pain intensity (PI) score from the baseline PI (pre-treatment). Secondary endpoints included other measures of pain relief and analgesic duration. Safety and tolerability measures were also collected.

## RESULTS

The study included 306 patients. Demographics and baseline characteristics did not differ between groups. Mean PID at 1.5 hours was higher in all diclofenac groups than in the PBO group. The adjusted means (95% CI) at 1.5 hours in the ITT population were 36.5 (31.7 to 41.2) in the D25 group, 37.3 (32.6 to 42.1) in the D50 group, 37.7 (33.0 to 42.4) in the D75 group and 12.3 (7.44 to 17.1) in the PBO group. Both D25 and D50 produced a significantly higher pain relief compared to PBO ( $p < 0.001$  in both comparisons). Considering PID at all time-points up to 8 hours, all diclofenac doses produced a significantly higher pain relief compared to PBO ( $p < 0.001$  in all comparisons), while no significant difference between diclofenac doses was observed. No difference in AE reporting was detected between active groups and PBO. Local tolerability was rated as excellent or good by more than 70% of patients in all groups, with no differences between groups.

## CONCLUSIONS

Subcutaneous diclofenac, at the dosage of 25 mg, 50 mg and 75 mg, can be considered an effective and well-tolerated treatment of moderate to severe acute pain.

## SEVERE NEONATAL PAIN SYNDROME AFTER PAIN PROCEDURE CORRELATES WITH RAISED LEVEL OF CORTISOL, INTERLEUKIN 6 (IL6), IL8 (IL8) AND C-REACTIVE PROTEIN (CRP)

DMYTRIIEV D., DMYTRIIEVA K.

Vinnitsa National Medical University n.a N.I. Pirogov  
Department of Anaesthesiology

### BACKGROUND

One of the most difficult challenges still facing researchers and clinicians is assessing pain in the newborn. The mechanisms contributing to severe neonatal pain syndrome (SNPS) in infants are multifactorial. Recent evidence suggests a potential pathogenetic role for inflammation.

### OBJECTIVE

To examine the relationship between serum concentrations of inflammatory mediators, cortisol (hydrocortisone) and SNPS after pain procedure.

### METHODS

Prospective observational study involving term neonates with SNP after pain procedure and normal controls. All patients after procedure received adequate analgesic therapy. Blood samples were taken at birth from mixed cord blood, at 8 h, 24 and 42 h for cytokines, cortisol and CRP after surgical procedure. Data were analysed using analysis of variance and 2 analyses.

### RESULTS

Thirtyfour neonates with SNPS and 24 controls were enrolled. 20/34 (58,8%) neonates with SNPS required mechanical ventilation, 11/34 (32,4%) required high-frequency ventilation and 2/34 (5,9%) died. Neonates with SNPS had more than threefold higher cord levels of interleukin 8 (IL8) than the controls ( $p < 0.05$ ). At 8 h and 24 h, serum IL6 and CRP were 4.11- fold higher in neonates than the controls group ( $p < 0.002$ ). All patients with SNPS had significantly ( $p < 0.001$ ) higher plasma cortisol levels over control group (mean  $\pm$  SD, 444.8  $\pm$  44.1 vs. 200.2  $\pm$  34.9 micromol/l on 8 h; 552.1  $\pm$  60.4 vs. 281.0  $\pm$  62.2 micromol/l on 24 h).

### CONCLUSION

This study demonstrated that severe neonatal pain syndrome is associated with raised blood levels of proinflammatory mediators and cortisol, suggesting that inflammation contributes to the severe neonatal pain syndrome.

## LA MELATONINA RIDUCE L'IPERALGESIA ASSOCIATA AD INFIAMMAZIONE NEL RATTO

<sup>1,2</sup>Esposito E., <sup>1</sup>Paterniti I., <sup>2</sup>Mazzon E., <sup>2</sup>Bramanti P., <sup>1,2</sup>Cuzzocrea S.

<sup>1</sup>Dipartimento Clinico-Sperimentale di Medicina e Farmacologia, Università di Messina

<sup>2</sup>IRCCS Centro Neurolesi Bonino-Pulejo, Messina

### INTRODUZIONE

La percezione del dolore viene alterata dal processo infiammatorio. Infatti, i farmaci anti-infiammatori riducono il dolore aumentando la soglia del dolore. La melatonina ha mostrato avere proprietà anti-infiammatorie in numerosi modelli animali di infiammazione acuta e cronica. Comunque, poco è noto sugli effetti della melatonina nell'iperalgia secondaria all'infiammazione.

### MATERIALI E METODI

Questo studio approfondisce gli effetti della melatonina in un ben

noto modello di iperalgesia associata ad infiammazione nel ratto. La formazione del perossinitrito in vivo, generato dall'interazione tra l'anione superossido fornito esogenamente ( $O_2^-$ ) e l'ossido nitrico (NO) prodotto endogenamente, determina lo sviluppo di iperalgesia.

### RISULTATI

L'iniezione subplantare di superossido nella zampa destra del ratto evoca una potente iperalgesia termica misurata dalla variazione in "withdrawal latency". La melatonina (25-100 mg/kg, somministrata per via intraperitoneale 30 minuti prima l'iniezione di  $O_2^-$  riduce in maniera dose-dipendente la risposta iperalgesica indotta dal superossido. Inoltre, la melatonina (100 mg/kg) migliora significativamente il danno tissutale e l'infiammazione, riduce la nitrosilazione delle proteine e modifica l'espressione degli enzimi pro-infiammatori inducibili ciclossigenasi (COX)-2 e monossido d'azoto sintasi (iNOS) nel tessuto subplantare. Per meglio approfondire l'attività antinocicettiva della melatonina e caratterizzare i meccanismi molecolari alla base di questi effetti, la cascata del segnale delle MAP chinasi e NF- $\kappa$ B sono stati studiati. L'effetto antiperalgesico della melatonina è dovuto in parte anche dall'inibizione dell'attivazione della PARP indotta dal superossido.

### CONCLUSIONI

I nostri risultati evidenziano che la melatonina possiede un potenziale ameliorativo nel ridurre l'iperalgia associata ad infiammazione.

## DOLORE VISCERALE, IPERALGESIA RIFERITA ED OUT-COME POSTOPERATORIO

FABRIZIO A., AFFAITATI G., TAFURI E., DI FABIO S., TANA C., COSTA G., COZZA E., MEZZETTI A., GIAMBERARDINO M.A., \*COSTANTINI R.

Laboratorio di Fisiopatologia del Dolore, Ce.S.I., Fondazione "G. D'Annunzio" e \*Istituto di Patologia Chirurgica, Università "G. D'Annunzio" di Chieti

### INTRODUZIONE

Gli effetti di una incisione chirurgica, in termini di dolore acuto postoperatorio ed iperalgesia locale, sono ben noti in clinica ed ampiamente investigati anche in studi comportamentali in modelli animali. La maggior parte delle ricerche si è però concentrata sugli effetti dell'incisione su aree normali di tessuto, mentre non è mai stato caratterizzato il profilo dell'iperalgia incisionale post-operatoria in aree di alterata sensibilità. Questo aspetto è invece, molto importante poiché in ambito clinico l'incisione chirurgica per intervenire su un viscere malato viene molto frequentemente effettuata nell'area di iperalgesia riferita da quel viscere. Su questa base, nel presente studio abbiamo esplorato l'ipotesi che l'outcome post-chirurgico di una incisione, in termini di entità e durata dell'iperalgia della parete muscolare, sia differente a seconda che la sede dell'incisione coincida o meno con la sede di dolore riferito da un viscere neuromericamente correlato. Se così fosse, molte differenze nell'outcome doloroso post-chirurgico fra i pazienti potrebbero spiegarsi in base al fatto che la patologia viscerale che ha motivato l'intervento è stata o meno algogena prima dell'intervento stesso. Per indagare tale ipotesi abbiamo effettuato uno studio sperimentale su un modello animale di colica ureterale nel ratto, in cui gli animali sottoposti ad impianto di calcolo nell'uretere di un lato presentano comportamenti indicativi di dolore colico nei 4 giorni successivi nonché iperalgesia riferita del muscolo obliquo esterno ipsilaterale (L1) che inizia al 1° giorno postoperatorio, raggiunge il picco in 3ª giornata e dura oltre una settimana.



## METODI

Ventotto ratti femmina razza Sprague-Dawley (200-250 gr) sono stati sottoposti, in anestesia generale da pentobarbitale, ad impianto di elettrodi nel muscolo obliquo esterno sinistro e, dopo laparotomia, alla formazione di calcolo nell'uretere sinistro mediante iniezione di cemento dentario (n.14) o ad intervento "sham" con iniezione di soluzione salina nell'uretere (n.14). Al 3° giorno dopo l'intervento è stata praticata una piccola incisione chirurgica nel muscolo obliquo sinistro in leggera anestesia. A partire dal 1° giorno postoperatorio (calcolo/intervento sham), e fino al 7° giorno post-incisione, sono state misurate quotidianamente le soglie di vocalizzazione alla stimolazione elettrica muscolare in tutti i ratti.

## RISULTATI

Al 3° giorno postoperatorio, prima dell'incisione chirurgica, le soglie muscolari erano significativamente più basse nei ratti calcolo rispetto agli "sham", indice di tipica iperalgesia riferita da viscere. Dopo l'incisione chirurgica, le soglie sono diminuite significativamente sia nei ratti calcolo che "sham", a testimoniare ipersensibilità post-chirurgica, ma il decremento di soglia rispetto ai valori pre-incisionali era di grado significativamente più alto e di maggior durata nei ratti calcolo rispetto agli "sham" ( $0.03 < p < 0.001$ ).

## CONCLUSIONI

I risultati suggeriscono che l'outcome algogeno postoperatorio, in termini di iperalgesia somatica intorno alla ferita chirurgica, è in parte dipendente dalla storia clinica preoperatoria, ovvero dal fatto che la condizione algogena viscerale che ha motivato l'intervento sia stata o meno algogena, con proiezione del dolore nell'area che è stata successivamente incisa per l'intervento stesso. Il fenomeno, probabile risultato di una sommazione centrale di impulsi, può contribuire a spiegare almeno in parte la variabilità delle manifestazioni dolorose presentate dai diversi pazienti nel periodo post-operatorio.

## PROPOSTA DI UN MODELLO ORGANIZZATIVO-FUNZIONALE PER LA REALIZZAZIONE DELLE RETI DEL DOLORE

FANELLO M.

CEO SanitaNova, Milano-Roma-Firenze-Bari

La legge 38/2010 che tutela il diritto del cittadino ad accedere alle cure palliative e alla terapia del dolore, all'art. 5 c.1 dispone "... una specifica rilevazione sui presidi ospedalieri e territoriali e sulle prestazioni assicurati in ciascuna regione dalle strutture del Servizio sanitario nazionale nel campo delle cure palliative e della terapia del dolore, al fine di promuovere l'attivazione e l'integrazione delle due reti a livello regionale e nazionale e la loro uniformità su tutto il territorio nazionale" e stabilisce la definizione delle "modalità organizzative necessarie ... in ciascuna regione, al fine di definire la rete per le cure palliative e la rete per la terapia del dolore".

Il Ministero della Salute e le Regioni si sono attivati, mediante interventi focalizzati prevalentemente alla promozione di attività di formazione degli operatori impegnati nell'ambito delle due reti, ma sono rare e disarticolate le iniziative sperimentali messe in atto per la effettiva realizzazione delle due reti.

SanitaNova ha sviluppato un modello organizzativo e funzionale denominato Pain Management Network per la progettazione e la realizzazione delle reti del dolore che propone alle regioni ed alle aziende sanitarie per contribuire - anche in ottemperanza al dettame normativo - a dare una efficace risposta al cittadino coinvolto in una problematica caratterizzata da un consistente impatto individuale, sociale ed economico.

La struttura di questo modello risponde ad una logica Hub-Spoke

che distribuisce ed orienta, su diversi livelli di complessità, i percorsi diagnostici, terapeutici ed assistenziali (PDTA del dolore) finalizzati ad una gestione uniforme, efficiente ed efficace del paziente affetto da dolore cronico.

Il progetto di SanitaNova è quello di realizzare, attraverso una partnership con gli assessorati, le agenzie regionali e le aziende sanitarie, una rete operativa in grado di collegare ed allineare le competenze professionali, gli strumenti e le tecnologie di tutti gli operatori sanitari coinvolti a vario livello (centri specialistici ospedalieri e cure primarie) nella gestione del paziente affetto da dolore, in un unico progetto strutturato e omogeneo.

Il progetto si divide in tre fasi: analisi, progettazione e realizzazione della rete e la metodologia di sviluppo si basa sulla attuazione di attività di consulenza e di formazione manageriale dedicata alle figure responsabili ed agli operatori dei nodi della rete del dolore. La modularità del progetto consente la sua applicazione per l'implementazione della rete del dolore a partire da singoli prototipi locali (Aziende Sanitarie) per poi svilupparsi gradualmente su tutto il territorio regionale.

L'obiettivo finale, oltre a quello di allestire un sistema di gestione coordinata degli interventi in ambito algologico dal livello locale a quello nazionale, è anche quello di creare un patrimonio informativo algologico da aggregare in un unico database italiano del dolore.

## L'UTILIZZO DELL'ASSOCIAZIONE FARMACOLOGICA PREGABALIN E IDROMORFONE CLORIDRATO NEL TRATTAMENTO A LUNGO TERMINE DEL "PERSISTENT NON CANCER PAIN"

FAVARO P., DE MEO B., MASUCCI L., BELLINO R., SILVESTRI C., CALDARULO C., VERONESI M.C., LAZZARI M. *Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"*

*Fondazione PTV Policlinico Tor Vergata*

*Dipartimento di Emergenze, Accettazione, Medicina Critica, Medicina del Dolore e delle Scienze Anestesiologiche*

## OBIETTIVI

Valutazione della sintomatologia algica, degli effetti collaterali, della tolleranza e della dipendenza in pazienti con Persistent Non Cancer Pain in trattamento con associazione Pregabalin e Idromorfone cloridrato per un periodo di 12 mesi.

## MATERIALI E METODI

Presso l'HUB di Medicina del Dolore del Policlinico "TorVergata" sono stati valutati 864 pazienti, (269 uomini e 595 donne) di età compresa tra i 31 e 91 anni nel periodo compreso tra Novembre 2008 e settembre 2010. Le diagnosi all'arruolamento sono state:

- Radicolopatia da Compressione (251);
- F.B.S.S. (187);
- D.N. post chirurgico (89);
- C.R.P.S. tipo I (18) - C.R.P.S. tipo II (46);
- Neuropatia diabetica (35);
- Nevralgia trigeminale (42);
- NPH (88);
- Altro (11).

Il dosaggio iniziale medio è stato: Pregabalin 124,61 mg/die e Idromorfone OROS 7,42 mg/die.

I dosaggi sono stati progressivamente modificati, compatibilmente con la presenza di effetti collaterali, fino al dosaggio medio a 12 mesi di Pregabalin 219,66 mg/die e idromorfone OROS 6,38 mg/die.

Sono stati effettuati controlli periodici a 1, 3, 6, 9 e 12 mesi valutando l'NRS, eventuali effetti collaterali, tolleranza e dipendenza alla terapia.

## RISULTATI

Degli 864 pazienti arruolati, 191 pazienti (22,11%) non hanno terminato il protocollo dello studio: 29 pazienti (3,36%) non sono tornati al controllo successivo, 46 (5,32%) hanno interrotto lo studio per miglioramento, 116 (13,43%) per effetti collaterali non tollerabili. I dosaggi dei farmaci hanno avuto un aumento medio nei primi 6 mesi ottenendo un NRS medio di 2,91: il Pregabalin è stato incrementato fino a 279,27 mg/die medi (124,12% del dosaggio iniziale) e l'Idromorfone Cloridrato fino a 16,89 mg/die medi (127,63% del dosaggio iniziale).

Tenendo conto del Pain Relief, tolleranza e dipendenza, si sono ottenuti a 12 mesi dosaggi pari a valori medi di Pregabalin di 219,66 mg/die (76,23% rispetto alla prima prescrizione) e di Idromorfone Cloridrato pari a 6,38 mg/die (-14,02% rispetto alla prima prescrizione).

Circa gli effetti collaterali che per 116 pazienti hanno comportato la sospensione del protocollo i più osservati sono stati: Stipsi 31,56%, Nausea e Vomito 20,94% seguiti da Sonnolenza 18,75%, Capogiri 17,19%, Ritenzione Idrica 7,19%.

Si è evinto come tali presentazioni andassero in tolleranza col tempo: la stipsi incontrollata è stata evidenziata in 24 pazienti a 1 mese e in 12 a un anno; la nausea e/o vomito in 20 pazienti a un mese e in 4 a un anno. Il Pain Relief ottenuto è stato a 12 mesi del 70,03% (NRS medio al primo accesso pari a 7,56; NRS a un

## CONCLUSIONI

L'analisi dei dati ha mostrato l'efficacia dell'associazione Pregabalin-Idromorfone cloridrato nel trattamento del Persistent Non Cancer Pain, con presenza di effetti collaterali nella maggior parte dei casi controllabili e dosaggi che non hanno dimostrato in nessun caso tolleranza alla terapia, né dipendenza.

## CRITICITÀ NELLA COMUNICAZIONE EMPATICA TRA OPERATORE SANITARIO E PAZIENTE MIELOLESO CON PATOLOGIA ONCOLOGICA

<sup>1</sup>FIZZOTTI G., <sup>2</sup>PRETI P., <sup>3</sup>GIORNI I., <sup>4</sup>MANERA M., <sup>5</sup>NERVI O., <sup>1</sup>PISTAINI C.

<sup>1</sup> Unità Spinale, <sup>2</sup> Unità Operativa di Cure Palliative

<sup>3</sup> Servizio di Psicologia

Fondazione Salvatore Maugeri, Pavia

Le persone non si differenziano esclusivamente per la propria individualità, ma anche per i rapporti che instaurano con gli altri. Ogni comunicazione ha un aspetto di contenuto e un aspetto di relazione di modo che il secondo classifica il primo ed è metacomunicazione. In una comunicazione interpersonale efficace e funzionale al raggiungimento degli obiettivi insiti in un determinato contesto comunicativo, non basta soffermarsi solo su quello che si dice, bisogna saper andare oltre, dando adeguata rilevanza soprattutto al "come". È sempre opportuno analizzare quali elementi della comunicazione non verbale e paraverbale prevalgono e soprattutto è importante capire con quale modalità di relazione (simmetrica o complementare) si gestisce o si intende gestire il rapporto con il proprio interlocutore. L'empatia può essere considerata una forma strategica di comunicazione in grado di avvicinare due interlocutori. È una competenza distintiva per qualsiasi ruolo professionale e sociale, ma in particolare modo per chi opera nell'ambito delle professioni di aiuto: medici, psicologi, operatori sociali. In ognuno dei suddetti ruoli, l'empatia fornisce informazioni utili per interpretare e a volte prevedere, oltre le parole pronunciate e quelle non dette i bisogni impliciti e le motivazioni più profonde di un comportamento spesso difficilmente comprensibile con la sola forza della ragione.

Nell'approccio al paziente neoplastico con patologia midollare il

fisioterapista deve far corrispondere un'adeguata capacità di comunicazione e di accoglimento delle emozioni in particolare, valutare tutto ciò che è indispensabile per migliorare la qualità di vita del paziente ed avere la capacità di integrarsi con le altre figure professionali. In maniera analoga l'infermiere professionale deve saper comprendere il significato attribuito dal malato al sintomo, distinguere le manifestazioni di dolore e sofferenza del malato, riconoscere le aspettative del malato e dei famigliari rispetto all'assistenza infermieristica.

Un'efficace metacomunicazione diventa fondamentale per la figura del medico che deve saper individuare, chiarire ed organizzare il significato dei segnali verbali e non verbali con cui i pazienti ed i parenti esprimono i loro problemi. Gli interventi di gruppo all'equipe e per l'equipe rappresentano la modalità che maggiormente permette l'elaborazione delle difficoltà emotive che ciascun membro o tutto lo staff incontra nella relazione con il paziente mieloleso affetto da cancro e con la sua famiglia.

## LE RACHIALGIE SU BASE NEOPLASTICA FORMAGLIO F.

Azienda Ospedaliera della Valtellina e Valchiavenna  
SS Terapia del Dolore e Cure Palliative

Dal 10 al 30 % dei pazienti affetti da neoplasie maligne sviluppano metastasi vertebrali; con l'allungamento dell'aspettativa di sopravvivenza prodotto da terapia antitumorali questa percentuale è in costante aumento. Le vertebre è la sede più frequentemente aggredita da metastasi scheletriche, ed in particolare (in ordine di prevalenza) da neoplasie mammarie, mieloma multiplo, tumore prostatico. L'incidenza delle metastasi leptomeningee delle neoplasie maligne è di circa l'8 %, di cui nel 40 % dei casi con prevalente coinvolgimento delle meningi spinali, ed anche questa percentuale è in continuo aumento.

Il sintomo più rilevante delle neoplasie vertebrale è il dolore, che usualmente si associa ad un grave deterioramento della funzionalità. Nella maggioranza dei casi il dolore origina dalla liberazione in sede di invasione tumorale di sostanze infiammatorie e proalgogene. In circa il 10 % dei casi il dolore è invece di natura strettamente meccanica, secondaria alla instabilità vertebrale causata da lesione litiche. In questi casi il dolore è quasi esclusivamente di tipo incidente, provocato dal carico e tale da provocare l'allettamento del paziente. Il dolore è anche il sintomo più frequente e rilevante dei tumori che si estendono al canale vertebrale, spesso caratterizzato da una duplice distribuzione, proiettato nei distretti di afferenza delle strutture nervose coinvolte e riferito al dorso o regione lombare, in prossimità della sede del tumore.

La comparsa di dolore dorso lombare in un paziente affetto da malattia oncologica è sempre evocativo della possibilità di una sottostante malattia tumorale. Particolarmente allarmanti sono i dolore del tratto lombare craniale e dorsale, quelli che tendono a proiettarsi in regione neuroanatomiche differenti dai distretti radicolari lombosacrali più caudali, quelli in crescendo di intensità e con prevalenza nelle ore notturne. Il dolore è anche il sintomo più precoce delle lesioni neoplastiche della colonna, e può precedere anche di alcuni mesi la comparsa di segni radiologici o neurologici patologici. Nei casi sospetti l'indagine d'elezione è lo studio di risonanza magnetica con contrasto; le indagini con tomografia computerizzata o rx sono indicativi del grado di lesione della corticale ossea e quindi predittivi per le condizioni di frattura imminente.

Il trattamento delle lesioni neoplastiche della colonna deve essere tempestivo; in particolare vanno gestite con carattere d'urgenza le condizioni che possono evolvere in frattura patologica ed in sin-



drome da compressione mieloradicolare. La terapia del dolore osseo associa agli analgesici standard trattamenti, quali i bifosfonati, che in più riducono l'aggressività tumorale, alcuni farmaci specifici sono in attiva fase di studio preclinico. La radioterapia ha un ruolo primario nel trattamento del dolore scheletrico e nel trattamento delle lesioni invasive del canale spinale. Il dolore da instabilità vertebrale solitamente non risponde a chemioterapia e radioterapia. In questi casi vanno considerati interventi di stabilizzazione del rachide. Le tecniche di vertebroplastica e cifoplastica aumentativa, da utilizzare con maggior cautela rispetto al trattamento delle lesioni osteoporotiche, garantiscono in casi selezionati di lesioni confinate nel corpo vertebrale senza estensione alla corticale, una ottima regressione del dolore.

### **SEDAZIONE COSCIENTE ED ANESTESIA LOCO-REGIONALE NELL' ABLAZIONE LASER DELLE METASTASI EPATICHE**

FORMICA R., ROTONDO G., FEO L., TALIANO R., ATZERI M.G., DELIA E., NACLERIO M., POLANI A., STEFANI M.  
*S.C. Anestesia e Terapia del dolore "Ospedale Regina Apostolorum". Albano Laziale*

#### **INTRODUZIONE**

Scopo della ricerca è valutare l'intensità del dolore post operatorio dopo trattamento laser di lesione focale epatica utilizzando due tecniche diverse di anestesia loco-regionale (anest. locale / blocco dei nervi intercostali) associata alla medesima tecnica di sedazione.

#### **MATERIALI E METODI**

Popolazione di 42 pazienti. Criteri di esclusione: Trattamento con FANS, oppioidi, antidepressivi, benzodiazepine. Insufficienza epatica (Child >B) Insufficienza cardiaca (NYHA>2) BAV,BBD+ES) Insuff. renale(creat>2) Scarsa collaborazione del paziente. Mezz'ora prima dell'inizio della procedura, tutti i pazienti sono stati premedicati con Fentanyl 1,5mcg/kg + Midazolam 0.04mg/kg quindi suddivisi in due gruppi. Gruppo A: infiltrazione locale con Xilocaina 1% 10 ml. Gruppo B: Blocco di due nervi intercostali di destra con Xilocaina 1% ml 10 tot. È stata praticata sedazione con Propofol in caso di dolore e/o movimenti del paziente incompatibili con la procedura. Monitoraggio Ecg, SatO2, PA. la misurazione dell'intensità del dolore fatta su Scala Analogica visiva, a cura dello stesso paziente e con l'ausilio del personale infermieristico dopo 30minuti, 2-4-6 ore dalla fine della procedura alle ore 18 del giorno stesso ed il giorno successivo alle ore 8 ed alle ore 20. Il trattamento antalgico post operatorio ha previsto (previa valutazione medica) la somministrazione di Ketorlac 30 mg nel dolore lieve o moderato e Morfina 5mg sc/ab nel dolore forte o comunque resistente al trattamento con Ketorolac.

Il personale infermieristico di reparto non è stato messo a conoscenza della tecnica anestesiológica utilizzata.

#### **RISULTATI**

In fase di elaborazione.

#### **CONCLUSIONI**

La tecnica della sedazione cosciente associata al blocco dei nervi intercostali, riduce in maniera significativa l'intensità del dolore ed insieme ad esso il consumo di analgesici nel periodo post operatorio

### **MISURA E TRATTAMENTO DEL DOLORE AL RACHIDE IN UN SETTING OSPEDALIERO INTEGRATO CON UNA TECNICA MANUALE INNOVATIVA**

FORTIS M., SCOGNAMIGLIO R.M., ALOSI A., MORONI S.  
*A.O. Ospedali Riuniti di Bergamo*

#### **INTRODUZIONE**

Il concetto di QoL si è evoluto comprendendo non solo la salute fisica, ma anche il benessere psicologico, mettendo l'accento sulla soggettività del paziente e sul suo personale adattamento alla malattia e al dolore.

#### **OBIETTIVI**

Misurare le variazioni di percezione della QoL come parametro di valutazione qualitativa in una ricerca sull'efficacia di una tecnica non convenzionale come terapia del dolore al rachide in ambito ospedaliero. Verifica di un nuovo setting a misura del paziente. La tecnica utilizzata è denominata NST (Neurostructural Integration Technique), ideata in Australia ed insegnata in Italia da Michael Nixon presso l'Istituto di Psicomatica Integrata di Milano.

#### **MATERIALI E METODI**

Trattamento NST che consiste in un riequilibrio tensivo muscolare e neuro-vegetativo, attraverso stimolazione di tendini e ventri muscolari e un continuo feedback dialogico col corpo e la parola del paziente; assessment, 5 sedute, follow-up a tre mesi. Campione: 39 pazienti, 36 hanno concluso lo studio.

Strumenti e parametri di valutazione: a) due scale della QoL: SEIQoL, a domini aperti ed EUROQoL, a domini chiusi; b) VAS del dolore c) ROM di flessione articolare d) variazione della assunzione di farmaci antidolorifici e) analisi qualitativa, da parte di una commissione di giudici, dell'evoluzione dei campi scelti dai soggetti nella SEQoL e raggruppati in macrocategorie.

#### **RISULTATI**

I risultati di EUROQoL, SEIQoL e della VAS sono statisticamente significativi: tutti gli score di valutazione sono migliorati comparando la fase iniziale, finale e di follow-up.

#### **CONCLUSIONE**

Abbiamo provato a modificare dall'interno il setting terapeutico, nel contesto istituzionale ospedaliero. Si è privilegiata la direzione del dialogo di parole sulle implicazioni del paziente col dolore e, col corpo, attraverso la scelta di una tecnica manuale particolarmente coinvolgente le risposte soggettive. Accanto ad una diminuzione del dolore nella VAS si è notato un incremento della QoL dei pazienti. Sul piano della soggettività dei pazienti, l'analisi qualitativa dei domini di autovalutazione nella SEIQoL ha evidenziato un incremento delle categorie "salute e cura di sé", rispetto a quelle rivolte al rapporto con l'esterno. Si può ipotizzare che questo modello di setting abbia incentivato la percezione del benessere non solo come un fatto puramente somatico, ma come una questione multidimensionale.

#### **Bibliografia**

1. Assendelft WJ, Morton SC, Yu EI, Suttorp MJ, Shekelle PG., Spinal manipulative therapy for low back pain. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(1):CD000447.
2. Assendelft WJJ, Morton SC, Yu Emily I, Suttorp MJ, Shekelle PG., Spinal manipulative therapy for low-back pain (Cochrane review). The Cochrane Library 1, 2006.
3. Frymoyer J.M., Ampiezza del problema. In Weinstein J.N., Diesel S.W. (Eds.), La colonna Lombare. 1996, Verducci Ed., Roma, 31-36.
4. O'Boyle C.A., McGee H., Hockey A., O'Malley K., Individual quality of life in patients undergoing hip replacement. The Lancet,

1992.

5. Scognamiglio RM, (2008), *Il Male in Corpo*. La prospettiva somatologica nella psicoterapia della sofferenza del corpo, Franco Angeli, Milano.

6. The EURO-QoL Group., *EUORO-QoL a new facility for the measurement of health-related quality of life*. *Health Policy* 1990; 16(3): 199-208.

### NEURALGIA TRIGEMINALE RIBELLE ALLA TERAPIA MEDICA: OPZIONI TERAPEUTICHE

<sup>1</sup>FRAIOLI M.F., <sup>1</sup>LISCIANI D., <sup>1</sup>LECCE M., <sup>2</sup>FRAIOLI C.

<sup>1</sup>Università di Roma "Tor Vergata", Neurochirurgia

<sup>2</sup>CIRAD Villa Benedetta Roma, Radioterapia

#### INTRODUZIONE

La neuralgia trigeminale è una causa comune di algia facciale. Molte sono le terapie disponibili. Si presenta una serie di pazienti affetti da neuralgia trigeminale ribelle alla terapia medica, trattati con diverse metodiche.

#### METODI

Viene considerata una serie di 475 pazienti trattati tra il 2001 e il 2009 mediante alcolizzazione periferica, termocoagulazione del ganglio di Gasser, compressione del ganglio di Gasser mediante palloncino, decompressione microvascolare in fossa cranica posteriore e radiocirurgia. I diversi trattamenti sono stati eseguiti in base alle caratteristiche del paziente (età, condizioni generali) e della neuralgia (branca trigeminali interessata, gravità della neuralgia).

Le alcolizzazioni periferiche consentono una temporanea remissione della neuralgia (da 1 a 3 anni nella nostra esperienza) determinando anestesia nel distretto facciale interessato dalla neuralgia.

La termocoagulazione è una procedura che determina anestesia facciale che può essere localizzata selettivamente al territorio della sola III branca trigeminale in caso di neuralgia della III branca isolata, consentendo una immediata remissione del dolore nevralgico con ottimale tolleranza del deficit sensitivo prodotto in virtù della remissione del dolore, con rare recidive.

La compressione del ganglio di Gasser con palloncino determina ipoestesia o anestesia dell'intero emivolto, non potendo essere selettiva su una singola branca trigeminale; viene da noi riservata solo a pazienti molto anziani, affetti da neuralgia trigeminale in più di una branca nei quali gli altri metodi abbiano fallito.

La microdecompressione vascolare in fossa cranica posteriore viene indicata in pazienti giovani e in buone condizioni generali in cui sia evidente alla RM un chiaro conflitto neurovascolare; è un intervento neurochirurgico maggiore, ma che consente un risparmio della sensibilità facciale.

La radiocirurgia stereotassica è una valida alternativa terapeutica, non invasiva, ma con lo svantaggio di determinare l'effetto terapeutico nell'arco di alcune settimane.

#### RISULTATI

I risultati sono stati molto soddisfacenti considerando le potenzialità terapeutiche attese da ogni singola procedura (durata del periodo di assenza del dolore) ed i rischi e deficit legati ad ogni trattamento occorsi nella serie. Nei 157 pazienti trattati mediante alcolizzazione periferica, si è ottenuta remissione della neuralgia in tutti per un periodo medio di 2,2 anni. La termocoagulazione del ganglio di Gasser, eseguita in 192 pazienti, ha consentito di ottenere in tutti remissione immediata della sintomatologia con recidiva in 3 pazienti in un follow-up medio di 5,6 anni. La compressione con palloncino è stata eseguita in 41 pazienti, ottenendo in

tutti remissione del dolore, con anestesia dolorosa in un paziente come complicanza, con 4 recidive in un periodo medio di 8,9 anni. La microdecompressione vascolare, eseguita in 36 pazienti, ha determinato scomparsa della neuralgia in tutti, verificandosi recidiva in 3 di essi in un periodo di follow-up medio di 4,6 anni. Infine, la radiocirurgia stereotassica, eseguita in 49 pazienti, ha avuto successo terapeutico nell'84% dei casi, con recidiva nel 11% in un periodo di osservazione medio di 2,6 anni.

#### CONCLUSIONI

Secondo l'esperienza presentata, ogni opzione terapeutica dovrebbe essere indicata in base alle caratteristiche del paziente e a quelle della neuralgia, per ottenere il miglior risultato possibile per ogni singolo paziente.

### LA SCRAMBLER THERAPY E LA NEURALGIA POST HERPETICA: DALLA NOSTRA ESPERIENZA UNA NUOVA FRONTIERA TERAPEUTICA

FRASCA M.G., ROCCONI F., MASUCCI L., DE MEO B., BELLINO R., CASALI M., GIANFELICE V., LAZZARI M.

*Dipartimento di Emergenze, Accettazione, Medicina Critica, Medicina del Dolore e delle Scienze Anestesiologiche Università degli Studi di Roma "Tor Vergata" Fondazione PTV Policlinico Tor Vergata*

#### PREMESSA

Il dolore neuropatico è un dolore che origina come diretta conseguenza di una lesione o malattia del sistema somato-sensoriale. Nei pazienti affetti da neuropatia post erpetica è indotto dalla riattivazione del virus della varicella zoster nei gangli sensitivi, ove giunge per via ematica o per trasporto retrogrado lungo i tronchi nervosi. Successivamente in concomitanza di malattie sistemiche o terapie che determinano una conduzione di immunosoppressione il virus rientra in fase replicativa determinando la comparsa della malattia. La neuropatia colpisce frequentemente i gangli sacrali, cervicali, lombari, toracici e dei nervi cranici (ganglio di Gasser e ganglio genicolato). Il nostro obiettivo è stata la valutazione tramite la "Numerical Rating Scale" (NRS) della risposta al trattamento con ST nei pazienti con NPH.

#### MATERIALI E METODI

Presso l'HUB di Medicina del Dolore del Policlinico "Tor Vergata", nel periodo compreso tra Gennaio 2005 e Gennaio 2011, sono stati sottoposti a Scrambler Therapy 384 pazienti affetti da neuropatia post erpetica, di età media 62 anni, di cui 213 donne e 169 uomini. Gli unici pazienti esclusi sono stati quelli portatori di pacemaker. I pazienti da noi esaminati presentavano:

- Il 40% localizzazione toracica;
- Il 22% localizzazione lombare;
- Il 14% localizzazione cervicale;
- Il 12% localizzazione sacrale;
- Il 12% localizzazione trigeminale;

il protocollo terapeutico prevedeva ciclo di 10 sedute di Scrambler Therapy. L'intensità del dolore è stata valutata attraverso la scala NRS.

#### RISULTATI E CONCLUSIONI

L'analisi dettagliata dei risultati ottenuti con la Scrambler Therapy ha mostrato che complessivamente il 70,4% dei pazienti sottoposti ad un ciclo di dieci sedute ha avuto una riduzione dell'NRS maggiore del 50%; il 19,6% una riduzione compresa tra il 25% ed il 50%; il 10% una riduzione inferiore al 25%. Complessivamente si è potuto notare come il valore medio dell'NRS abbia subito una riduzione globale pari al 61%, passando





dal valore pre-trattamento di 7,2 ad un valore post trattamento di 2,9. I pazienti inoltre sottoposti a controlli periodici a 3,6, e 12 mesi riferivano permanenza dell'analgia anche dopo il termine del trattamento.

L'analisi dettagliata dei risultati ottenuti con la ST ha mostrato che i pazienti sottoposti al trattamento hanno avuto una significativa riduzione dell'allodinia, dell'iperalgia e delle parestesie e disestesia a livello dei dermatomeri interessati. Dallo studio si evince pertanto con la ST sia una valida alternativa terapeutica alla terapia farmacologica, confermando la sua efficacia nella modulazione del dolore con persistenza dell'analgia.

### LA STIMOLAZIONE CONTROLATERALE NEL DOLORE INFIAMMATORIO E NEL DOLORE NEUROPATICO

<sup>1,3</sup>GAGLIARDI G., <sup>2</sup>CECCHERELLI F., <sup>2,3</sup>MARINO E.

<sup>1</sup>Unità Operativa di Terapia Intensiva Polivalente, Ospedale S. Antonio Padova

<sup>2</sup>Unità operativa di Anestesia e Rianimazione, Ospedale di Castelfranco Veneto

<sup>3</sup>A.I.R.A.S., Padova

La stimolazione controlaterale viene utilizzata per evitare gli episodi di forte riacutizzazione del dolore che si verificano con la stimolazione omolaterale in pazienti portatori sia di dolore acuto che cronico neuropatico.

Ciò che consiglia l'impiego della tecnica controlaterale è la presenza dell'allodinia, ovvero una sensibilizzazione neuronale centrale che può essere presente sia in un quadro di dolore acuto infiammatorio – neurogeno, come il conflitto disco-radicolare, che nel caso di un dolore neuropatico come la nevralgia postoperatoria.

62 pazienti, 31 maschi e 32 femmine, di età compresa fra 21 e 73 anni con media di 52.30±12.99, affetti da conflitto disco-radicolare, con elettromiografia positiva per danno di conduzione e con un dolore di durata media di mesi 5.99±5.77, sono stati trattati con elettroagopuntura controlaterale rispetto alla radice coinvolta. I punti di agopuntura sono stati scelti in base alla corrispondenza segmentaria rispetto alla radice patologica. I pazienti sono stati trattati con un numero medio di 10.90±3.20 sedute della durata di 25 minuti. I pazienti che, all'inizio della terapia presentavano un dolore maggiore di 70/100 sulla scala VAS, sono stati trattati, per un periodo minimo di 5 e massimo di 10 giorni con indometacina, tramadolo e tizanidina.

Il dolore è stato misurato con il questionario Mc Gill all'inizio, a fine terapia, dopo 1 e 3 mesi. I risultati mostrano un abbattimento del dolore medio a circa il 20% del livello iniziale. 47 pazienti mostrano un risultato buono con diminuzione del dolore a meno del 50% rispetto al livello iniziale, mentre 16 pazienti non hanno conseguito nessun beneficio. 17 pazienti hanno assunto la terapia farmacologica e 4 pazienti sono stati operati entro i tre mesi di follow up.

21 pazienti affetti da nevralgia postoperatoria, 12 maschi e 10 femmine, di età compresa fra 42 ed 82 anni con media pari a 68.00±9.47, con un dolore postoperatorio della durata media di mesi 8.30±16.60 sono stati sottoposti ad elettroagopuntura controlaterale omosegmentaria. Sono state effettuate un numero medio di 12.70±4.10 sedute (min.8 e max 24) della durata di 25 minuti. 8 pazienti, all'atto della prima visita assumevano farmaci; 3 hanno interrotto durante la terapia e 5 hanno continuato anche nel follow up. Il dolore, misurato con il questionario Mc Gill e con la VAS ha mostrato una riduzione significativa sia a fine terapia che al controllo dei tre mesi. 17 pazienti hanno ottenuto un risultato buono, 4 pazienti non hanno ottenuto alcun beneficio.

### ULTRASOUND TRANSVERSUS ABDOMINIS PLANE BLOCK AS ALTERNATIVE TO EPIDURAL BLOCKS FOR PAIN CONTROL IN PEDIATRIC PATIENTS

GALANTE D., MATRELLA P., MEOLA S., RINALDI N., LAMBO M.

*Department of Anesthesia and Intensive Care, University Hospital Ospedali Riuniti of Foggia, Italy*

#### BACKGROUND

The transversus abdominis plane block (TAP) is a recently described peripheral nerve block for the sensory nerves in the triangle of Petit before they exit transversus abdominis neuro-fascial plane. This technique offers a potential advantage over the rectus sheath and ilioinguinal/iliohypogastric nerve blocks thanks to a complete anterior abdominal wall block. In adults it has been shown to reliably decrease postoperative pain scores and opioid requirement in patients undergoing large bowel resection via midline abdominal incision and in women after cesarean delivery performed through a Pfannenstiel incision. In our study we demonstrated that ultrasound TAP block (1) was safe and efficacious in pediatric population for unilateral inguinal hernia and hydrocele repair together with a reduction in postoperative pain and analgesics requirements.

#### METHODS

46 children (26 males, 20 females) ASA 1 - 2, 1-10 years old, 9-53 kg, scheduled for unilateral inguinal hernia and hydrocele repair were enrolled in this study after informed consent of parents and IRB approval. Under general anesthesia induced with propofol or sevoflurane and maintained with laryngeal mask airway in a mixture of air/O<sub>2</sub>/sevoflurane all the patients received echoguided TAP Block before surgery. TAP block was performed under real-time ultrasonographic guidance with 0.30 cc/kg of levobupivacaine 0.25%. Muscle relaxants and opioids were not administered.

#### RESULTS

All blocks were successful and no patient required any analgesics as rescue in postoperative period. Surgeons found that muscular relaxation was similar to that observed after the use of neuromuscular blocking agents. The mean duration of postoperative parietal analgesia (time for first analgesic rescue), evaluated by CHIPP scale, was 15±2 h. Children had excellent postoperative comfort (moving, coughing, playing and laughing). No complication associated with this ultrasound technique was recorded.

#### CONCLUSIONS

Ultrasonography-guided TAP block in pediatric patients are easy to perform, provides consistent post-operative/intraoperative pain relief and may represent an alternative for epidural/caudal anesthesia.

#### References

1. Suresh S, Chan VW. Ultrasound guided trans versus abdominis plane block in infants, children and adolescents: a simple procedural guidance for their performance. *Paediatr Anaesth* 2009; 19:296-9.

## A NEW ULTRASOUND TECHNIQUE FOR INTRAOPERATIVE AND POSTOPERATIVE PAIN CONTROL: ULTRASOUND ABDOMINAL TRI-BLOCK (UATB)

GALANTE D., MATRELLA P., MEOLA S., RINALDI N., LAMBO M.  
*Department of Anesthesia and Intensive Care, University Hospital, Ospedali Riuniti of Foggia, Italy*

### BACKGROUND

Ultrasound regional anesthesia blocks are commonly performed separately. In our institution we developed an innovative technique that provide adequate analgesia in minor and major abdominal surgeries in pediatric patients and that aims to strengthen the classic ultrasound Transversus Abdominis Plane block.

### METHODS

The technique begins with the standard ultrasound-guided procedure to perform a Transversus Abdominis Plane (TAP) block with a linear probe placed on the lateral abdominal wall between the iliac crest and the costal margin at the anterior axillary line (1). Only a single needle of adequate length (50mm, 85mm, 120mm, 22Ga) is necessary according to the age and weight of the patient and because the technique contemplates that only one entry point in the skin will be necessary to reach three different anatomical regions. Using an in-plane technique the TAP block is performed in real time visualizing the three lateral abdominal muscles (lateral to rectus abdominis) and the spread of local anesthetic. Subsequently, the needle is retracted and redirected towards the anterior superior iliac spine together with the probe to visualize both the iliohypogastric and ilioinguinal nerves. A little amount of anesthetic is administered under ultrasound guide keeping the needle in plane to perform their block. At this point the needle is again retracted and redirected towards the medial border of the rectus abdominis muscle to perform an ultrasound rectus abdominis sheath block.

### RESULTS

The above describe echoguided three blocks are complementary in terms of analgesic intraoperative and postoperative effects and can be used in combination to strengthen the TAP block. We called this technique "Ultrasound Abdominal Tri-Block (UATB)" that assure a wider analgesia from T5 to L1 segments.

Under ultrasound guidance we can administer lower doses of local anesthetics and this aspect represents a great advantage when block is performed bilaterally.

### References

1. Suresh S, Chan VW. Ultrasound guided trans versus abdominis plane block in infants, children and adolescents: a simple procedural guidance for their performance. *Paediatr Anaesth* 2009; 19:296-9.

## PATIENT SATISFACTION WITH TAPENTADOL PROLONGED RELEASE TREATMENT FOR SEVERE, CHRONIC LOW BACK PAIN WITH OR WITHOUT A NEUROPATHIC COMPONENT

<sup>1</sup>GATTI A., <sup>2</sup>STEIGERWALD I., <sup>3</sup>FALKE D., <sup>4</sup>SABATO A.

<sup>1</sup>Department of Anaesthesia, Intensive Care and Pain Clinic, Fondazione PTV/Policlinico Tor Vergata, Rome, Italy

<sup>2</sup>Medical Affairs, Grünenthal Europe & Australia, Aachen, Germany

### INTRODUCTION

Tapentadol is a centrally acting analgesic with 2 mechanisms of action,  $\mu$ -opioid receptor agonism and noradrenaline reuptake inhibition. This open-label, phase 3b study (NCT00983385) evaluated patient satisfaction with tapentadol prolonged release (PR) treatment as a secondary endpoint in patients with severe, chronic low back pain with or without a neuropathic component.

### MATERIALS AND METHODS

Patients whose pain was inadequately managed with World Health Organization (WHO) Step I/II analgesics or no regular analgesic treatment were included; patients taking WHO Step I/II analgesics had an average pain intensity score of  $>5$  on a numerical rating scale-3 (NRS-3; recalled average pain intensity [11-point NRS] during the last 3 days) at screening and baseline (under active treatment), while those taking no regular analgesic treatment had a score of  $>6$ . Patients taking WHO Step II analgesics discontinued them before starting study drug, and patients taking WHO Step I analgesics and/or centrally acting co-analgesics continued on the same stable dose. Patients received tapentadol PR (50-250 mg bid) for 12 weeks (5-week titration period and 7-week maintenance period). Intake of tapentadol immediate release (IR) 50 mg ( $\leq$ twice a day,  $\geq$ 4 hours apart) was allowed (combined daily dose of tapentadol PR and tapentadol IR,  $\leq$ 500 mg/day). The presence of a neuropathic component of low back pain was assessed using the painDETECT questionnaire and classified as "negative" (score of 0-12), "unclear" (score of 13-18), or "positive" (score of 19-38). Patients rated their overall satisfaction with their current pain treatment at baseline and their overall satisfaction with tapentadol PR treatment at Weeks 6 and 12 on a scale from 0 ("poor") to 4 ("excellent"). Adverse events (AEs) were monitored throughout the study.

### SUMMARY OF RESULTS

A total of 175 patients were included in the effectiveness population. For patients with painDETECT negative results, mean (standard deviation) pain intensity (NRS-3; observed cases) decreased from 7.1 (0.89) at baseline (n=49) to 4.1 (1.82) at Week 6 (n=35) and 3.2 (1.81) at Week 12 (n=23); for patients with painDETECT unclear/positive results, pain intensity decreased from 7.5 (1.04) at baseline (n=126) to 4.3 (2.12) at Week 6 (n=99) and 3.3 (2.07) at Week 12 (n=66). The percentages of patients with painDETECT negative and unclear/positive results, respectively, who reported "excellent" or "very good" satisfaction with treatment were 0% (0/49) and 0% (0/126) at baseline (while on previous treatment), 22.2% (8/36) and 32.4% (33/102) at Week 6, and 40.0% (10/25) and 57.6% (38/66) at Week 12; "excellent," "very good," or "good" satisfaction with treatment was reported by 2.0% (1/49) and 0.8% (1/126) of patients at baseline, 80.6% (29/36) and 74.5% (76/102) at Week 6, and 84.0% (21/25) and 83.3% (55/66) at Week 12. The most common treatment-emergent AEs (incidence  $\geq$ 10% [n=176; safety population]) were nausea (21.0%), dizziness (17.6%), headache (16.5%), dry mouth (15.3%), fatigue (12.5%), constipation (11.4%), diarrhea (11.4%), nasopharyngitis (11.4%), and somnolence (10.2%).

### CONCLUSIONS

Tapentadol PR (50-250 mg bid) was associated with improvements in pain intensity and patient satisfaction with treatment in patients with severe, chronic low back pain with or without a neuropathic component.



### **SUBCUTANEOUS INJECTION OF DICLOFENAC 75 MG IN 1 ML FOR THE TREATMENT OF PAIN FOLLOWING MINOR ORTHOPAEDIC SURGERY (DIRECT STUDY)**

GIANNINI S.

*Direttore della VI Divisione di Ortopedia, Istituti Ortopedici Rizzoli, Bologna*

#### **INTRODUCTION**

Since diclofenac sodium is sparingly soluble in water, marketed injectable formulations usually contain 75 mg in a 3-ml volume and can be administered only intramuscularly or, after dilution, intravenously. Recently, hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin (HP $\beta$ CD) was used to enhance diclofenac hydrosolubility and prepare a smaller volume formulation (1ml) which can be easily injected by both the intramuscular and the subcutaneous route, the latter being generally recognised as an easier and safer route of administration.

#### **MATERIALS AND METHODS**

This was an open-label, prospective, multicentre, randomized, controlled trial. Patients with ascertained acute moderate-to-severe pain (VAS>40mm) following minor orthopaedic surgery (arthroscopic meniscectomy, arthroscopic removal of bone fragments or surgical correction of hallux valgus) were randomly assigned to a single subcutaneous injection of Diclofenac HP $\beta$ CD 1.0ml, an intramuscular injection of the same formulation or of Voltaren® 3.0ml, administered immediately (<6 hours) after surgery, in the upper part of the gluteus. In case pain was still present the day after surgery, the treatment was repeated.

The study objective was to assess the efficacy and safety of Diclofenac HP $\beta$ CD administered either subcutaneously or intramuscularly, as compared to the reference marketed product. Efficacy was evaluated in terms of post-surgery pain reduction, assessed by the patient on a 100mm VAS before and during the 6 hours after the first injection, and based on the percentage of patients requiring a second injection. As far as safety is concerned, presence and severity of redness, swelling and hardening at the injection site was carefully reported by the physicians using a 4-point scale (from 0=none to 3=severe), while local pain due to injection was recorded by the patient through 100mm VAS, for up to 18 hours post-dose. Pre-/post-treatment standard laboratory investigations were conducted for general safety evaluation.

#### **SUMMARY OF RESULTS**

Overall, 325 patients aged 44 $\pm$ 11 years (mean $\pm$ SD) were recruited and treated at 25 centres (hospitals) in Italy. The groups were homogeneous for demographics and baseline characteristics. Arthroscopic meniscectomy was by far the most represented intervention. Following diclofenac injection, post-surgical pain decreased rapidly and significantly in all groups. No statistically significant inter-group difference was found ( $p>0.05$  for all comparisons, both in the ITT and PP population). Patients requiring a second injection for persisting pain were 11.0%, 16.8% and 12.8%, with Diclofenac HP $\beta$ CD s.c., Diclofenac HP $\beta$ CD i.m. and Voltaren®, respectively ( $p>0.05$ ).

No difference was reported among the three groups of patients as far as frequency and nature of AEs. More frequently reported ADRs were transient (few minutes), mild-to-moderate administration site reactions occurred in 33.0%, 23.4% and 23.9% of patients receiving Diclofenac HP $\beta$ CD s.c., Diclofenac HP $\beta$ CD i.m. and Voltaren®, respectively, while injection site pain was reported by 1.8%, 3.7% and 0.9% of patients of the same groups. Three SAE were observed and judged as treatment unrelated.

#### **CONCLUSION**

The efficacy in terms of post-surgery analgesia and the local and

general safety of the new Diclofenac HP $\beta$ CD 1ml formulation, given both as intramuscular and subcutaneous administration, were confirmed by the results of the present study.

### **LA FARMACOLOGIA INCONTRA LA CLINICA**

GIUSTI P.

*Dipartimento di Farmacologia ed Anestesiologia "E. Meneghetti", Università degli Studi di Padova*

Gli oppioidi rappresentano, come raccomandato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) [Ventafridda et al., 1985], il trattamento più appropriato per il dolore cronico maligno moderato / severo, inoltre, sono il cardine della terapia per il dolore cronico non-maligno [Coluzzi et al., 2005]. Esercitano i loro effetti analgesici legandosi a specifici recettori presenti principalmente nel centrale sistema nervoso; tuttavia tali recettori si rinvencono anche nel tratto gastrointestinale (GI) [Kurz et al., 2003] e il loro legame ai recettori per gli oppioidi determina la comparsa di eventi avversi (EA) (mancata o incompleta evacuazione, gonfiore e distensione addominale e reflusso gastrico) che sono noti collettivamente con il termine disfunzione intestinale indotta da oppioidi (opioid-induced bowel dysfunction) [Pappagallo, 2001]. La costipazione indotta da oppioidi (OIC) è l'EA più frequentemente riscontrabile nei pazienti che ricevono oppioidi [Coluzzi et al., 2005]. Inoltre, mentre la maggior parte degli altri effetti indesiderati associati con la somministrazione di oppioidi diminuiscono con il loro uso cronico, la costipazione persiste e spesso richiede una gestione attiva e appropriata [Ballantyne, 2007]. Il dolore e i disagi causati dalla OIC possono costringere i pazienti a ridurre o interrompere la somministrazione di questi farmaci [Kurz et al., 2003], con conseguente analgesia inadeguata e scarsa qualità di vita [Bell et al., 2009]. La gestione corrente della OIC è aspecifica e spesso inefficace [Kurz et al., 2003]. I lassativi possono, in alcuni pazienti, portare ad un miglioramento dei sintomi, anche se nella maggior parte dei casi non raggiungono un adeguato sollievo della OIC [Kurz et al., 2003; Pappagallo, 2001]. Ciò probabilmente è dovuto al fatto che i lassativi non sono in grado di contrastare il meccanismo di contrazione muscolare mediata dall'attivazione dei recettori per gli oppioidi. La prevenzione delle OIC è quindi la strategia più efficace da effettuarsi quando si voglia intraprendere un trattamento cronico con oppioidi [Kurz et al., 2003]. Una strategia emergente per prevenire la comparsa della OIC prevede la somministrazione orale di un antagonista del recettore per gli oppioidi dotato di bassa biodisponibilità. Tale farmaco sarà in grado di legare i recettori per gli oppioidi presenti nel tratto GI ma, a causa della sua alta clearance epatica, sarà privo di effetti sistemici. Se in tali condizioni terapeutiche si provvederà a somministrare un agonista oppioide, quest'ultimo, a causa della sua minore affinità recettoriale, non sarà in grado di legare i recettori per gli oppioidi del tratto GI (assenza di effetti avversi gastrointestinali) e, dato il suo scarso effetto di primo passaggio, raggiungerà il sistema nervoso centrale determinando un potente effetto analgesico.

### **VALUTAZIONE QUANTITATIVA DELLA FUNZIONALITÀ DELLE FIBRE A $\alpha$ E C MEDIANTE QST-THERMOTEST NELLE NEUROPATIE: NOSTRA ESPERIENZA**

GRASSO R., ZORBO S., MASUCCI L., DE MEO B., BELLINO R., MALARA G., VERONESI M.C., LAZZARI M.

*Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"*

*Fondazione PTV Policlinico Tor Vergata*

*Dipartimento di Emergenze, Accettazione, Medicina Critica, Medicina del Dolore e delle Scienze Anestesiologiche*

## INTRODUZIONE

Il Quantitative Sensory Testing (Q.S.T.) rappresenta un approccio diagnostico strumentale utilizzato come misurazione pratica della sofferenza delle fibre nervose A% e C indipendentemente dall'eziogenesi.

Lo scopo dello studio, effettuato presso il Servizio di Fisiopatologia e Terapia del Dolore del Policlinico "Tor Vergata", è stato indagare la relazione esistente tra l'entità del danno nervoso in soggetti con caratteristiche cliniche di dolore neuropatico e la variazione della risposta al Thermotest.

## MATERIALI E METODO

Il sistema TSA II è un apparecchio computerizzato in grado di misurare quantitativamente le soglie di sensibilità e dolore al caldo e al freddo e comparandole con i valori di normalità suddivisi per età e sesso.

Utilizza il metodo di Marstock e consiste in un device per il Thermotest SOMEDIC, un termostimolatore (termografo) costituito da una superficie di stimolazione rettangolare di dimensioni cm 2,5x5. È formato da elementi di Peltier, ed è termicamente tamponato con blocco di metallo perfuso con acqua a 30°C.

Nel periodo compreso tra gennaio 2010 e dicembre 2010, presso l'HUB di Medicina del Dolore del Policlinico "Tor Vergata", sono stati sottoposti a Quantitative Sensory Testing 1338 pazienti di età compresa tra 22 e 88 anni (età media 65) con EMG negativa.

Le patologie studiate sono state:

- Neuropatia Post Herpetica (209 pazienti);
- Neuropatia Diabetica (274 pazienti);
- Radicolopatia da compressione (616 pazienti);
- Failed Back Surgery Sindrome (F.B.S.S.) (175 pazienti);
- Varie patologie meno rappresentate (64 pazienti).

## RISULTATI

Sui 209 pazienti affetti da Neuropatia Post Herpetica sono stati indagati complessivamente 69 dermatomeri, paragonando il lato interessato dalla patologia con il dermatomero controlaterale sano evidenziando nei 28 dermatomeri colpiti una sofferenza dell'80% delle Fibre A delta e dell'81% delle Fibre C.

Sui 274 pazienti affetti da neuropatia diabetica sono stati indagati complessivamente 46 dermatomeri, questi presentavano una sofferenza dell'81% delle Fibre A delta e dell'85% delle Fibre C.

Sui 616 pazienti affetti da radicolopatia da compressione sono stati indagati complessivamente 896 dermatomeri, questi presentavano una sofferenza dell'84% delle Fibre A delta e del 78% delle Fibre C.

Sui 175 pazienti affetti da FBSS sono stati indagati complessivamente 208 dermatomeri, questi presentavano una sofferenza dell'84% delle Fibre A delta e dell'88% delle Fibre C.

Sui 64 pazienti affetti da varie patologie meno rappresentate sono stati indagati complessivamente 180 dermatomeri, questi presentavano una sofferenza del 66% delle Fibre A delta e del 68% delle Fibre C.

## CONCLUSIONI

Dai dati raccolti emerge che i pazienti con dolore neuropatico presentano una variazione significativa nella percezione dello stimolo termico corrispondente al grado di sofferenza delle fibre A% e delle fibre C.

Sotto condizioni standardizzate questa metodologia di test è in grado di riconoscere forme di neuropatia non rilevabili tramite EMG e di confermare la diagnosi clinica attraverso risultati riproducibili.

## RESILIENCE AS PREOPERATIVE PREDICTOR OF POST-SECTIONAL PAIN AND ANALGESIC REQUIREMENT IN PATIENTS UNDERGOING TO ABDOMINAL HYSTERECTOMY

GUETTI C., ANGELETTI C., PAPOLA R., SANTUCCI C., MARINANGELI F., CICCOCCHI A., PIROLI A., PALADINI A., \*ROSSI A., VARRASSI G.

*Department of Anaesthesiology and Pain medicine, University of L'Aquila*

*\*Institute of Experimental Medicine Section of Psychiatry, University of L'Aquila*

## BACKGROUND

Prospective studies of hysterectomy suggest that although most women are relieved of pain, in 4.7–26.2% still report pain 1 yr after the operation (1,2).

## INTRODUCTION

Identification of risk factors for persistent postsurgical pain is important because it implies a possibility for preventing central sensitization, then chronicization. Type of surgery, preoperative pain, and acute postoperative pain have been identified as risk factors, as well as psychological and social factors, and more recently, it has been suggested that genetic factors are involved. The cognitive and affective processes such as psychopathology (3), and personality traits like neuroticism (4) and, to a lesser extent, introversion as well as more general passive or avoidant coping strategies are major predisposing functions to chronic high level of pain (5). The relationship between stressful events and pain is well documented also (6).

## AIMS

The study aims to identify the resilience as predictive factor for onset of severe post-operative pain in abdominal hysterectomy and rate of analgesics consumption, in the first 24 hr and at the follow up, with an assessment of resilience by RSA (resilience scale for adult).

## METHODS

Present prospective study will observe female subjects undergoing abdominal hysterectomy. The RSA will administered to assess patients' resilience, preoperatively. A numerical rating scale (NRS) will be use to assess previous pelvic pain (Ti), postoperative pain in the first 24 hr (T0) and after at follow up, at T1= six months and at T2= one year later. After surgery, overall, resting, and movement pain will be recorded. Subjects will receive intravenous analgesia by infuser pump with opiates for postoperative pain control. The preoperative pain tolerance (RSA-score) will be compared, between groups, with the postoperative NRS pain score (Ti,T0,T1,T2) and rate morphine consumption, in the first 24 hr, as needed, and frequency of analgesic use after discharge.

## CONCLUSIONS

Overall preoperative general status is important for development persistent pain and this supports the hypothesis that previous stressful events or noxious input, to the central nervous system, may play the most important role. Negative psychosocial factors or previous pain could result in central sensitization preoperatively in some patients. The observation of natural evolution of such changes after hysterectomy and their correlation to RSA and chronic post-surgical pain are in course.

## References

1. Meltomaa SS, Makinen JI, Taalikka MO, Helenius HY: One-year cohort of abdominal, vaginal, and laparoscopic hysterectomies: Complications and subjective outcomes. *J Am Coll Surg* 1999;



189:389–96.

2. Carlson KJ, Miller BA, Fowler FJ Jr: The Maine Women's Health Study: I. Outcomes of hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1994; 83:556–65.

3. Dersh J, Polatin PB, Gatchel RJ. Chronic pain and psychopathology: research findings and theoretical considerations. *Psychosom Med* 2002;64:773–86.

4. Goubert L, Crombez G, Van Damme S. The role of neuroticism, pain catastrophizing and pain-related fear in vigilance to pain: a structural equations approach. *Pain* 2004;107:234–41.

5. Zautra AJ, Hamilton NA, Burke HM: Comparison of stress responses in women with two types of chronic pain: fibromyalgia and osteoarthritis. *Cognit Ther Res* 1999, 23:209–230.

6. Lampe A, Doering S, Rumpold G, Solder E, Krismer M, Kantner-Rumplmair W, Schubert C, Sollner W. Chronic pain syndromes and their relation to childhood abuse and stressful life events. *J Psychosom Res* 2003;54:361–7.

### **CLASSIFICATION OF FACIAL PAIN IN A PAIN CLINIC POPULATION: THE USE OF BURCHIEL'S CLASSIFICATION**

HARRISON A., SANDERS M.

*Norfolk & Norwich University Hospital*

#### **INTRODUCTION**

Patients referred to our Pain Management Centre with facial pain are reviewed and managed in a specialised facial pain clinic. There is a variability in the aetiology of the pain amongst referred patients, even those referred by their GP or dentist with "Trigeminal Neuralgia". We sought to establish range of diagnoses in our clinic using Burchiel's classification of facial pain.

#### **METHOD**

After registering the project, a retrospective survey of electronic records was undertaken of all patients who attended the facial pain clinic at the Norfolk & Norwich University Hospital during 2010. Patients' electronic notes were reviewed independently by two clinicians. Patients were assigned a diagnosis using Burchiel's classification which separates facial pain into TN1 (classic, intermittent pain), TN2 (more constant pain), Symptomatic (due to disease e.g Multiple Sclerosis (MS)), Post-herpetic, Traumatic, Deafferentation and Atypical. If insufficient information was available from the electronic records, the hospital notes were reviewed. Differences in diagnosis were discussed and a consensus sought.

#### **RESULTS**

Of the 72 patients who attended the clinic in 2010, a single diagnosis was able to be made from the available notes in 66 (92%) of cases. 39 patients (54%) had a diagnosis of TN1 ('classical' TN). A further 10 (14%) fulfilled the criteria for TN2 (having a more constant component). 5 (7%) had facial pain attributable to post-traumatic trigeminal neuropathy. 6 (8%) had symptomatic pain, due to MS and 1 (1.4%) patient had pain that occurred as the result of previous ablation of the Trigeminal Ganglion. Two patients were judged to be suffering from cluster headaches. In 4 patients, a mixed picture emerged and in a further 4 no diagnosis could be established from the information available.

#### **DISCUSSION**

The diagnosis of facial pain in a university pain clinic population has not previously been reported. There are important differences in management strategies of facial pain attributable to, for example, symptomatic TN and TN1 or the Trigeminal Autonomic Cephalalgias (TACs) such as cluster headaches, and so a reliable

and reproducible classification is useful. By categorising patients with facial pain, a greater understanding of outcomes from interventions such as pulsed radiofrequency and radiofrequency is being established in our local practice.

#### **CONCLUSION**

We have demonstrated that Burchiel's classification of facial pain is straightforward to use and reproducible in practice. Only around half of the patients referred into a specialist facial pain clinic had typical Trigeminal Neuralgia. Careful categorization has proven useful in the clinic setting in formulating treatment plans and raising awareness of more uncommon causes of facial pain.

#### **References**

Burchiel KJ: A new classification for facial pain. *Neurosurgery* 53:1164-1167, 2003.

### **MINACCIA D'ABORTO E SOFFERENZE SORDE**

IGNACIO SACCO H.

*Psicologa clinica, psicoterapeuta transpersonale, membro della Società Italiana di PsicoNeuroEndocrinologia (SIPNEI) Massa Macinaia (Lucca)*

Uno dei fattori di minaccia d'aborto è lo stress e una delle terapie consigliate è il riposo assoluto per il buon esito della gravidanza. Le donne, pur stando ferme a letto, sono interiormente agitate, ansiose e soffrono di tensioni psicofisiche per la forte paura di perdere il bambino.

Io seguo in psicoterapia degli adulti: alcuni nati da parto naturale con ossitocina endogena, altri da parto distocico con anestesia epidurale o spinale che include ossitocina esogena, con ricorso, in alcuni casi, all'incubatrice.

In psicoterapia questi pazienti presentano grossissime difficoltà a riconoscere gli elementi che fuoriescono dalla condizione inconscia; insieme a questi elementi nuovi in transito, i sintomi si intensificano naturalmente. Possono emergere sintomi concomitanti quali senso di nausea e vomito, ma anche essere parte del contenuto della nausea o del vomito, cefalea, intontimento, stanchezza, perdita di forze.

L'organismo è invitato a partecipare alle esperienze integrative con gli elementi nuovi di passaggio concatenando un nuovo modo di mettersi in equilibrio, di bioregolarsi.

Questi pazienti però reagiscono inconsciamente rimanendo troppo a lungo in condizione di costante eccitazione, attivando così il sistema dello stress.

Inoltre ogni qualvolta debbono affrontare situazioni nuove ed importanti nel loro quotidiano, queste impronte operano come una sofferenza sorda.

Ho seguito anche casi clinici di gravidanze - con minaccia d'aborto o no - di donne ansiose. Le sedute di psicoterapia, precedute da rilassamento, hanno diminuito l'ansia, la paura; aiutando quelle donne a sentirsi più serene.

Esse hanno vissuto meglio, rispetto a precedenti gravidanze, sia il parto che la relazione con il bambino.

I risultati più positivi si sono avuti quando, in psicoterapia, abbiamo valorizzato il processo di rilassamento madre/bambino, approfondendo la relazione del conoscere ed accogliendo il proprio modo di rilassarsi.

Le pazienti hanno imparato a porre attenzione sia al movimento della propria respirazione che alle sensazioni della propria pelle, imparando, nella difficoltà, a interpretare il contrasto che permette di accogliere i propri segnali e quelli del bambino come un nuovo modo di reagire.

All'inizio della terapia ho dato notizie aggiornate su dati scientifici-

ci riguardo i tipi di parto, sullo stress materno, sugli ormoni coinvolti nella gravidanza e sulle possibilità accertate di riuscita ed esse hanno affrontato il parto più rilassate.

Abbiamo rivisto cosa si mangia e principalmente "come si mangia" cioè lo stato d'animo, l'ambiente a casa, la famiglia. Per i massaggi abbiamo coinvolto i mariti a partecipare a piccoli momenti di rilassamento e a trovare spazi di spensieratezza, dove divertirsi con parsimonia e saggezza.

Ho seguito 12 casi: 7 casi di parti fisiologici; 1 parto naturale con ossitocina; 1 parto cesareo; 1 aborto; 2 gravidanze in corso. Risultato: i bambini nati in questo modo dormono ininterrottamente da 7 a 8 ore per notte e nella relazione di allattamento le madri continuano a sentirsi rilassate, con meno ricorsi a farmaci e migliore nutrizione.

Sul lungo periodo sono da verificare le reazioni inconsce di questi bambini durante l'età adolescenziale e adulta.

#### **RILEVAZIONE DEL DOLORE IN HOSPICE: L'INCIDENZA DI VARIABILI INTERVENIENTI**

IZZICUPO F., GUERRA L., BIAGIOTTI P., TRAPUZZANO C., BRUNORI C.A., FOGLIARDI A.

*U.O. Hospice, ASUR Marche, P.O. Fossombrone, Zt3 Fano (PU)*

#### **INTRODUZIONE**

Nel marzo del 2010 con la pubblicazione sulla gazzetta ufficiale della legge n° 38 il nostro paese ha tentato di dare una risposta a tutte quelle persone che convivono con il dolore.

Questa legge si propone di garantire ai cittadini l'accesso alle cure palliative ed alla terapia del dolore. Il raggiungimento di questo obiettivo, in particolare quello relativo alla terapia del dolore, prevede necessariamente la rilevazione del dolore che deve ovviamente contraddistinguersi per attendibilità e validità. Queste proprietà rischiano di essere spesso disattese alla luce delle caratteristiche che frequentemente contraddistinguono i ricoverati. Infatti, dalla valutazione della letteratura e dalla nostra esperienza all'interno delle strutture di ricovero la maggioranza dei pazienti sono persone in età senile portatori di un rischio elevato di essere affetti da deterioramento cognitivo sia esso primario o secondario. Il deterioramento cognitivo soprattutto se moderato e/o grave rende inattendibili le nostre abituali scale di rilevazione del dolore (NRS, VAS).

L'inattendibilità della procedura aumenta il rischio di sottoporre il paziente a terapie inappropriate (come il frequente ricorso a benzodiazepine e antipsicotici) e conseguentemente inefficaci con evidente detrimento della qualità della vita dell'individuo e dei familiari che lo assistono.

#### **OBIETTIVI**

valutare attraverso uno screening cognitivo completo dei nostri pazienti la prevalenza del deterioramento cognitivo e quindi la necessità di utilizzare scale di rilevazione appositamente costruite.

#### **MATERIALI E METODI**

abbiamo adottato strumenti rintracciabili nell'ambito della letteratura nazionale ed internazionale. La loro scelta è stata fatta basandosi su tre criteri essenziali: facilità di utilizzo, attendibilità e validità. Per lo screening cognitivo è stato scelto il Mini Mental State Examination (MMSE) che è indubbiamente il test di screening più utilizzato al mondo. Per quanto riguarda la rilevazione del dolore nei pazienti affetti da deterioramento cognitivo si è scelto la PAIN Advanced Dementia (PAINAD) che viene indicata per la rilevazione del dolore nel paziente gravemente deteriorato e che è particolarmente utile avendo un ran-

ge di punteggio sovrapponibile alla NRS ed alla VAS.

#### **RISULTATI**

Lo screening è stato effettuato su 90 pazienti. L'età media è di anni 75,2 (range 34-98), il deterioramento cognitivo è presente nel 73,23% (65/90) dei casi con un punteggio medio di MMSE di 11,00 (range 0-26,7). La PAINAD è stata utilizzata nel 61,2% dei soggetti sia quelli con deterioramento cognitivo grave all'ingresso, sia in quelli che hanno sviluppato questo quadro durante il ricovero a causa prevalentemente sia del peggioramento delle condizioni cliniche generali sia per l'utilizzo di oppiacei di 3° linea.

#### **CONCLUSIONI**

All'interno degli hospice così come in strutture similari che ricoverano persone affette da patologie incurabili in fine vita è essenziale effettuare una valutazione cognitiva al fine di comprendere le reali condizioni del paziente e poter offrire un'adeguata terapia del dolore.

#### **PRELIMINARY EXPERIENCE WITH ONCE-DAILY PROLONGED-RELEASE ORAL MORPHINE CAPSULES IN CANCER PATIENTS WITH PAIN**

LEPPERT W.

*Chair and Department of Palliative Medicine, Poznan University of Medical Sciences, Poland*

#### **AIM OF THE STUDY**

In an open, clinical study, preliminary assessment of analgesic efficacy and adverse effects of prolonged-release morphine sulphate capsules administered once-daily was conducted in patients with cancer whose pain required strong opioid analgesics administration.

#### **PATIENTS AND METHODS**

Seventeen patients participated who were treated with capsules containing 20, 40 and 60 mg of the drug. The former treatment comprised morphine (8 patients): controlled-release (5), immediate-release (one), subcutaneous and the study drug (akin 1 patient), transdermal fentanyl (3), tramadol (2), non-opioid analgesics (3) and combination of transdermal buprenorphine with immediate-release morphine in one patient. Analgesia was assessed by NRS (Numerical Rating Scale: 0 – no pain, 10 – the most severe pain); the result 1 – 3 was assessed as good, 4 – 5 as partial, over 5 as unsatisfactory. Adverse effects were assessed by verbal scale: 0 – none; 1 – mild; 2 – moderate; 3 – severe.

#### **RESULTS**

Treatment lasted 7 – 161 (mean 50.47 ± 40.51) days; the daily dose range was 20 – 180 mg. Eleven patients (65%) assessed analgesia as good, 5 patients (30%) as partial, one patient (5%) had unsatisfactory analgesic effect. Adverse effects observed were as follows: constipation in 9 patients, drowsiness in two patients, nausea and vomiting in 2 patients, nausea alone in one patient, dry mouth also in one patient.

#### **CONCLUSIONS**

The study demonstrated high analgesic efficacy of prolonged-release once-daily morphine capsules in the dose range 20 – 180 mg in cancer patients with pain requiring strong opioid analgesics administration. The treatment was well tolerated with no serious adverse effects observed.



**TINER (TREATMENT INTEGRATED NEUROMUSCULAR EMOTIONAL RELAXING) IN ADD-ON TO KETOROLAC TREATMENT VERSUS KETOROLAC TREATMENT ON CHRONIC PAIN IN FIBROMYALGIC SUBJECTS WITH ASSOCIATED DEPRESSION**

LERA A.

Neurologist in UVA., Psychiatry's Operative Unity of Giulianova

**INTRODUCTION**

We submitted to Tiner, in add on to Ketorolac, ten male subjects, and also to Ketorolac treatment (10 mg/day) other group of ten male subjects, suffering of fibromyalgia with associated depression, aged between 35 and 50, looking for a possible positive function of the our psychophysical treatment on the reduction (regard to frequency and intensity) of migratory pain (pain that moves around the body) and particularly the diminution of inability caused by pain (on working, social and family levels) and therefore the improvement of life quality.

**MATERIALS AND METHODS**

Before the call up to the study, twenty male subjects, suffering of fibromyalgia with associated depression were submitted, to a Psychodiagnostic estimate through the HAM-D scale (instrument which measures in an objective way the seriousness of depression) for identifying the appropriate therapy on the basis of the seriousness -level- of each patient). HAM-D showed a point between 10 and 20 and, therefore, our patients weren't submitted to any therapy, which used medicines against fibromyalgia or depression. Twenty subjects were submitted to Ketorolac treatment. At the same, another group, instead, containing the same number of people, were submitted to TINER in add-on to Ketorolac treatment (through the individual treatment, for every subject in this study group, of trigger points combined with relaxation and emotional training) and this, is happened for all the study (one time for one hour, every week), with a following phase of prolongation: at first, every fifteen days for other two months, then every month for further two months. At the end of six months, both the "Ketorolac group" and the "Tiner add on group", were submitted to control estimate.

**SUMMARY OF RESULTS**

The points, obtained comparing the first HAM-D with the last one, have shown a decrease of 5 points in 30%, 4 points in 30%, 2 points in 14%, with an immutable condition in 26% of cases for the Tiner add-on group. While, the points, obtained comparing the first HAM-D with the last one, have shown a decrease of 4 points in 20%, 2 points in 20%, 1 point in 27%, with an immutable condition in 32% of cases for the Ketorolac group. Therefore the result has more been interesting for the patients submitted to TINER in add-on to Ketorolac. They should improve life quality, reducing the negative working, social and family effect of the fibromyalgic disorder and of the consequent unpleasant personal experience lived by our tested patients, in both study group, but better in Tiner add-on group.

KETOROLAC GROUP	HAM-D	HAM-D	TINER ADD-ON GROUP	HAM-D	HAM-D
Gruppo pazienti	baseline	9 Mesi	Gruppo pazienti	baseline	9 Mesi
20%	10-20	4 points	30%	10-20	5 points
20%	10-20	2 points	30%	10-20	4 points
27%	10-20	1 point	14%	10-20	2 points
32%	10-20	Immodified	25%	10-20	Immodified

**CONCLUSION**

We can assert that in boths study group, life quality, valued through the HAM-D scale, is improved significantly, but more in Tiner add-on group. This is a noteworthy result. TINER, in add-on to Ketorolac treatment, seems to have a positive function on the reduction of the functional and psychological disorder and on the reduction of the frequency and the alleviation of their seriousness and particularly regard to realize a new approach to fibromyalgia.

**ELETTROSTIMOLAZIONE MIDOLLARE CON RESTOR SENSOR: MODALITÀ, EFFICACIA E RISVOLTI SULLA QUALITÀ DI VITA E SULLA SFERA PSICOLOGICA DEL PAZIENTE**

LIGUORI S

U.S.C. Cure Palliative Terapia del Dolore

Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti , Bergamo

Il paziente di anni 35, è seguito da anni presso il nostro centro per dolore neuropatico in sede iguino scrotale dx in probabili esiti di pregresso intervento chirurgico di varicocele con irradiazione sulla coscia dx specialmente sulla faccia interna; lamenta, inoltre, dolore lombare e sull'arto inferiore dx, senza alterazioni motorie e/o limitazioni alla deambulazione.

Dopo un percorso terapeutico con effetti limitati sull'efficacia antalgica (inefficacia, effetti collaterali bassa compliance terapeutica), si valuta insieme il posizionamento di elettrostimolatore midollare per la neuro modulazione elettrica, su cui ripone una grande aspettativa.

Il dolore diventa di intensità elevata e, per tale motivo, viene posto in terapia con oppioidi maggiori; il numero di somministrazioni giornaliere diventa più frequente e i dosaggi vengono incrementati sulla valutazione dell'efficacia/effetti collaterali.

Durante i controlli terapeutici che vengono effettuati in seguito, si rileva un graduale peggioramento delle condizioni cliniche generali: aumento ponderale, edemi agli arti inferiori con difficoltà ai movimenti con ricovero in pronto soccorso e riscontro di iniziale innalzamento delle transaminasi epatiche in occasione di controlli ematochimici.

Il paziente descrive il dolore in sede inguinoscrotale dx con intensità elevata che aumenta ulteriormente in posizione eretta e durante gli sforzi e, tale situazione, limita la deambulazione e i movimenti in genere.

La situazione appare molto difficile in quanto la patologia dolorosa si ripercuote sia sulla sfera psicologica, con deflessione dell'umore (tanto da richiedere l'intervento sistematico di una psicologa), sia sulle attività fisico-lavorative che, a causa della limitazione funzionale a cui è esposto dal dolore, pregiudica le condizioni cliniche, tale da richiedere una drastica limitazione dell'attività lavorativa al fine di non essere esposto a sollecitazioni e/o sforzi che possano esacerbare o peggiorare i disturbi clinici. Pertanto, considerate le condizioni, si può affermare che la qualità di vita del paziente viene alterata sia dalla patologia dolorosa sia dalle problematiche che possono derivare dalle terapie a cui è sottoposto.

Questo caso vuole dimostrare come l'utilizzo di un sistema ad alta tecnologia (elettrostimolazione midollare con restor sensor) oltre a portare un miglioramento nel controllo del dolore, porta anche ad un elevato gradimento del sistema, senza continui aggiustamenti delle intensità che si effettuano automaticamente e seguendo il paziente nei vari movimenti giornalieri, "facendosi dimenticare" come un elemento esterno ma facendolo sentire come integrato all'organismo stesso. Tutto questo ha dato anche un miglioramento sulla sfera psicologica e di relazione del paziente con notevole miglioramento della qualità della vita.

## FENTANYL: NOSTRA ESPERIENZA NEL CONTROLLO DEL BTCP

LONGO G., BELLINO R., DE MEO B., MASUCCI L.,  
 GIANFELICE V., MALARA G., VERONESI M.C., LAZZARI M.  
*Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"*  
*Fondazione PTV Policlinico Tor Vergata*  
*Dipartimento di Emergenze, Accettazione, Medicina Critica,*  
*Medicina del Dolore e delle Scienze Anestesiologiche*

### OBIETTIVI

Il BTcP è definito come "esacerbazione transitoria del dolore che si instaura su un dolore persistente di base, altrimenti stabile", in pazienti affetti da patologia neoplastica maligna. Può essere prevedibile (volontario, involontario, procedurale) o non prevedibile (non correlato ad alcuna azione identificabile). Obiettivo del nostro studio è valutare la rapidità d'azione, la tollerabilità, gli effetti avversi e la riduzione dell'NRS con l'assunzione di fentanyl cpr orosolubili, durante esacerbazioni transitorie di dolore (Breakthrough Pain - Dolore Episodico Intenso - DEI) nei pazienti affetti da patologia neoplastica, già in terapia di mantenimento con un oppioide a lento rilascio.

### MATERIALI E METODI

Presso l'UOSD di Terapia del dolore del Policlinico di Tor Vergata, nel periodo compreso tra novembre 2009 e novembre 2010 sono stati arruolati nello studio 97 pazienti (43m, 54f) di età media di 61,3 anni, affetti da dolore cronico oncologico. Il farmaco è stato somministrato esclusivamente a pazienti tolleranti alla terapia a base di oppiacei. I pazienti sono stati considerati tolleranti se in terapia

con almeno 60 mg di morfina per via orale o dose equianalgica di un altro oppiaceo per almeno una settimana. Sono stati esclusi dallo studio: pazienti con mucosite, con metastasi cerebrali, con storia di abuso di alcool e stupefacenti, con insufficienza epatica e/o renale severa. Lo studio prevedeva il trattamento degli episodi di BTcP con fentanyl cpr orosolubili in titolazione. Si è valutata la variazione dell'NRS durante il BTcP e dopo 15-30 minuti, seguendo lo schema di titolazione.

### RISULTATI

Dei 97 pz solo 15 pazienti (15,4%) hanno presentato effetti avversi, a causa dei quali 8 pz (8,24%) sono usciti dallo studio. Gli effetti avversi più frequentemente riscontrati sono stati: vomito (32%), nausea (41%), sonnolenza (12%), cefalea (8%), ulcere alla bocca (4%), confusione mentale (3%). Dal nostro studio è emerso che la dose di fentanyl cpr orosolubili ottimale per il controllo del BTcP è mediamente di 400 mcg per singolo episodio nel 85% dei pazienti con riduzione media del NRS del 70% e solo il 15% ha avuto necessità di dosaggi superiori (mediamente 600 mcg) per ottenere la stessa riduzione della scala NRS.

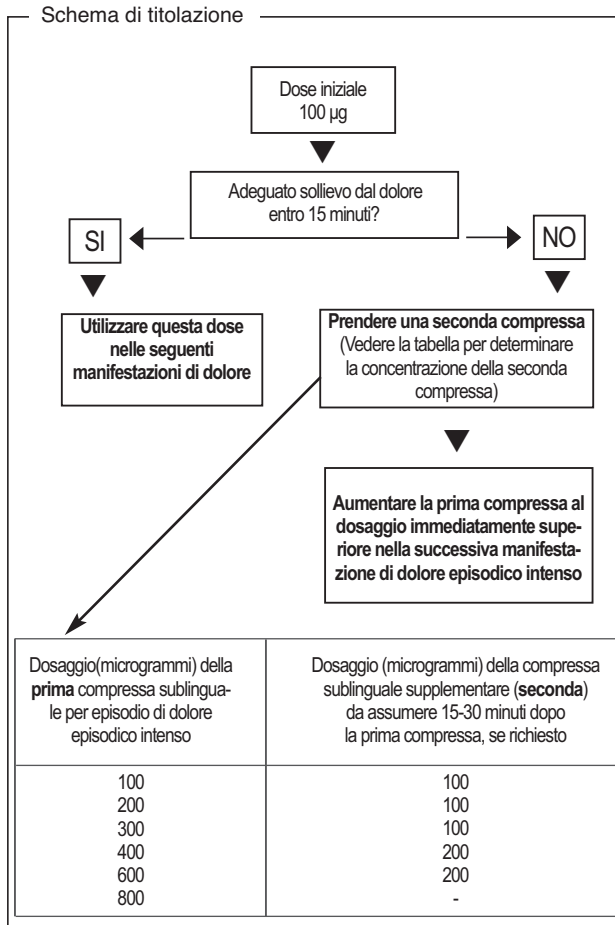
### CONCLUSIONI

Il fentanyl cpr orosolubili è risultato essere efficace nel trattamento del BTcP considerata la riduzione della scala NRS del 70% dopo 15 minuti dalla somministrazione del farmaco e ben tollerato considerata l'insorgenza degli effetti avversi solo nel 15,4% dei pazienti trattati.

## EFFICACIA DEL BLOCCO ANESTETICO DEL GANGLIO STELLATO IN CPRS TIPO II: CASO CLINICO

LONGO M., COLOMBAROLI E., SCHWEIGER V., POLATI E.  
*Università degli Studi di Verona, Scuola di specialità in*  
*Anestesia, Rianimazione e Terapia Antalgica*

Donna di anni 53, giunge presso l'ambulatorio di Terapia Antalgica per dolore neuropatico all'arto superiore sinistro. Paziente nota dal 1999, affetta da sindrome dolorosa regionale complessa (CPRS tipo II) per lesione nervosa da strappamento/amputazione del II dito della mano sinistra, da infortunio sul lavoro. Da allora riferisce comparsa di dolore di tipo neuropatico ingravescente (VAS 7-8) coinvolgente la mano sinistra e l'avambraccio, associato ad allodinia, alterazioni del tono vasomotore, con alternanza di iperemia, edema e vasocostrizione. Riferisce alterazioni del colorito cutaneo e della sudorazione. Dal 1999 viene sottoposta a blocchi anestetici del ganglio stellato, associati a terapia farmacologica (gabapentin 300 mgx3) e cicli di fisiochinesiterapia, con miglioramento della sintomatologia dolorosa. Nel 2000 si sottopone a blocco distrettuale endovenoso con guanetidina con scarso beneficio. Eseguì ulteriore ciclo di 4 blocchi anestetici del ganglio stellato 2-3, viene impostata terapia farmacologica con amitriptilina 8 gocce e gabapentin 300mgx3. Fino al 2005 prosegue trattamento farmacologico di mantenimento con gabapentin 300mgx3, con buoni risultati. Dal 2009 per il riacutizzarsi della sintomatologia dolorosa, inizia terapia con pregabalin 75mgx2, viene sottoposta a cicli settimanali di magnetoterapia senza alcun beneficio. Dal luglio 2010 inizia terapia adiuvante con duloxetina 30mg con scarso beneficio sulla sintomatologia algica. Ad agosto 2010 giunge alla nostra osservazione; riferisce dolore di tipo neuropatico all'arto superiore di sinistra con allodinia (superficie volare I dito), iperalgesia palmare con alterazioni sensitivo/motorie ed estensione ad avambraccio e spalla. Il dolore viene descritto ingravescente, pulsante, gravativo, a lente fluttuazioni di intensità, VAS 6-9. Evidente il coinvolgimento dell'attività motoria con grave limitazione algica della funzione prensile, associata a tremore e pesantezza.







Alterazioni vasomotorie con fenomeno tipo Raynaud a carico della mano e dell'avambraccio. Si imposta terapia farmacologica con amitriptilina 5-6 gocce al giorno, prosegue trattamento con duloxetina 30mg e fisiochinesiterapia. Inizia nuovo ciclo di quattro blocchi anestetici del ganglio stellato con cadenza settimanale Al controllo a sei mesi, riferisce quasi completa scomparsa del dolore, ripresa dell'attività prensile, scomparsa dell'allodinia e dei sintomi da iperattività del sistema nervoso simpatico. Anche se i meccanismi fisiopatologici delle CPRS non sono limitati all'iperattività simpatica, il blocco simpatico e la terapia fisica costituiscono attualmente la base del trattamento di queste patologie, specie nelle forme che interessano gli arti. Tali tecniche hanno due scopi: uno sintomatico, soprattutto nelle forme in cui il dolore è scarsamente responsivo al trattamento farmacologico (come nel caso descritto), l'altro è la dimostrazione che in queste forme il dolore è sostenuto dal sistema nervoso simpatico. Anche se il ruolo del blocco anestetico del ganglio stellato è tutt'oggi controverso nel trattamento delle CPRS tipo II, nel nostro caso esso ha dimostrato notevole efficacia clinica con completa remissione sia della sintomatologia algica, che dei segni clinici da disfunzione del sistema nervoso simpatico.

#### Bibliografia

1. Stanton-Hicks M et al. Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. *Pain* 1995; 63: 127-33.
2. Chaturvedi A Dash HH. Sympathetic blockade for the relief of chronic pain. *J Indian Med Asso.* 2001; 99: 698-703.
3. Hempel V. The stellate ganglion blockad. *Anaesthetist* 1993; 42: 119-28.

#### SHORT- AND LONG-TERM MODULATION OF UPPER LIMB MOTOREVOKED POTENTIALS INDUCED BY ACUPUNCTURE

LOSIO A.

*Agopuntore, Gambarà (BS)*

The aim of this study was to investigate in humans the effects of acupuncture upon upper-limb motor-evoked potentials (MEPs), elicited by transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. It is known that peripheral sensory stimulation can be used to induce short- and long-term changes in motor cortex excitability. Data show that the simple insertion of the needle is an adequate somatosensory stimulus to induce a significant modulation of MEP amplitude, the sign of which (facilitation or inhibition) is specific to the investigated muscle and to the point of needle insertion. Moreover, MEP changes in upper-limb muscles are also observed following needling of lower-limb sites, revealing the presence of long-distance effects of acupuncture. Finally, the modulation in muscle excitability considerably outlasts the time period of needle application, demonstrating the induction of long-term plastic changes in the central nervous system. In addition, results have shown that the effects on muscle excitability are not restricted to the stimulation of well-coded acupoints, as described in traditional Chinese medicine, but they can also be induced by needling of nonacupoints, normally not used for therapeutic purposes.

#### USO DELLA SCALA "FACES PAIN SCALE" PER LA VALUTAZIONE DEL DOLORE IN ETÀ PRE-SCOLARE (3-5 ANNI): ESPERIENZA AL TRIAGE DEL PRONTO SOCCORSO DELL'OSPEDALE DI SASSUOLO

<sup>1</sup>LOTTI T., <sup>2</sup>BARCETTI M., <sup>3</sup>GOTTARDI E.

<sup>1</sup>Inf. Coord., Ufficio Formazione, Nuovo Ospedale Sassuolo S.p.A

<sup>2</sup>U.O. Medicina d'Urgenza e Pronto Soccorso, Nuovo Ospedale Sassuolo S.p.A.

<sup>3</sup>Direttore U.O. Medicina D'Urgenza e Pronto Soccorso Nuovo Ospedale Sassuolo S.p.A.

Il dolore è una esperienza comune dei paziente che afferiscono al pronto soccorso,; uno dei problemi maggiori che si incontrano nell'affrontare questo problema è trovare un sistema di misura e monitoraggio. Per la natura stessa del dolore può essere molto difficile per i medici quantificarne l'intensità e misurare le caratteristiche qualitative dell'esperienza dolorosa. Il problema è amplificato nel caso dei bambini e solo recentemente sono stati proposti degli strumenti che possano aiutare nella gestione del dolore nel bambino.

Abbiamo voluto affrontare questo aspetto, già di per sé molto delicato, in un ambiente in cui le difficoltà di ogni genere si amplificano: quello di un pronto soccorso generale.

L'ospedale di Sassuolo è un ospedale di medie dimensioni, dotato di un reparto di Pediatria senza possibilità di accesso diretto. Tutti i pazienti pediatrici pertanto accedono al Pronto Soccorso generale, qui vengono accolti dal personale infermieristico per la valutazione di triage e dal personale medico per la visita medica, lo specialista pediatra viene contattato in seconda battuta come consulente.

Abbiamo voluto verificare la possibilità di implementare la valutazione del pz. Pediatrico nel momento del triage con l'introduzione della misura del dolore. In questa prima fase abbiamo limitato lo studio ai bambini in età prescolare che abbiamo però già la capacità di esprimere verbalmente le proprie esperienze, abbiamo pertanto scelto la fascia di età dai 3 ai 6 anni. Lo strumento scelto è stata la scala visiva delle faccine di Wong.

Metodi

Dal settembre al dicembre 2010 a tutti i bambini di età compresa fra i 3 ed i 6 anni che si sono presentati al pronto soccorso lamentando una sintomatologia dolorosa è stata eseguita la valutazione del dolore attraverso la scala visiva analogica delle faccine di Wong. Sono stati esclusi i casi in cui le condizioni cliniche non permettevano la somministrazione del test.

Sono stati valutati 344 bambini (età media 4,8), di cui 189 afferenti per trauma e 155 per problematiche interniste che. La valutazione è sempre stata possibile dopo aver tranquillizzato il bambino e spiegato la procedura al piccolo ed ai genitori ed ha impegnato l'infermiere per 2-3'.

Conclusioni

La scala analogica delle faccine di Wong per la quantificazione del dolore nei bambini in età prescolare al pronto soccorso generale si è dimostrata uno strumento semplice ed efficace.

#### OSSIGENO OZONO TERAPIA E CERVICOBRAHIALGIA

LUONGO M., TORTORA A., PONSILLO R., DI DOMENICO I., CIAMPA S., CARDONE M., SCHIOPPI M. & LUONGO C.

*Dipartimento Scienze Anestesiologiche, Chirurgiche e dell'Emergenza*

*Seconda Università degli Studi di Napoli*

#### INTRODUZIONE

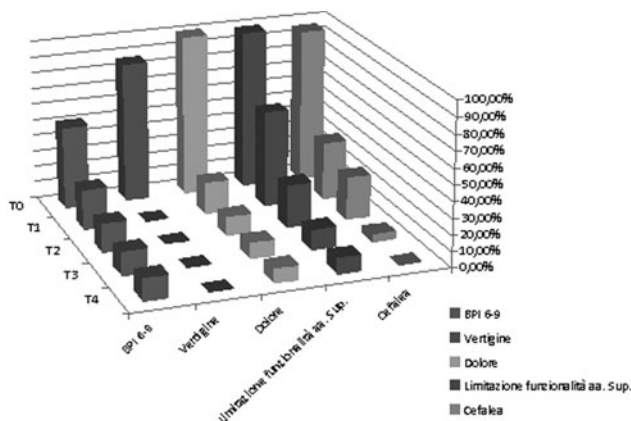
Dopo la Consensus Conference del 2006 "Ossigeno-Ozono terapia e conflitto disco-radicolare", i nostri studi hanno ulteriormente confermato l'utilizzo di tale metodica terapeutica nelle patologie dolorose a carico del rachide, come la cervicopatia. Quest'ultima è una sindrome diffusa nella popolazione geriatrica. La sintomatologia ad essa associata è variegata, ma cefalea e vertigine sono i sintomi più frequenti.

## MATERIALI E METODI

Per 6 mesi sono stati osservati nel nostro ambulatorio di Ossigeno-Ozonoterapia 35 pazienti, con età compresa tra 42 e 75 anni, cui era stata effettuata una diagnosi clinica accertata radiologicamente di cervicopatía disco-radicolare, associata a vertigine e cefalea, dolore e limitazione della funzionalità motoria degli arti superiori. Tutti i pazienti seguiti lamentavano tale sintomatologia da almeno 12 mesi e durante tale periodo erano stati trattati con FANS e farmaci antivertiginosi (betaistina, ecc). Abbiamo praticato a questi pazienti terapia infiltrativa di miscela di O<sub>2</sub>-O<sub>3</sub>, mediante iniezione sottocutanea, in regione cervicale lungo l'apofisi spinosa, per 2 volte a settimana, per un totale di 20 trattamenti. La miscela è stata somministrata ad una concentrazione di 30µg/mL e con un volume pari a 60 mL. I criteri di ammissibilità sono stati: consenso informato, scarso beneficio del trattamento farmacologico, pregressi o eccessivi eventi avversi, dolore tra 6-9 alla scala VAS e nel modulario del BPI, significativa limitazione funzionale nella motilità degli arti superiori e parestesie notturne. È stato quantizzato uno SCORE: T0 prima del trattamento; T1= 24h dopo 1° trattamento; T2= dopo 10° trattamento; T3= dopo 20° trattamento; T4= 105 giorni di distanza dalla fine del ciclo terapeutico.

## RISULTATI

A causa del dolore-bruciore per effetto dell'iniezione sottocutanea della miscela Ossigeno-Ozono 2 pazienti hanno interrotto la terapia dopo il primo trattamento. I restanti 33 hanno portato a termine il protocollo terapeutico senza effetti collaterali o indesiderati, con un'ottima patient-satisfaction. Al tempo T0 i pazienti con score tra 6-9 al BPI erano il 51,4% e si sono successivamente ridotti al 14% a T4 (Vedi Grafico).



## CONCLUSIONI

L'ozono ha un effetto antidolorifico immediato, legato all'inattivazione e alla distruzione di sostanze algogene, mediato dalle caspasi 1 e 12, e duraturo, legato probabilmente alla denaturazione di proteine che producono sostanze algogene e/o all'ossidazione dei trasmettitori nervosi che determinano il dolore. Simili modificazioni si sono avute anche nella scala VAS; abbiamo ottenuto, inoltre, una riduzione dell'interferenza della cefalea e della vertigine con le attività quotidiane, con l'attività lavorativa e con la capacità di deambulazione. Con il procedere dell'Ozonoterapia si è osservato: la scomparsa della vertigine, già al tempo T1; la risoluzione progressiva della cefalea, sino alla scomparsa al tempo T4; un graduale miglioramento della funzionalità motoria; una notevole riduzione della sintomatologia dolorosa. I risultati riportati, la facile ripetibilità della procedura, l'assenza di effetti collaterali ed i bassi costi della metodica potrebbero porre l'ossigeno-ozono terapia in una posizione di prima linea rispetto alle terapie convenzionali.

## GIORNATA NAZIONALE DEL SOLLIEVO 2010: IL DOLORE E LA SOFFERENZA DEI PAZIENTI NEOPLASTICI IN OSPEDALE

LUZZANI M., PARODI O., MALOBERTI D., MOLINARI E.  
*S.S.D. Cure Palliative, Dipartimento di Gerontologia e Scienze Motorie Ente Ospedaliero Ospedali Galliera, Genova*

## INTRODUZIONE

La Giornata Nazionale del Sollievo, che si celebra in Italia alla fine del mese di Maggio, è nata allo scopo di informare e sensibilizzare operatori sanitari e cittadini sull'importanza di promuovere la "cultura del sollievo" affermando la centralità della persona malata, l'affrancamento dal dolore inutile e ponendo attenzione a tutti i suoi bisogni, psichici, fisici, sociali e spirituali, al fine di conseguire la migliore qualità di vita possibile per il malato e per i famigliari.

## MATERIALI E METODI

Lo scopo di questo lavoro è stato quello di raccogliere informazioni sullo stato di dolore e di sofferenza in un campione di pazienti neoplastici afferenti all'Ente Ospedaliero Ospedali Galliera di Genova. A tal fine nell'ultima settimana del Maggio 2010 sono stati reclutati un gruppo di pazienti neoplastici, in diversi setting assistenziali, ai quali sono stati somministrati i seguenti strumenti: un questionario sulla presenza di dolore cronico e BtCP, la Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) e l'Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS).

## RIASSUNTO DEI RISULTATI

Il lavoro ha visto coinvolti 93 pazienti: 48 maschi e 45 femmine, di età comprese tra 25 e 92 anni; 21 reclutati in day hospital, 8 in ambulatorio, 8 al domicilio in regime di assistenza domiciliare e 56 ricoverati. Tra questi ultimi 17 nel dipartimento medico, 30 nel dipartimento chirurgico, 8 in quello geriatrico e 1 presso quello dell'emergenza.

Tra le persone reclutate 77 hanno completato la compilazione, 1 l'ha fatto parzialmente e in 15 non hanno compilato i questionari per rifiuto o impossibilità.

Vengono presentati i dati ottenuti dalle elaborazioni preliminari di 76 questionari. Relativamente al dolore di base emerge che: 17 pazienti non provano dolore, 25 lo avvertono in forma lieve, 24 moderato e 10 forte; al 12% non è stata prescritta alcuna terapia, mentre per il restante 88% la terapia ha un'efficacia mediamente buona. Riguardo agli episodi di BTcP: 45 pazienti non ne provano, 21 ne hanno uno o due al giorno, 5 tre o quattro al giorno, 5 più di quattro al giorno; dei 31 pazienti che hanno episodi di BtCP al 68% è stata prescritta una terapia che è risultata di efficacia mediamente discreta, mentre al 32% dei pazienti non è stata prescritta alcuna terapia.

Il 60% dei pazienti all'ESAS e il 51% all'HADS riportava uno stato d'ansia significativo; per quanto riguarda l'umore depresso, esso risultava significativo all'ESAS per 60% dei pazienti e all'HADS per il 61%.

## CONCLUSIONI

Abbiamo riscontrato un'alta prevalenza di dolore di base moderato-forte (46%) ed il 12% non veniva trattato, il 43% invece otteneva un controllo buono/ottimo del dolore. Il BTcP, presente nel 41% dei casi totali, appare un sintomo di difficile definizione (in termini di durata) e controllo nel 38% dei casi.

Per quanto concerne l'aspetto emotivo si è rilevata una significativa presenza e intensità di malessere riconducibile ad aspetti ansiosi e di umore depresso; tuttavia il dato non appare di semplice interpretazione per le caratteristiche degli strumenti utilizzati e del contesto di riferimento.



## COMPRESSIONE MIDOLLARE: IL TRATTAMENTO ANTALGICO

<sup>1</sup>MAMELI S., <sup>1</sup>CARBONI M., <sup>1</sup>PILI A., <sup>1</sup>PISANU G., <sup>2</sup>MARCHI E.

<sup>1</sup>UO Medicina del Dolore, Ospedale A. Businco, Cagliari

<sup>2</sup>Università degli Studi di Cagliari, Scuola di Specializzazione in Anestesia e Rianimazione

La compressione metastatica del midollo spinale per via epidurale consiste in una compressione del midollo spinale o delle radici nervose della cauda per una lesione esterna alla dura madre. Tale complicanza si verifica in circa il 10% dei pazienti oncologici. La maggior parte delle compressioni epidurali del midollo spinale deriva da un tumore solido che metastatizza al corpo vertebrale e si fonde posteriormente nello spazio epidurale. Altri tumori come i linfomi, paragangliomi e neuroblastomi invadono lo spazio epidurale attraverso i forami intervertebrali. Il paziente avverte spesso, come primo sintomo, un dolore assiale dovuto alla distruzione del corpo vertebrale che precede la comparsa dei sintomi neurologici. La sintomatologia dolorosa è aggravata dalla invasione epidurale con il coinvolgimento delle radici nervose extra ed intratecali, dall'infiltrazione durale e dalla fibrosi reattiva. Il dolore può avere distribuzione locale, a livello del corpo vertebrale interessato, dovuto all'infiltrazione del periostio, peggiora con il decubito supino, caratteristica peculiare del dolore da compressione del midollo spinale. Può avere distribuzione metamerica, se legato alla compressione di una radice, può essere riferito o funicolare. La terapia è mirata a mantenere l'integrità funzionale e migliorare la qualità della vita. La sopravvivenza mediana di pazienti con compressione midollare è di circa 7 mesi. La terapia antalgica prevede l'impiego di oppioidi forti, opportunamente titrati che controllano il dolore locale con scarsa componente "incident". I corticosteroidi trovano razionale il loro utilizzo ad alte dosi per breve periodo, nell'attacco acuto dovuto alla metastatizzazione epidurale e alla compressione midollare. Le tecniche di neuromodulazione hanno alcune limitazioni legate alla presenza delle metastasi epidurali che possono ostacolare la diffusione dei farmaci nelle radici nervose e nel midollo spinale, riducendo l'efficacia del trattamento per via intraspinale. Da evitare la puntura lombare e il posizionamento di cateteri intratecali sotto il livello della massa sospetta che determini un blocco completo. Se comunque nella valutazione algologica emerge che il paziente presenta sintomatologia dolorosa con elevata quota incidente, la scelta terapeutica ricadrà sulla cordotomia percutanea cervicale, tecnica neuroablattiva, unica che possa garantire il controllo totale, se bene eseguito, della componente incident e che possa sicuramente precedere gli altri interventi palliativi.

## GENERATORE DI IMPULSI DI TENSIONE CONTROLLATO DA SOFTWARE (PBK-2C): ESPERIENZA CLINICA

MANNI C., MALARA G., DE MEO B., MASUCCI L., BELLINO R., SILVESTRI C., CHIDIC O., LAZZARI M.

Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

Fondazione PTV Policlinico Tor Vergata

Dipartimento di Emergenze, Accettazione, Medicina Critica, Medicina del Dolore e delle Scienze Anestesiologiche

## PREMESSE

La PBK-2C è un dispositivo elettromedicale non invasivo che offre un innovativo approccio terapeutico alle patologie dolorose di origine vascolare, neurologiche, ortopediche e reumatologiche la cui componente essenziale è rappresentata dall'infiammazione, dalle alterazioni del microcircolo e dalle contratture muscolari. Il suo funzionamento si basa su impulsi di tensione con frequenza, durata ed intensità variabile che vengono veicolati al paziente per

via trans-cutanea mediante elettrodi posti in prossimità dell'area da trattare.

## MATERIALI E METODI

Tra Novembre 2009 e Dicembre 2010, presso l'HUB di Medicina del Dolore del Policlinico "Tor Vergata" sono stati sottoposti ad un ciclo di 10 sedute di Terapia a Impulsi di Tensione 1502 pazienti. L'unico criterio di esclusione è stato la presenza di dispositivo elettronico impiantato (pacemaker ecc.).

## RISULTATI

Patologie vascolari l' NRS si è ridotto da un valore medio di 7,70 a 2,3 (70,1 %).

Artrosi della spalla l' NRS si è ridotto da un valore medio di 8,33 a 2,25 (73%);

Rizoartrosi l' NRS si è ridotto da un valore medio di 7,20 a 1,6 (78%);

Artrosi del piede l' NRS si è ridotto da un valore medio di 7,45 a 3,25 (56,4%);

Gonartrosi l' NRS si è ridotto da un valore medio di 6,90 a 2,56 (63%);

Artrosi dell'anca l' NRS si è ridotto da un valore medio di 7,60 a 2,30 (69,7%);

Lombalgia l' NRS si è ridotto da un valore medio di 8,00 a 1,98 (75,3%);

Radicolite lombare l' NRS si è ridotto da un valore medio di 7,49 a 3,64 (51,5%);

FBSS l' NRS si è ridotto da un valore medio di 7,30 a 5,16 (29,3%);

Cefalea muscolo tensiva l' NRS si è ridotto da un valore medio di 7,90 a 2,2 (72,2%);

Radicolite cervicale l' NRS si è ridotto da un valore medio di 7,65 a 3,40 (56%);

Dorsalgia l' NRS si è ridotto da un valore medio di 7,40 a 1,20 (84%);

## CONCLUSIONI

L'utilizzo della PBK-2C ha prodotto una risposta significativa nel controllo del dolore, è efficace nella riduzione della limitazione motoria, influenzando positivamente la disabilità fisica e il disagio psicologico che da essa deriva. Tutti i pazienti hanno dimostrato una eccellente compliance al trattamento e non sono stati registrati effetti collaterali indesiderati.

## EMICRANIA CRONICA COMPLICATA DA CEFALIA CON ABUSO DA FARMACI NUOVI APPROCCI TERAPEUTICI DELLE CEFALIE CRONICHE: TOSSINA BOTULINICA, NEUROSTIMOLAZIONE ED ALTRE TERAPIE

MARTELLETTI P.

Department of Medical and Molecular Sciences, Internal Medicine and Regional Referral Headache Centre, School of Health Sciences, Sapienza University of Rome, Sant'Andrea Hospital, Rome, Italy

Migraine is an episodic painful disorder occasionally developing into a chronic form. Such disorder represents one of the most common neurological diseases in clinical practice. Chronicization is often accompanied by the appearance of acute drugs overuse. Chronic migraine (CM) constitutes migraine's natural evolution in its chronic form and involves headache frequency of 15 days/month, with features similar to those of migraine attacks.

Medication Overuse Headache (MOH) has been defined as a headache present on  $\geq 15$  days/month, with regular overuse for  $> 3$  months of one or more drugs used for acute and/or symptomatic headache management. Subtypes of MOH attributed to different

medications were delineated. Misuse of ergots, triptans, opioids or combination analgesics on  $\geq 10$  days/month was required to make the diagnosis of MOH, while  $\geq 15$  days/month were needed for simple analgesic-overuse headache.

CM's low prevalence produces an extremely high disability grade. Therefore, special attention should be paid to both control and reduction of risk factors which might favour the migraine chronicization process and/or the outbreak of MOH.

In MOH sufferers, the only treatment of choice is represented by drug withdrawal. Successful detoxification is necessary to ensure improvement in the headache status when treating patients who overuse acute medications. Different procedures have been suggested for withdrawal namely at home, at the hospital, with or without the use of steroids, with re-prophylaxis performed immediately or at the end of the wash-out period.

At the moment we have not a total agreement whether prophylactic treatment should be started before, during, or after discontinuation of the overuse drug. Both drugs have been approved for CM treatment in view of their well-defined resistance to previous prophylaxis drugs.

Recently, the PREEMPT clinical program has confirmed onabotulinumtoxinA as an effective, safe, and well-tolerated prophylactic treatment for adults with CM.

#### COMMISSIONE TERAPIA DEL DOLORE REGIONE PIEMONTE PROGETTO DI COSTITUZIONE RETE TERAPIA DEL DOLORE MARZI R.

Ospedale "Maggiore della Carità" Novara

#### INTRODUZIONE

La riorganizzazione dei servizi di terapia del dolore da parte della commissione (delibera 32-1482 del 11/2/2011 della regione Piemonte) avrà come obiettivo prioritario quello di garantire le migliori possibilità e modalità di cure ai cittadini, nel rispetto dell'ottimizzazione dell'organizzazione del lavoro e con l'impegno di minimizzare il rischio di errori a danno del paziente, assicurandogli la migliore qualità di vita raggiungibile, evitando accessi impropri ai pronto soccorso, razionalizzando la terapia farmacologica ed invasiva secondo linee guida scientificamente provate e percorsi diagnostico-terapeutici validati volti ad assicurare la continuità assistenziale tra medici specialisti anestesisti-algologi e medici di medicina generale.

La strutturazione dei Centri di Terapia del Dolore in linee di attività che vedano l'erogazione di prestazioni ambulatoriali, ricoveri in day hospital e ricoveri ordinari, oltre che la possibilità di assistere i pazienti a domicilio, è ancora ben lontana dall'essere prassi comune. A questo si accompagnano le regole di finanziamento e di governo della Regione che accentuano la necessità di poter disporre di dati attendibili e aggiornati relativi ai livelli di efficienza delle aziende sanitarie e strutturare un'offerta sanitaria definita per tipologia, quantità e qualità delle prestazioni erogate in terapia analgesica.

#### OBIETTIVI E ARTICOLAZIONE DEL PROGETTO

Il progetto vuole definire un modello strutturale, clinico ed organizzativo, ripetibile ed adattabile alle diverse realtà della sanità piemontese, in linea con la legge 38/2010, con la delibera di giunta regionale n.30 - 866 del 25 ottobre 2010 e con l'accordo Stato-Regioni del 16/12/2011 all.A..

Obiettivo generale del progetto è quello di definire la rete di cure del dolore cronico, separata dalle cure palliative come da indicazioni nazionali e regionali, sul modello Hub and Spoke.

In sintesi si vuole ottenere la definizione dell'articolazione delle

strutture di Terapia del Dolore della regione Piemonte secondo i criteri di:

- Diversa complessità dell'offerta di metodologie di diagnosi
- Diversa complessità dei percorsi di trattamento
- Diversa complessità della gestione del paziente

Lo studio di fattibilità dovrà permettere alla commissione regionale di valutare l'applicabilità del modello nel contesto strutturale, logistico ed economico, identificando le strutture che ne faranno parte, secondo le modalità indicate dagli organi istituzionali regionali.

#### FASI DEL PROGETTO

FASE 1 Aprile - Maggio 2011

Insediamiento commissione, presentazione contestuale piano di attività

Elaborazione di un questionario finalizzato a stabilire il punto zero da inviare a tutte le AOU, ASO, ASL del Piemonte

FASE 2 Giugno 2011

Prima elaborazione dei risultati dei questionari, bozza degli standard di struttura e processo e del modello di rete per il dolore cronico regionale

FASE 3 Settembre 2011

Elaborazione del documento di riferimento "linee di indirizzo per la costituzione della rete HUB and SPOKE per la terapia del dolore cronico in regione Piemonte"

FASE 4 Ottobre 2011

Individuazione del numero e dell'ubicazione delle strutture specialistiche regionali

FASE 5 Dicembre 2011

Incontro di discussione con i responsabili delle strutture specialistiche individuate e provvedimenti conseguenti

#### PRESUPPOSTI PER LA COSTRUZIONE DEL MODELLO

##### Bacino di utenza

Il Bacino di utenza potenziale è risultato essere su base regionale di 600.000 soggetti su un totale di circa 4.500.000 abitanti.

##### Elementi caratterizzanti il modello:

Il quadro organizzativo dei modelli HUB and Spoke è costituito da:

- standard di struttura
- standard di personale espresso in ore /lavoro
- standard di attività (es. attività ambulatoriale, attività in DH, ricovero ordinario, attività ambulatoriale di follow up)
- elenco prestazioni diagnostiche e terapeutiche.

##### Standard di processo:

- modalità di accesso
- gestione liste di attesa
- accettazione
- orari di apertura
- organizzazione prime visite
- organizzazione follow up e monitoraggio terapie
- accessibilità alle terapie farmacologiche, in regime di DH, ambulatorio e a domicilio
- accessibilità alle terapie con oppiacei, in regime di DH, ambulatorio e a domicilio
- appoggio ad altra Struttura (Spoke su HUB)
- consulenze on line

##### Dotazioni e Apparecchiature necessarie

- elenco minimo di dotazione apparecchiature per la struttura HUB e le strutture SPOKE
- utilizzo sala operatoria indicata in ore /settimana
- utilizzo ambulatorio indicato in ore/settimana
- letti di DH a disposizione: n. letti e n. ricoveri potenziali settimana.



### IL SISTEMA INFORMATICO DI SUPPORTO

Considerata la complessità e l'articolazione del progetto, tutto il materiale informativo dovrà essere a disposizione in un sito web dedicato. Nell'immediato si procederà all'attivazione di indirizzo mail: [algologia.sanita@regione.piemonte.it](mailto:algologia.sanita@regione.piemonte.it)

### METODI E STRUMENTI

La qualità delle cure erogate al paziente e i relativi esiti vanno visti come il prodotto dell'insieme di processi gestionali, amministrativi, clinici e di sostegno, correlati direttamente o indirettamente con le cure ricevute dai pazienti.

I valori di corrispondenza a standard prefissati possono essere utilizzati per diversi scopi:

1. Accertare che le attività svolte siano coerenti con gli obiettivi generali e specifici e che i risultati attesi siano stati effettivamente raggiunti, secondo requisiti predefiniti di efficienza e di qualità;
2. Monitorare i risultati conseguiti per coglierne le variazioni nel tempo e per confrontarli con i valori relativi ad altre strutture simili, anche mediante il consolidamento di esperienze di benchmarking, in modo da evidenziare le possibili aree di miglioramento e concentrare l'attenzione su di esse;
3. Dare ai cittadini in generale ed ai pazienti in particolare tutte le informazioni utili per confrontare il tipo e la qualità delle prestazioni offerte, al fine di individuare le strutture che offrono le migliori garanzie in ordine ai risultati attesi;
4. Correlare lo sforzo organizzativo a livelli di performance effettiva ottenuta sui pazienti con dolore, misurabile e riproducibile nel tempo, in modo da rispondere al bisogno espresso in termini di qualità di vita attesa e ottenuta.

### IL FUTURO: MODELLI DI RIFERIMENTO PER L'ORGANIZZAZIONE DELLE STRUTTURE HUB AND SPOKE

#### Criteri di riferimento

Per la costruzione del modello di riferimento i criteri saranno formulati:

- (1) sul rapporto tra popolazione residente e strutture specialistiche, come da indicazione della Direzione Generale di Sanità della Regione Piemonte (addendum)
- (2) sulla possibilità di affrontare gli interventi analgesici come gestione globale (diagnosi, trattamento, follow up) e non in forma consulenziale (differenza tra struttura interna a servizio di anestesia e struttura autonoma)
- (3) sulla possibilità di interazione Ospedale-Università per programmi di didattica e ricerca
- (4) sulla necessità di validare da parte della Commissione tutti gli eventi formativi programmati sul territorio regionale previo invio del rationale scientifico all'indirizzo di posta elettronica dedicato.

### UMBELLULONE, THE OFFENSIVE PRINCIPLE OF THE HEADACHE TREE (UMBELLULARIA CALIFORNICA), STIMULATES THE TRIGEMINOVASCULAR SYSTEM VIA TRPA1 ACTIVATION

MATERAZZI S., BENEMEI S., NASSINI R., PEDRETTI P., APPENDINO G., GEPPETTI P.

*Preclinical and Clinical Pharmacology, University of Florence, Florence, Italy, Chemical Alimentary Pharmaceutical and Pharmacological Sciences, Eastern Piedmont University, Novara*

The California bay laurel (*Umbellularia californica*), has been known by native Americans as the 'headache tree', because the scent of its leaves produces violent headache crises. However, the mechanism by which *U. californica* causes headache is unknown.

We recently described a case of cluster headache-like attacks triggered by the inhalation of the scent of *U. californica*. The major volatile constituent of the leaves of *U. californica* is umbellulone, a monoterpene ketone. The irritant properties of umbellulone are recapitulated by its ability to affect respiration, heartbeat, and blood circulation in laboratory animals, eventually causing death. Despite the  $\alpha,\beta$ -dialkyl substitution, a structural feature known to suppress Michael reactivity, umbellulone reacted quickly with thiols, suggesting that it could act as a trigeminovascular stimulator via TRPA1 activation. We found that umbellulone selectively stimulates TRPA1 expressing HEK293 cells and rat trigeminal ganglion neurons, but not untransfected cells or neurons after TRPA1 blockade. Umbellulone also released CGRP from trigeminal nerve terminals. In wild type mice, but not in TRPA1 deficient mice, umbellulone excited cultured trigeminal neurons. Finally, the increase in rat meningeal blood flow induced by umbellulone applied to the rat nasal mucosa was selectively inhibited by TRPA1 and CGRP receptor antagonists. The TRPA1-dependent ability of umbellulone to activate the trigeminovascular system, thereby causing nociceptive responses and CGRP release, represents a plausible mechanism for *U. californica*-induced headache.

*Umbellularia californica* Nutt., a tree indigenous to southwestern Oregon and Northern California, is the only species of the genus *Umbellularia*<sup>1</sup>. Although beneficial effects from its wood, leaf, and seed oils have been described in traditional medicine<sup>1</sup>, breathing the odor from *U. californica* leaves is reported to cause sinus irritation, sneezing, headache, and even unconsciousness<sup>1, 2</sup>. The major volatile constituent of the leaves of *U. californica* is umbellulone, a monoterpene ketone. The offensive properties of umbellulone are recapitulated by its ability to affect respiration, heartbeat, and blood circulation in laboratory animals, eventually causing death<sup>2</sup>. In addition to a host of common names, *U. californica* is known as the 'headache tree' because of its alleged headache-inducing properties<sup>2</sup>. As known by native Americans and first reported in the scientific literature more than 100 years ago<sup>3</sup>, exposure to *U. californica* can produce violent headache crises. In addition, we have recently described a case of cluster headache-like attacks triggered by the inhalation of the scent of *U. californica*<sup>4</sup>. The mechanisms underlying the headache-inducing properties of *U. californica* are completely unknown, and we have wondered if recent advancements in somatosensory research could provide clues to the physiological bases of the remarkable headache-inducing properties of this tree.

The mechanisms of migraine and cluster headache are poorly understood. However, it is recently recognized that calcitonin gene-related peptide (CGRP) plays a prominent role in both conditions. Indeed CGRP, which is released from perivascular endings of peptidergic neurons of the trigeminal ganglion (TG) during migraine and cluster headache attacks<sup>5, 6</sup>, triggers migraine attacks upon intravenous administration<sup>7</sup>. More importantly, two chemically unrelated CGRP receptor antagonists have shown clinical efficacy in migraine<sup>8, 9</sup>. CGRP is a 37 amino acid neuropeptide, mainly expressed by peripheral neurons including somatosensory neurons of the dorsal root, vagal and trigeminal ganglia, which exerts remarkable cardiovascular effects and profound arterial vasodilation<sup>10</sup>. CGRP release from sensory nerve terminals results from the activation of a number of excitatory receptors and channels, including some members of the transient receptor potential (TRP) family of channels. Peptidergic neurons are characterized by the expression of the capsaicin-sensitive vanilloid 1 (TRPV1) channel<sup>11</sup>, and the mustard oil (MO)-sensitive ankyrin 1 (TRPA1) channel<sup>12</sup>. TRPA1 is also stimulated by cold temperatures<sup>13, 14</sup>, by a series of chemically

diverse and highly reactive environmental agents, and by various electrophilic natural products<sup>15</sup> that covalently modify cysteine residues of the channel<sup>16</sup>. This unusual activation is produced also by some endogenous mediators generated at sites of inflammation and tissue injury, including  $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes, 4-hydroxy-2-nonenal, acrolein, and electrophilic prostanoids as well as other molecules<sup>17-19</sup>.

Despite the  $\alpha,\beta$ -dialkyl substitution, a structural feature known to suppress Michael reactivity<sup>20</sup>, we found that umbellulone reacts quickly with thiols. This finding led us to speculate that, umbellulone may target the TRPA1 channel, and through this mechanism, cause nociceptive responses and CGRP release from trigeminovascular endings.

In accordance with this view our data suggest that, umbellulone, stimulated both the rat and the mouse TRPA1 channel expressed in recombinant systems, a conclusion obtained concurrently by both calcium and electrophysiologic experiments. Experiments with recombinant TRPV1 excluded the possibility that in the high  $\mu$ M range umbellulone exerts activity on this channel. Findings, consistent with the observations on recombinant channels, were obtained by pharmacologic and genetic approaches in rat and mouse trigeminal neurons that express native TRPA1.

TRPA1-expressing sensory neurons are characterized by the ability to synthesize and release neuropeptides, including CGRP and the tachykinins substance P (SP) and neurokinin A, from their central and peripheral terminals.

Calcium-dependence and capsaicin-sensitivity of umbellulone-evoked release from both cell body and peripheral nerve endings in meningeal structures, indicate that umbellulone promotes a secretory process of CGRP from trigeminal neurons. The ability of umbellulone to evoke CGRP release in vitro is consistent with the observation that systemic administration of umbellulone increases blood flow in rat meningeal arterial vessels. This latter response, being selectively abolished by TRPA1 and CGRP receptor antagonism, may result from release of CGRP following TRPA1 stimulation. An increased blood flow in meningeal vessels has been proposed as a predictive model of migraine, and, therefore, our findings suggest that umbellulone triggers migraine, and possibly cluster headache attacks via a TRPA1- and CGRP-dependent mechanism.

Our findings suggest that, following exposure to *U. californica*, inhaled umbellulone selectively targets TRPA1 in the trigeminal nerve, thereby causing nociceptive arousal and CGRP release, two events that may contribute to attacks of migraine and cluster headache. In conclusion, our observations qualify umbellulone as a trigeminovascular stimulator, provide a possible rationalization for the headache-inducing properties of California bay laurel, and raise concern over the presence of similarly acting compounds in natural fragrances and essential oils, a well known source of headache crises in sensitive people.

## References

1. Peattie, D.C. A natural history of western trees (Houghton Mifflin, Boston, 1953).
2. Drake, M.E. & Stuhr, E.T. Some pharmacological and bactericidal properties of umbellulone. *J. Am. Pharmaceut. Assoc.* 24, 196-207 (1935).
3. Heamy, J.P. *Oreodaphne californica*, Nees., *Nat. Ord. Laudaceae. American Journal of Pharmacy* 105-109 (1875).
4. Benemei, S., Appendino, G. & Geppetti, P. Pleasant natural scent with unpleasant effects: cluster headache-like attacks triggered by *Umbellularia californica*. *Cephalalgia* 30, 744-746 (2009).
5. Goadsby, P.J., Edvinsson, L. & Ekman, R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine

headache. *Ann. Neurol.* 28, 183-187 (1990).

6. Goadsby, P.J. & Edvinsson, L. Human in vivo evidence for trigeminovascular activation in cluster headache. Neuropeptide changes and effects of acute attacks therapies. *Brain* 117, 427-434 (1994).
7. Lassen, L.H., et al. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia* 22, 54-61 (2002).
8. Olesen, J., et al. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N. Engl. J. Med.* 350, 1104-1110 (2004).
9. Ho, T.W., et al. Randomized controlled trial of an oral CGRP receptor antagonist, MK-0974, in acute treatment of migraine. *Neurology* 70, 1304-1312 (2008).
10. Brain, S.D. & Grant, A.D. Vascular actions of calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin. *Physiol. Rev.* 84, 903-934 (2004).
11. Caterina, M.J., et al. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 389, 816-824 (1997).
12. Jordt, S.E., et al. Mustard oils and cannabinoids excite sensory nerve fibres through the TRP channel ANKTM1. *Nature* 427, 260-265 (2004).
13. Story, G.M., et al. ANKTM1, a TRP-like channel expressed in nociceptive neurons, is activated by cold temperatures. *Cell* 112, 819-829 (2003).
14. Karashima, Y., et al. TRPA1 acts as a cold sensor in vitro and in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 106, 1273-1278 (2009).
15. Nilius, B., Owsianik, G., Voets, T. & Peters, J.A. Transient receptor potential cation channels in disease. *Physiol. Rev.* 87, 165-217 (2007).
16. Macpherson, L.J., et al. Noxious compounds activate TRPA1 ion channels through covalent modification of cysteines. *Nature* 445, 541-545 (2007).
17. Materazzi, S., et al. Cox-dependent fatty acid metabolites cause pain through activation of the irritant receptor TRPA1. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 105, 12045-12050 (2008).
18. Trevisani, M., et al. 4-Hydroxynonenal, an endogenous aldehyde, causes pain and neurogenic inflammation through activation of the irritant receptor TRPA1. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 104, 13519-13524 (2007).
19. Bautista, D.M., et al. TRPA1 mediates the inflammatory actions of environmental irritants and proalgesic agents. *Cell* 124, 1269-1282 (2006).
20. LoPachin, R.M., Barber, D.S. & Gavin, T. Molecular mechanisms of the conjugated  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl derivatives: relevance to neurotoxicity and neurodegenerative diseases. *Toxicol. Sci.* 104, 235-249 (2008).

## IL BENESSERE NELLE DONNE CON DOLORE CRONICO MUSCOLO-SCHELETRICO: CORRELAZIONI CON DEPRESSIONE, CATASTROPHIZING E PAIN ACCEPTANCE

<sup>1</sup>MENZOCCHI M., <sup>1</sup>SUMAN A.L., <sup>2</sup>HUBER A, <sup>3</sup>DI SABATINO V., <sup>3</sup>BIASI G., <sup>3</sup>GALEAZZI M., <sup>1</sup>CARLI G.

<sup>1</sup>Dip. di Fisiologia, Università di Siena

<sup>2</sup>Dip. di Scienze Biomediche, Università di Modena e Reggio Emilia

<sup>3</sup>Dip. di Medicina Clinica e Scienze Immunologiche, Università di Siena

## INTRODUZIONE

Il benessere edonico (soddisfazione della propria vita) e il benessere eudaimonico (un senso di crescita personale e di autorealizzazione) sono considerati potenziali fattori di "resilienza" che potrebbero proteggere l'individuo da un peggioramento della salute. Lo scopo di questo studio è stato quello di studiare la relazio-



ne tra benessere e depressione, catastrophising e pain acceptance nelle donne con dolore cronico muscolo-scheletrico (DCMS), e di scoprire se il benessere modera la relazione tra i sintomi di dolore, iperalgesia e qualità di vita.

#### MATERIALI E METODI

Settantanove donne con DCMS hanno partecipato allo studio (media $\pm$ DS età: 44 $\pm$ 9 anni). Abbiamo valutato i sintomi clinici del dolore e somministrato questionari sul benessere edonico (PWI – Personal Wellbeing Index) e eudaimonico (PWB – Scales of Psychological Well-being), i sintomi depressivi (CES-D – Center for Epidemiology Studies-Depression Scale), il pain catastrophising (PCS – Pain Catastrophizing Scale), la pain acceptance (CPAQ – Chronic Pain Acceptance Questionnaire) e la qualità di vita relativa alla salute (SF-36 – Short Form Health Survey).

#### RIASSUNTO DEI RISULTATI

Le pazienti hanno lamentato (media $\pm$ DS) un dolore severo (VAS intensità dolore 70 $\pm$ 22; Margolis area dolore 53 $\pm$ 21% del corpo) presente da 7 $\pm$ 6 anni, iperalgesia (10 $\pm$ 5 punti tender positivi) e bassi livelli di qualità di vita rispetto ai dati normativi (SF-36: Vitalità vs. Stanchezza 31 $\pm$ 17; Attività Fisica 49 $\pm$ 24; interferenza della salute con il lavoro e la vita sociale 38 $\pm$ 26 [media tra scale Attività Sociali, Limitazioni Ruolo Fisico e Emotivo]). Le pazienti hanno riferito livelli elevati di sintomi depressivi (CES-D 23 $\pm$ 12) e di pain catastrophising (PCS 30 $\pm$ 12), ma anche un'alta pain acceptance (CPAQ active coping 32 $\pm$ 13; pain willingness 23 $\pm$ 11) e livelli solo lievemente ridotti di benessere edonico (PWI 57 $\pm$ 17) e eudaimonico (PWB 38.4 $\pm$ 5.8). Depressione, catastrophising e basso benessere sono risultati fortemente inter-correlati (Pearson  $r=$ -.41-.60;  $p<$ .001), ma quasi completamente indipendenti dalla pain acceptance. Gli indici del dolore e dell'attività fisica si sono rilevati indipendenti da tutti i fattori psicologici tranne la depressione. Vitalità bassa e interferenza alta della salute con lavoro e vita sociale sono risultati correlati con i fattori psicologici, soprattutto con la depressione ( $r=$ .55 / .61;  $p<$ .001).

La regressione multipla ha mostrato che l'intensità del dolore clinico è un predittore significativo di bassa vitalità solo nelle pazienti con basso benessere, ma non in quelle con alto benessere (interazione PWB\*VAS ? = 0.21; PWI\*VAS ? = .21;  $p<$ .05). Non abbiamo rilevato interazioni significative tra intensità del dolore e depressione.

#### CONCLUSIONI

Nelle donne con dolore cronico muscolo-scheletrico, il benessere e la depressione (bassa) sono due concetti sovrapposti tra cui la depressione è più fortemente correlata con il dolore e la qualità di vita. I nostri risultati di interazione sono in linea con l'ipotesi secondo la quale il benessere agisce come un fattore di resilienza o "buffer" che potrebbe proteggere l'individuo da alcune conseguenze negative del dolore cronico sulla qualità di vita. Esperimenti futuri indagheranno le possibili relazioni causali tra le variabili studiate.

*Progetto di ricerca "Ruolo del Benessere nell'Esperienza del Dolore Cronico" finanziato nel 2009 dalla Fondazione del Monte dei Paschi di Siena.*

#### ESPERIENZA PERSONALE SULL'IMPIEGO DELL'ASSOCIAZIONE TRAMADOLO + PARACETAMOLO VERSUS KETOPROFENE SALE DI LISINA NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE DOPO IMPLANTOLOGIA ORALE MULTIPLA

MEZZETTI M.G., GRECO M., \*GUICCIARDINO P., VARESANI S. U.O. Anestesia e Rianimazione, Clinica S. Carlo - Paderno Dugnano (Mi)

*\*Scuola di Specializzazione in Anestesia e Rianimazione, Università Campus Bio Medico, Roma*

#### INTRODUZIONE

La crescente diffusione delle metodiche di implantologia orale richiede con sempre maggior frequenza il ricorso a tecniche di sedazione-analgesia, specie nei casi di impianti plurimi su pazienti portatori di patologie associate. I risultati del lavoro si riferiscono all'esperienza maturata nel corso di un biennio su 110 pazienti trattati con l'associazione paracetamolo+tramadolo o ketoprofene nelle 48 ore successive al trattamento di chirurgia orale per impianti multipli.

#### MATERIALI

Sono stati considerati 110 pazienti di stato fisico 1 e 2 secondo la classificazione ASA (63 femmine, 57 maschi) di età compresa tra i 38 e i 75 anni (età media femmine 64,7, età media maschi 66,2), sottoposti a trattamenti implantologici multipli (minimo 4, massimo 6 impianti) eseguiti con la medesima metodica e trattati con anestesia locale e sedazione cosciente.

#### METODI

I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi di 60 pazienti ciascuno con caratteristiche similari (età, sessi, numero di impianti/caso). Al momento della presa in carico è stato spiegato loro il metodo di valutazione del dolore (scala verbale a 10 punti) ed è stato indicato loro il comportamento da tenere in caso di insorgenza di effetti indesiderati. Al termine dell'atto chirurgico è stato raccomandato un trattamento antalgico per os consistente nella somministrazione di tramadolo+paracetamolo (37,5/325 mg) 1 compressa ogni 8 ore, o di ketoprofene sale di lisina (80 mg) 1 bustina ogni 8 ore, iniziando dal 45' minuto del periodo postoperatorio. In caso di necessità è stata prescritta una dose di 500 mg di paracetamolo e di 40 mg di ketoprofene da assumersi in caso di inefficacia tra le prime e la quarta dose di farmaco. I pazienti sono stati contattati telefonicamente entro 12, 24 e 48 ore per estrapolare i dati relativi all'andamento del dolore e alla eventuale comparsa di effetti indesiderati.

#### RISULTATI

a) Controllo del dolore: il gruppo paracetamolo+tramadolo ha mostrato una lieve superiorità al controllo della dodicesima ora (dolore medio 3,4 versus 3,7) nei pazienti con 4 impianti e una netta superiorità nei casi fino a 6 impianti (3,6 versus 4,2). Nei controlli successivi i margini si sono ridotti in modo non significativo nel controllo alla ventiquattresima ora, ma si è riproposto un notevole gap alla quarantottesima ora (1,7 versus 2,6) nei pazienti trattati con 4 impianti e, ancor più evidente (2,1 versus 3,2) nei casi fino a 6 impianti.

b) Effetti indesiderati: nausea e disforia sono comparsi in tre pazienti trattati con paracetamolo+tramadolo e nausea e piroisi in 7 pazienti trattati con ketoprofene. In due casi, uno per gruppo, l'assunzione dei farmaci è stata interrotta dopo la dodicesima ora e un solo paziente assegnato al gruppo paracetamolo+tramadolo ha interrotto il trattamento entro la ventiquattresima ora.

#### CONCLUSIONI

In base all'esperienza degli Autori l'associazione paracetamolo+tramadolo è risultata una scelta terapeutica valida, in alternativa all'impiego dei FANS, scevra da effetti collaterali degni di nota e meritevole di ulteriori approfondimenti per l'uso in chirurgia implantologica multipla.

## IS THAT CHRONIC LOW BACK PAIN WITH NEUROPATHIC PAIN AND AUTONOMIC SIGNS A FORM OF CRPSI?

<sup>1,2</sup>MIMASSI N., <sup>2</sup>BARON D., <sup>1,2</sup>MARCHAND F.

<sup>1</sup>University Hospital Brest, <sup>2</sup>General Hospital Lannion, France

### OBJECTIVE

The contribution of neuropathic pain in chronic low back pain (LBP) is little known. The aim of this study was to assess the prevalence of neuropathic pain among patients suffering from chronic low back pain. The peripheral mechanisms of chronic LBP remain incompletely understood.

### RESULTS

Low back pain (LBP) was the essential motive in clinical pain consultation (58 patients). The age window was 50-59 years, with a slight preponderance of female (52%) over male (48%). No patient underwent surgery at the lumbar spine.

Two groups were identified with high incidence of group 2.

#### Group 1: (20%):

Neuropathic pain in somatic predominantly LBP (Facet Syndrome 72%).

Specific neuropathic signs (in frequency order): localized pain, shooting, numbness, tightening, burning, electric discharge, tingling, allodynia to pressure.

Referred pains (16%) are essentially noted in the thigh posterior face when lesions are predominant at L4-L5 posterior facets joints and in the perineal region when arthrosic lesions are localized at any level of lumbar spine.

Autonomic signs (9%).

#### Group 2: (70%):

Neuropathic pain in autonomic predominantly LBP.

Specific autonomic signs (69%): diffuse pain limits (feels tight), heaviness, contractions, permanent discomfort, feel cold.

Neuropathic signs (22%).

Referred pains more diffused.

Specific neuropathic signs: 12%

- Higher prevalence is depending on the duration of evolution and the age.

- Neuropathic pain was equivalent in male (51%) and in female (48%).

- Combined mechanical nociceptive and neuropathic pain was the most common patho-physiological type observed (39%), followed by nociceptive pain (36.2%).

- The longer the duration of the pain, the higher the HAD score.

### TREATMENT

72 hours hospitalization with medical treatment associated to bilateral infiltrations at the emergence of L2 nerve, in and/or around posterior facets joints (bilaterally three levels).

Sacro-iliac facets infiltration, ilio-lumbar and sacro-iliac ligament infiltration are used.

### DISCUSSION

Our results confirm the high prevalence of neuropathic pains in LBP.

Because of the complexity of lumbar region, no chronic low back pain can exist without neuropathic implication and pain. The posterior spinal structures receive their innervation from the medial, intermediate and lateral branches of the posterior primary division of the nerve root. The anterior spinal structures receive their innervation from branches of the anterior primary division via the recurrent sinu-vertebral nerve and the gray ramus communicans. The gray ramus communicans connects the primary anterior division of the nerve root with the sympathetic chain. Finally, the medial branch

of the posterior primary division innerves the medial spinal muscles. However, what is the specifically biomechanical role of the Junghans mobile spine segment and what are precisely the relationships between this innervation and the mobile spine segment when particularly no lesion is identified? In pathologic conditions? And according to age? Is that chronic low back pain with neuropathic pain is a form of CRPSI?

### BISOGNI RILEVANTI NELLE CURE PALLIATIVE:

#### LE RISPOSTE

<sup>1</sup>MOLINARI E., <sup>2</sup>MORASSO G., <sup>3</sup>CAPITANI M., <sup>1</sup>DINI D., <sup>4</sup>LUZZANI M.

<sup>1</sup>S.C. Terapia Antalgica e Riabilitazione, 2 S.S. Psicologia, <sup>3</sup>Ufficio Relazioni con il Pubblico, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova

<sup>4</sup>S.S.D. Cure Palliative, Dipartimento di Gerontologia e Scienze Motorie, Ente Ospedaliero Ospedali Galliera, Genova

### INTRODUZIONE

In Italia la cura e l'assistenza al paziente terminale si svolge nei seguenti ambiti: ricovero ospedaliero, ricovero in Hospice, regime ambulatoriale e di cure domiciliari. Tali forme assistenziali cercano di facilitare il soddisfacimento dei bisogni medici, psicologici e sociali dei pazienti.

### MATERIALI E METODI

Questa indagine ha lo scopo di raccogliere informazioni sulle necessità assistenziali e sul grado di soddisfazione di pazienti e caregivers in cure palliative sul territorio genovesi, nei setting ambulatoriale e domiciliare; attraverso interviste semi-strutturate individuali, condotte in un unico incontro e valutate attraverso apposite check-list.

### RIASSUNTO DEI RISULTATI

Vengono presentati i risultati preliminari su 20 pazienti (10 ambulatoriali, 10 domiciliari) e 14 caregivers (4 in ambulatorio, 10 al domicilio).

Nei pazienti, sono stati indagati 22 categorie di bisogni di cui:

- 19 soddisfatte, specialmente: "credere nei valori importanti" (20/20); "poter soggiornare in un ambiente confortevole" (20/20); "ricevere continuità di cura" (20/20); "poter collaborare con i curanti" (19/20); "essere trattato con dignità" (19/20); "ottenere un buon controllo del dolore" (18/20).

- 3 non soddisfatte: "poter esprimere emozioni" (15/20); "sentirsi utile" (14/20); "gestire la paura" (13/20).

Nei caregivers, sono stati indagati 32 categorie di bisogni tra cui:

- 19 soddisfatte, specialmente: "dare il consenso per interventi invasivi" (14/14); "fare visita al paziente" (14/14); "accudire fisicamente il paziente" (13/14); "conoscere l'evolvere degli eventi" (12/14); "avere il controllo della situazione" (12/14); "collaborare alle decisioni" (12/14); "informarsi sulla patologia" (12/14); "comunicare bene con l'equipe" (12/14); "mantenere contatto con l'equipe" (12/14).

- 9 di difficile indagine: "realizzare le volontà del paziente" (14/14); "accomiarsi dal paziente" (13/14); "riappacificarsi con il paziente" (12/14); "accettare la morte del paziente" (11/14); "dare un senso alla propria vita" (11/14); "aiutare il paziente nelle sue volontà" (9/14); "conoscere quanto resta da vivere" (9/14); "stare con il paziente ricoverato" (8/14); "prepararsi emotivamente alla morte del paziente" (7/14).

- 4 non soddisfatte: "rilassarsi" (13/14); "affrontare e gestire la paura" (12/14); "aiutare il paziente a fronteggiare l'ansia" (8/14); "avere informazioni sulle risorse sul territorio" (7/14).





## CONCLUSIONI

La maggior parte dei bisogni espressi dai pazienti risulta positivamente soddisfatta, indipendentemente dai setting considerati. Appare rilevante l'elevata percezione di ricevere continuità nelle cure, dato sostenuto anche dal fatto che le persone riferiscono di riuscire a comunicare in maniera adeguata con i curanti mantenendo un contatto costante.

Maggiori difficoltà sono emerse riguardo al caregiver, a partire dal reclutamento; nel setting ambulatoriale, infatti, è stato complicato riuscire ad individuarlo e coinvolgerlo. Inoltre, durante le interviste, è stato complesso riuscire ad indagare quei bisogni che riguardano l'evento della morte della persona cara. I caregiver intervistati hanno riferito comunque una buona soddisfazione dei bisogni inerenti un loro coinvolgimento attivo nell'assistenza al malato.

Le aree critiche evidenziate, per entrambi pazienti e caregivers, interessano: l'espressione delle emozioni e dei sentimenti, la gestione della paura, dell'ansia e delle preoccupazioni che si presentano in un momento delicato come quello di fine vita.

## RUOLO DEL TRATTAMENTO DEL DOLORE PREVEDIBILE IN RADIOTERAPIA CON MORFINA AD IMMEDIATO RILASCIO

<sup>1</sup>MURINO P., <sup>1</sup>MANZO R., <sup>1</sup>MAMMUCARI M., <sup>2</sup>PEPE A., <sup>3</sup>BORRELLI D., <sup>4</sup>GIUGLIANO F., <sup>4</sup>NICOLUCCI G., <sup>4</sup>FALIVENE S., <sup>4</sup>CRISCI V., <sup>4</sup>DI FRANCO R., <sup>4</sup>CALVANESE M.G., <sup>4</sup>CUOMO M.G., <sup>5</sup>MORRA A., <sup>1</sup>CAMMAROTA F., <sup>6</sup>MUTO P., <sup>1</sup>RAVO V.

<sup>1</sup>UOC Radioterapia PO Ascalesi ASLNA1, Napoli

<sup>2</sup>Servizio di Radioterapia Clinica Mediterranea, Napoli

<sup>3</sup>Servizio di Radioterapia Emicenter Casavatore, Napoli

<sup>4</sup>Dipartimento Diagnostica per Immagini e Radioterapia Seconda Università degli Studi di Napoli

<sup>5</sup>UOC Radioterapia Istituto Europeo di Oncologia, Milano

<sup>6</sup>UOC Radioterapia Istituto Nazionale Tumori Fondazione Pascale, Napoli

## INTRODUZIONE

La radioterapia gioca un ruolo essenziale sia a scopo curativo che palliativo nel trattamento delle neoplasie, rivestendo così un ruolo fondamentale nel management del paziente oncologico. Nei pazienti affetti da dolore metastatico è indicata la terapia radiante che prevede la erogazione della dose totale in più sedute. Tali pazienti, anche se già in trattamento farmacologico antalgico, non sempre hanno un adeguato controllo del dolore di base e spesso lamentano esacerbazioni dolorose indotte dal movimento e pertanto prevedibili infatti possono presentare dolore sia durante il posizionamento che durante la effettuazione del trattamento radiante

## OBIETTIVO

Valutare l'efficacia della terapia con morfina ad immediato rilascio (MIR), per prevenire il dolore da posizionamento e durante l'esecuzione delle sedute radioterapiche in pazienti affetti da lesioni metastatiche sottoposti a trattamento radiante,

## MATERIALI E METODI

Da Luglio 2008 a Giugno 2009 sono stati arruolati 140 pazienti metastatici (61 donne, 79 uomini) di 63,7+12 anni (0.7% con patologia oncologica del capo; 5.0% del collo; 53.6% del torace; 37.9% dell'addome; 0.7% degli arti). I pazienti per essere arruolati dovevano presentare dolore da posizionamento (VAS >4; misurato con scala numerica da 0 a 10 ove 0=nessun dolore e 10=massimo dolore sopportabile). I pazienti che rispondevano ai criteri di selezione venivano pretrattati con morfina a rilascio im-

mediato (MIR) per os (10mg) venti minuti prima del posizionamento radioterapico. Il dolore era misurato prima dell'inizio del trattamento radiante, a metà trattamento e alla fine. I pazienti che non rispondevano (riduzione del dolore da posizionamento di meno di due punti o minore del 50% rispetto al dolore rilevato alla prima seduta) erano invitati ad anticipare la terapia con morfina (60 minuti prima della seduta radioterapica), ma se il dolore continuava a non essere ben controllato si invitava il paziente ad assumere la dose di 20mg di MIR. La radioterapia è stata erogata mediante tecnica 3D conformazionale è stata erogata a livello della sede della lesione ossea la dose totale di 8 Gy (unica seduta), 20Gy (4/5 frazioni), 30 Gy (10 frazioni), 5 sedute/settimana.

## RISULTATI

Tutti i pazienti hanno completato il trattamento radiante in nessun caso è stato necessario rinviare la seduta ed il dolore è stato ben controllato. Analizzando il dolore si nota che la VAS giornaliera media e la VAS da posizionamento basale erano rispettivamente 5.2+1.7 e 6.1+1.7, mentre all'ultima seduta di radioterapia la VAS giornaliera e la VAS da posizionamento erano rispettivamente 3.5+1.5 e 3.6+1.7 (p=0,001) Al basale l'indice di Karnofsky era di 73+11.3 al termine del ciclo di radioterapia risultava pari a 73.6+/-11.6.

## CONCLUSIONI

Il nostro studio evidenzia il ruolo della premedicazione con morfina solfato nei pazienti con dolore sottoposti ad irradiazione terapeutica. Infatti l'assunzione di MIR prima della seduta radioterapica determina riduzione del dolore da posizionamento ed aumenta la compliance del paziente.

## OXALIPLATIN ELICITS MECHANICAL AND COLD ALLODYNIA VIA TRPA1 RECEPTOR STIMULATION AND OXIDATIVE STRESS BYPRODUCTS

<sup>1</sup>NASSINI R., <sup>2</sup>GEES M., <sup>1</sup>HARRISON S., <sup>1</sup>DE SIENA G., <sup>1</sup>MATERAZZI S., <sup>3</sup>MORETTO N., <sup>1</sup>FAILLI P., <sup>4</sup>PRETI D., <sup>5</sup>MARCHETTI N., <sup>5</sup>CAVAZZINI A., <sup>1</sup>MANCINI F., <sup>1</sup>PEDRETTI P., <sup>2</sup>NILIUS B., <sup>3</sup>PATACCHINI R. AND <sup>1</sup>GEPPETTI P.

<sup>1</sup>Department of Preclinical and Clinical Pharmacology, University of Florence, Florence, Italy, <sup>2</sup>Department of Molecular Cell Biology, Katholieke Universiteit, Leuven, Belgium, <sup>3</sup>Department of Pharmacology, Chiesi Farmaceutici, Parma, Italy <sup>4</sup>Department of Pharmaceutical Chemistry, University of Ferrara, Ferrara, Italy, <sup>5</sup>Chemistry Department, University of Ferrara, Ferrara, Italy

Platinum-based anticancer drugs cause neurotoxicity. In particular, oxaliplatin produces early-developing, painful and cold-exacerbated paresthesias. However, the mechanism underlying these bothersome and dose-limiting adverse effects is unknown. We hypothesized that the transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1), a cation channel activated by oxidative stress and cold temperature, contributes to mechanical and cold hypersensitivity caused by oxaliplatin and cisplatin. Oxaliplatin and cisplatin evoked glutathione-sensitive relaxation, mediated by TRPA1 stimulation and the release of calcitonin gene-related peptide from sensory nerve terminals in isolated guinea pig pulmonary arteries. No calcium response was observed in cultured mouse dorsal root ganglion neurons or in naïve Chinese hamster ovary (CHO) cells exposed to oxaliplatin or cisplatin. However, oxaliplatin, and, with lower potency, cisplatin, evoked a glutathione-sensitive calcium response in CHO cells expressing mouse TRPA1. One single administration of oxaliplatin produced mechanical and cold hyperalgesia in rats, an effect selectively abated by the TRPA1 antagonist

HC-030031. Oxaliplatin administration caused mechanical and cold allodynia in mice. Both responses were absent in TRPA1-deficient mice. Administration of cisplatin evoked mechanical allodynia, an effect that was reduced in TRPA1-deficient mice. TRPA1 is therefore required for oxaliplatin-evoked mechanical and cold hypersensitivity, and contributes to cisplatin-evoked mechanical allodynia. Channel activation is most likely caused by glutathione-sensitive molecules, including reactive oxygen species and their byproducts, which are generated following tissue exposure to platinum-based drugs from cells surrounding nociceptive nerve terminals.

### TREATMENT OF CHRONIC HEEL PAIN IN PATIENTS WITH PLANTAR FASCIITIS

<sup>1,2,3</sup> NEDELKA T., <sup>2</sup>NEDELKA J., <sup>3</sup>SCHLENKER J., <sup>3</sup>HANA K.

<sup>1</sup>Charles University, <sup>2</sup>nd School of Medicine, Department of Neurology

<sup>2</sup>Rehabilitation Center and Pain Clinic Prague

<sup>3</sup> Czech Technical University Prague, Faculty of Biomedical Engineering, Joint Department of Biomedical Engineering CTU and Charles University in Prague

Chronic plantar fasciitis (CPF) is a very common cause of heel pain in adult population, especially in mid-age. Its prevalence differs from 3-8/100.

The function of plantar fascia is stabilization of longitudinal arch of a foot as well as dampening of impacts on the foot while walking or running. Risk factors for development of CPF comprise age between 40-50 years, flat feet, high foot arch and active sports.

CPF is caused by chronic degeneration of plantar fascia at the insertion area on medial tubercle of calcaneus. Increase in tendon thickness, swelling and microscopic tears are caused by long term overloading, repeated microtraumas during sports or wearing unsuitable shoes.

According to histopathological findings, which did not reveal typical inflammatory changes in CPF, using a term fasciosis rather than fasciitis was recommended in recent literature. Typical patient with CPF suffers from intensive morning heel pain, most intensive during first steps and slowly disappearing during walk and warm-up.

Swelling of heel soft tissues is present in severe forms of CPF. Patients refer maximum tenderness in anteromedial part of calcaneus and in the medial branch of plantar fascia. Distant trigger-points are frequent in gastrocnemius muscle, hip adductors insertions and in tensor fascia lata muscle.

Various therapeutic procedures can be used in treatment of CPF, including stretching, physiotherapy, night splints, corticosteroid injections. Novel treatment approaches involving radial or focused extracorporeal shockwave therapy (ESWT), low level laser therapy (LLLT) or iontophoresis brought a new perspective to the treatment of CPF.

Surgical release is still a subject for controversy, with remarkable risk of longitudinal arch flattening, plantar fascia ruptures or plantar nerve lesions.

In their comparison study on 108 patients, authors assess efficacy of ESWT compared to corticosteroid/trimecaine injection techniques, LLLT and physiotherapy on heel pain score measured by Visual Analog Scale (VAS) and Roles and Maudsley scale. Authors will also present ultrasonography studies in CPF and advice appropriate combinations of rehabilitation techniques and physical therapy regarding the concept of dynamic myofascial treatment.

#### References

1. Nedůlka T., Nedůlka J., Nosek M., Barták V., Kašpar J. (2009)

Extracorporeal shockwave therapy in treatment of musculoskeletal system disorders (Czech), Rehab. fyz. Lék. 16,2009, (4), 139-149.

2. Haake M, Buch M, Schoellner C et al. (2003) Extracorporeal shock wave therapy for plantar fasciitis: randomised controlled multicentre trial. BMJ, 327, 75.

3. Labek G, Auersperg V, Zierhold M et al. (2005) Influence of local anesthesia and energy level on the clinical outcome of extracorporeal shock wave-treatment of chronic plantar fasciitis. Z Orthop Ihre Grenzgeb, 143, 240-246.

4. Kricshek O, Rompe JD, Herbsthofner B et al. (1998) Symptomatic low-energy shockwave therapy in heel pain and radiologically detected plantar heel spur. Z Orthop Ihre Grenzgeb, 136, 169-174.

5. Rompe JD, Schoellner C, Nafe B (2002) Evaluation of low-energy extracorporeal shock-wave application for treatment of chronic plantar fasciitis. J Bone Joint Surg, 84-A, 335-341.

6. Buchbinder R, Ptasznik R, Gordon J et al. (2002) Ultrasound-guided extracorporeal shock wave therapy

7. Porter MD, Shadbolt B (2005) Intralesional corticosteroid injection versus extracorporeal shock wave therapy for plantar fasciopathy. Clin J Sport Med, 15, 119-124.

8. Ogden JA, Alvarez R, Levitt R et al. (2001) Shock wave therapy for chronic proximal plantar fasciitis. Clin Orthop Relat Res, 387, 47-59.

9. Ogden JA, Alvarez RG, Levitt RL et al. (2004) Electrohydraulic high-energy shock-wave treatment for chronic plantar fasciitis. J Bone Joint Surg, 86-A, 2216-2228.

10. Buchbinder R, Forbes A, Ptasznik R (2005) Shock-wave therapy for plantar fasciitis. J Bone Joint Surg, 87-A, 680-681.

11. Rompe JD (2005) Shock-wave therapy for plantar fasciitis. J Bone Joint Surg, 87-A681-682.

### RESILIENCE, CANCER PAIN AND STRESSFUL LIFE EVENTS AFTER NATURAL DISASTER: A DOMICILIARY PALLIATIVE CARE GROUP STUDY

PAPOLA R., GUETTI C., ANGELETTI C., MARIANI R., SANTUCCI C., DE SANTIS S., MARINANGELI F., CICOZZI A., PIROLI A., PALADINI A., \*ROSSI A., VARRASSI G.

Department of Anaesthesiology and Pain medicine, University of L'Aquila

\*Institute of Experimental Medicine, Section of Psychiatry, University of L'Aquila

#### BACKGROUND

Patients with cancer are a difficult population in the area of psychosocial approaches and theoretically knowledge of how individuals positively adjust to difficult life circumstances can provide important guidance for developing effective treatment plan, as addressing psychosocial interventions and in improving palliative care.

#### INTRODUCTION

Theories focusing on positive health concepts such as resilience are potentially excellent guides for developing effective psychosocial interventions, because the factors that influence positive health, such as hope, positive coping, and perceived social support, are amenable to improvement. These factors are strictly imbricate in turn with stressful life events that affect pain threshold, pain severity, developing of comorbidities and chronicization. The impact of stressful elements is mitigated by resilience but is uncertain if exist relation between intensity of stress or number of stressful events and degree of resilience. Patients with cancer experience multiple stressors that may stem from illness or consequent psychosocial problems. The condition may be complicated also from unexpected environmental events that could be included in potentially



frail psychological construct of them. The RSA (Resilience Scale for Adult) is one of the first theoretical models to propose a comprehensive, integrative representation of the process and outcomes of resilience and quality of life in cancer patients.

#### AIM

A specific population of patients suffers from pain cancer and from discomforts of a recent and destroying earthquake, occurred in L'Aquila in April 2009, will be observed in order to highlight how two major stressful events (cancer and earthquake) have an impact on resilience and on pain. By this evaluation will be possible comparing two samples: earthquake-patients (Ea) and no-earthquake patients experience (N-Ea) in term of severity of pain (NRS-score), analgesic consumption, psychotropic drugs consumption, onset of most common comorbidities (anxiety and/or depression) by SCL90 and degree of resilience by RSA.

#### CONCLUSION

Presented here are the underlying theoretical perspectives, variables in different contexts, and the ways of correlation of RSA, cancer pain, comorbidities and stressful events which may be used to guide interventions aimed at improving short- and long-term outcomes of the treatments for cancer sufferers.

#### References

1. Wenzel LB, Donnelly JP, Fowler JM, Habbal R, Taylor TH, Aziz N, Cella D. Resilience, reflection, and residual stress in ovarian cancer survivorship: a gynecologic oncology group study. *Psychooncology*. 2002 Mar-Apr;11(2):142-53.
2. Wilson KG, Chochinov HM, Skirko MG, Allard P, Chary S, Gagnon PR, Macmillan K, De Luca M, O'Shea F, Kuhl D, Fainsinger RL, Clinch JJ. Depression and anxiety disorders in palliative cancer care. *J Pain Symptom Manage*. 2007 Feb;33(2):118-29.
3. How to Improve Resilience in Adolescents With Cancer in Japan *Journal of Pediatric Oncology Nursing* March/April 2010 27: 73-93.

#### HA UN RUOLO L'INCREMENTO DEL BMI NELLA GESTIONE DEL DEI NELL'AMMALATO ONCOLOGICO?

PARASCANDOLO I, MONTANINO A.

*INT Pascale Napoli*

La patologia oncologica in alcune fasi della malattia si accompagna a dimagrimento con perdita della massa grassa / magra e Bmi inferiore a 18.

Si tratta di una forma di malnutrizione, calorica, proteica o mista, che è conseguenza della patologia oncologica di base e che a sua volta ne complica il quadro clinico e la stessa prognosi.

È questa una fase in cui la gestione del dolore episodico intenso (DEI) diventa più difficoltosa e la percezione del dolore risulta amplificata.

Abbiamo dunque avviato un lavoro di sorveglianza biennale del BMI in un gruppo di 19 pazienti in fase avanzata di malattia, di età compresa tra i 60 e i 70 anni con valore iniziale di dolore minore o uguale a 8 alla scala VAS, e dunque gestiti attraverso una terapia di base con farmaci oppioidi a rilascio transdermico, e 3/4 episodi di DEI al giorno trattati con fentanil transmucosale.

Si è conclusa la prima fase del lavoro, durata 12 mesi.

Abbiamo diviso i pazienti in due gruppi: BMI <18 e BMI >18

È stata dunque effettuata una accurata valutazione dello stato nutrizionale attraverso tutti i parametri utilizzabili:

- Anamnesi nutrizionale
- Valutazione clinica
- Valutazione antropometrica
- Parametri ematologici e biochimici

- Parametri immunologici
- Valutazione funzionale.

È risultato molto importante definire le difficoltà della nutrizione e valutare l'esatto grado della malnutrizione attraverso un'anamnesi strutturata con il seguente metodo:

#### ANAMNESI NUTRIZIONALE/ANTROPOMETRICA STATICA

- età
- peso: attuale, abituale, ideale
- recenti interventi chirurgici
- stato di idratazione del paziente
- fabbisogni metabolici incrementati
- performance status secondo Karnofsky

#### Dinamica

- appetito
- fattori che influenzano l'introito del cibo
- disgeusia
- disfagia paradossa
- Successivamente si è valutata l'eventuale modificazione dei parametri:

Annotazione di sintomi peggiorativi con un punteggio da 1 a 3

#### BMI

- anoressia
- vomito
- diarrea
- steatorrea
- disfagia

Infine si è realizzata una valutazione ematologica, biochimica e immunologica

#### Proteine plasmatiche:

- albumina serica
- transferrina serica
- prealbumina
- proteina legante il retinolo

Emocromo completo  
colesterolo e trigliceridi  
colinesterasi

creatinina urinaria (delle 24h) per il calcolo dell'indice creatinina/altezza indicatore della massa magra corporea.

*N.B. La creatinina urinaria è il prodotto finale del metabolismo della creatina muscolare ed il suo ammontare è correlato alla massa muscolare ed all'altezza.*

#### INDICE CREATININA/ALTEZZA

[creatinina urinaria 24h/creatinina ideale per età e sesso] x 100.

- >90% = normale
- 80-90% = malnutrizione lieve
- 60-80% = malnutrizione moderata
- <60% = malnutrizione grave.

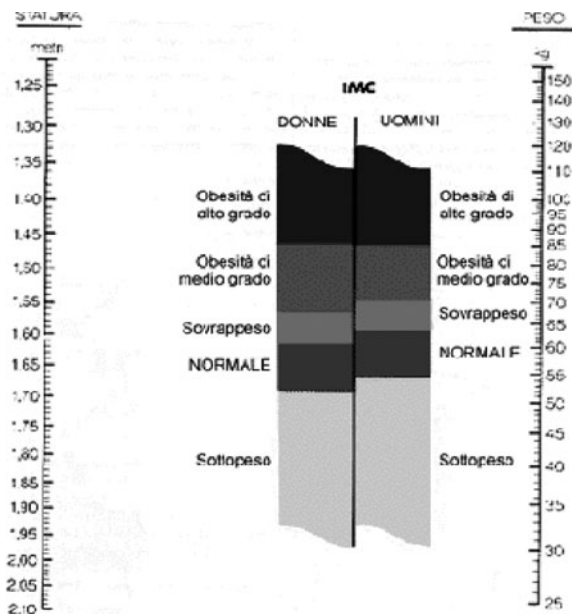
#### VALUTAZIONE IMMUNOLOGICA

- \*conta totale dei linfociti
- \*ipersensibilità cutanea ritardata
- \*complemento C3
- \*IgM

Tali parametri sono stati aggiornati con una valutazione mensile in entrambi i gruppi.

È stato intrapreso un percorso di supporto nutrizionale nel gruppo con BMI > 18.

Solo 2 dei pazienti di tale gruppo sono arrivati in tre mesi al BMI pari a 18.



Alla scala VAS i pazienti con incremento del BMI e il gruppo partito con il BMI < di 18 ha riferito mediamente un dolore al DEI pari a 5/6 rispetto a 8 riferito dal gruppo con BMI minore di 18. Ciò ha permesso di abbassare la dose del farmaco utilizzato al DEI e in un caso di ridurre a due le somministrazioni giornaliere del farmaco.

La prima fase di tale studio, durata 12 mesi, ha messo in evidenza una relazione tra la diminuzione del peso corporeo e percezione quali/quantitativa del dolore.

È giusto dunque approfondire gli studi che possano confermare le prime evidenze cliniche circa il ruolo dello stato nutrizionale nell'ammalato oncologico espresso attraverso il BMI anche ai fini di una migliore gestione del dolore episodico intenso.

## SONNO E DOLORE

PASSAVANTI M.B.

*Dip. Scienze Anestesiologiche, Chirurgiche e dell'Emergenza, Seconda Università degli Studi di Napoli*

La correlazione fra disturbi del sonno e sindromi dolorose va considerata un'interferenza reciprocamente dannosa. Valutate le importanti funzioni del sonno nel mantenimento dell'omeostasi organica e psichica, le sindromi dolorose hanno mostrato di poter ridurre la qualità e la quantità di sonno, provocando attraverso modificazioni della sua architettura, alterazioni dello stato di veglia e la diminuzione della performance quotidiana dei pazienti affetti. A ciò va aggiunto che studi sperimentali hanno dimostrato che la privazione di sonno induce un abbassamento della soglia algogena in stato di veglia e quindi un conseguente peggioramento del sintomo dolore, anche durante le ore diurne. Quest'aspetto delinea la reciproca correlazione fra evento patologico e funzione fisiologica, innescando un meccanismo circolare.

La terapia antalgica, diminuendo drasticamente l'insorgere del dolore notturno, ha mostrato la propria efficacia, sia nel mantenere la fisiologia del ritmo sonno-veglia, sia nel ridurre la portata del quadro clinico correlato alle sindromi dolorose acute e croniche.

## Bibliografia

1. Raymond I. et al. Quality of sleep and its daily relationship to pain intensity in hospitalized adult burn patients. *Pain* 92 (2001)

381-388.

2. Hakki Onen J. The effects of total sleep deprivation, selective sleep interruption and sleep recovery on pain tolerance thresholds in healthy subjects *Sleep Res.* 2002; 10:35-42.

3. Roehrs T.A. Does Effective Management of Sleep Disorders Improve Pain Symptoms? *Drugs* Volume 69, Supplement 2, 18 December 2009, pp. 5-11(7).

4. Spitzer A.R., Broadman M. A Retrospective review of the sleep characteristic in patients with chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Pain Practice* 2010; 10:294-300.

## MULTIPLE ASPECTS OF PAIN IN DIABETIC PERIPHERAL NEUROPATHY PATIENTS

PETRIKONIS K., SAMUSYTE G., JANUSAUSKAITE J.

*Lithuanian Pain Society*

## OBJECTIVES

To assess multiple aspects of pain in diabetic peripheral neuropathy patients.

## MATERIAL AND METHODS

The study included 61 hospitalised and randomly tested diabetes mellitus (DM) patients with symmetric possible neuropathic complaints who did not have other conditions or use drugs potentially inducing neuropathy. Patients were interviewed using Neuropathic Pain Scale of 10 items (NPS10) and McGill Pain Questionnaire (MPQ) Lithuanian version. Neurological examination and quantitative sensory testing (QST) of current perception threshold's (CPT) of skin using NervScan2000 were carried out.

## RESULTS

41 male and 20 female were examined. Their mean age was  $48.2 \pm 12.8$  years, mean DM duration –  $13.1 \pm 9.5$  years. 49 (80.3%) patients were clinically determined to have neuropathy. 17 (34.7%) patients complained of lower extremity pain on clinical examination, while 37 (60.7%) marked score >0 in NPS10 scale and 27 (55.1%) chose pain descriptors in MPQ. Although mean pain intensity marked in NPS was low ( $2.1 \pm 2.6$ ), the score of pain unpleasantness reached  $5.9 \pm 2.2$ . Patients rated deep pain as more intensive than superficial pain ( $4.3 \pm 3.3$  vs  $3.0 \pm 2.6$  in NPS,  $p < 0.001$ ). Deep pain subscale (NPS4) score from NPS correlated positively with number and index of sensory pain descriptors from MPQ ( $r = 0.54$  and  $0.59$ ,  $p < 0.001$ ), while superficial pain scores and emotional descriptors tended not to correlate with these results. NPS skin sensitivity pain score contrary to deep pain scores correlated significantly with hypoesthesia in QST of 2000 Hz frequency ( $r = 0.342$ ,  $p = 0.022$ ), superficial pain NPS score had significant correlations or tended to correlate with QST results for all frequencies ( $r = 0.310$ ,  $p = 0.028$  for 2000 Hz (A, fibres),  $r = 0.265$ ,  $p = 0.062$  for 250 Hz (A<sub>β</sub> fibres),  $r = 0.373$ ,  $p = 0.008$  for 5 Hz (C fibres)).

## CONCLUSIONS

These results invite to ask DM patients about all unpleasant characteristics of feelings in the legs and to include deep pain (muscle, periost etc) sensations assessment into research routine of sensory assessment of suspected painful diabetic neuropathy.

## THE MEANING AND VALUE OF THE TERM CARE

PICCININI G.S., GARDINI F.

*Università di Parma*

In the face of an increasingly technological and specialist medical practice focused exclusively on immediate treatment and recovery,



this paper investigates the meaning and value of the term care in the framework of an important school of contemporary thought, that of Anthropological Phenomenology, as applied to clinical reporting. This thinking began with the doctor and philosopher Viktor von Weizsäcker (1886-1957) and has given rise to new ways of understanding and practising medical care, including methodology and content dissemination of palliative care research.

Its approach seeks to develop alternative tools that will enhance the doctor-patient relationship by focusing on the category of understanding rather than just that of explanation, and developing a concept of meaning that goes beyond that of mere indicators and symptoms.

In terms of Clinical Phenomenology, the most successful path of recovery is indeed that of a doctor whose ars, far from being only techné, is devoted to restoring and rebuilding the axiological and emotional integrity of the patient, to helping the sufferer reinterpret their existential universe - one whose priorities, characteristics and potential have been dramatically subverted by the onset of suffering and death.

#### References

1. V. von Weizsäcker, *Das Patische*, in *Pathosophie*, Vandenhoeck e Ruprecht, Goettingen, 1967
2. V. von Weizsäcker, *Der kranke Mensch. Einführung in die medizinische Anthropologie*, Stuttgart, K. F. Koehler
3. L. Benaroyo, *Suffering, time, narrative and the self*, in D. C. Thomas et al., *Personhood and health care*, Dordrecht, Kluwer Academic Publisher, 2001, pp.373-381.
4. L. Benaroyo, *The contribution of philosophical hermeneutics to clinical ethics*, in D. C. Thomas et al., *The health care professional as friend and healer. Building on the work of Edmund D. Pellegrino*, Georgetown University Press, Washington, 2000, pp.227-232.
5. C. Chalier, *La souffrance d'autrui*, in *La persévérance du mal*, Cerf, Paris, 1987, pp.127-143.
6. K.S. Toombs, *The meaning of illness. A phenomenological account of the different perspectives of physician and patient*, Dordrecht, Kluwer Academic Press, 1992.
7. L. Entralgo, *Le médecin et le patient*, Paris, Hachette, 1969.
8. O. Guttenberg, *The attending physician as a central figure*, in E. Cassel e M. Siegler, *Changing values in medicine*, New York, University Publications of America, 1979, pp. 107-126.

#### **ANALGESIA POSTOPERATORIA NELLA PROTESI D'ANCA MEDIANTE INFILTRAZIONE E POSIZIONAMENTO DI CATETERE PERIARTICOLARE (LIA). CASE REPORT**

PILERCI G., SCIMIA P., \*FUSCO P., MARINANGELI F, CICCIOZZI A., PALADINI A., VARRASSI G.

*Scuola di Specializzazione Anestesia e Rianimazione Università degli Studi dell'Aquila*

*\*U.O.C. di Anestesia e Rianimazione P.O. San Salvatore L'Aquila*

#### **INTRODUZIONE**

La protesizzazione dell'anca è una metodica che consiste nella ricostruzione chirurgica dell'articolazione formata dalla testa del femore e dall'acetabolo.

La maggior parte dei pazienti sottoposti ad intervento primario di protesi totale d'anca ha una età compresa tra i 65 e gli 80 anni. La tecnica analgesia prevede l'infiltrazione periarticolare di anestetico locale (LIA) della ferita. I farmaci impiegati nel protocollo comprendono: FANS (il Ketorolac), anestetico locale (naropina) e un vasocostrittore a bassissimi dosaggi (l'adrenalina). Il beneficio dell'impiego di un FANS è dato dall'inibizione dei processi infiamma-

tori periferici ed inoltre, è stato rilevato un effetto favorevole sulla riparazione dei tendini e sulla guarigione dei tessuti molli. L'aggiunta di adrenalina determina una riduzione del riassorbimento nel torrente circolatorio e un effetto più prolungato sul sito di iniezione dei suddetti farmaci

#### **MATERIALI E METODI**

Paziente dell'età di 60 anni, di sesso femminile, peso corporeo di 57 Kg e 160 cm di altezza, classificazione ASA 1 con anamnesi positiva per ulcera duodenale, sottoposta ad intervento di artroprotesi di anca destra per frattura traumatica

Previa sottoscrizione del consenso informato si procede ad anestesia subaracnoidea selettiva. La sedazione ha previsto la somministrazione di Propofol in infusione continua. Al termine dell'intervento l'ortopedico, su indicazione dell'anestesista, ha provveduto ad una infiltrazione periarticolare con una dose start di 30 ml nella regione dei muscoli peri-articolari e peri-protesici e di 10 ml in sede sopra fasciale. E' stata utilizzata una miscela composta da: ropivacaina HCl 5,0 mg / mL, ketorolac trometamina 30 mg e adrenalina 0,1 mg, seguita dal posizionamento di un cateterino collegato ad un elastomero (Baxter®) da 300 ml contenente 375 mg di Ropivacaina 0,75% e 200 ml di soluzione fisiologica NaCl 0,9 % per il rilascio controllato e continuo di anestetico locale alla velocità di 5ml/ora.

L'intervento è stato della durata di 1 ora e 35 minuti. Non sono da segnalare variazioni dei parametri emodinamici e respiratori durante l'intervento

#### **RIASSUNTO DEI RISULTATI**

La valutazione della VAS incident e rest controllate a 2,4, 8 e 24 ore è stata pari a 0-1 con un valore di 2 a 24 ore. La paziente, inoltre, durante la permanenza del catetere periarticolare non ha richiesto dosi supplementari di analgesici. Non sono da segnalare complicanze di particolare rilevanza clinica nel decorso postoperatorio né di natura infettiva locale e sistemica. Il gradimento della tecnica da parte della paziente, in base alla scala adottata, è risultato ottimo.

#### **CONCLUSIONI**

La LIA è stata sviluppata specificamente per evitare una eccessiva sedazione, non interferire sul sistema emocoagulativo ed agevolare un rapido recupero fisiologico dopo l'intervento chirurgico al fine di consentire una mobilitazione precoce. La LIA consente, qualora inefficace, di adottare tecniche analgesiche alternative senza alcun rischio aggiuntivo. L'impiego di questa tecnica associata all'infusione continua di anestetico locale ha permesso di ottenere un eccellente controllo del dolore postoperatorio scevro da alcuna complicanza post operatoria e a fronte, inoltre, di nessuna richiesta di analgesici supplementari in una paziente con ulcera duodenale.

#### **Bibliografia**

1. Romsing J, Moniche S, Ostergaard D, Dahl J B. Local infiltration with NSAIDs for postoperative analgesia: evidence for a peripheral analgesic action. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;44:672-83
2. Andersen K V, Peiffer-Jensen M, Haraldsted V, Søballe K. Reduced hospital stay and narcotic consumption, and improved mobilization with local and intraarticular infiltration after hip arthroplasty. A randomized clinical trial of an intraarticular technique versus epidural infusion in 80 patients. *Acta Orthop* 2007a; 78 (2): 180-6.
3. Andersen L J, Poulsen T, Krogh B, Nielsen T. Postoperative analgesia in total hip arthroplasty. A randomized double-blinded, placebo-controlled study on preoperative and postoperative ropivacaine, ketorolac and adrenaline wound infiltration. *Acta Orthop*

2007b; 78 (2): 187-92. Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine. Acute Pain Management: Scientific Evidence. In: 2nd ed: 2005: 110-4.

### RISULTATI DI UNO STUDIO MULTICENTRICO ITALIANO SUL TRATTAMENTO CON OPIOIDI IN PAZIENTI IN CURE PALLIATIVE

PIOVESAN C., SARDO V., ZANOTTI I., PINNA I., GUARDAMAGNA V., ZUCCO F.

Unità di Cure Palliative e Medicina del dolore, Azienda Ospedaliera "G. Salvini", Garbagnate Milanese

Quarantasei Centri di Cure palliative italiani hanno condotto uno studio multicentrico prospettico, nel quale sono stati arruolati 397 pazienti (52% uomini, 48% donne): 203 erano assistiti al Domicilio (51%); 188 (47,3%) ricoverati in strutture di degenza specifiche (cd Hospice) e 6 in DH e ambulatorio. La maggior parte dei pazienti (84,1% in totale; 77,7% in Assistenza Domiciliare e 84% in Hospice) è stata trattata con Opioidi.

Nel 19% dei casi sono stati utilizzati esclusivamente Opioidi Minori, nel 71% Opioidi Maggiori e nel restante 10% entrambi.

Le molecole più usate sono risultate: Morfina (a Pronto Rilascio: 50% al domicilio vs 57,1% in Hospice; a Rilascio Prolungato: 7,8% vs 14,1%), Fentanyl (31,9% vs 20,9%), Tramadolo (28,3% vs 21,5%), Ossicodone (17,5% vs 9,8%), Buprenorfina (10,2% vs 14,7%), Codeina (7,2% vs 4,9%), Idromorfone (3,6% vs 0,6%) e Metadone (2,5% solo in Hospice); nel 10% dei casi è stato segnalato l'impiego di altre formulazioni (ad es. Paracetamolo + Ossicodone).

Il 72,7% della Morfina a Pronto Rilascio è stata somministrata per via parenterale (sottocutanea 53% ed endovenosa 18,3%). Solo nel 25,6% dei casi essa è stata somministrata per via transmucosale orale (con percentuali d'impiego simili al domicilio e in Hospice).

La Morfina a Rilascio Prolungato è stata utilizzata nel 7,8% dei pazienti in Assistenza Domiciliare e nel 14,1% dei pazienti ricoverati in Hospice.

Nel 12,5% dei casi il Fentanyl è stato impiegato per via transmucosale, nel 2,1% dei casi per via endovenosa e nei casi restanti per via transcutanea. La Buprenorfina è stata somministrata nel 90,3% dei casi per via transcutanea e nel 9,8% dei casi per via sublinguale. Il Tramadolo nel 61,3% dei casi per via orale, nel 15,1% per via sottocutanea, nel 5,4% intramuscolare e nel 18,3% per via endovenosa. Il Metadone nell'80% dei casi per via orale e nel 20% per via sottocutanea. La Codeina, l'Idromorfone e l'Ossicodone nel 100% dei casi per via orale. Si evidenzia uno scarso impiego degli Opioidi per via epidurale o intratecale (rispettivamente 5,8% e 0,5%).

Nel 20,1% dei casi è stata effettuata una rotazione degli Opioidi Maggiori (13,3% dei pazienti domiciliari e 25,8% dei pazienti ricoverati in Hospice).

La somministrazione continua è stata utilizzata nel 45,2% dei casi, maggiormente in Hospice (58,9%) verso l'Assistenza Domiciliare (31,9%): vengono privilegiati gli infusori elettromeccanici (20,5%) e l'infusore elettronico (17,9%) in Hospice, il sistema elastomerico (37,1%) in Assistenza Domiciliare. La via endovenosa è utilizzata nel 15,1% dei casi in Assistenza Domiciliare.

### DOLORE E FATTORI PREDITTIVI NELL'OFFICE HYSTEROSCOPY: DATI PRELIMINARI

PIROLI A., \*DE LELLIS V., \*PALERMO P., PILERCI G., GIGLIOLI P., PALADINI A., \*CARTA G., VARRASSI G.  
Università degli Studi dell'Aquila

Cattedra di Anestesia e Rianimazione,  
\*Cattedra di Ginecologia ed Ostetricia

### BACKGROUND

L'Office Hysteroscopy con approccio vaginoscopico rappresenta oggi un esame ritenuto fondamentale per la diagnosi e la terapia di molte patologie ginecologiche e, se eseguita da operatori esperti, è una procedura molto ben tollerata dalla maggior parte delle donne senza il ricorso a tecniche analgesiche<sup>1</sup>. Tuttavia, in talune pazienti, può evocare dolore importante, soprattutto in presenza di alcuni fattori predisponenti come la nulliparità, il dolore pelvico cronico e l'ansia. Lo scopo di questo studio è quello di evidenziare l'eventuale correlazione tra lo stato d'ansia della paziente e il tempo d'attesa, inteso come il tempo che intercorre dal momento del counseling fino all'esecuzione dell'esame, con la percezione dolorosa in corso di Office Hysteroscopy.

### MATERIALI E METODI

Nel presente studio sono state considerate le donne afferenti presso l'ambulatorio di Isteroscopia della Clinica Ostetrica Ginecologica dell'Ospedale San Salvatore di L'Aquila da settembre 2009 a dicembre 2010. Criteri di esclusione: nulliparità, terapia con ansiolitici ed anamnesi positiva per dolore pelvico cronico. Lo stato d'ansia è stato valutato, prima dell'esecuzione dell'esame isteroscopico, attraverso la STAI S-Anxiety Scale. Il dolore è stato valutato, al termine dell'esame, con Scala Analogica Visiva (VAS) in cui 0 equivaleva a nessun dolore e 10 a dolore insopportabile. Il tempo d'attesa è stato calcolato dal momento del counseling all'introduzione dell'isteroscopia in vagina. In tutti i casi è stato utilizzato un isteroscopia rigido 5 mm con mezzo di distensione liquido.

### RISULTATI

Sono state arruolate 61 donne di età compresa tra 39-76 anni (età media 47,95), pluripare. Sono entrate nello studio le 47 pazienti in cui la STAI-S è risultata significativa ( $\geq 34$  ansia moderata-grave). Sulla base del dolore percepito, le donne sono state suddivise in due gruppi: Gruppo A (dolore assente o moderato VAS 0-4): 65,31%; Gruppo B (dolore insopportabile VAS  $\geq 5$ ): 34,68%. Il tempo d'attesa è stato, rispettivamente per i due gruppi, 93 min vs 167 min.

### CONCLUSIONI

L'Office Hysteroscopy è associata con un significativo livello d'ansia che può influire sul dolore avvertito dalla paziente e sulla sua tollerabilità in corso di esame. Tuttavia, come suggerito dai dati preliminari riportati nel presente studio, alcuni fattori come la riduzione del tempo d'attesa possono influire positivamente sulla compliance della paziente, rendendo più agevole l'esecuzione dell'isteroscopia stessa e aumentandone, quindi, anche le potenzialità diagnostiche e terapeutiche.

### Bibliografia

Cicinelli E.: Hysteroscopy without Anesthesia: Review of Recent Literature. J Minim Invasive Gynecol. 2010;17(6):703-8.

### IL DOLORE NEL BAMBINO: VALUTAZIONE E GESTIONE

PODESTÀ A.F., SCALFARO C.

U.O.C. Pediatria e Patologia Neonatale A.O. Ospedale S. Carlo Borromeo, Milano

Il dolore rappresenta senza dubbio il più temuto sintomo della malattia e del ricovero in età pediatrica. Per molto tempo ha ricevuto nella pratica medica limitata attenzione per diverse false credenze:



- i bambini piccoli non provano dolore
- il dolore non ha effetti di lunga durata nei bambini piccoli che non ne conservano memoria
- non può essere riconosciuto e valutato nei piccoli non ancora in grado di comunicare verbalmente
- scarsa attendibilità della sensazione dolorosa nel bambino
- paura di utilizzare farmaci per limitata conoscenza degli stessi e/o rischio di dipendenza.

Dal 1987, quando Anand dimostrò che già dalla 24<sup>a</sup> settimana di E.G. sono presenti le basi anatomiche e fisiologiche per la percezione del dolore, esso non è più considerato semplice sintomo ma come una sindrome da prevenire o curare in modo adeguato.

In un Ospedale pediatrico il "problema" dolore si presenta sotto molteplici aspetti che devono trovare una risposta ben al di là della somministrazione, peraltro importante, di farmaci analgesici.

E' infatti necessario un approccio integrato e multidisciplinare che permetta di capire, misurare e quindi adeguatamente trattare il dolore in tutte le sue forme, poichè esso è nella maggior parte dei casi risultato di molteplici fattori: malattia-procedure-terapia-depressione-isolamento-immobilità.

• Attualmente all'interno dell'Ospedale troppo spesso il problema è lasciato alla disponibilità e alla sensibilità culturale e umana dei vari operatori. Il dolore del bambino è curabile, ma molte volte viene fatto poco o niente per trattarlo o, ancora più importante, per prevenirlo. Molti progressi sono stati fatti in ambito di algometria. Vari ricercatori hanno messo a disposizione diverse proposte: autovalutative, fisiologiche, comportamentali.

Anche per quanto riguarda l'approccio terapeutico attualmente si può contare su molteplici presidi: farmacologici, fisici, psicologici. Si può pertanto affermare che attualmente le conoscenze acquisite, anche se non certamente complete, sono così vaste e consolidate da consentire una pratica routinaria dell'analgesia anche in ambito pediatrico.

Le scale di valutazione devono possedere tre requisiti psicometrici fondamentali:

- VALIDITÀ
- AFFIDABILITÀ
- SENSIBILITÀ

Per avere significato la valutazione deve essere ripetuta regolarmente e il dolore misurato durante e dopo la procedura dolorosa o prima e dopo la somministrazione di analgesici.

Le scale del dolore si distinguono in scale di autovalutazione ed eterovalutazione.

Il dolore è classificato dall'OMS in lieve, moderato e severo. I farmaci analgesici vengono somministrati in base all'intensità del dolore seguendo i gradini delle scale, senza esitazioni a passare al gradino successivo in caso di scarso controllo del dolore. Il trattamento deve essere effettuato ad intervalli regolari, attraverso la via di somministrazione più appropriata e in modo personalizzato.

I farmaci utilizzati si distinguono in:

- ANALGESICI NON OPIOIDI (Paracetamolo, Ibuprofene, Ketoprofene)
- ANALGESICI OPIOIDI (Codeina, Morfina, Tramadolo, Fentanyl)
- ANESTETICI LOCALI (Lidocaina e analoghi)
- ADIUVANTI (Midazolam, Cortisone, Antistaminici)

La gestione del dolore in pediatria si avvale anche di terapie non farmacologiche che consentono attraverso l'uso della sfera mentale, di raggiungere uno stato di rilassamento fino a una vera e propria ipoanalgesia. Comprendono tecniche di distrazione, di respirazione, tecniche cognitivo-comportamentali di visualizzazione, desensibilizzazione.

Attenzione particolare deve essere rivolta al controllo del dolore procedurale perché noto e quindi prevedibile e prevenibile.

## **LA PARTOANALGESIA A FOGGIA: 18 MESI DI ATTIVITÀ, STUDIO PRELIMINARE**

PUGLIESE P., RAIMONDO P., FEDE N.R., SFORZA D., DE CAPRARIS A., SALATTO P., CONSOLETTI L., DAMBROSIO M.  
*Università degli Studi di Foggia Cattedra e Scuola di Specializzazione in Anestesiologia e Rianimazione*

### **SCOPO**

Dopo importanti acquisizioni clinico-scientifiche, la Partoanalgesia è rientrata a pieno diritto nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA). Da Febbraio 2009 l'abbiamo proposta a tutte le donne in aderenza ad un progetto della Regione Puglia. Obiettivo dello studio un audit delle procedure effettuate nei primi 18 mesi di attività, osservandone sicurezza ed efficacia ed eventuali complicanze.

### **MATERIALI E METODO**

Le candidate sono sottoposte a visita anestesiológica con consenso informato scritto. La Partoanalgesia viene effettuata con tecnica epidurale o spino-peridurale (CSE), utilizzando protocolli farmacologici standard: sufentanil-levobupivacaina (SL), sufentanil-ropivacaina (SR), fentanyl-levobupivacaina (FL), fentanyl-ropivacaina (FR) a dosi e concentrazioni diverse in base alla parità della partoriente (Tab.1). Durante il travaglio sono stati registrati su apposita cartella i dati relativi a tempi, dose, Bishop's, scala Visual Analog Pain (VAS), frequenza cardiaca materna e fetale, pressione arteriosa, saturazione di ossigeno, travaglio spontaneo o indotto con ossitocina, membrane integre o rotte, Apgar a 1' e 5', eventuali complicanze quali conversione al taglio cesareo, parto strumentale con ausilio di ventosa. Lo studio è stato condotto mediante analisi retrospettiva delle cartelle cliniche. Statistica ANOVA,  $p < 0.05$ .

### **RISULTATI**

Da Febbraio 2009 a Luglio 2010 si sono verificati 4056 parti, di cui 2550 naturali e 1506 tagli cesarei. Nello stesso periodo sono state effettuate 746 partoanalgesie, con una riduzione dei tagli cesarei dal 40.4 al 32.3%. Lo studio mostra i dati preliminari di 602 pazienti, (età media 30.9+5.6 anni), 467 erano primipare (età media 30+5.3), di queste 20 hanno ricevuto la tecnica epidurale con il protocollo FR, 370 con FL, 5 con SL e 72 hanno ricevuto la CSE con FL. Le pluripare sono state 135 (età media 34.2+5.7 anni) di cui 110 hanno ricevuto l'epidurale (n. 9 protocollo FR, n. 99 FL, n. 2 SL) e 25 hanno ricevuto la CSE, tutte con FL. Il numero medio di dosi somministrate durante il travaglio è stato 2.7 (range 2 - 9) con durata media di 180 min (range 20-480), con VAS 8.2+1.4 prima della dose e 1.6+1.7 dopo somministrazione. Il valore di APGAR a 1' è stato di 7.9+0.7, a 5' 8.8+0.3. Il travaglio delle primipare è stato indotto nel 24% e spontaneo nel 76%, mentre nelle pluripare indotto nel 25% e spontaneo nel 75% (ns). Abbiamo riscontrato 48 conversioni a taglio cesareo per mancata progressione del travaglio e 23 parti strumentali mediante ventosa. Prima e dopo la somministrazione della dose la frequenza cardiaca materna è stata rispettivamente di 87+11 e 85+11 bpm, quella fetale 137+12 e 136+13 bpm, la pressione arteriosa sistolica 127+13 e 123+13 mmHg e la diastolica 77+9 e 75+9 mmHg. Non abbiamo notato differenze significative prima e dopo la somministrazione della dose.

### **CONCLUSIONI**

I dati preliminari confermano che le procedure sono sicure e prive di complicanze, di notevole confort per le partorienti e il personale ostetrico. Non abbiamo riscontrato variazioni emodinamiche materne e fetali prima e dopo la somministrazione delle dosi. I primi dati non danno attualmente informazioni relative a differenze tra i protocolli utilizzati.

## IL MANDALA: UN POSSIBILE APPROCCIO NELLA GESTIONE DEL DOLORE E DELLE SUE CONSEGUENZE

RESPINI. D.

*Psicoterapeuta, Associazione Mareluce Onlus, Siracusa*

### INTRODUZIONE

Il processo dell'umanizzazione delle cure, in cui l'uomo è al centro della malattia e delle terapie, ha fatto sì che si facesse strada un atteggiamento in cui il paziente ricorrendo all'uso di tecniche di mediazione corporea ritornasse a prendersi cura di sé, della sua persona, intesa non solo come corpo ma anche spirito. La meditazione all'interno dell'evoluzione della terapia cognitiva è una pratica che si va sempre più diffondendosi nell'ambito della psiconcologia. Nello specifico una particolare pratica meditativa orientale che funge anche da tecnica di rilassamento è la mandala terapia. Il presente lavoro descrive l'efficacia dell'uso della tecnica della colorazione del mandala all'interno di un approccio psiconcologico rivolto alla persona ammalata di cancro nella fase finale della sua malattia. Si evince come una pratica semplice ma fortemente spirituale sia stata di aiuto al paziente nella gestione del dolore e dei sintomi ad esso conseguenziali, quali ansia depressione.

### MATERIALI E METODI

Mandala in sanscrito, significa centro. È un diagramma sacro che racchiude simboli geometrici o antropomorfi. L'uso del mandala persegue il fine di dominare il mentale, con la finalità pratica di combattere e annullare tutte quelle dispersioni mentali che sviano dalla ricerca dell'equilibrio e della centralità. La mandala-terapia rappresenta, uno strumento, per trovare un equilibrio interiore e scoprire le risorse personali utili ad un adattamento ai sintomi di una malattia cronica quale il cancro. Tale tecnica mira a diminuire i sentimenti di disperazione, a ridurre l'ansia e lo stress; all'acquisizione di migliore gestione del dolore. I test psicodiagnostici utilizzati in questo approccio sono il Minnesota Multiphasic Personality, il Questionario Italiano del Dolore, le Scale Analogiche Visive, il Karnosky Performance Status, il Questionario sul Mandala. Le tecniche psicologiche associate sono: colorazione di mandala, visualizzazione guidata, rilassamento passivo e progressivo, ascolto di musica dolce, diario della ristrutturazione cognitiva. L'intervento è focalizzato sulla colorazione di mandala specifici con scelta di colori che mirano a riorganizzare i pensieri disfunzionali legati alla percezione del dolore.

### RISULTATI

La musica aiuta il paziente ad esprimere i suoi stati interiori, la colorazione del mandala lo allontana dal pensiero ossessivo sul dolore, è lo stesso paziente che man mano sceglie l'immagine da colorare, nella maggior parte delle volte tende a scegliere l'immagine del leone in quanto per lui è il coraggio e la voglia di lottare e tollerare ogni stimolo avvertito come il dolore fisico e quello emotivo di natura psicologica.

### CONCLUSIONI

Il principio della colorazione è accettare, accogliere senza giudizio. Il poter usare con assoluta libertà il colore e muoversi all'interno di una figura circolare costituisce per ogni paziente un viaggio verso l'infinito. Il risultato più importante venuto alla luce con l'utilizzo del Mandala è che, grazie alla colorazione, libera, viene alleviata la tensione per l'ansia della prestazione. Non ci sono regole né performance, ma solo liberazione. Tutto questo porta gradualmente il paziente ad uno stato di profondo rilassamento e di armonia tra ciò che è la sua mente e ciò che è il suo corpo, i pensieri, le immagini, gli stati fisici emotivi tutti contestualmente presenti in dialogo armonioso nel grande Mandala umano che è l'uomo.



## PAINFUL PROCEDURES IN CHILDREN WITH CANCER: COMPARISON OF MODERATE SEDATION AND GENERAL ANAESTHESIA FOR LUMBAR PUNCTURE AND BONE MARROW ASPIRATION

RIZZO G., \*MESSERI A.

*Pediatric Intensive Care, Meyer Hospital, Florence*

*\*Unit of Pain Therapy and Palliative Care, Anna Meyer Paediatric Hospital, Florence, Italy*

### BACKGROUND

Lumbar puncture (LP) and bone marrow aspiration (BMA) are perceived as extremely painful and traumatic experiences by children with cancer. Our study compares moderate sedation (MS) with general anaesthesia (GA) performing LP or BMA in terms of safety and efficacy.

### PROCEDURE

In this randomized prospective study we enrolled 14 patients in the MS group (30 procedures) and 17 patients in the GA group (35 procedures). The former was managed by non-anaesthesiologists (with a fixed combination of nitrous oxide and/or midazolam and, in a subgroup, addition of non pharmacological technique), while the GA group was managed by an anaesthesiologist. A neutral observer recorded side effects, use of sedative antagonists, recovery time, oncologist's evaluation and Procedure Behaviours Check List (PBCL). A questionnaire about subjective perceptions during the procedure was administered to both children (older than six years) and parents. P-values < 0,05 were considered significant.

### RESULTS

We had 2 inadequate sedations in MS group (6,6 %) vs 0 in GA group; there were no significant differences in side effects (7,10 % MS vs 8,6 % in GA), use of sedatives (2,90 % GA vs 0 MS), PBCL, oncologist's evaluation and questionnaire results. Recovery times were found to be significantly different between MS and GA groups (mean 43 min. vs 117 min respectively). The effects of non-pharmacological techniques on anxiety were perceived very positively by both children and parents (on a 0-4 scale, median scores were 3.57 for the children; and 3.53 for the parents).

### CONCLUSIONS

Our study suggests that MS in comparison with GA has the same safety and efficacy but carries a low (6.6%) risk of inadequate se-





dition. However, MS is associated with a better compliance and cost-effectiveness as it relies on the contribution of non-pharmacological techniques.

### **THE ACUTE AND CHRONIC PAIN ARE TWO DIFFERENT PHENOMENA**

ROUYTCHEV B.

*Private Pain Clinic, Sofia, Bulgaria*

The experience of the Pain Management Clinics in the last few decades raises a number of questions and debates. The following resume is an extrapolation of the experience, gathered through our Pain Clinic during the last 5 years, with references to the general clinical literature and theory. The formation of "Chronic Pain Management" as a separate discipline is an evolution in the modern medicine, comparable only to the one caused by the separation of Anaesthetics and Reanimation from the broader field of Surgery, more than half a century ago. It is now clear that, on the one hand, this separation raised Surgery to unbelievable heights, while on the other hand laid the foundations of the modern Intensive Care. It seems that at present a modernization of the Chronic Medicine as a whole is required, moving it from the technological to the moreover biological and holistic approaches. It is well known that acute pain (trauma, operation, etc.) is stress-related; it alarms the body of potential external threats in the presence of normal internal homeostasis. In acute pain the opioids serve as mediators and cease the production of stress-hormones or simply cut-off the information about the particular event, thus preserving the homeostasis of the individual. Chronic pain, on the other hand, is itself caused by distress and signifies broken homeostasis. This explains why opioids are ineffective in pains related to degenerative processes and why blocking information in the central nervous system therefore does not solve the problem. The difference between the two is simple – time. The realization of "chronos" and of life, as such, is a neuropsychological process. Therefore, the "anaesthesia" of this process "amputates" certain periods of time from the consciousness. But neither life in an induced coma, nor a lifelong neuro-block is a feasible solution in chronic pain. What's more – chronic pain stems out of systems much older, in evolutionary terms, than the nervous one, such as the humoral system and most importantly – the Bonghan channels. This explains the positive effect of Aspirin and the other NSAID here, as well as the overall higher success rate of alternative holistic methods, which target the simultaneous effect on the body, psyche and organism of the "individual".

### **IL RAPPORTO TRA L'ASSOCIAZIONE GENITORI ONCOLOGIA PEDIATRICA E GLI OPERATORI SANITARI**

RUGGIERO C.

*AGOP Campania Onlus c/o Servizio Oncologia Pediatrica - Seconda Università degli Studi di Napoli*

Le Associazioni di volontariato ricoprono una importanza fondamentale nell'ambito in cui operano, facendosi carico di offrire in tempi brevi, anche se con grande difficoltà, ciò che le istituzioni non riescono a fornire.

Proprio perseguendo questi principi l'Associazione Genitori Oncologia Pediatrica (AGOP Campania Onlus), che opera da circa trent'anni presso il Servizio di Oncologia Pediatrica della Seconda Università degli Studi di Napoli, svolge molteplici funzioni affiancando gli operatori del Servizio stesso, nel percorso assistenziale del paziente e delle loro famiglie.

L'obiettivo dell'Associazione con l'aiuto e la collaborazione del

volontariato è unirsi all'impegno del personale medico e infermieristico della struttura ospedaliera, per migliorare l'efficienza e l'operatività. Esiste un volontariato del mattino che opera nel settore dell'accoglienza e uno di pomeriggio a scopo prevalentemente ludico.

Infatti, la nostra Associazione rivolge una particolare attenzione all'accoglienza, momento molto delicato che coinvolge, in maniera drammatica, non solo il paziente ma anche la famiglia intera, con le più svariate reazioni. E' difficile spesso trovare le parole giuste per poter condividere e alleviare il dolore sia fisico, che psichico; per tale motivo l'AGOP si è fatta carico di un Servizio di Psicologia per fornire questo tipo di assistenza ai piccoli pazienti e alle loro famiglie, associando il lavoro dell'associazione e quello degli operatori sanitari a quello degli psicologi, con un confronto costante e proficuo per una ottimale assistenza del paziente oncologico.

(alleanza medico/paziente – famiglie/associazione).

Sia la struttura ospedaliera dedicata all'oncologia pediatrica, che l'Associazione operano in un sistema sanitario a risorse limitate e hanno l'obiettivo di collaborare non solo per scambiare informazioni ma per valorizzare il proprio ruolo nei confronti delle Istituzioni. Inoltre, per i medici è molto importante migliorare la comunicazione tra i vari operatori attraverso anche l'intervento dei volontari, che vengono a contatto con i piccoli pazienti e di cui conoscono i bisogni, anche quelli meno evidenti.

Accanto a questo impegno umano di forte solidarietà, l'AGOP cerca di potenziare la struttura assistenziale fornendo attrezzature tecnologiche e scientifiche, borse di studio per giovani medici e biologi, corsi di l'aggiornamento del personale medico e infermieristico e per il volontariato.

### **UTILIZZO DELLA TERAPIA A SEGNALI PULSANTI NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE E DELLA LIMITAZIONE FUNZIONALE NELLA PATOLOGIA DEGENERATIVA ARTROSICA DEL GINOCCHIO**

SANTUCCI M., DE MEO B., GIANFELICE V., MASUCCI L., CASALI M., DI TIZIO M., GUANTERA D., LAZZARI M.

*Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"*

*Fondazione PTV Policlinico Tor Vergata*

*Dipartimento di Emergenze, Accettazione, Medicina Critica, Medicina del Dolore e delle Scienze Anestesiologiche*

### **INTRODUZIONE**

La Terapia a Segnali Pulsanti (PST) rappresenta una metodica non invasiva che utilizza un segnale pulsante supportato dal campo magnetico che viene trasmesso ai condrociti del tessuto lesso e riconosciuto come simil-segnale biologico, in grado così di riattivare il processo di rigenerazione anche della matrice extracellulare.

### **MATERIALI E METODI**

Presso l'HUB di Medicina del Dolore del Policlinico "Tor Vergata" in Roma sono stati trattati 320 pazienti con Terapia a Segnali Pulsanti, in un periodo di tempo compreso tra Gennaio 2004 e dicembre 2010, affetti da gonartrosi.

Ciascun paziente è stato sottoposto ad un ciclo di 9 sedute di Terapia, ciascuna della durata di 1 ora, nell'arco di 5 giorni consecutivi. L'apparecchiatura utilizzata impiega una corrente continua pulsante attraverso un apposito solenoide che lavora con modulazione e durata di impulsi variabili entro un'intensità di campo fino a 12,5 Gauss e una frequenza da 1 a 30 Hertz.

Il nostro protocollo prevedeva che i pazienti fossero valutati utilizzando il Questionario WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis) prima del trattamento, al termine del trattamento, dopo sei settimane, dopo sei mesi e dopo un anno

dal trattamento con PST.

La partecipazione dei pazienti allo studio è stata decisa secondo criteri di idoneità ed esclusione; in particolare come criteri di esclusione sono stati considerati:

- Patologie caratterizzate da proliferazioni cellulari di natura benigna e/o maligna.
- Gravidanza;
- PMK;
- Portatori di protesi di materiale diverso dal Titanio;
- Patologie articolari di natura infettiva.

Dei 320 pazienti arruolati è stata valutata Limitazione funzionale e N.R.S

## RISULTATI

Si può notare che a distanza di un anno si è avuto un miglioramento della limitazione funzionale, così distribuito nei 5 gradi di intensità:

- Assente: aumento di 16,5 punti percentuali;
- Raramente: aumento di 27,3 punti percentuali;
- A volte: aumento di 9,1 punti percentuali;
- Spesso: diminuzione di 25,1 punti percentuali;
- Sempre: diminuzione di 25,8 punti percentuali;

E un miglioramento del NRS così distribuito:

- Un aumento di 53,8 punti percentuali della presenza della NRS 0-2 (dolore assente-lieve);
- Un aumento di 10,3 punti percentuali della presenza nella frequenza di presentazione di una NRS 3-4 (dolore lieve-moderato);
- Una diminuzione del 51,5% di presenza di una NRS 5-6 (dolore moderato-forte);
- Una diminuzione del 97,9% di presenza di una NRS 7-8 (dolore molto forte);
- Nessuna presentazione di una NRS 9-10 (dolore atroce).

Limitazione Motoria	Pre-PST	Dopo 1 anno da PST
Assente	10,5%	27%
Raramente	5,2%	32,5%
A volte	20,2%	29,3%
Spesso	35,7%	10,6%
sempre	26,4%	0,6%

NRS	Pre-PST	Dopo 1 anno da PST
0-2	3,1%	56,9%
3-4	16,5%	26,8%
5-6	32,5%	15,4%
7-8	46,3%	0,9%
9-10	1,6%	0

## CONCLUSIONI

Dallo studio si evince che la PST è una valida alternativa terapeutica nel trattamento della patologia degenerativa del ginocchio. La riduzione dell' NSR e della limitazione motoria ha garantito al paziente un miglioramento della qualità di vita.

## METILNALTREXONE BROMURO E COSTIPAZIONE OPIOIDE-INDOTTA: LA NOSTRA ESPERIENZA

SAPORITO G., ARMINIO D., PORCARO S., ADILETTA S., CANDIELLO A., ZAMPI M.

Dipartimento Universitario di Scienze Anestesiologiche, Rianimatorie e dell'Emergenza "Federico II" di Napoli. Area funzionale di Anestesia Generale e Speciale, di Terapia Antalgica e Cure Palliative

## INTRODUZIONE

Gli analgesici oppioidi costituiscono il principale strumento terapeutico nel trattamento del dolore cronico-intenso oncologico e non oncologico.

Effetto collaterale comune e persistente di tali farmaci è la costipazione, riconducibile all'interazione oppioide-recettore a livello intestinale, il che comporta riduzione della motilità intestinale e delle attività secretorie, con produzione di feci dure e secche. La costipazione oppioide-indotta (OIC) compromette la qualità di vita del paziente fino a determinare spesso, se non controllata, l'interruzione della terapia con oppioidi.

Il trattamento della OIC è multifattoriale, prevedendo sia modifiche dietetiche e comportamentali sia un supporto farmacologico. Modificare la dieta e lo stile di vita risulta inadeguato e, a volte, controproducenti nei pazienti con OIC. Farmaci di prima linea nella OIC sono le diverse categorie di lassativi (idrofili o di massa, osmotici, emollienti, stimolanti o di contatto). Il trattamento di seconda linea, utilizzato in caso di insuccesso della terapia lassativa, prevede l'utilizzo di farmaci "target", ossia antagonisti puri dei recettori a livello intestinale, come il metilnaltrexone bromuro.

## OBIETTIVI

Testare l'efficace e la tollerabilità del metilnaltrexone nel trattamento della OIC refrattaria.

## MATERIALI E METODI

Presso il nostro ambulatorio di terapia antalgica, durante lo scorso anno, abbiamo selezionato venticinque pazienti (13M, 12F) di età compresa tra 50 e 75 anni, affetti da patologia neoplastica in trattamento con oppioidi. Tutti riferivano buon controllo del dolore (VAS=2-3) e OIC refrattaria al trattamento con lassativi. Dopo accurata raccolta anamnestica ed esame obiettivo per valutare lo stato clinico ed escludere altre cause di stipsi, a tutti i pazienti era somministrato metilnaltrexone, alla dose di 0,15 mg/kg di peso corporeo per via sottocutanea ogni 48 ore. Per ogni paziente abbiamo valutato il grado di severità della stipsi attraverso la Constipation Assessment Scale e la consistenza delle feci attraverso la Bristol Stool Form Scale. Le valutazioni erano eseguite a inizio terapia (T0), dopo 10 e 20 giorni di terapia (T10 e T20). In ogni paziente abbiamo verificato la comparsa di effetti collaterali e di modifiche dell'analgesia. I pazienti erano controllati di se stessi nel tempo e l'analisi statistica era eseguita con il test di significatività del t-student (=0,01).

## RISULTATI

Il gruppo selezionato è stato omogeneo. A T0 tutti i pazienti presentavano una stipsi di grado moderato-severo con CAS 6-16 e feci tipo 1-2; a T10 18/25 pazienti (72%) riferivano un miglioramento della stipsi con CAS 1-10 e feci tipo 3; a T20 23/25 pazienti (92%) presentavano un'ottima gestione della stipsi con CAS 0-5 e feci tipo 4-5. Dei restanti due pazienti, uno è morto e uno non ha eseguito correttamente la terapia. Gli effetti collaterali sono stati scarsi e l'analgesia non si è modificata nel tempo.

## CONCLUSIONI

Lo studio da noi eseguito conferma che il metilnaltrexone è un farmaco sicuro ed efficace nel trattamento della OIC refrattaria, con notevole miglioramento della qualità di vita dei pazienti. La possibilità di avere, quindi, farmaci attivi a livello recettoriale rende la terapia mirata ed adeguata alle caratteristiche del paziente, migliorandone il profilo di efficacia e di sicurezza senza interferire con l'analgesia oppioide-mediata.



## Bibliografia

1. World Health Organization. Cancer Pain Relief. 2nd Ed. Geneva WHO; 1996.
2. Pappagallo M. Incidence, prevalence, and management of opioid bowel dysfunction. *Am J Surgery* 2001; 182(5A Suppl):11S-18S.
3. Larkin PJ, Sykes NP, Centeno C et al. [European Consensus Group on Constipation in Palliative Care]. The management of constipation in palliative care: clinical practice recommendations. *Palliat Med* 2008; 22 (7): 796-807.
4. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130 (5): 1480-1491.
5. McMillan S, Williams FA. Validity and reliability of the Constipation Assessment Scale. *Cancer Nursing* 1989; 12(3): 183-188.
6. Slatkin N, Thomas J, Lipman AG et al. Methylnaltrexone for treatment of opioid-induced constipation in advanced illness patients. *J Support Oncol* 2009; 7(1): 39-46.
7. Thomas J, Karver S, Cooney GA et al. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med* 2008; 358(22): 2332-2343.
8. Thomas J. Opioid-induced bowel dysfunction. *J Pain Symptom Manage*. 2008;35(1):103-113.
9. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130 (5): 1480-1491.
10. Hoop M et al. The combination of naloxone with prolonged release (PR) oxycodone is able to reduce opioid-induced constipation. Results of clinical study. *Drug Data Rep* 2007, 25-28.
11. Holzer P. Opioid antagonists for prevention and treatment of opioid-induced gastrointestinal effect. *Curr Opin Anesthesiol*. 2010 Oct; 23(5):616-22.

## FENTANYL CITRATO ORALE TRANSMUCOSO E DOLORE EPISODICO INTENSO IN PAZIENTI NON ONCOLOGICI: NOSTRA ESPERIENZA

SAPORITO G., ZAMPI M., VACCARELLA A., PORCARO S., PALOMBA R.

*Dipartimento Universitario di Scienze Anestesiologiche-Rianimatorie e dell'Emergenza "Federico II" di Napoli. Area funzionale di Anestesia Generale e Speciale, di Terapia Antalgica e Cure Palliative*

### INTRODUZIONE

Il dolore episodico intenso (DEI) o Breakthrough Cancer Pain (BTcP) rappresenta l'esacerbazione transitoria di un dolore persistente e adeguatamente trattato con antidolorifici assunti a scadenza fissa. Il Fentanyl citrato orale transmucoso (OTFC) è una formulazione altamente lipofila con rapido onset e breve emivita. Dato le sue caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche è considerato farmaco cardine nel trattamento del DEI, determinando rapida analgesia, meno effetti collaterali e migliore qualità di vita del paziente oncologico.

In letteratura tali caratteristiche così vantaggiose hanno destato l'attenzione sulla possibilità di utilizzare OTFC anche nel dolore non oncologico.

### OBIETTIVI

Testare l'efficacia e la tollerabilità dell'OTFC in "off label" nel trattamento del DEI non oncologico.

### MATERIALI E METODI

Nello scorso anno, presso il nostro ambulatorio di terapia antalgica, sono giunti venti pazienti diabetici con lesioni ulcerative arti inferiori e dolore di base intenso (VAS=8-9) e notevole compromissione della qualità di vita. Al fine di valutare lo stato clini-

co dei pazienti, ognuno è stato sottoposto ad una adeguata raccolta anamnestica ed un accurato esame obiettivo. A tutti è stata somministrata terapia con Ossicodone (10 mg/die) e Pregabalin (300 mg/die) con buona efficacia analgesica e riduzione del dolore di base fino a VAS=2-3.

Nonostante il buon controllo del dolore di base, i pazienti lamentavano comparsa di episodi di dolore acuto intenso (VAS=8-9) durante la giornata della durata di 20-25 min che incidavano sulla qualità di vita. Considerando dell'uso già protratto ed efficace dell'oppioide per la terapia antalgica di base, si è deciso di somministrare un analgesico "rescue". Ai pazienti del gruppo F era somministrato OTFC ad un dosaggio di 200 mcg alla comparsa del dolore acuto; a quelli del gruppo C l'associazione Ossicodone a rilascio immediato (10 mg) e Paracetamolo (350 mg).

L'efficacia terapeutica è stata valutata in termini di riduzione della VAS durante l'episodio acuto e di durata dell'episodio stesso ai tempi T0 (inizio terapia), T15 e T30 (rispettivamente dopo 15 e 30 giorni di trattamento). A tutti i pazienti è stato somministrato il Questionario di valutazione Stato di Salute (SF-12). Inoltre in tutti i pazienti è stata valutata l'eventuale comparsa degli effetti collaterali. Abbiamo calcolato le medie e le deviazioni standard delle VAS e della durata degli episodi dolorosi di entrambi i gruppi per poi confrontarle mediante analisi statistica T-student (livello di significatività p= 0.01).

### RISULTATI

I due gruppi sono risultati omogenei. Nel gruppo F, entrambi i parametri da noi valutati hanno subito una riduzione in modo statisticamente significativo rispetto al gruppo C. A T30 la media della VAS si era ridotta del 60% ed a T60 la durata media degli episodi dolorosi è risultata nettamente inferiore a 15 minuti. L'efficacia terapeutica si è mantenuta costante nel tempo, permettendo ai pazienti di ottenere un notevole miglioramento della qualità di vita, come dimostrato dall'incremento del valore di SF-12, ed una riduzione dello stato depressivo.

### CONCLUSIONI

La nostra esperienza indica la possibilità di utilizzare l'OTFC con efficacia e buona tollerabilità anche nei pazienti non oncologici, comportando un notevole miglioramento della qualità di vita ed una maggiore collaborazione del paziente alla terapia.

### Bibliografia

1. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990; 41: 273-281.
2. Petzke F, Radbruch L, Zech D et al. Temporal presentation of chronic cancer pain: transitory pains on admission to a multidisciplinary pain clinic. *J Pain Symptom Manage* 1999; 17: 391-401.
3. Zeppetella G, O'Doherty CA, Collins S. Prevalence and characteristics of breakthrough pain in patients with non-malignant terminal disease admitted to a hospice. *Palliat Med* 2001; 15: 243-246.
4. Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A et al. Episodic (breakthrough) pain. *Cancer* 2002; 94: 832-839.
5. Hwang SS, Chang VT, Kasimis B. Cancer breakthrough pain characteristics and responses to treatment at a VA medical center. *Pain* 2003; 101: 55-64.
6. Portenoy RK, Payne D, Jacobson P. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain* 1999; 81: 129-134.
7. Portenoy RK, Taylor D, Messina J et al. A randomized, placebo controlled study of fentanyl buccal tablet for breakthrough pain in opioid-treated patients with cancer. *Clin J Pain* 2006; 22: 805-811.
8. Slatkin NE, Xie F, Messina J et al. Fentanyl buccal tablet for relief of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with cancer-re-

lated chronic pain. *J Support Oncol* 2007; 5: 327-334.

9. Zeppetella G, Ribeiro M. Opioids for the management of breakthrough (episodic) pain in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jan 25; (1): CD004311. Review.

10. Mercadante S, Villari P, Ferrera P et al. Transmucosal fentanyl vs intravenous morphine in doses proportional to basal opioid regimen for episodic-breakthrough pain. *Br J Cancer* 2007; 96: 1828-1833.

11. Portenoy J. Fentanyl buccal tablet for relief of breakthrough pain in opioid treated patients with chronic low back pain: a randomized, placebo- controlled study. *Med Res Opin* 2007.

## USO DEGLI ANTIEPILETTICI COME TRATTAMENTO PREVENTIVO DELL'EMICRANIA CON AURA: LA NOSTRA ESPERIENZA

SAPORITO G., ZAMPI M., VACCARELLA A.,  
ARMINIO D. PALOMBA R.

Dipartimento Universitario di Scienze Anestesiologiche-Rianimatorie e dell'Emergenza "Federico II" di Napoli. Area funzionale di Anestesia Generale e Speciale, di Terapia Antalgica e Cure Palliative.

### INTRODUZIONE

L'emicrania è un comune disordine neurologico, va distinta in emicrania con aura (EcA) e in emicrania senza aura. Essa presenta notevole impatto sulla qualità di vita dei pazienti e sulle attività sociali. Nei pazienti con EcA si è riscontrata una prevalenza della pervietà del forame ovale (PFO), ma non è chiaro se il PFO abbia effettivamente un ruolo nell'induzione degli attacchi. Il PFO è uno shunt intra-atriale destro-sinistro con una prevalenza del 25% nella popolazione generale.

Studi recenti dimostrano che la chiusura del PFO migliora in un consistente gruppo di pazienti la gravità dell'emicrania soprattutto in termini di frequenza degli attacchi, ma gli stessi studi non ritengono sufficienti i risultati di trials controllati per affermare che la chiusura del FO deve essere eseguita nella pratica clinica per la profilassi della cefalea.

### OBIETTIVI

Valutare l'efficacia e la tollerabilità degli antiepilettici nella terapia preventiva dell'emicrania con aura.

### MATERIALI E METODI

Presso il nostro ambulatorio di terapia antalgica, sono giunti ventidue pazienti, quattordici femmine e otto maschi, di età compresa tra 14 e 55 anni con diagnosi di EcA secondo i criteri ICHD-II. Tutti assumevano già una terapia con FANS e/o paracetamolo con riduzione lieve della sintomatologia dolorosa durante l'attacco ma con scarsi effetti sulla frequenza degli stessi. I pazienti sono stati sottoposti a un'accurata anamnesi, ad indagini neuroradiologiche specifiche, come RMN e/o TC cerebrale, ad eco-doppler cardiaco ed a doppler transcranico con somministrazione di mezzo di contrasto, per identificare la presenza di eventuale shunt destro-sinistro. La terapia da noi instaurata è stata la seguente: nei pazienti adulti abbiamo somministrato, come terapia iniziale, propranololo 80 mg/die e topiramato 25 mg/die, con opportuni incrementi settimanali; mentre nei pazienti di età inferiore a 16 anni abbiamo somministrato flunarizina 10 mg/die, essendo gli altri farmaci controindicati perché off-label.

### RISULTATI

Dei ventidue pazienti, due sono stati positivi per gliosi alla RMN e sette presentavano PFO. Dopo quaranta giorni la terapia da noi somministrata è stata efficace in tutti i pazienti nel ridurre sia l'intensità del dolore in termini di VAS (40%) sia la frequenza settimanale (60%) degli attacchi. Otto pazienti hanno, però, richiesto

dosi maggiori di antiepilettico (100 mg/die vs 50 mg/die) con conseguenti effetti collaterali. Di questi ultimi, cinque pazienti presentavano PFO. Conclusioni

Sulla base della nostra esperienza è emerso che le attuali terapie preventive dell'emicrania risultano efficaci in tutti i pazienti, anche in quelli con PFO, ma in questi ultimi con dosaggi superiori di topiramato e, quindi, comparsa di effetti collaterali. Pertanto ci chiediamo se è giusto non chiudere il FO in presenza di importanti effetti collaterali della terapia che interferiscono con la qualità di vita del paziente, nonostante il parere contrario dei dati della letteratura.

### Bibliografia

1. Patent foramen ovale and migraine catheter cardiovascular intervention 2007, *Jan* 69(1:9-14).
2. Klotzsch C. et al: An increase frequency of patent foramen ovale in patients with transient global amnesia. Analysis of 53 consecutive patients. *Arch Neurol*; 53:504-8, 1996.
3. Sztajzel R et al: Patent foramen ovale, a possible cause of symptomatic migraine: a study of 74 patients with acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*; 13(2): 102-6, 2002.
4. Gupta VK: Patent foramen ovale closure and migraine: science and sensibility. *Expert Neurother* 2010 Sep; 10(9): 1409-22.
5. Amaral V et al: Patent foramen ovale in trigeminal autonomic cephalalgias and hemicrania continua: a non-specific pathophysiological occurrence? *Arg. Neuropsychiatr.* 2010 Aug;68(4):627-31.
6. Bertolini C et al: Migraine with aura and patent foramen ovale: clinical and etiopathogenetic aspects *Riv. Italiana di Neurobiologia*, (2), 101-108, 2006.

## RISULTATI DI UNO STUDIO MULTICENTRICO ITALIANO SULLE CARATTERISTICHE DEL DOLORE DEI PAZIENTI IN 46 CENTRI DI CURE PALLIATIVE

SARDO V., PIOVESAN C., ZANOTTI I., ZANI G.,  
GUARDAMAGNA V., ZUCCO F.

Unità di Cure Palliative e Medicina del dolore, Azienda Ospedaliera "G. Salvini", Garbagnate Milanese

Quarantasei Centri di Cure palliative italiani hanno condotto uno studio multicentrico prospettico, nel quale sono stati arruolati 397 pazienti (52% uomini, 48% donne): 203 erano assistiti al Domicilio (51%); 188 (47,3%) ricoverati in strutture di degenza specifiche (cd Hospice) e 6 in DH e ambulatorio (98% affetti da neoplasia; 90% con un'età superiore a 55 anni). Sono state valutate le caratteristiche del dolore dei pazienti all'atto dell'ingresso nello studio e nel corso dell'Assistenza.

Per quanto attiene alla evoluzione della prevalenza del dolore nel corso del percorso assistenziale si osserva un aumento progressivo della percentuale di pazienti senza dolore, dal 26% iniziale al 53% finale.

In riferimento alla tipologia del dolore, in Hospice risultano maggiormente rappresentati il dolore somatico profondo (da un 38% iniziale ad un 24% finale), il dolore viscerale (dal 37% al 32%) e il dolore neurogeno periferico (dal 12% al 5%). Tra i malati in Assistenza Domiciliare, il dolore somatico superficiale si mantiene costante nel tempo (6%), il dolore somatico profondo, quello viscerale e quello neurogeno periferico si riducono nel corso del periodo di studio (rispettivamente, dal 38% al 22%; dal 34% al 20%; dal 13% all'8%). Per ciò che riguarda l'intensità media del dolore basale, i malati ricoverati in Hospice presentano una intensità media maggiore rispetto ai pazienti assistiti al domicilio (NRS 6 vs 3,7). L'Intensità si riduce già nella prima settimana ad un NRS < 2. Tra i soli pazienti deceduti al termine della periodo di studio (pz-Exitus) si riscontra un analogo trend tra quelli ricoverati in Hospice (NRS da 6 a circa 1) e quel-



li seguiti al domicilio (NRS da 4 a 2).

Aumenta la coorte dei malati con dolore lieve (NRS 1-4, da un iniziale 20% per entrambi i set assistenziali ad un 45% finale per i pazienti in Hospice e 35% per i pazienti al domicilio). Si riduce invece la coorte dei malati con dolore moderato (NRS 5-7, dal 30% iniziale al 5% finale per entrambi i set assistenziali) e severo (NRS 8-10, da un iniziale 15% in Hospice e 20% al domicilio ad una percentuale rispettivamente di 0% e 5% al termine del periodo di studio).

Analogamente, nel sottogruppo pz-Exitus aumenta la quota di malati con dolore di intensità lieve (dal 20% al 50% per l'Hospice e dal 20% al 70% al domicilio); si riduce la coorte di malati con dolore di intensità moderata (dal 30% a 0%) e di intensità severa (dal 15% a 0%).

Il "Dolore Episodico Intenso" appare invece in lieve aumento, dal 15% iniziale al 19% finale, tra tutti i malati assistiti in Hospice: tra i soli malati deceduti in Hospice, si ha invece una sua riduzione, dal 13% all'8%. Tra i pazienti in Assistenza Domiciliare, il "Dolore Episodico Intenso" si riduce dal 17 al 7%; tra quelli deceduti dal 21% al 10%.

L'11% dei malati è stato giudicato ancora "sofferente" nelle ultime 24 ore; 9,0% in Hospice (dove però c'è una maggiore quantità di dati a disposizione) vs 5,4% al domicilio.

#### **LA FIBROMIALGIA: RUOLO DELL'AGOPUNTURA NELL'AMBITO DELL'APPROCCIO TERAPEUTICO MULTIMODALE**

SAULLE S., BETTAGLIO R.

*UO Terapia del Dolore e Cure Palliative, Fondazione Salvatore Maugeri, Pavia*

#### **INTRODUZIONE**

La fibromialgia è una sindrome dolorosa cronica caratterizzata da dolore muscolo-scheletrico diffuso presente da almeno tre mesi e dalla presenza di punti algogeni denominati Tender points. L'approccio terapeutico è estremamente controverso sia per le limitate conoscenze sui meccanismi patogenetici sia per la scarsa risposta clinica alle terapie solitamente impiegate per il dolore cronico. Le evidenze attuali suggeriscono l'impiego di un programma terapeutico multimodale, nell'ambito del quale notevole interesse è stato riposto sulle terapie non convenzionali, in particolare sull'agopuntura.

#### **MATERIALI E METODI**

Presso l'UO di Terapia del dolore e Cure palliative della Fondazione Salvatore Maugeri è stato condotto uno studio randomizzato single-blind per la determinazione dell'efficacia di due diverse tecniche di agopuntura nel trattamento della Fibromialgia: addominoagopuntura versus agopuntura tradizionale.

Sono stati inclusi nello studio 9 pazienti di età compresa tra i 38 e i 57 anni

Tre casi (pari al 33,3 %) presentavano una FSM secondaria o concomitante; ossia la sintomatologia algica era associata a connettivite mista in un caso e nei rimanenti due concomitavano algie su base artrosica.

I pazienti sono stati divisi in due gruppi di cui il gruppo 1 sottoposto a un ciclo di agopuntura tradizionale e il gruppo 2 ad un ciclo di addominoagopuntura. È stata effettuata la valutazione funzionale e soggettiva del dolore alla prima visita e al termine del ciclo terapeutico. Come strumento di valutazione del grado di disabilità è stato utilizzato il FIQ-Italia (Fibromyalgia Impact Questionnaire).

#### **RISULTATI**

Alla prima visita si è riscontrato un un grado elevato di disabilità dei pazienti (FIQ medio di 82,3). Al termine del ciclo terapeutico si

è osservata una riduzione del valore ottenuto, in media di 15,3 punti nel gruppo 1 e di 26,2 nel gruppo 2.

Si sono osservate differenze, tra i valori registrati a T0 e T1, in particolare nella terza parte del questionario dedicato alla valutazione del grado di interferenza della FSM col proprio lavoro e di intensità dei sintomi presenti (quali ansia, depressione, dolore, rigidità ed astenia), identificando una maggiore risposta al trattamento nel gruppo 2.

Valori pressoché invariati sono stati riscontrati nelle prime due parti del questionario: la prima parte correlata alle abitudini di vita del paziente, la seconda parte correlata al persistere della sintomatologia, anche se di intensità ridotta.

#### **CONCLUSIONI**

Nel gruppo 2, rispetto al gruppo 1, si è registrata una migliore risposta al trattamento con una remissione pressoché completa dei sintomi a carico del distretto sovraombelicale ed una riduzione moderata di quelli a carico del distretto sottombelicale. La compliance al trattamento è stata adeguata in entrambi i gruppi ma il riscontro di un beneficio immediato durante la seduta di addominoagopuntura ha decretato un'adesione ancora più marcata nel gruppo 2 del campione in esame.

In entrambi i gruppi si è registrato un miglioramento dei sintomi associati, quali disturbi del sonno, astenia e disturbi somatomorfi.

#### **Bibliografia**

1. C. Sommer . Fybromialgia: Clinical Uptade. Pain Clinical Uptade Vol XVIII Issue 4. June 2010.
2. Itoh K., Kitakoji H. Effects of Acupuncture to treat Fibromyalgia : a preliminary randomized controlled trial. Chin Med 2010; 5 : 11.
3. Langhorst J., Klose P. et al. Efficacy of Acupuncture in Fibromyalgia Syndrome: a systematic review with a meta-analysis of controlled clinical trials. Rheumatology (Oxford) 2010;49:778-88.

#### **UTILIZZO DELLA PST NEL TRATTAMENTO DELLA PATOLOGIA ARTROSICA DELL'ARTICOLAZIONE SCAPOLO-OMERALE, ACROMIO-CLAVICOLARE, CARPO, METACARPO, INTERFALANGEE DELLA MANO: VALUTAZIONE DEL PAIN RELIEF E DELLA LIMITAZIONE FUNZIONALE**

SCORDO G., ZORBO S., MASUCCI L., DE MEO B., BELLINO R., SILVESTRI C., CALDARULO C., LAZZARI M.

*Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"*

*Fondazione PTV Policlinico Tor Vergata*

*Dipartimento di Emergenze, Accettazione, Medicina Critica, Medicina del Dolore e delle Scienze Anestesiologiche*

#### **INTRODUZIONE**

La Terapia a Segnali Pulsanti è una metodica non invasiva che mediante segnali pulsanti (in durata ed intensità), supportati da campo elettromagnetico a bassa potenza in grado di stimolare il metabolismo e dunque la rigenerazione dei condrociti del tessuto lesso ad esempio dal processo degenerativo artrosico.

#### **MATERIALI E METODI**

Presso l'HUB di Medicina del Dolore del Policlinico Tor Vergata in Roma sono stati trattati tra Settembre 2009 e Dicembre 2010, 72 pazienti di cui 40 pazienti affetti da artrosi dell'articolazione scapolo-omeroale/acromioclavicolare e 32 pazienti affetti da artrosi del carpo/metacarpo/interfalangee della mano.

Ciascun paziente è stato sottoposto ad un ciclo di 9 sedute di Terapia, ciascuna della durata di 1 ora, nell'arco di 5 giorni consecutivi impiegando una corrente continua pulsante attraverso un apposito solenoide che lavora con modulazione e durata di impul-

si variabili entro un'intensità di campo fino a 12,5 Gauss e una frequenza da 1 a 30 Hertz.

Il nostro protocollo prevedeva che i pazienti fossero intervistati utilizzando il Questionario WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis) prima del trattamento, al termine del trattamento, dopo sei settimane, dopo sei mesi e dopo un anno dal trattamento con PST; la sintomatologia algica veniva valutata mediante NRS ( Numerical Rating Scale). La partecipazione dei pazienti allo studio è stata sottoposta a criteri di esclusione quali:

- Patologie caratterizzate da proliferazioni cellulari di natura benigna e/o maligna presenti o pregresse in qualsiasi distretto corporeo;
- Stato di gravidanza;
- Presenza di pace-maker cardiaco;
- Presenza di protesi di materiale diverso dal Titanio;
- Patologie articolari di natura infettiva.

## RISULTATI

I 40 pazienti affetti da patologia osteoartrosica della spalla hanno riferito sintomatologia algica prima del trattamento di 6,87 punti NRS. Ad un anno dal trattamento il valore medio è stato 1,67 punti NRS.

La limitazione motoria valutata mediante Questionario WOMAC prima del trattamento era descritta come presente "SPESSO" nel 30 % dei casi e "SEMPRE" nel 62,5%, "ASSENTE" nel 2,5%. Ad un anno in nessun caso è presente "SEMPRE", "RARAMENTE" nel 65% e nel 35% era "ASSENTE".

I 32 pazienti affetti da patologia osteoartrosica della mano hanno riferito sintomatologia algica prima del trattamento di 7,25 punti NRS. Ad un anno dal trattamento il valore medio è stato 1,75 punti NRS.

La limitazione motoria valutata mediante Questionario WOMAC prima del trattamento era descritta come presente "SPESSO" nel 43,75% dei casi e "SEMPRE" nel 25%. Ad un anno in nessun caso è presente "SEMPRE", "RARAMENTE" nel 56,25% e nel 15,7% era "ASSENTE".

## CONCLUSIONI

Si evince come ad un anno dal trattamento ci sia un PAIN RELIEF del 75,69% nella patologia artrosica della spalla e del 74,62% nella patologia artrosica della mano.

La limitazione motoria descritta alla spalla è ASSENTE nel 35% dei pazienti trattati e in nessun caso è presente "SEMPRE". Alla mano la limitazione motoria risulta "RARAMENTE" presente nel 56,25% dei casi e si recupera la funzionalità totalmente nel 15,7%.

## INNOVAZIONI IN TERAPIA FISICA STRUMENTALE NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE MUSCOLOSCHIELETRICO: INTERAZIONI ED INTEGRAZIONI CON LA FARMACOTERAPIA TRASDERMICA

SEVERINI G., \*SANTOPRETE S., \*CHIERICHINI A.  
*Interfacoltà Scienze della Formazione, Medicina e Chirurgia*  
*\*Istituto di Clinica Anestesiologica*  
*Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma -Milano*

## INTRODUZIONE

Negli ultimi anni l'evoluzione della tecnologia ha portato all'immissione sul mercato di devices per la terapia fisica strumentale sempre più sofisticati e sicuri. Nello specifico, il trattamento di alcune sindromi dolorose dell'apparato muscolo scheletrico ha beneficiato delle possibilità offerte da nuove forme d'onda in elettroterapia e particolari lunghezze d'onda, frequenze e modalità di emissione per ciò che riguarda la laserterapia, la cui azione antalgica ed analgesica si è rivelata effettiva ed efficace.

## MATERIALI E METODI

Nel periodo 2009 – 2010 un gruppo di pazienti con quadri algici in esito a chirurgia protesica del ginocchio sono stati sottoposti a trattamento fisico con neuromodulazione interattiva e laserterapia super pulsata ad elevata potenza, associata a trattamento mesoterapico con FANS ed anestetico sui punti trigger e sulle emergenze nervose prossimali. Al gruppo di controllo è stata somministrata farmacoterapia (I.M. – os) a base di tramadolo e paracetamolo.

La riduzione della sintomatologia dolorosa è stata oggettivata avvalendosi della VAS e dell'algometro a pressione, mentre per quantificare il recupero della funzione abbiamo utilizzato la RTUS ed il biofeed-back EMG. Sono state inoltre somministrate la BPI ed un questionario di soddisfazione generale da noi redatto (non esiste attualmente il letteratura un form che prenda in considerazione la terapia fisica strumentale).

## RISULTATI

Il gruppo di pazienti trattati con l'associazione "mezzi fisici/mesoterapia" ha evidenziato una riduzione del dolore sovrapponibile, ed in alcuni casi superiore al controllo trattato con farmacoterapia (grafici e statistiche nel lavoro in extenso). La pressoché totale assenza di effetti collaterali nel gruppo in esame rispetto al controllo è stata reputata dai pazienti più positiva rispetto al disagio di recarsi a sottoporsi ai trattamenti extra domicilio.

## CONCLUSIONI

L'associazione terapeutica tra le strategie strumentali descritte e le tecniche iniettive (mesoterapia) si è dimostrata particolarmente efficace nella gestione a breve e medio termine del dolore muscolo scheletrico post – chirurgico. La minima invasività dei trattamenti somministrati ha evidenziato un'ottima compliance da parte dei pazienti oggetto dello studio. È auspicabile una sempre maggiore collaborazione tra fisioterapista ed anestesista nella gestione congiunta di questi pazienti, caratterizzata da una reciproca approfondita conoscenza della scienza di base della fisica e dell'elettrologia, dei punti trigger e della farmacodinamica transdermica iniettiva.

## EVALUATION OF A MULTIDISCIPLINARY REHABILITATION PROGRAMME WITH EMPHASIS ON MUSCULOSKELETAL DISORDERS AND PAIN. A 5-YEAR FOLLOW-UP

<sup>1</sup>SJÖSTRÖM R., <sup>2</sup>ASPLUND R. <sup>3,4</sup>ALRICSSON M.  
<sup>1</sup>Strömsund Health Centre, Jämtland County Council, Strömsund, Sweden; <sup>2</sup>The Research and Development Unit, Jämtland County Council, Östersund, Sweden. <sup>3</sup>Department of Health Sciences, Mid Sweden University, Östersund, Sweden <sup>4</sup>School of Health Sciences, Linnaeus University, Kalmar, Sweden

## PURPOSE

The aim of this study was to evaluate the 5-year outcome of a multidisciplinary rehabilitation programme for working-age people, regarding sick leave, pain intensity, physical disability and mental health.

## METHOD

The test persons consisted of 40 women and 20 men with musculoskeletal disorders, mainly neck and back pain. The rehabilitation programme was individually adapted and consisted of physical activity in several forms, relaxation, theoretical and practical education and individual guidance. Before, during and after the programme all participants were evaluated with pain rating (visual analogue scale), Disability Rating Index and Hospital Anxiety and Depression Scale.



## RESULTS

At the 5-year follow-up full-time sick leave had decreased by 40.7 % ( $p < 0.0005$ ) in the study group. Pain rating with VAS and self-experienced physical disability decreased (pain  $p < 0.017$ ; physical disability  $p < 0.004$  respectively) compared with the scores before the rehabilitation programme. The total study group reported decreased anxiety ( $p < 0.0005$ ) and depression ( $p < 0.05$ ) during the study period.

## CONCLUSIONS

The most important conclusion was that the effects of the rehabilitation programme persisted for up to 5 years. At 5 years the majority of the participants had returned to work, reported less pain and showed improved mental health.

## EPERISONE CLORIDRATO VERSUS CELECOXIB NEL TRATTAMENTO DELLA SINTOMATOLOGIA DOLOROSA DA FIBROMIALGIA

SPINOGLIO A., CANNATA F., LUZI M., CANNETI A., DI MARCO P., FRANCA E., GIOIA E., D'ESTE N., TREMBITSKAYA K., REALE CH., REALE C.

*Dipartimento di Scienze Anestesiologiche Medicina Critica e Terapia del Dolore.*

*Università di Roma "La Sapienza"*

## INTRODUZIONE

La sindrome fibromialgica è una patologia caratterizzata da algie muscolo-scheletriche diffuse, rigidità e parestesie. I farmaci antiinfiammatori comunemente somministrati per trattare molte malattie reumatiche non mostrano importanti effetti nella fibromialgia (1). L'eperisone cloridrato è un miorilassante che esplica la propria azione clinica abbinando ad un effetto analgesico centrale un'azione miorilassante e vasodilatatrice periferica. L'obiettivo del presente studio clinico è quello di confrontare l'efficacia analgesica dell'eperisone cloridrato rispetto al celecoxib nel trattamento della sintomatologia dolorosa e della spasticità in pazienti affetti da fibromialgia.

## MATERIALI E METODI

Quaranta pazienti tra i 30 ed i 75 anni, affetti da sindrome fibromialgica seguiti presso il nostro ambulatorio antalgico nel periodo compreso tra settembre e dicembre 2010, sono stati arruolati nel nostro studio clinico e divisi in due gruppi di 20 individui ciascuno: GRUPPO A ( $n=20$ ) ricevente celecoxib in monosomministrazione giornaliera alla dose di 200mg/die;

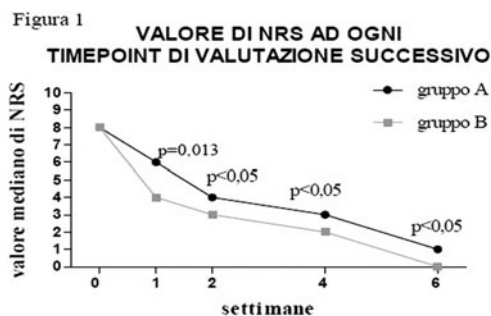
GRUPPO B ( $n=20$ ) ricevente eperisone cloridrato alla dose di 100 mg / die per i primi due giorni, poi 100 mg bis /die per i due giorni successivi, dal quinto giorno 100 mg ogni otto ore.

I partecipanti allo studio sono stati invitati a registrare su di un apposito diario l'intensità del dolore percepita al momento della prima somministrazione (tempo 0) e dopo 1, 2, 4 e 6 settimane dall'assunzione del farmaco, valutata secondo una scala numerica verbale (NRS) ad 11 punti. I pazienti sono stati inoltre esortati a segnalare l'eventuale comparsa di effetti avversi, verosimilmente attribuibili ai medicinali somministrati. I risultati sono stati confrontati con il test U di Mann-Whitney, giudicato significativo per  $p < 0,05$ .

## RIASSUNTO DEI RISULTATI

I pazienti del gruppo B hanno manifestato un significativo miglioramento dei sintomi già a partire dalla prima settimana di somministrazione ( $p = 0.013$ ), con un valore mediano di NRS pari a 4. Nel gruppo A due settimane di terapia sono state necessarie per conseguire il medesimo risultato. Entrambi i gruppi hanno riporta-

to una significativa riduzione del dolore nei successivi time points di valutazione con più bassi valori medi di NRS nel gruppo B rispetto al gruppo A a 2, 4 e 6 settimane di trattamento ( $p < 0,05$ ) (Figura 1). Nessun effetto collaterale è stato segnalato nei due gruppi.



## CONCLUSIONI

In base ai risultati osservati possiamo concludere che l'eperisone cloridrato si è rivelato utile nel trattamento della rigidità e delle algie muscolo scheletriche diffuse, tipiche della fibromialgia garantendo un migliore effetto analgesico con un onset time più rapido rispetto al celecoxib verosimilmente attribuibile all'effetto analgesico centrale esplicito dall'eperisone.

## Bibliografia

1. Devi E. Nampiapampil, Robert H. Shmerling. A Review of Fibromyalgia. Am J Manag Care. 2004; 10: 794-800.

## GABAPENTIN VERSUS PREGABALIN NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE NEUROPATICO DA NEUROPATIA PERIFERICA

SPINOGLIO A., CANNATA F., LUZI M., CANNETI A., DI MARCO P., FRANCA E., GIOIA E., D'ESTE N., TREMBITSKAYA K., REALE CH., REALE C.

*Dipartimento di Scienze Anestesiologiche Medicina Critica e Terapia del Dolore Università di Roma "La Sapienza"*

## INTRODUZIONE

La neuropatia periferica è una patologia di frequente riscontro, caratterizzata da parestesie, allodinia, disestesia e dolore neuropatico. Il dolore neuropatico è un sintomo frequentemente misconosciuto e spesso non adeguatamente trattato. I farmaci anticonvulsivanti gabapentin e pregabalin sono considerati da molti autori il trattamento di prima linea nella terapia del dolore neuropatico (1).

Gli obiettivi del presente studio clinico sono quelli di valutare l'efficacia analgesica e l'eventuale comparsa di effetti collaterali nel trattamento del dolore neuropatico con gabapentin e pregabalin.

## MATERIALI E METODI

Tra aprile ed ottobre 2010 sono stati arruolati 60 pazienti, tra i 30 ed i 75 anni, con diagnosi di neuropatia periferica, seguiti presso il nostro centro algologico per dolore neuropatico. Questi sono stati divisi in due gruppi di 30 individui ciascuno:

Gruppo A ( $n=30$ ): ricevente gabapentin alla dose di 300 mg tre volte al giorno per le prime due settimane di terapia, incrementati a 600 mg tre volte al giorno per le restanti quattro settimane.

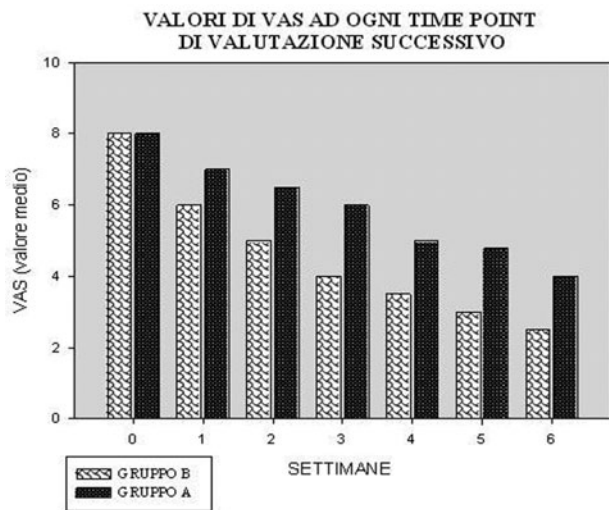
Gruppo B ( $n=30$ ): ricevente pregabalin alla dose di 150 mg bis die per le prime due settimane di terapia, dosaggio successivamente incrementato a 300mg bis die per le restanti quattro settimane.

I pazienti sono stati invitati ad annotare su di una scala VAS (VISUAL ANALOGUE SCALE) l'intensità del dolore percepito al momento della prima somministrazione (tempo 0) e dopo 1, 2, 3, 4, 5, 6 settimane di trattamento e sono stati chiamati a segnalare eventuali effetti avversi.

I risultati sono stati analizzati con il test statistico t di Student, giudicato significativo per  $p < 0,05$ .

#### RIASSUNTO DEI RISULTATI

Sei pazienti riceventi gabapentin e due riceventi pregabalin hanno lamentato vertigini e sonnolenza in seguito all'assunzione del farmaco; a causa di questi sintomi hanno sospeso la terapia e pertanto sono stati allontanati dallo studio. Dieci pazienti del gruppo A hanno riferito nausea e vomito. Nel gruppo B è stato riscontrato un significativo miglioramento della sintomatologia algica già dopo 2 settimane di terapia con un valore medio di VAS pari a  $6 \pm 1$ , rispetto al valore registrato al tempo 0 (VAS =  $8 \pm 1,5$ ). Un risultato di pari efficacia è stato rinvenuto nel gruppo A dopo 4 settimane di trattamento, con un valore medio di VAS pari a  $6 \pm 0,5$  vs  $8 \pm 1$  al tempo 0. Un migliore controllo del dolore è stato osservato nel gruppo B rispetto al gruppo A anche nei timepoint di valutazione successivi ( $p < 0,05$ ) (Figura 1).



#### CONCLUSIONI

In base ai risultati conseguiti possiamo concludere che il pregabalin rispetto al gabapentin assicura un miglior controllo del dolore già a partire dalla seconda settimana di somministrazione, verosimilmente grazie al rapido onset time del pregabalin ed alla maggiore maneggevolezza di quest'ultimo rispetto al gabapentin. Tali caratteristiche unitamente alla ridotta incidenza di effetti avversi rendono il paziente maggiormente compliant all'assunzione di pregabalin piuttosto che di gabapentin.

#### Bibliografia

1. Toth C. Substitution of Gabapentin Therapy with Pregabalin Therapy in Neuropathic Pain due to Peripheral Neuropathy. *Pain Medicine* 2010; 11: 456-465.

#### ANXIETY, DEPRESSION, COPING-STRATEGIES AND QUALITY OF LIFE IN MIGRAINE

STARIKOVA N.

Perm State Medical Academy  
Perm, Russia

#### INTRODUCTION

Migraine affects patients' quality of life (QoL) significantly. QoL of migraine patients appears to be worse than in persons not suffering from headaches. Emotional and psychological disturbances may play an important role in QoL worsening. Besides, psychological aspects of pain syndrome of any localization are strongly connected with coping strategies of the patient. Passive dysfunctional coping-strategies cause low emotional adaptation to pain; catastrophizing is consistently associated with greater pain and disability.

#### PURPOSE

To study QoL in migraine in dependence on clinical features of the disease, anxiety and depression levels, coping-strategies of patients.

#### PATIENTS AND METHODS

65 migraine patients admitted in specialized Headache center aged 18-56 (mean age 38,80) were investigated. Migraine-specific QoL questionnaire QVM, Gotheborg QoL Inventory (GQI), Spielberger's Questionnaire, Beck's Inventory, MIDAS, Vanderbielt Questionnaire and 100-point visual analogous scale (VAS) were used. Group of comparison consisted of 20 age-matched ischemic heart disease (IHD) patients. Statistical analysis was performed by means of STATISTICA 6,0 program.

Patients suffered from migraine for a long time -  $18,92 \pm 9,88$  years in average ( $M \pm StD$ ). Headache attacks were frequent ( $4,59 \pm 3,11$  per month) and severe ( $84,00 \pm 14,55$  VAS points). Average duration of attack reached  $38,63 \pm 28,63$  hours. The mean quantity of acute medications tablets per attack was  $3,87 \pm 4,88$ . Average level of actual anxiety was  $45,96 \pm 9,95$  points, constitutional anxiety -  $50,61 \pm 9,80$ ; depression level was  $11,17 \pm 7,40$ ; these results didn't differ from those in IHD patients.

#### RESULTS

According to generic inventory QoL in migraine was significantly worse than in IHD patients ( $t=2,179$ ;  $p=0,032$ ) and correlated with anxiety, depression levels and passive coping-strategies of patients ( $R=0,799$ ,  $p=0,0001$ ).

Global index of specific questionnaire did not depend on patients' age, length of the disease, frequency and duration of attacks nor on the pain intensity, but correlated with MIDAS score ( $R=0,369$ ,  $p=0,017$ ), non-adaptive coping strategies ( $R=0,805$ ,  $p=0,00009$ ), levels of anxiety ( $p=0,0007$ ) and depression ( $p=0,002$ ). Functional index depended on anxiety and depression levels and on non-adaptive coping-strategies preference ( $p=0,002$ ). Psychological index correlated with the levels of anxiety and depression, MIDAS score and passive coping-strategies. Social index depended on the attacks' duration, anxiety, depression and non-adaptive coping-strategies score. Medical index of QVM didn't show any correlations with clinical features of migraine or psychological factors. No one of the QVM indexes correlated with the analgesic intake during the attack, i.e. with the effectiveness of attacks' treatment.

#### CONCLUSION

The results show that QoL in migraine measured by generic questionnaire turned to be lower than in IHD patients. GQI score in migraine showed no dependence on clinical peculiarities of the disease but directly correlated with anxiety, depression and passive coping-strategies preference. Measured by specific tool, QoL in migraine depended on some clinical features: attacks duration and MIDAS score. But at the same time we found significant correlations of QVM scores with anxiety, depression and passive coping-strategies. It seems interesting that QoL in migraine patients did not depend on the effectiveness of attack treatment. So, emo-





tional and psychological peculiarities of migraine patients as well as their coping-strategies play an important role in the reduction of quality of their lives.

#### **SOUTHEAST EUROPEAN PAIN MAP – NO MAP, NO ROAD. WHAT CAN BE DONE?**

##### **REGIONAL ICT PAIN ASSESSMENT SYSTEM PROJECT** <sup>1</sup>STEVANOVIĆ RANKO, <sup>1</sup>BENKOVIĆ VANESA, <sup>2</sup>MARIJANA BRAS, <sup>2</sup>VELJKO DORDEVIC, <sup>3</sup>OZREN POLASEK

<sup>1</sup>Croatian Society for Pharmacoeconomics and Health Economics, (CSPHE) Zagreb, Croatia

<sup>2</sup>Centre for Palliative care and medical ethics University of Zagreb, Zagreb, Croatia

<sup>3</sup>University of Split, Medical Faculty, Department for public health, Split, Croatia

#### **INTRODUCTION**

As in many countries, thus in south-eastern European region, pain and its importance are not adequately recognized. Many clinicians that manage patients with chronic pain, in both primary and secondary care, may not have adequate skills or time for a thorough neurological examination. Also they may lack easy access to quantitative sensory testing and so treatment decisions are supported by basic clinical evidence alone. So far, in south eastern European region there have not been projects, activities and surveys engaged in the field of mapping pain and systematic epidemiology data, making this area especially important and vital in the post-industrial societies. This resulted in weaker country indicators and health outcomes of pain as a disease and pain comorbidities (compared to countries that are engaged in mapping pain and identifying pain programmes).

#### **Goal**

What can be done? Authors have applied for several grants awaiting for funding of the project that has the ability to change current picture of measuring and treating pain in this region. The project goal is to create a regional research platform which will enable creating a regional pain map, setting cornerstones for further research and pain management as well as identifying epidemiology. More specifically to examine and determine centres in the region and create a unique platform for pain measurement and future pain research. With an already provided ICT software system, it will be possible to assess pain online by patients themselves and/or with help of medical staff. The project would additionally connect country centres and stakeholders into one network – a platform with standardized regional parameters. Evidences and recommendations for policy development would create better diagnostics and pain management and treatment.

#### **METHODS, STRATEGY, CONCLUSION**

After identifying and contacting country centres, a round table will be set to determine strategy and milestones for deployment of the software and the instrument.

The instrument (questionnaire) will be an adapted version painDetect instrument and modified McGill pain questionnaire that will be translated and adapted for local languages. The pain DETECT was developed and validated in German (Freynhagen et al., 2005, 2006) and incorporates an easy to use patient-based (self-report) questionnaire with 9 items that do not require a clinical examination. After identification and network setting, actions will be taken to deployment of the online software. This will make possible that patients themselves, or with help at centres (or at GPs or specialists), fill the questionnaire, making diagnosis, treatment and pharmacology more efficient and cost effective. Eventually, countries will be able to create their own pain map,

in later part of the project, meeting their epidemiology issues and improving equity and equality in health and health services.

#### **SICUREZZA ED EFFICACIA DI FENTANYL ORAVESCENT NEL TRATTAMENTO DEL BREAKTHROUGH CANCER PAIN**

STUMBO R., D'ARIENZO S., COLETTA F., MASTROIANNI A., SACCO V., PACE M.C., PASSAVANTI M.B., SANSONE P., BOVA M., AURILIO C.

*Dipartimento di Scienze Anestesiologiche Chirurgiche e dell'Emergenza, Seconda Università Di Napoli, Napoli*

#### **INTRODUZIONE**

La disponibilità di oppiacei a rapido onset e ad elevata tecnologia ci permette di ottenere un approccio migliore al Breakthrough Cancer Pain (BTcP). Il nostro studio ha come scopo quello di valutare l'efficacia del Fentanyl Oravescent nel trattamento del Breakthrough Cancer Pain in pazienti già in terapia di mantenimento con un oppioide per il dolore cronico correlato al cancro.

#### **MATERIALI E METODI**

Dopo approvazione del Comitato Etico locale e dopo aver ottenuto il Consenso Informato scritto sono stati reclutati 64 pazienti con dolore oncologico da carcinoma prostatico primitivo. I pazienti, già in trattamento con oppioidi, sono stati screenati presso l'Ambulatorio di Terapia del Dolore della SUN, quelli arruolati sono stati suddivisi in quattro gruppi: BPF, NEF, OSC, IDR rispettivamente di 16 componenti ciascuno, omogenei per età ed etnia. I pazienti del gruppo BPF assumevano da 35µg/h a 70µg/h di buprenorfina transdermica, quelli del gruppo NEF assumevano da 25µg/h a 50µg/h di fentanil transdermico, il gruppo OSC assumeva da 30mg/die a 60mg/die di ossicodone a rilascio prolungato mentre i pazienti del gruppo IDR assumevano idromorfone a rilascio prolungato da 12mg/die a 24mg/die. Tutti presentavano un episodio (non più di 4) di BTcP al giorno, con VAS>50. A tutti i pazienti veniva somministrato Fentanyl Oravescent(OR), compresse orosolubili 100µg/die titolabili fino ad un massimo di 800 µg/die. Al tempo T0 veniva somministrata la scala VAS, PPI e registrati gli episodi di BTcP e la loro intensità; visita di controllo dopo 1 settimana(T1), durante la quale dovevano annotare su un diario, gli episodi di BTcP, l'intensità del dolore, il tempo necessario per ridurre la sintomatologia ed eventuali effetti collaterali. Nel caso in cui il dosaggio previsto, non avesse determinato un buon controllo dell'episodio di BTcP, i pazienti dovevano comunicarlo telefonicamente. Al termine dello studio abbiamo valutato il grado di soddisfazione dei pazienti con la Satisfaction Rating Scale(0-4). La durata dello studio è stata di 32settimane.

#### **RISULTATI**

Durante il periodo di osservazione in media si sono verificati 2,6(±1,25) episodi di BTcP per paziente. L'intensità media del dolore è scesa da un valore iniziale di 71,40(±12,39) al tempo T0 a 27,96(±11,49) al tempo T1. La valutazione PPI ha evidenziato dolore lieve in 16 pazienti, moderato in 10 pazienti, atroce in nessun paziente e assenza di dolore in 38 pazienti. Alla Satisfaction Rating Scale veniva registrato un punteggio di 4 per 53 pazienti, 3 per 8 pazienti, 1 per 3 pazienti che non hanno risposto in modo efficace dopo la somministrazione della dose. La dose media di Fentanyl Oravescent è stata di 200 µg/die e la comparsa dell'effetto analgesico è avvenuta nell'intervallo tra 5-10 min. Sei pazienti hanno presentato nausea, tre vomito e cinque stipsi di intensità lieve che si sono risolti rapidamente. Non si sono verificati effetti collaterali gravi tali da dover interrompere lo studio.

## CONCLUSIONI

Fentanyl Oravescent rappresenta una valida terapia per il trattamento del BTcP in pazienti con dolore cronico correlato a carcinoma prostatico primitivo, già in trattamento con vari oppioidi forti, garantendo un'analgesia rapida, una buona maneggevolezza ed una minore incidenza di effetti collaterali.

## CEFALEA PRIMARIA O SECONDARIA: IL BENEFICIO DEL DUBBIO IN MEDICINA

TAFURI E., DI FABIO S., TANA C., COSTA G., COZZA E., FABRIZIO A.,

Affaitati G.P., Mezzetti A., Giamberardino M.A.

Centro per lo studio delle Cefalee-Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento; Università "G. D'Annunzio", Chieti

## INTRODUZIONE

Il problema centrale nell'approccio diagnostico al paziente con cefalea è stabilire se ci si trova di fronte ad una cefalea primaria o secondaria. Spesso questa differenziazione non è semplice e scontata per cui il beneficio del dubbio è fondamentale per evitare sorprese inattese come questo caso clinico vuole dimostrare.

## CASO CLINICO

Qualche mese fa giunge alla valutazione presso il nostro centro cefalee un paziente di sesso maschile di trentasette anni, per la persistenza da alcuni giorni di cefalea gravativa, continua, localizzata in sede temporo-parietale, associata a nausea ed astenia ma non associata a foto-fonofobia e resistente a terapia sintomatica. Nega pregressi episodi di cefalea e non riferisce familiarità per emicrania. All'anamnesi patologica remota presenta: pregressa pancreatite acuta, epatosteatosi di grado severo, colecistectomia, dislipidemia mista e discopatia cervicale. All'obiettività il paziente non presenta nulla di rilevante a parte lieve subittero sclerale. Gli esami laboratoristici effettuati in P.S. evidenziano aumento delle transaminasi (GOT 83 U/L, GPT 143 U/L), della bilirubina prevalentemente indiretta (3,32 mg/dl). Considerando le caratteristiche della cefalea (di nuova insorgenza, persistente e resistente alla terapia farmacologica, assenza di familiarità per cefalea) viene richiesta TC cranio in urgenza, con esito negativo. Tipico caso clinico aperto a plurime interpretazioni: il nostro Centro propone ricovero in ambiente internistico per sospetta secondarietà della cefalea presentata. Durante la degenza il paziente manifesta un quadro franco di epatite da CMV con iperpiressia e secondaria anemia emolitica di lieve entità. Dopo alcune settimane il quadro clinico si normalizza, così come il quadro laboratoristico della funzionalità epatica, ed il paziente viene dimesso. Ai successivi controlli effettuati presso il nostro centro il paziente riferisce scomparsa completa della cefalea.

## CONCLUSIONE

Solo dopo un follow-up effettuato per alcuni mesi che ha documentato la completa risoluzione clinica della cefalea, abbiamo potuto concludere che il paziente ha presentato un tipico quadro di cefalea secondaria a virus sistemica come da classificazione IHS 9.2 (Cefalea attribuita ad infezioni sistemiche). In questo caso il sintomo cefalea è stato quello di esordio di una patologia internistica, nello specifico un'epatite da CMV.

## CEFALEA DA IPOTENSIONE LIQUORALE

TAFURI E., DI FABIO S., TANA C., COSTA G., COZZA E., FABRIZIO A., AFFAITATI GP., MEZZETTI A., GIAMBERARDINO M.A.

Centro per lo studio delle Cefalee-Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento; Università "G. D'Annunzio", Chieti

## INTRODUZIONE

La Sindrome da ipotensione liquorale spontanea (CHS) è una causa, seppur rara, di cefalea prevalente in ortostatismo. La diagnosi è clinica e radiologica ma non sempre vi è concordanza tra l'orientamento diagnostico e il risultato strumentale. Comunque un'attenta raccolta di segni e sintomi è sempre vincente per un corretto inquadramento clinico, soprattutto in presenza di cefalea anche se non sempre siamo supportati dal riscontro strumentale.

## CASO CLINICO

Nel mese di aprile scorso giunge alla nostra osservazione un paziente di sesso maschile di 42 anni, di professione barista, che riferisce la comparsa improvvisa, da qualche settimana di cefalea persistente durante tutto il giorno, resistente a terapia con Paracetamolo e con carattere peggiorativo mentre "scecherà" le bevande. Riferisce un netto miglioramento durante la notte e al mattino. Alla visita da noi effettuata si rileva una marcata dolorabilità alla palpazione del trapezio con presenza di alcuni punti triggers. Viene proposta la diagnosi di "probabile Cefalea Tensiva" e viene consigliata terapia specifica a domicilio. Dopo qualche settimana il paziente ritorna presso il nostro Centro come consulenza di P.S. presso cui si era recato per il carattere peggiorativo della cefalea stessa. Si consiglia ricovero per approfondimento diagnostico.

Il paziente continua a riferire la persistenza di cefalea con le medesime caratteristiche cliniche rispetto ai mesi precedenti ma nettamente peggiorata per intensità e frequenza. Inoltre il paziente continua a manifestare peggioramento del quadro con i movimenti del capo e netto miglioramento con l'assunzione della posizione clinostatica. Gli esami strumentali e laboratoristici effettuati durante la degenza risultano nella norma. Il sospetto clinico è di "Sindrome da ipotensione liquorale spontanea" ma tale ipotesi non viene supportata dall'esame RMN encefalo. Durante la degenza il paziente viene trattato con beneficio con terapia steroidea per via endovenosa. Dopo qualche settimana dalla dimissione ritorna nuovamente in P.S. per ulteriore peggioramento; viene di nuovo richiesta TC cranio in urgenza che questa volta documenta la presenza di falda di igroma fronto-parietale sx e parietale dx. Dall'anamnesi e dall'esame obiettivo persiste il sospetto clinico di Sindrome da ipotensione liquorale questa volta confermato anche dalla seconda RMN richiesta durante la degenza. Viene instaurata terapia specifica con beneficio e nei controlli successivi il paziente riferisce completa scomparsa della sintomatologia.

## CONCLUSIONI

La presenza di cefalea ortostatica resistente a terapia deve sempre indurre il sospetto di Sindrome da ipotensione liquorale spontanea alla cui conferma diagnostica concorrono i reperti RMN tipici.

## THE ASSOCIATION OF ULNAR NERVE CONDUCTION CHANGES WITH CARPAL TUNNEL SYNDROME

<sup>1,2</sup>TAMBURIN S., <sup>1</sup>CAZZAROLLI C., <sup>2</sup>LAURIOLA M.F., <sup>1,2</sup>PRAITANO M.L., <sup>2</sup>FOSCATO C., <sup>1,2</sup>MAIER A., <sup>1</sup>FIASCHI A., <sup>1,2</sup>ZANETTE G.

<sup>1</sup>Department of Neurological, Neuropsychological, Morphological and Movement Sciences, University of Verona, Italy; <sup>2</sup>Section of Neurology, Pederzoli Hospital, Peschiera del Garda, Verona, Italy



**INTRODUCTION**

Extramedian symptoms are very frequent in patients with carpal tunnel syndrome (CTS). Previous studies suggested that ulnar nerve changes are common in CTS and are responsible for extramedian symptoms.

**OBJECTIVE**

To explore whether CTS is associated with ulnar nerve abnormalities, the specificity of ulnar changes and their possible role in extramedian symptoms.

**METHODS**

We recruited 350 CTS patients and 150 controls. Radial and ulnar neurographic measures were explored in univariate analysis (independent variables: group, CTS severity and median neurographic measures) and in multivariate analysis (predictors: demographic and clinical variables).

**RESULTS**

Ulnar sensory measures were smaller in CTS patients and were correlated to median neurographic measures. The new findings were: (1) the correlation between ulnar and median neurographic measures was also found in controls; (2) the correlation was larger in controls vs. patients and in milder vs. more severe CTS; (3) CTS severity was positive instead of negative predictor of ulnar nerve sensory measures (i.e.: the more severe the CTS, the higher the positive effect on ulnar sensory measures) and other factors (sex, age) contributed to ulnar nerve sensory potentials amplitude; (4) radial nerve sensory measures behaved much in the same way as ulnar ones.

**CONCLUSIONS**

Other factors instead of raised carpal tunnel pressure are the major causes of ulnar nerve conduction findings in CTS. Subtle neurographic changes are neither specific to ulnar nerve nor to CTS. Ulnar nerve changes do not appear to contribute to extramedian symptoms.

**THE RELATIONSHIP BETWEEN SPIRITUAL WELL-BEING AND CHRONIC LOW BACK PAIN AND SPIRITUAL PRACTICES USED FOR BACK PAIN**

<sup>1</sup>TAN R., <sup>2</sup>GRIFFIN M.Q., <sup>2</sup>FITZPATRICK J., <sup>1</sup>ELBAZ T.  
<sup>1</sup>St. Luke's-Roosevelt Hospital  
<sup>2</sup>Case Western Reserve University, New York, USA

**INTRODUCTION**

Chronic low back pain (CLBP) has negative individual and societal consequences. The increased prevalence, cost, and devastating effects of CLBP make it imperative to examine multiple methods of evaluating and treating CLBP. There is a growing body of information that indicates that an enhanced level of spiritual-well being may improve psychological functioning and adjustment to illness. Waddell's biopsychosocial model was used as a framework to examine the relationship between spiritual well-being and CLBP. The biopsychosocial model is suited for examination of CLBP because it incorporates the biological/physiological and social/psychological aspects of CLBP.

**METHODOLOGY**

A descriptive correlational design was employed. A convenience sample of 83 patients from a pain practice in New York comprised the dataset. Respondents completed the Short Form McGill Pain Questionnaire, the Spirituality Index of Well-Being, and a demographic and background questionnaire.

	Total SIWB (a = 0.83)	Self-efficacy Subscale (a = 0.76)	Life-scheme Subscale (a = 0.85)
Total SF-MPQ (a = 0.90)	r = -0.266, p = 0.015 *	r = -0.295, p = 0.007 *	r = -0.151, p = 0.174
Sensory Subscale (a = 0.87)	r = -0.240, p = 0.029 *		
Affective Subscale (a = 0.80)	r = -0.253, p = 0.021 *		

**SUMMARY OF RESULTS AND CONCLUSION**

The majority of participants was female and Caucasian with a mean age of 59.2 years (SD = 14.5). Results indicated that patients had a moderate level of back pain and a moderately high level of spiritual well-being. Spiritual well-being was significantly and inversely correlated with back pain (r = -.0.27, p = 0.01). Participants with more spiritual well-being reported lower levels of back pain while those with less spiritual well-being had more back pain. This study demonstrated the importance of spiritual well-being in the management of CLBP. Additionally, 21.7 percent prayed alone and 10.8 percent of the study's participants meditated to help relieve back pain. These findings demonstrate that patients may employ spiritual practices for back pain relief.

**THE DEVELOPMENT OF POLICY OF PALLIATIVE CARE IN SERBIA**

TANASIC, J., \*RACIĆ-SARANOVIC D.  
*Rehabilitation and Socioterapy Specialist, MSc at Human and Social Resources Management, Head of Department for Social Affairs; Standing Conference of Towns and Municipalities; Belgrade, Serbia* \*Advisor; Department for Planning in Health Care; Ministry of Health Republic of Serbia; Belgrade, Serbia

**INTRODUCTION**

Palliative care in Serbia did not exist as integral part of the Serbian health care system. Patients were discharged home in the terminal stage of disease, without additional support systems to assist the patient and family. In 2009. Serbia undertook several steps in the policy and system of palliative care, partly due to the requirement for joining the EU and partly due to pressure from professional and academic community in this area.

**Materials**

Law on Health Care of the Republic of Serbia, National Strategy for Palliative Care, Palliative Care Action Plan, accredited training programs for teams of palliative care, training reports.

**METHODS**

Analysis of documentation, surveys, workshops .

**SUMMARY OF RESULTS**

2008

1. Through the TEMPUS program 2006, School of Medicine, University of Belgrade, in collaboration with the Medical Faculty of Florence and the Medical Faculty from Lyon organized education: ``Palliative & Pain Medicine Project``.

2009

2. Serbian Government adopted the Strategy of palliative care and palliative care action plan 2008-2015.
3. National Health Council accredited training programs for teams for palliative care

2010

4. Palliative care is introduced into regular primary health care system, among which relies on the capacity of local communities: social services, volunteers, local governments. Palliative care teams are introduced in all 158 primary health care centers, out of which 88 is introduced within home treatment services, and the remaining 70 teams are led by family doctors. The teams are consisting of: doctor, nurse, social worker, physiotherapist (core team). The extended structure consists of: psychologist, psychiatrist, priest, volunteers.
5. Five-day training was organized for 61 teams. The training was held in 4 cities: Belgrade, Novi Sad, Nis and Valjevo. 106 doctors, 189 nurses, 42 psychologists, 50 social workers and 89 volunteers has passed the education of the Red Cross and Caritas, which is in total 476 participants.

Plans for 2011-12.:

1. Formation of 13 palliative care units in hospitals (secondary level of health care);
2. To continue the education of palliative care teams on primary and secondary level
3. Adaptation of units for palliative care in hospitals and health centers, procurement of 60 vehicles and medical equipment is planned through IPA 2010.

Plans for 2013-15:

1. The formation of palliative care units in 14 hospitals
2. The opening of five sisters' houses in five towns in Serbia for patients who have no family and live alone.

## CONCLUSIONS

The introduction of concept of palliative care into regular health care system in Serbia, opens a number of questions and challenges. The challenge in medical profession and in assisting branches is to change the paradigm of paternalistic, a selective approach to the patient and family. It is necessary to integrate all elements of health and social services, ancillary services and the local community. The system should be built to keep up with all three levels of care, with the highest reliance on the primary, which is the closest to family and local community. All of these elements require a lot of political and professional will, knowledge, money, investment in human resources, exchange knowledge and experiences. There is a firm commitment for achieving the set plan at the moment. A huge financial and human resources are mobilized. How the whole concept works, it is too early to tell. 2011 is the first year which is realistic for doing the assessment of the results on the ground on the initial effects of palliative care policy.

## PERCORSO, DIFFERENZA ED ESPERIENZA DEL DOLORE E DELLA RISPOSTA AL TRATTAMENTO CON GLI OPIACEI NEI PAZIENTI DI SESSO MASCHILE E FEMMINILE

TRENCA I., ROCCONI F., MASUCCI L., DE MEO B., BELLINO R., DI TIZIO M., PALUMBO E., LAZZARI M.  
*Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"*  
*Fondazione PTV Policlinico Tor Vergata*

*Dipartimento di Emergenze, Accettazione, Medicina Critica, Medicina del Dolore e delle Scienze Anestesiologiche*

## PREMESSE

Un aspetto particolarmente rilevante in molti studi riguarda il percorso del dolore nei due sessi valutandone l'aspetto biologico e quello socio-comportamentale che focalizza l'attenzione su quello che è il genere maschile e il genere femminile.

Obiettivo di questa valutazione è stato quello di delineare quella che risulta essere l'esperienza del dolore nei pazienti di sesso maschile e femminile e la loro risposta al trattamento con oppiacei arrivando ad individuare anche un eventuale nuovo percorso di ricerca.

## MATERIALI E METODI

Presso l'HUB di Medicina del Dolore del Policlinico "Tor Vergata", sono stati reclutati 720 pazienti, 413 donne e 307 uomini. La popolazione oggetto di studio, sia a livello basale che ai successivi follow-up, è stata valutata tramite la "Numerical Rating Scale" (NRS) e tramite l'osservazione delle modificazioni nei BTP ed è stata quindi osservata la risposta al trattamento con oppiacei nei due generi.

## RISULTATI

Prendendo in considerazione parametri quali l'età e correlandola con la patologia oncologica e non oncologica e il genere, abbiamo valutato l'NRS basale e al termine del trattamento con analgesici oppiacei.

I dati ottenuti sono stati conseguenza di tre studi in cui i pazienti venivano trattati con :

- 326 pazienti trattati con una start therapy con NR morfina al dosaggio di 5mg, 10mg ogni 4h ruotata poi con un oppiaceo a lento rilascio differente da quello precedentemente utilizzato.1

- 172 pazienti trattati con una dose iniziale di morfina a rapido rilascio in concentrazione di 30 mg/die nei pazienti naive e 60 mg/die nei pazienti non naive ruotata poi con oppiacei a lento rilascio per 30 giorni.2

- 222 pazienti trattati con una combinazione ossicodone/paracetamolo a Basse dosi nei pz con dolore cronico benigno.3

I risultati sono stati i seguenti:

- Pz affetti da patologia oncologica donne e uomini di età inferiore ai 55 anni non mostravano differenze significative di NRS basale e di NRS al termine dello studio.

- Pz affetti da patologia oncologica donne e uomini di età superiore ai 55 anni non mostravano differenze significative di NRS basale e di NRS al termine dello studio.

- Pz affetti da dolore cronico benigno uomini di età inferiore ai 55 anni mostravano un NRS basale significativamente maggiore rispetto ai pz affetti da dolore cronico benigno donne di età inferiore ai 55 anni ( $p < 0.05$ ), mentre per gli stessi, non sono state dimostrate differenze significative dell' NRS al termine dello studio.

- Pz affetti da dolore cronico benigno donne e uomini di età superiore ai 55 anni non mostravano differenze significative di NRS basale e di NRS al termine dello studio.

## CONCLUSIONI

Dagli studi effettuati nel nostro dipartimento risulta globalmente che siano gli uomini ad avere valori di NRS significativamente più alti, prima e dopo il trattamento con analgesici oppiacei, rispetto alle donne.

## Bibliografia

1. Gatti A. et al. Effects of opioid rotation in chronic pain patients: ORTIBARN study. Clin Drug Investig. 2010;30 Suppl 2:39-47.



2. Gatti A. et al. Standard therapy with opioids in chronic pain management: ORTIBER study. Clin Drug Investig. 2009;29 Suppl 1:17-23.
3. Gatti A. et al. Data on file.

**DOLORE ERPETICO ACUTO: RUOLO DELL'AGOPUNTURA NELLE FORME PIÙ SEVERE**

<sup>1</sup>URSINI T., <sup>1</sup>POLILLI E., <sup>2</sup>REBUZZI C., <sup>1</sup>TONTODONATI M., <sup>2</sup>DI PROFIO S., <sup>3</sup>MARANI TORO P., <sup>4</sup>CONGEDO G., <sup>1</sup>CONSORTE A., <sup>1</sup>PLACIDO G., <sup>4</sup>LAGANÀ S., <sup>5</sup>D'AMARIO C., <sup>3</sup>GRANCHELLI C., <sup>6</sup>MANZOLI L., <sup>1</sup>PARRUTI G., <sup>4</sup>PIPPA L.  
<sup>1</sup>U.O.C. Malattie Infettive, ASL Pescara; <sup>2</sup>U.O.S. Terapia Antalgica; <sup>3</sup>Servizio di Igiene, ASL Pescara; <sup>4</sup>Fondazione onlus Camillo de Lellis, Pescara; <sup>5</sup>Direzione Generale, ASL Pescara; <sup>6</sup>Sezione di Epidemiologia e Salute Pubblica, Università di Chieti

**INTRODUZIONE**

L'incidenza dell'Herpes Zoster (HZ) aumenta con l'età e condizioni associate a riduzione della risposta immune cellulo-mediata, che previene e controlla la riattivazione del Virus Varicella-Zoster (VZV) latente. L'efficienza immunitaria può avere un ruolo non solo nella riattivazione del VZV ma anche nella patogenesi della Nevralgia Post-Erpetica (NPE), definita come dolore persistente o recidivante a distanza dalla risoluzione del rash e talora associata a persistente replicazione ganglionare di VZV. L'agopuntura ha effetti antalgici e immunomodulanti di possibile beneficio nelle sindromi dolorose VZV-correlate, mediante il rilascio di oppioidi endogeni. Lo studio ha valutato l'efficacia dell'agopuntura nel controllo del dolore erpetico acuto severo in confronto con la terapia antalgica convenzionale ed il suo possibile effetto immunomodulante nel ridurre la frequenza della NPE.

**MATERIALI E METODI**

Nello Studio VZV Pescara, che ha arruolato prospetticamente un'ampia coorte di pazienti con HZ tra maggio 2006 ed aprile 2008, i casi con dolore intenso o molto intenso sono stati randomizzati in aperto, stratificati per età, sesso ed intensità del dolore, a ricevere per un mese, oltre alla terapia antivirale, il trattamento farmacologico standard (pregabalina ± ossicodone/ buprenorfina ± chirocaina locale, ST) o agopuntura tradizionale cinese (2 sedute alla settimana, AC). Il dolore è stato quantificato all'arruolamento ed a 4 settimane con i metodi VAS e McGill. L'incidenza di PHN è stata valutata ad 3, 6 e 12 mesi.

**RISULTATI**

Dei 451 pazienti arruolati, 106 sono stati randomizzati, omogenei per caratteristiche demografiche, cliniche ed anamnestiche. Un egual numero di pazienti nei 2 due bracci ha rifiutato o omesso il trattamento assegnato per rapida riduzione del dolore. Sono stati effettivamente trattati 32 pazienti con ST e 34 pazienti con AC, con ottimo matching per i parametri considerati, inclusa l'omessa prescrizione di terapia antivirale. Il controllo del dolore a 4 settimane è risultato sovrapponibile (riduzione media del VAS: 4.12±2.29 per ST e 4.85±1.87 per AC, p=0.12), mentre l'analisi della NPE non ha dimostrato un vantaggio di AC rispetto ad ST, sebbene il braccio AC abbia mostrato una tendenza favorevole (46.8% vs 48.4% a 3m, 29.0% vs 33.3% a 6 mesi e 3.6% vs 10.3% a 12 m). Non è stata rilevata alcuna differenza significativa per eventi avversi durante il trattamento.

**CONCLUSIONI**

Si è trattato del primo studio prospettico controllato e randomizzato per la valutazione dell'agopuntura nel controllo del dolore erpetico acuto intenso; un'equivalenza sotto questo profilo non si è

**Tabella 1.** Caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti trattati per ciascun braccio del trial

Caratteristiche	ST (n=32)	AC (n=34)	p*
Sesso maschile, %	40.6	32.3	0.5
Età media in anni (SD)	65.5 (12.8)	67.1 (12.8)	0.6
Fumo attuale, %	37.5	38.1	0.8
Livelli scolastici o educativi elevati, %	28.1	35.3	0.5
Depressione (diagnosi clinica), %	0.0	5.9	0.2
Sieropositività HIV, %	0.0	0.0	0.9
Mancata terapia antivirale, %	15.6	17.6	0.8
Dolore molto intenso alla presentazione, %	30.0	29.0	0.9
Vescicole (>50), %	35.0	48.4	0.3
Trauma nel sito dell'HZ nei 6 mesi prima del rash, %	28.1	39.4	0.3
Intervento chirurgico nel sito dell'HZ nei 6 mesi prima del rash, %	59.4	55.9	0.8
<i>Sito delle lesioni</i>			
Faciale	9.4	23.5	0.12
Cervicale	6.3	8.8	0.7
Toracico	53.1	44.1	0.5
Lombare	31.2	23.5	0.8
<i>Estensione delle lesioni</i>			
Subdermatomero	28.1	26.5	0.9
Dermatomero	59.4	67.6	0.5
Multidermatomero	12.5	5.9	0.3
<i>Terapia antivirale</i>			
Acyclovir	40.6	32.4	0.5
Famciclovir	0	5.9	0.2
Valaciclovir	31.3	29.4	0.9
Brivudin	9.4	11.8	0.8
Altro	3.1	2.9	0.9
Mancata terapia antivirale	15.6	17.6	0.8

\* Fisher's exact test per le variabili categoriali, t-test per le variabili continue (età)

**Tabella 2.** Risultati finali del trial

Outcomes	ST (n=32)	AC (n=34)	p*
<b>Outcomes Primari</b>			
<b>VAS</b>			
Punteggio VAS medio all'ingresso (SD)	8.02 (1.69)	7.81 (1.48)	0.6
Punteggio VAS medio dopo la terapia (SD)	3.89 (2.38)	2.96 (1.84)	0.08
Differenza media di punteggio VAS (SD)	4.12 (2.29)	4.85 (1.87)	0.12
Tasso di risposta (riduzione VAS ≥ 2 unità), %	81.6	89.2	0.8
<b>Outcomes Secondari</b>			
<b>McGill score</b>			
Punteggio McGill medio all'ingresso (SD)	2.32 (1.05)	2.38 (1.12)	0.8
Punteggio McGill medio dopo la terapia (SD)	0.99 (0.69)	0.99 (0.73)	0.9
Differenza media di punteggio McGill (SD)	1.32 (0.85)	1.33 (0.88)	0.9
NPE a 3 mesi, %	48.4	46.8	0.9
NPE a 6 mesi, %	33.3	29.0	0.7
NPE a 12 mesi, %	10.3	3.6	0.3
AUC medio durante il follow-up (SD)	199(136)	173(141)	0.5

\* Kruskal-Wallis test è stato utilizzato per il confronto dei punteggi VAS e McGill nei due bracci ad ogni time point e della differenza media di ciascun punteggio durante il follow up. Chi-squared test è stato utilizzato per confrontare la prevalenza di NPE a ciascun time point nei due gruppi. T-test è stato utilizzato per il confronto dei punteggi VAS e McGill medi all'ingresso e al termine di ciascun protocollo terapeutico.

associata ad una significativa diminuzione di NPE a 12 mesi. Allo stato attuale, la vaccinazione dell'adulto è l'unico strumento per ridurre frequenza ed entità della NPE. L'agopuntura appare però un'opzione terapeutica interessante nel paziente con dolore intenso o molto intenso e multiple comorbidità, in forza della sua eccellente tollerabilità.

#### Bibliografia

1. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T: EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010; 17:1113-e88.
2. Dubinsky RM, Kabbani H, El-Chami Z, Boutwell C, Ali H: Practice parameter: treatment of postherpetic neuralgia: an evidence-based report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004;63: 959-65.
3. Hempenstall K, Nurmikko TJ, Johnson RW, A'Hern RP, Rice AS: Analgesic therapy in postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. *PLoS Med* 2005, 2:e 164.
4. Peng WN, Liu ZS, Deng YH, Mao m, Yu JN, Du Y: Evaluation of literature quality of acupuncture for treatment of herpes zoster and approach to the laws of treatment. *Chinese acupuncture & moxibustion* 2008, 28:147-150.
5. Parruti G, Tontodonati M, Rebuzzi C, Polilli E, Sozio F, Consorte A, Agostinone A, Di Masi F, Congedo G, D'Antonio D, Granchelli C, D'Amario C, Carunchio C, Pippa L, Manzoli L, Volpi A; the VZV Pain Study Group: Predictors of pain intensity and persistence in a prospective Italian cohort of patients with herpes zoster: relevance of smoking, trauma and antiviral therapy. *BMC Med* 2010, 8:58.
6. Melzack R: The McGill Pain Questionnaire. *Anesthesiology* 2005, 103:199-202.
7. Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0. Mar 31, 2003. Available on <http://ctep.cancer.gov>. Publish Date: August 2009. Last accessed Aug 23, 2010.
8. Coplan PM, Schmader K, Nikas A, Chan IS, Choo P, Levin MJ, Johnson G, Bauer M, Williams HM, Kaplan KM, Guess HA, Oxman MN: Development of a measure of the burden of pain due to herpes zoster and postherpetic neuralgia for prevention trials: adaptation of the Brief Pain Inventory. *J Pain* 2004, 5:344-56.
9. Jung BF, Johnson RW, Griffin DR, Dworkin RH: Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster. *Neurology* 2004, 62:1545-51.

#### ACUPUNTURA Y LUMBALGIA AGUDA, ESTUDIO CONTROLADO MULTICENTRICO

VAS. J.

Segovia

#### BACKGROUND

Los resultados de los ensayos muestran que la acupuntura puede ser un tratamiento efectivo para la lumbalgia crónica, pero no existen estudios controlados de calidad que evalúen sus efectos en la lumbalgia aguda. Nos propusimos investigar el efecto de la acupuntura en pacientes con lumbalgia aguda no complicada en el ámbito de atención primaria de salud.

#### MÉTODOS

En nuestro estudio controlado aleatorizado, pacientes con lumbalgia aguda no-específica diagnosticados por su médico de familia fueron asignados aleatoriamente mediante secuencia generada por ordenador a recibir tratamiento convencional (TC) en exclusiva, o con cinco sesiones durante dos semanas de estímulo sensorial periférico (ESP) mediante acupuntura individualizada

(AI), acupuntura no específica (AN), o acupuntura simulada (AS). La variable principal de resultado fue la reducción igual o superior al 35% en el Roland Morris questionnaire a las tres semanas de iniciado el tratamiento en la población por intención de tratar y fue valorada por los pacientes. Los pacientes de los tres grupos de ESP fueron cegados para el tratamiento asignado; los evaluadores para las variables secundarias y el estadístico fueron cegados a la asignación del tratamiento.

#### RESULTADOS

275 pacientes fueron asignados aleatoriamente a los grupos de tratamiento (68 AI, 68 AN, 69 AS, 70 TC). Tanto en el análisis crudo (AI RR 3.9, 95% CI 1.8-8.1; AN RR 5.0, 95% CI 2.3-10.7; o AS RR 2.8 95% CI 1.4-5.8), como en el análisis ajustado para el total de la muestra (incluyendo edad, aumento en la dosis a las tres semanas y uso diclofenaco) o con la muestra de trabajadores (diclofenaco y satisfacción laboral), resultaron más eficaces los tratamientos ESP frente al tratamiento convencional. Respecto a los efectos adversos derivados del ESP, 8 (3.9%) pacientes refirieron incremento del dolor tras las sesiones de tratamiento. Ningún participante registró reacciones adversas serias.

#### CONCLUSIONES

Los pacientes con lumbalgia aguda que reciben estímulo sensorial periférico asociado al tratamiento convencional consiguen una mejoría a las tres semanas superior al tratamiento convencional a isla do, aunque no existen diferencias significativas entre ellas.

#### THE COGNITIVE DEFICITS IN PATIENTS WITH CHRONIC LOW BACK PAIN UNDER LONG-TERM SUBSTITUTION TREATMENT OF OPIOIDS

WANG H., GANTZ S., NEUBAUER E., SCHILTENWOLF M.  
*University of Heidelberg, Department of Orthopaedic Surgery, Heidelberg, Germany*

#### RESEARCH PURPOSE

Long-term effects under opioid treatment and the possibility of improvement in cognitive performance during long-term substitution treatment have rarely been investigated in patients with chronic pain. The research question "Does the long-term use of opioids interfere with the cognitive function in patients with chronic low back pain?" guided the study. We performed a comparative study for investigation the differences in cognitive functions under long-term opioid treatment to test the hypothesis that long-term use of opioid may impair specific cognitive function.

#### RELEVANCE

The relationship between long-term use of opioid and cognitive function in chronic low back pain may give recommendation for the therapy.

#### PARTICIPANTS

Seventy patients with chronic low back pain were assessed cross-sectional and divided into 2 groups: Group 1 were patients after average of 17 months long-term treatment of opioid (n=37); Group 2 were patients without opioid (n=33). A third group were healthy controls neither without pain nor opioids (n=25).

#### METHODS

The Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) was selected for this study because of its advanta-



ges of efficiency, the achievement of highly standardized administrations, and automated response recording that would be difficult to accomplish by hand. Three subtests were selected for testing the general alertness and choice reaction time (CRT), visual pattern recognition memory (PRM) and working memory capacity-indexing individual ability to store information temporarily "on-line" in order to plan further action (SSP).

Besides, the Trail Making Test (TMT) was performed which is an easily administered measure of visual scanning, graphomotor speed, and mental flexibility and is widely used in neuropsychological evaluations.

The multiple choice vocabulary test (MWT = Mehrfachwahl-Wortschatz-Test) is available at present only in German versions. They are presented in some detail because of their advantages. Construction of the MWT is simple, and it can be easily administered in about five minutes. The results correlate fairly well with global IQ in healthy adults (median of  $r = 0.72$  in 22 samples) and are more insensitive to current disturbances than such tests as the WAIS vocabulary test.

## RESULTS

We found, there were no significant differences in multiple choice vocabulary test (MWT), choice reaction time (CRT), pattern recognition memory (PRM) between 3 groups, but significant difference in spatial span (SSP) and trial making test A/B (TMT-A/B) between group 1 and 2, group 1 and 3 (Table 2). After 3 weeks multidisciplinary pain therapy (MSPT) group 1 patients improved the CRT correct latency, PRM percent correct, span length and WIE scores, while group 2 patients only enhanced their TMT-A scores. Both patient groups increased the MWT scores. Six months after MSPT the TMT and WIE scores of both patient groups were further upgraded.

## CONCLUSIONS

Our findings may suggest that there were significant differences in attentional functions and learning and memory between three groups. MDPT can ameliorate the impaired cognitive ability of patients due to long term chronic low back pain and opioid exposure.

## THE COGNITIVE IMPACT IN CHRONIC BACK PAIN PATIENTS: IMPROVEMENT BY MULTIDISCIPLINARY PAIN THERAPY

WANG H., GANTZ S., NEUBAUER E., SCHILTENWOLF M.  
University of Heidelberg, Department of Orthopaedic Surgery, Heidelberg, Germany

## OBJECTIVES

Cognitive problems are commonly reported in persons with chronic pain but not systematically investigated. The identification of cognitive deficits may contribute to the therapy success. The present study compares cognitive function of patients with chronic low back pain before and after a 3 weeks multidisciplinary pain therapy (MDTP).

## METHODS

Thirty-three patients with chronic low back pain and twenty-five healthy controls were assessed prospectively at three time points with a battery of visual memory tests within the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB). These included the choice reaction time (CRT), pattern (PRM) recognition memory and spatial span (SSP). Besides, the Trail Making Test (TMT), Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) and multiple choice vocabulary test (MWT-B) were used to evaluate the intelligence quotient (IQ) in parallel.

## RESULTS

Before MDTP (T1), patients needed significantly longer time in TMT-A ( $p=0.047$ ) and TMT-B ( $p=0.034$ ), in comparison to HC. Three weeks (T2) and 6 months (T3) after MDTP, there were no difference of information processing between patients and HC. The reaction time in TMT-A of patients was significantly improved by MDTP both at T2 ( $p=0.02$ ) and T3 ( $p=0.021$ ). The MWT-B results were ameliorated at T2 ( $p=0.002$ ) and T3 ( $p=0.002$ ), too. Even the working memory was bettered himself 6 months after MDTP ( $p=0.008$ ).

## CONCLUSIONS

These findings provide new insights into impairment in information processing and executive function in people with cLBP and dysfunction of working memory. The MDTP showed clearly long-term effect on cognitive impact of patients with cLBP.

## TREATMENT OF NEUROPATHIC PAIN USING MICRO DOSES OF KETAMINE AS AN ADJUVANT ANALGESIC. FIVE CLINICAL CASES

YORDANOV N.

*Palliative care department / Comprehensive Cancer Centre – Vratsa*

Neuropathic pain is a challenging problem for the palliative care teams. Many scientific papers can be found pro and con using Ketamine as an adjuvant analgesic for controlling cancer pain and its use in palliative care. The common use of Ketamine in all these papers is different from its use as an anesthetic agent. The drug is used either in sub anesthetic doses or as continuous subcutaneous infusion (CSCI) or as an oral solution. There are also several guidelines about the use of Ketamine as an adjuvant painkilling drug in palliative care. The usual starting dose of the drug is 0,5-1mg per kilo for 24h. Here we present five cases where micro doses (2mg - 10 mg/24 h) of Ketamine were used.

## MATERIALS AND METHODS

In our poster we present five clinical cases describing the treatment of mixed but mostly neuropathic pain in cancer patients by using micro doses of Ketamine (from 2mg up to 10 mg/24 h as CSCI or as a single bolus injection) as an adjuvant analgesic. The pain intensity was measured by using VAS or NRS (0 – 10). Patient satisfaction and the occurrence of undesired side effects were followed.

## RESULTS

We found very good effectiveness of micro doses of Ketamine (from 2mg up to 10 mg/24 h) while used as an adjuvant analgesic in all five patients. Any attempt to stop Ketamine infusion was followed by escalation of pain intensity and diminished quality of life in all five patients. We observed no side effects in the time of treatment with micro doses of Ketamine.

## CONCLUSIONS

Our clinical experience suggests that micro doses of Ketamine (from 2mg up to 10 mg/24 h) were effective in controlling neuropathic pain in selected cancer patients and that using micro doses of Ketamine may significantly improve patients' quality of life without risks of development of undesired side effects. It is necessary to conduct well designed, placebo controlled clinical trials in this field.

### ALGOMETRIA IN PAZIENTI IPERTESI DIABETICI

<sup>1</sup>ZAGARIA G., <sup>1</sup>DI GENNARO T.L., <sup>1</sup>ZAGARIA N., <sup>3</sup>VIGGIANO A., <sup>1</sup>PASSAVANTI M.B., <sup>1</sup>CERRETO T., <sup>1</sup>PACE M.C., <sup>4</sup>DE LUCA B., <sup>2</sup>TEDESCO M.A., <sup>2</sup>CALABRÒ R., <sup>1</sup>AURILIO C.

<sup>1</sup>Dip. Scienze Anestesiologiche, Chirurgiche e dell'Emergenza - Seconda Università degli Studi di Napoli

<sup>2</sup>Dip. di Cardiologia - Seconda Università degli Studi di Napoli - A.O. Monaldi

<sup>3</sup>Dip. degli Studi delle istituzioni e dei sistemi territoriali - Università di Napoli "Parthenope"

<sup>4</sup>Dip. di Medicina Sperimentale - Seconda Università degli Studi di Napoli

### INTRODUZIONE

L'ipertensione e il diabete mellito sono importanti componenti della sindrome metabolica. L'ipertensione arteriosa colpisce quasi un miliardo di persone nel mondo e la sindrome metabolica è in crescita esponenziale. La sindrome metabolica d'altronde si associa ad un incremento del rischio cardiovascolare globale e di patologia renale cronica ed include obesità, dislipidemia, diabete mellito e ipertensione arteriosa.

### OBIETTIVO

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare la soglia algica in pazienti ipertesi diabetici mediante una nuova metodica algometrica computerizzata.

### MATERIALI E METODI

Prima acquisizione del consenso informato scritto, sono stati reclutati 20 pazienti ipertesi affetti da diabete mellito (gruppo 1), 20 pazienti ipertesi essenziali (gruppo 2) e 20 pazienti sani normotesi (gruppo 3). I pazienti sono stati arruolati tutti volontari ed omogenei per età (età media di  $40 \pm 3$  anni) e per sesso (ogni gruppo era costituito da 10 soggetti maschi e 10 femmine). Il criterio di selezione è stata la mancata espressione di complicanze cliniche correlate al diabete per il gruppo 1 oltre che la presenza di ipertensione arteriosa essenziale nel gruppo dei pazienti ipertesi. L'algometro è uno strumento portatile che consiste di un ago smus-

so fissato in posizione verticale ad un sensore elettronico di forza. Al soggetto in esame è richiesto di premere un dito su tale ago fino ad avvertire una sensazione di dolore. Un computer acquisisce il valore della forza applicata.

### RISULTATI

Il nostro studio ha evidenziato che nei soggetti ipertesi non diabetici la soglia del dolore è superiore ai controlli a conferma del fatto che l'ipertensione essenziale si associa ad ipoalgesia. Contrariamente a quanto ci si aspettava nei pazienti ipertesi affetti da diabete mellito la soglia del dolore risulta sovrapponibile a quella dei controlli.

### CONCLUSIONI

La nuova metodica algometrica si è mostrata rapida, semplice, maneggevole, sicura ed in grado di evidenziare le differenze di soglia algica nei gruppi di studio selezionati. Il rilievo dell'ipoalgesia nei pazienti con ipertensione essenziale e non diabetici è in accordo con i precedenti risultati; l'assenza di ipoalgesia nei pazienti ipertesi e con diabete non complicato indica che l'ipertensione associata a diabete mellito, ovvero inquadrabile nella sindrome metabolica, abbia una etiopatogenesi differente dall'ipertensione essenziale isolata.

### Bibliografia

1. A. A. Fisher et al. (1987) : Pressure algometry over normal muscles : standard values, validity and reproducibility of pressure threshold. *Pain* 30(1):115-126
2. A. Viggiano, N. Zagaria, M.E. Baccari, C. Aurilio, M. Chiefari, M. Monda, B. De Luca. (2004): A computerized algometer. XXX Congresso Nazionale Società Italiana Tumori- Abstracts vol.
3. M.C. Pace, A. Viggiano, M. Baccari, N. Zagaria, C. Aurilio, M. B. Passavanti, M. Chiefari, B. De Luca. (2005): A pocket computerized algometer. 11th World Congress on Pain. Abstracts vol.
4. A. Viggiano, N. Zagaria, M.B. Passavanti, M.C. Pace, C. Aurilio, M. Tedesco, F. Natale, R. Calabrò, M. Monda, E. De Luca: New and low-cost auto-algometry for screening hypertension-associated hypoalgesia, *Pain Practice*, Volume 9, Issue 4, 260-265, 2009.



AISD Associazione Italiana per lo Studio del Dolore

**34**<sup>o</sup>  
CONGRESSO  
NAZIONALE

**LE NUOVE FRONTIERE DELLA  
MEDICINA DEL DOLORE**  
RICCIONE, 29-31 MAGGIO 2011

*Concorso giovani*



### SINERGISMO TRA PREGABALIN E PALMITOILETANOLAMIDE (PEA) NEL TRATTAMENTO DELLA NEUROPATIA DIABETICA

ADILETTA S., CANDIELLO A., ARMINIO D., PORCARO S.  
in collaborazione con SAPORITO G., PALOMBA R.

Dipartimento Universitario di Scienze Anestesiologiche-  
Rianimatorie e dell'Emergenza "Federico II" di Napoli. Area  
funzionale di Anestesia Generale e Speciale, di Terapia  
Antalgica e Cure Palliative

#### ABSTRACT

**Introduzione.** Il trattamento del dolore neuropatico richiede un approccio multimodale data la complessità dei meccanismi fisiopatologici che lo sottendono (1). Il coinvolgimento, insieme ai neuroni, di cellule immunocompetenti periferiche (mastociti) e centrali (glia, microglia) nel mantenimento e nella cronicizzazione del dolore neuropatico apre la strada a nuove strategie terapeutiche (2). Pertanto l'uso di farmaci attivi sulle cellule neuronali può essere affiancato dall'impiego di molecole attive sul sistema immunitario come la Palmitoiletanolamide (PEA) (3).

**Scopo.** Scopo del nostro studio è stato quello di valutare l'efficacia dell'associazione Pregabalin-PEA nel trattamento della neuropatia diabetica.

**Materiali e Metodi.** Sono stati arruolati 74 pazienti (38M 36F) di età compresa tra i 55 e i 72 anni affetti da neuropatia diabetica (stadio 2 classificazione di Dyck 1988).

I pazienti sono stati randomizzati in due gruppi, al gruppo A è stato somministrato solo il Pregabalin, al gruppo B è stata somministrata l'associazione Pregabalin-PEA. I farmaci sono stati somministrati secondo tale schema posologico: Pregabalin 75 mg/die per i primi 5 giorni; 150 mg/die dal 6° al 15° giorno; 300 mg/die dal 16° al 45° giorno; 600 mg/die dal 46° al 60° giorno ai pazienti che non avevano un buon controllo della sintomatologia; PEA 1200 mg/die in due somministrazioni per i primi 10 giorni; 600 mg/die dal 11° al 30° giorno; 300 mg/die dal 31° al 60° giorno. Al tempo 0 sono state valutate l'intensità del dolore e l'impatto del dolore sulla qualità di vita mediante Brief Pain Inventory (BPI): tale valutazione è stata ripetuta dopo 20, 45 e 60 giorni. Avendo come target la riduzione del 60% dei parametri BPI riguardanti l'intensità della sintomatologia e il miglioramento del 50% dei parametri del BPI riguardanti la qualità di vita, al 45° giorno di terapia veniva deciso se aumentare il dosaggio del Pregabalin. L'analisi dei dati è stata effettuata con il test statistico del Chi-quadrato.

**Risultati.** I risultati mostrano il raggiungimento del nostro target nel 73% (27/37) dei pazienti del gruppo B rispetto al 40% (15/37) del gruppo A al 45° giorno, la differenza è statisticamente significativa tra i 2 gruppi con  $p < 0,01$ . Pertanto solo in 10 pazienti del gruppo B è stato necessario somministrare il dosaggio di 600 mg/die di Pregabalin. Al T 60 l'89% (33/37) dei pazienti del gruppo B e l'86% (32/37) dei pazienti del gruppo A hanno mostrato riduzione della sintomatologia dolorosa e miglioramento delle attività quotidiane secondo il nostro target.

**Conclusione.** L'aggiunta di PEA alla terapia con Pregabalin nel trattamento della neuropatia diabetica affianca all'efficacia del Pregabalin la possibilità di ridurre il dosaggio di quest'ultimo e quindi i suoi effetti collaterali.

\*\*\*

#### INTRODUZIONE

La neuropatia diabetica, una complicanza del diabete che si manifesta dopo un periodo prolungato di malattia diabetica e/o di controllo sub-ottimale della glicemia, colpisce dal 10% al 20% dei pazienti diabetici ed è caratterizzata da una sintomatologia dolorosa caratteristica, che rientra nella definizione di dolore neuropati-

co diabetico periferico. Nella neuropatia diabetica spesso il dolore si presenta durante il sonno con aspetto bruciante o pungente. Si distinguono forme diffuse, più frequenti, con un esordio insidioso e forme focali più rare. I sintomi sensitivi sono più evidenti dell'interessamento motorio, compaiono a livello delle porzioni più distali degli arti e progrediscono prossimalmente secondo una distribuzione "a guanto" o "a calza". Il dolore da neuropatia diabetica rientra nella definizione di dolore neuropatico. Il trattamento del dolore neuropatico richiede un approccio multimodale data la complessità dei meccanismi fisiopatologici che lo sottendono (1). Il coinvolgimento, insieme ai neuroni, di cellule immunocompetenti periferiche (mastociti) e centrali (glia, microglia) nel mantenimento e nella cronicizzazione del dolore neuropatico apre la strada a nuove strategie terapeutiche (2). Pertanto l'uso di farmaci attivi sulle cellule neuronali può essere affiancato dall'impiego di molecole attive sul sistema immunitario come la Palmitoiletanolamide (PEA) (3). La PEA, molecola lipidica endogena strutturalmente simile all'endocannabinoide Anandamide ma priva di effetti psicotropi, è una N-Acetililammide che esplica la sua attività analgesica mediante la down-regulation delle cellule mastocitarie e l'inibizione dell'attivazione microgliale.

#### SCOPO

Scopo del nostro studio è stato quello di valutare l'efficacia dell'associazione Pregabalin-PEA nel trattamento della neuropatia diabetica.

#### MATERIALI E METODI

Lo studio è stato condotto da Gennaio 2010 a Novembre 2010 presso l'Ambulatorio di Terapia Antalgica e Cure Palliative del Dipartimento di Anestesia e Terapia Intensiva dell'Università degli Studi di Napoli Federico II. Sono stati arruolati 74 pazienti, 38 maschi e 36 femmine, di età compresa tra i 55 e i 72 anni affetti da neuropatia diabetica (stadio 2 classificazione di Dyck 1988). Al momento dell'arruolamento i pazienti erano in trattamento con differenti terapie (FANS, antidepressivi triciclici, anticonvulsivanti e miorelassanti) con risultati non soddisfacenti. I pazienti sono stati randomizzati in due gruppi, al gruppo A è stato somministrato solo il Pregabalin, al gruppo B è stata somministrata l'associazione Pregabalin-PEA. I farmaci sono stati somministrati secondo tale schema posologico: Pregabalin 75 mg/die per i primi 5 giorni; 150 mg/die dal 6° al 15° giorno; 300 mg/die dal 16° al 45° giorno; 600 mg/die dal 46° al 60° giorno ai pazienti che non avevano un buon controllo della sintomatologia; PEA 1200 mg/die in due somministrazioni per i primi 10 giorni; 600 mg/die dal 11° al 30° giorno; 300 mg/die dal 31° al 60° giorno. Al tempo 0 sono state valutate l'intensità del dolore e l'impatto del dolore sulla qualità di vita mediante Brief Pain Inventory (BPI): tale valutazione è stata ripetuta dopo 20, 45 e 60 giorni. Il BPI è uno strumento di valutazione del dolore di facile utilizzo in grado di quantificare sia l'intensità del dolore sia la disabilità che esso provoca al paziente; esso consiste in una serie di domande che indagano gli aspetti delle precedenti 24 ore (ubicazione, intensità, impatto del dolore sulla vita del paziente, tipo ed efficacia di alcuni trattamenti). Avendo come target la riduzione del 60% dei parametri BPI riguardanti l'intensità della sintomatologia e il miglioramento del 50% dei parametri del BPI riguardanti la qualità di vita, al 45° giorno di terapia veniva deciso se aumentare il dosaggio del Pregabalin. L'analisi dei dati è stata effettuata con il test di significatività statistico del Chi-quadrato.

#### RISULTATI

I due gruppi sono risultati omogenei per età, sesso e per tipologia degli episodi dolorosi. Tutti i pazienti arruolati hanno terminato lo studio. I risultati mostrano il raggiungimento del nostro target nel 73% (27/37) dei pazienti del gruppo B rispetto al 40% (15/37) del



gruppo A al 45° giorno, la differenza è risultata essere statisticamente significativa tra i 2 gruppi con  $p < 0,01$ . Pertanto solo in 10 pazienti del gruppo B è stato necessario somministrare il dosaggio di 600 mg/die di Pregabalin. Al termine dello studio (T 60) l'89% (33/37) dei pazienti del gruppo B e l'86% (32/37) dei pazienti del gruppo A ha mostrato riduzione della sintomatologia dolorosa e miglioramento delle attività quotidiane secondo il nostro target.

### CONCLUSIONE

L'utilizzo di un approccio multimodale è uno dei suggerimenti che emerge dalle linee guida europee per il trattamento del dolore associato a neuropatia diabetica al fine di ottenere un rapporto ottimale tra gli effetti terapeutici e gli effetti indesiderati (4). L'evidenza della inscindibilità tra le attività dei neuroni somatosensoriali e le cellule immunitarie nella genesi e nel mantenimento del dolore neuropatico incoraggia lo sviluppo di approcci terapeutici che abbiano come target anche cellule immunitarie. In accordo a tale approccio nella nostra esperienza abbiamo aggiunto la PEA alla terapia con pregabalin, farmaco anticonvulsivante notoriamente efficace nella terapia del dolore da neuropatia diabetica (5). La PEA esplica, infatti, la sua attività analgesica mediante al down regulation delle cellule mastocitarie e l'inibizione dell'azione microgliale. L'utilizzo dell'associazione da noi utilizzata ha permesso, inoltre, non solo di confermare l'efficacia del Pregabalin ma anche di utilizzarlo a dosaggi sub terapeutici in modo da ridurre gli effetti avversi. Trattandosi di una sostanza endogena, la PEA è una molecola ben tollerata, priva di significativi effetti collaterali e quindi tale da poter essere utilizzata in sicurezza in patologie che richiedono trattamenti a lungo termine.

### Bibliografia

1. Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain* 2010; 150 (3): 573-581.
2. Vallejo R, TilleY DM, Vogel L, Benyamin R. The role of glia and the immune system in the development and maintenance of neuropathic pain. *Pain Pract* 2010; 10 (3): 167-184.
3. Biasiotta A, Di Stefano G, Leone C, La Cesa S, Truini A, Cruccu G. Efficacy of palmitoylethanolamide in patients with painful neuropathy. A clinical and neurophysiological open study, preliminary results. *Eur J Pain Suppl* 2010; 4 (1): 77.
4. Cruccu G, Sommer C, Anand P, Attal N, Baron R, Garcia-Larrea L, Haanpaa M, Jensen TS, Serra J, Treede RD. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. *Eur J Neurol* 2010; 17 (8): 1010-1018.
5. Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2004; 110 (3): 628-638.

### TRATTAMENTO PRECOCE DEL DOLORE ACUTO DA HERPES ZOOSTER CON OPIACEO FORTE. STUDIO OSSERVAZIONALE

ALFONSI B.

*Dipartimento di Anestesia e Terapia del Dolore, Università dell'Aquila  
V.A.DO., Volontariato per l'Assistenza Domiciliare, L'Aquila  
Si ringrazia per la collaborazione Chiara Angeletti, Cristiana Guetti, Franco Marinangeli*

### ABSTRACT

La nevralgia post-herpetica (NPH) rappresenta una temibile complicanza dell'infezione da Herpes Zoster che può residuare per mesi o, talvolta per anni, dopo la risoluzione delle manifestazioni cutanee. Anche se il dolore persistente grave si verifica in una pic-

cola percentuale di pazienti, nelle persone colpite ne compromette in gran parte la qualità di vita. L'obiettivo del presente studio, condotto presso il centro di Terapia del Dolore dell'Ospedale Civile S. Salvatore di L'Aquila, è stato quello di valutare se la messa in atto di misure terapeutiche per contrastare il dolore ed i sintomi neuropatici associati nella fase acuta, sia in grado di influenzare l'instaurarsi della nevralgia post-herpetica.

\* \* \*

### INTRODUZIONE

La diagnosi di infezione acuta da herpes zoster si effettua mediante valutazione dei segni clinici di cui il più significativo è la comparsa dell'esanterma cutaneo.

Il decorso naturale della malattia è nella maggior parte dei casi auto-risolventesi, infatti i sintomi scompaiono spontaneamente entro poche settimane. Alcuni pazienti, tuttavia, presentano una sintomatologia dolorosa persistente: la nevralgia post-herpetica (NPH). La nevralgia post-herpetica è solitamente descritta come un dolore acuto, urente, continuo, presente nel dermatomero corrispondente alla precedente eruzione cutanea. Non c'è consenso unanime sulla definizione di nevralgia post-herpetica. Si identifica con un dolore zoster-collegato che è ancora presente un mese dopo la comparsa delle vescicole. A volte, però, l'algia persiste per un periodo da tre a sei mesi. Anche se il dolore, persistente e severo, si verifica limitatamente ad una piccola percentuale di pazienti, in questi ultimi può avere grandi conseguenze.

Gli obiettivi del trattamento dell'infezione da herpes zoster, in fase acuta, sono rappresentati dalla: (1) riduzione del dolore acuto; (2) promozione della risoluzione dell'infezione a livello cutaneo prevenendo eventuali infezioni sovrapposte, infine, (3) riduzione e/o prevenzione della nevralgia post-herpetica.

La terapia della nevralgia post-herpetica mira, invece, principalmente, a controllare il dolore e il miglioramento della qualità della vita dei pazienti colpiti. La qualità di vita risulta infatti in gran parte compromessa, non solo direttamente dal dolore, ma anche indirettamente dalla facile faticabilità, dalla diminuita mobilità e dalla riduzione dei contatti sociali.

### OBIETTIVO

L'obiettivo del presente studio, retrospettivo, è stato quello di valutare se l'impiego precoce di misure mediche, di tipo farmacologico conservativo, per contrastare il dolore nella fase acuta dell'infezione da herpes zoster, sia in grado di limitare l'instaurarsi della nevralgia post-herpetica. Il piano terapeutico instaurato per il controllo del dolore in fase acuta dell'infezione herpetica prevedeva l'utilizzo di un'associazione tra oppiaceo debole (tramadolo oppure codeina+paracetamolo) e antiepilettico di ultima generazione pregabalin (fino a dosaggio max 300 mg/die). Se il VAS score si fosse persistentemente mantenuto a livello  $\geq 4$ , anche dopo incremento dell'oppiaceo debole, poteva essere somministrato un oppiaceo forte quale la buprenorfina transdermica.

### METODI

Sono state selezionate le schede cliniche, presenti nel database del Centro di Terapia del Dolore dell'Ospedale Civile S. Salvatore dell'Aquila, di pazienti affetti da herpes zoster in fase acuta e trattati per il dolore fin dai primissimi giorni dalla manifestazione cutanea. Sono stati raccolti i dati anagrafici, antropometrici, la sede del dolore, la sua eventuale irradiazione, l'intensità valutata tramite scala analogica visiva, VAS (Visual Analogical Scale) da 0 a 10 (0=nessun dolore; 10=dolore insopportabile), sia per le componenti superficiali che profonde del dolore e gli eventuali episodi di dolore parossistico severo. Sono state inoltre valutate le componenti qualitative del dolore neuropatico quali allodinia, iperalgesia, presenza di parestesie, sensibilità al caldo e/o al freddo. Sono sta-



ti registrati, parametri sulla qualità e quantità del sonno, sull'interferenza del dolore rispetto alle normali attività quotidiane e alla vita relazionale, nonché, efficacia e aderenza nei confronti della terapia, prevalenza e gravità di eventuali effetti collaterali collegati alla terapia analgesica. Si è effettuata una stima della dose-escalation degli analgesici e degli adiuvanti impiegati. Inoltre, è stata valutata la durata media (in giorni) del pain relief. I pazienti selezionati, secondo i criteri sopra riportati, sono stati ricontattati telefonicamente ed è stato loro somministrato un brevissimo questionario, riguardante la modalità e il timing di insorgenza del dolore neuropatico, da PHN, trattato presso il nostro Centro di terapia analgetica.

### RISULTATI

Sono stati individuati 19 pazienti, di età media  $64,6 \pm 7,2$  di cui 8 donne e 11 uomini. La sede del dolore è stata più frequentemente identificata a livello dei dermatomeri toracici (53%) con leggera prevalenza del lato sinistro (12/7), seguita dai dermatomeri cervicali (26%), lombari (16%) e una manifestazione sul volto con compromissione trigeminale. La valutazione quantitativa iniziale del dolore, nelle sue componenti superficiale e profonda è stata  $VAS-S=8.5 \pm 1$  e  $VAS-P=8.1 \pm 0.9$  (presente in 5 pazienti). La valutazione qualitativa con il rivelamento della presenza di caratteristiche neuropatiche ha mostrato alta incidenza di allodinia (96%), parestesie (90%), iperalgesia (87%), ipersensibilità al caldo e freddo (66%). Il dolore nel 78% dei pazienti è stato accompagnato da numerosi episodi di dolore parossistico di elevata entità con caratteri lancinante, urente e molto spesso descritto come "forte scossa elettrica" di brevissima durata. Caratteristicamente il dolore si è rivelato particolarmente penoso nel corso delle ore notturne, compromettendo il riposo, in maniera significativa. Il dosaggio medio dell'oppiaceo debole, prima dello switch all'oppiaceo maggiore, è stato  $75 \pm 34.9$  mg/die (30-150) per il tramadolo e per l'associazione codeina  $82 \pm 31.3$  mg/die (30-120) e paracetamolo  $1289.8 \pm 450.7$  mg/die (500-2500). La dose media del pregabalin è stata  $153.9 \pm 76.9$  mg/die (75-300). La dose iniziale della buprenorfina transdermica è stata 8,75 microgrammi/h, la dose media è stata  $22.5 \pm 12.7$  microgrammi/h (8.75-52). Il completo pain relief, valutato tramite  $VAS < 3$  è stato raggiunto in media in  $17.2 \pm 3.5$  giorni (12-23). Effetti collaterali sono stati registrati, per lo più nelle prime due settimane di trattamento, con stipsi 30%, nausea 20%, sonnolenza 8%. Nessun paziente ha rifiutato la terapia a causa degli effetti collaterali. Il trattamento complessivo è stato in media di  $64.7 \pm 8.7$  giorni (48-80). La fase di decremento dei farmaci e la progressiva sospensione della terapia ha avuto una durata media di  $16 \pm 4.9$  giorni. Ai pazienti ricontattati telefonicamente è stato chiesto se avessero avvertito la sintomatologia dolorosa nella sede dell'eruzione cutanea, quali fossero state le caratteristiche del dolore, l'intensità del loro dolore e le strategie messe in atto per il sollievo dallo stesso. In 1 paziente (15%) si è evidenziata l'insorgenza di dolore di probabile natura post-herpetica, di lieve entità ( $VAS \leq 3$ ), l'insorgenza della PHN è avvenuta a circa 130 giorni dal follow up. Il paziente ha dichiarato di trattare il dolore con tramadolo con analgesia soddisfacente. Il dolore non ha influito negativamente sulla vita di relazione. I 18 pazienti che non hanno riferito nuovi episodi dolorosi a carico della localizzazione dermatomeric colpita dall'HZ, hanno presentato una media di giorni di completa analgesia, pari a  $522 \pm 176$  (254-680).

### CONCLUSIONI

La PHN è la principale complicanza conseguente a infezione da herpes zoster che colpisce dal 10% al 20% di tutti i pazienti, con crescente incremento della problematica, all'aumentare dell'età. Generalmente si definisce classicamente la PHN sulla base di un'estensione del dolore oltre i 3 mesi dalla risoluzione del rash

cutaneo vescicolare anche se in molti studi sono presenti altre definizioni e il tasso di prevalenza varia considerevolmente anche in base alla tassonomia classificativa. Ad esempio ove la PHN possa essere identificata con un dolore persistente nelle 3-4 settimane dopo la guarigione dell'esantema erpetico, la prevalenza è dell'8%; tuttavia, se il dolore persiste nei 2 mesi successivi l'eruzione cutanea, il tasso è pari al 4.5%. Inoltre, fino al 15% dei pazienti non-trattati avranno un dolore persistente oltre un mese dopo la risoluzione del rash, approssimativamente un quarto di essi (il 4% del totale) riferiscono dolore fino a 1 anno dall'HZ. I fattori di rischio per l'insorgenza della PHN comprendono l'età, la presenza di dolore nei prodromi della sindrome, la severità del rash cutaneo come anche l'intensità della fase acuta dell'algia erpetica, infine, il sesso femminile. Questi fattori sono tra loro strettamente correlati, poichè i pazienti di 50 anni o più, che hanno un dolore severo e invalidante ai quali compare un rash cutaneo considerevole da HZ, sono maggiormente a rischio di sviluppare PHN. L'incidenza complessiva e la severità dei quadri nevralgici, infatti, si incrementa con l'avanzare dell'età, tanto che circa il 50% di tutti i pazienti PHN hanno più di 60 anni, mentre circa il 75% di tutte le PHN hanno una età superiore ai 75 anni. Inoltre, in questi pazienti, in età matura, il dolore tende a persistere più a lungo, oltre i sei mesi. Il meccanismo di insorgenza della PHN non è completamente noto, tuttavia, si ritiene che alla base della sindrome ci sia un danno nervoso innescato da una risposta infiammatoria secondaria alla fase acuta dell'infezione da zoster. Questo danno si manifesta infine come dolore neuropatico che viene identificato come un processo patologico doloroso sostenuto da stimoli somatosensoriali aberranti provenienti dal sistema nervoso centrale e periferico. Sono presenti alterazioni sensoriali quali allodinia, disestesia e iperalgesia. Tale sindrome neuropatica inficia profondamente la qualità di vita dei pazienti principalmente anziani. I pazienti con PHN possono riferire facile faticabilità, anoressia, perdita di peso, insonnia. Spesso compaiono ansia e depressione che determinano una diminuzione dell'attività e della relazione sociale. Infatti, la PHN interferisce con tutte le attività quotidiane quali lavarsi, vestirsi, mangiare, in sostanza riduce sensibilmente la qualità della vita. Gli antidepressivi triciclici (TCAs), in particolare modo nortriptilina e amitriptilina, sono tra i più importanti farmaci nel management del dolore della PHN. Mediante il blocco del reuptake della serotonina e della norepinefrina o di entrambe a livello dei neuroni spinali, questi agenti inibiscono la percezione del dolore. La nortriptilina non sembrerebbe, a parità di efficacia con la amitriptilina, produrre effetti colinergici importanti, per tale motivo risulta meglio tollerata dai pazienti con PHN1. I gabapentinoidi (gabapentin e pregabalin) sono nella classe degli anticonvulsivanti i più raccomandati nella PHN. La somministrazione orale già all'insorgenza della PHN riduce la componente lancinante dell'algia neuropatica2. Gabapentin e pregabalin sembrano essere parimenti efficaci nel controllare il dolore neuropatico. Tuttavia una parte dei pazienti potrebbero rispondere poco o per niente a uno o all'altra molecola, ma ciò non inficia la possibilità di impiego degli altri farmaci della stessa classe. Perciò, la selezione dell'anticonvulsivante più appropriato potrebbe prevedere anche tentativi ed errori terapeutici. Gli analgesici oppioidi in particolare l'ossicodone, la morfina e il metadone sono tra quelli più comunemente utilizzati nella PHN. Questi oppioidi riducono il dolore neuropatico sia interrompendo la trasmissione del dolore a livello centrale, con l'antagonismo recettoriale selettivo dei recettori  $\mu$  specifici, sia con il blocco del reuptake di norepinefrina e serotonina dalle terminazioni nervose periferiche3. Un raffronto clinico tra oppioidi e TCAs ha mostrato che entrambi i trattamenti hanno uguale efficacia terapeutica, quindi benefici equivalenti nella PHN. Tuttavia, in generale, si ritiene che gli oppioidi abbiano un ruolo limitato nel controllo delle sindromi da dolore neuropatico. Le strategie di gestione



della PHN mostrano comunque delle limitazioni, alcune delle quali sono direttamente connesse alla possibile insorgenza di effetti indesiderati quali nausea, perdita di appetito, costipazione, e dipendenza. Nella presente osservazione si evidenzia che l'approccio farmacologico precoce, mirato al dolore e al controllo dei sintomi neuropatici associati, nella fase acuta dell'HZ, possa ritardare e in qualche modo diminuire la frequenza e la severità della PHN. L'esiguità del campione, tuttavia, non permette una lettura univoca dei risultati. L'associazione di bassi dosaggi di buprenorfina con pregabalin, entrambi attivi sul dolore neuropatico, ha mostrato un buon profilo di efficacia e tollerabilità, a fronte di scarsi effetti collaterali e buon recupero dei parametri di qualità della vita dei pazienti esaminati. La sinergia espressa dai due farmaci, già a bassi dosaggi, ha, infatti, migliorato la risposta analgesica, riducendo la necessità di rapide e pericolose escalation dose e minimo impiego di agenti rescue. In attesa dei dati definitivi, è auspicabile una maggiore disponibilità culturale alla prescrizione e all'impiego di oppioidi forti, ove necessari, anche nelle sindromi neuropatiche, in particolare nella PHN, in associazione con agenti specifici, quali anticonvulsivanti, anche con dosaggi ridotti e talvolta strettamente individualizzati.

#### Bibliografia

1. Hempenstall K, Nurmikko TJ, Johnson RW, A'Hern RP, Rice AS. Analgesic therapy in postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. *PLoS Med.* 2005;2:e164.
2. Frampton JE, Foster RH. Pregabalin: in the treatment of postherpetic neuralgia. *Drugs.* 2005;65:111-118, discussion 119-120.
3. Watson CP, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology.* 1998;50:1837-1841.

#### THE USE OF ZICONOTIDE FOR REFRACTORY MALIGNANT PAIN: OUR EXPERIENCE

ALICINO I.<sup>1</sup>, GIGLIO M.<sup>1</sup>

in collaborazione con MANCA F.<sup>2</sup>, BRUNO F.<sup>1</sup>, PUNTILLO F.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Anesthesia and Intensive Care Unit, Department of Emergency and Organ Transplantation, University of Bari, Italy

<sup>2</sup> Department of Geographics and Historical Science, Science of Education Faculty, University of Bari, Italy

#### ABSTRACT

**Objectives.** Ziconotide is a non-opioid intrathecal analgesic drug used to manage moderate to severe chronic pain. The aim of this work is to assess the safety and efficacy of intrathecal (IT) combination of Ziconotide and Morphine in malignant pain refractory to high doses of oral opioids.

**Methods.** Patients with malignant pain refractory to high oral opioids doses with a mean Visual Analog Scale of Pain Intensity (VASPI) score of  $\geq 70$  mm were enrolled. An IT combination therapy was performed: Ziconotide was started at a dose of 2,4  $\mu$ g/day followed by increases of 1,2  $\mu$ g/day at intervals of at least 7 days and initial IT daily dose of Morphine was calculated basing on its oral daily dose. Percentage change in VASPI scores from baseline was calculated at 2 days, at 7 days and weekly until the first 28 days. The mean percentage change of VASPI score from baseline was used for efficacy assessment. Safety was monitored by adverse events and routine laboratory values.

**Results.** Twenty patients were enrolled and their mean daily VASPI score at rest was  $90 \pm 7$ . All had a disseminated cancer with bone metastases.

The percentage changes in VASPI mean scores from baseline to 2 days, to 7 days and to 28 days were  $39 \pm 13\%$  (95%CI: 13,61-64,49,  $p < 0,001$ ),  $51 \pm 12\%$  (95%CI: 27,56-74,56,  $p < 0,001$ ), and

$62 \pm 13\%$  (95%CI: 36,03-87,89%,  $p < 0,001$ ), respectively. Only four patients developed a mild adverse events related to the study drugs.

**Conclusion.** IT combination of low doses of Ziconotide and Morphine allows a safe and rapid control of oral opioid- refractory malignant pain.

\* \* \*

#### INTRODUCTION

Ziconotide is a non-opioid Intrathecal (IT) drug that produces potent antinociceptive effects by selectively binding to N-type voltage-sensitive calcium channels on nerve cells, thus blocking neurotransmission from primary nociceptive afferents (1,2,3). It has been approved by the U.S. Food and Drug Administration (Prialt®, Eisai Co., Ltd) for use in managing severe, chronic pain in patients who are intolerant or refractory to other treatments. The safety and efficacy of Ziconotide were evaluated in 3 double-blind, placebo-controlled clinical trial. These studies showed that Ziconotide use was associated with a statistically significant reduction in Visual Analog Scale of Pain Intensity (VASPI) scores from baseline in patients with both malignant and nonmalignant pain. A high incidence of adverse events (AEs), such as dizziness and nystagmus, was observed but a lower starting dose and a slow-titration regimen resulted in a lower incidence of serious AEs. Ziconotide can be also used in combination with other IT drugs and clinical trials suggest that it has an additive or synergistic analgesic effect with opioids with minimal risk for addiction and tolerance development. Disadvantages of the drug include a variable therapeutic window and numerous known adverse events (AEs). Recently two studies demonstrated the efficacy of IT combination of Morphine and Ziconotide in reducing pain that was inadequately controlled by only one of these two drugs in patients with chronic non-malignant pain (4,5). To our knowledge, there are no studies investigating the efficacy of IT combination of Morphine and Ziconotide in oncological patients with severe pain refractory to high doses of systemic opioid therapy.

The aim of this study is to evaluate the safety and efficacy of IT combination of Ziconotide and Morphine in malignant pain refractory to high doses of oral opioids.

#### MATERIALS AND METHODS

##### Population

This prospective observational study was conducted according to the ethical principles of the current amended version of the Helsinki Declaration and IASP's guidelines for pain research in humans. Approval from the local Ethical Committee was obtained, and each patient gave signed informed consent.

Eligible patients were at least 18-yr-of-age with severe chronic pain attributable to cancer in which IT therapy was recommended because of inefficacy or intolerance to strong systemic opioid treatment, defined as a VASPI score (0-100mm, with 0 mm representing no pain and 100 mm representing the worst pain imaginable) at rest  $> 70$  mm or the occurrence of severe AEs. Patients were excluded if they had signs of sepsis or inadequately treated infection, uncontrolled heart failure or second-third-degree heart block, history of dementia, delirium, hysteria, or an untreated affective disorder.

##### Design

At the first visit, medical history and concomitant medications were reviewed for each patient and at rest and incidental VASPI score, as well as the Karnofsky Performance Status Score (KPSS), were recorded. After enrolling, the implant of a temporary IT catheter was planned. The procedure was performed under fluoroscopy and the catheter was connected to an external controlled



**Table 1.**  
Patients Baseline Characteristics

Baseline characteristics	All Patients Population (N=20)
Age (years)	62±10
Sex, N (%)	
Male	7(35)
Female	13 (65)
VASPI score (mm)	90 ±7
Duration of pain (months)	6 ± 2
Pain classification, N (%)	
Prevalently nociceptive	20 (100)
Prevalently neuropathic	0 (0)
Pain related to malignancy, N (%)	
Yes	20 (100)
No	0 (0)
KPSS mean	59 ±10

m, male; f, female; yr, years; VASPI, Visual Analog Scale of Pain Intensity; KPSS, Karnofsky Performance Status Score. Values are expressed as mean ± standard deviation.

infusion system. The tip of the catheter was placed near dermatomal level of worst pain, considering the limited capacity for CSF to distribute drugs away from the catheter tip. The patients were asked to continue oral Morphine until the day of the implant. A slow IT infusion rate was used in order to achieve the IT target dose very slowly, allowing a safe overlap with oral Morphine. After the IT infusion was started, the patients were asked to stop their previous opioid therapy and to assume oral Morphine (10 or 30 mg) at demand, if their pain was poorly controlled. An IT combination therapy with Ziconotide and Morphine was performed: for Ziconotide a standard slow titration schedule was started at a dose of 2,4 µg/day followed by increases of 1,2 µg/day at intervals of 7 days in patients with VASPI score >30mm at rest. The initial IT dose of Morphine was calculated for each patient basing on the equivalent daily dose of Morphine; an oral/IT ratio of 400/1 was used. At each control an increase of daily dose of IT Morphine

was allowed basing on the oral Morphine consumption. No maximum dose limit was defined for Morphine and Ziconotide and the dose was adjusted on the basis of analgesic effect and AEs. Primary outcome was the reduction of VASPI score at 2 days, 7 days and 28 days. Secondary outcome was evaluation of AEs rate.

#### EFFICACY AND SAFETY MEASUREMENTS

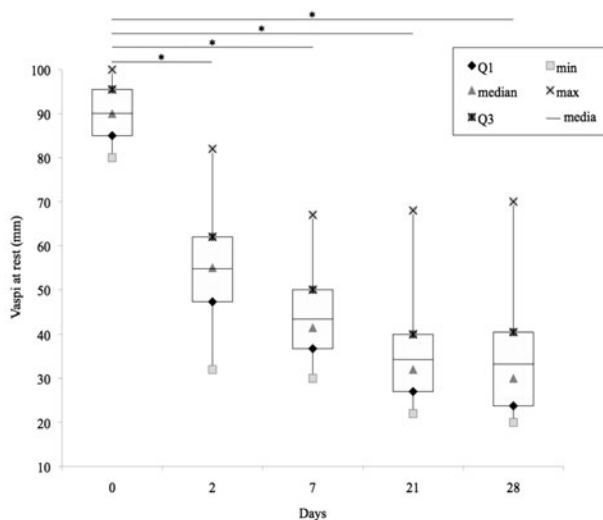
VASPI score, KPSS, vital signs (including systolic and diastolic blood pressure, heart rate, respiratory rate and body temperature), a 12-lead electrocardiogram (ECG) and AEs were evaluated at 2 days, at 7 days and then weekly until 28 days. All AEs were coded with the Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms, Fifth Edition, Dictionary. For each AE, the investigator determined the severity, the relationship to Ziconotide, and if the AE was serious or nonserious. Serious AEs are those that were fatal, immediately life-threatening, or significantly disabling. Clinical laboratory evaluations, including hematology tests and serum creatine kinase (CK) levels, were performed at initial visit and at 28 days.

#### Statistical Analysis

Mean VASPI score, mean change and mean percentage change in VASPI score from baseline to each visit and to the last available observation were calculated. Two-sides 95% confidence intervals were calculated for each mean change and percentage change in VASPI score for 48 hrs, week one, and weekly until week 4 were also calculated; at same times the mean change and percentage change were compared to zero using a non-parametric one-way ANOVA. The null hypothesis, which states that the mean change (or percentage change) is not different from zero, was tested in each case. Changes from baseline for vital signs and ECG readings were analyzed with paired t-test. All tests were two-tailed with a level < 0,05 considered statistically significant. The tests were performed with the program, SPSS, version 12.0 for Windows.

#### RESULTS

The study was conducted in our Pain Unit from June 2008 to December 2009. Twenty patients were enrolled: all of them had a disseminated cancer with bone metastases involving the spine. The mean age was 62±10 years. The pain was prevalently nociceptive in all patients and it had persisted for a mean of 6±2 months. Before the admission in the study, the mean daily dose of systemic opioids, as oral Morphine equivalents, was 320±80 mg/day. The mean VASPI score at rest was 90±7mm, the mean incidental VASPI score was 99±3mm and the mean Karnofsky score was 59±10 (table 1). Four patients had severe opioid related side effects that enabled a further increase of systemic opioids. IT therapy was started with Morphine at a dose of 0,82±0,36 mg/day combined with Ziconotide 2,4 µg/day. At 2 days, the mean VASPI score at rest decreased to 55±12mm but in 5 patients an increase in IT Morphine daily dose was deemed necessary. At 7 days, the mean VASPI score at rest was 44±11 mm but in four patients an increase in Ziconotide daily dose was programmed. Statistical analysis showed significantly VASPI reduction as soon as 2 days (ANOVA p<0,001) (fig. 1). The percentage changes in VASPI mean scores from baseline to 2 days and to 7 days were 39±13% (95%CI: 13,61-64,49, p< 0,001) and 51±12% (95%CI: 27,56-74,56, p<0,001), respectively. This significant statistical reduction persisted over the following 14 days. At 28 days the mean VASPI score was 34±13 and percentage change in VASPI mean scores from baseline was 62 ±13% (95%CI: 36,03-87,89%, p<0.001). At that time, the mean dose of IT Morphine was 1,2 mg/day; the maximum dosage achieved was 3 mg/day of Morphine and 4,8 µg/day of Ziconotide. Only four patients developed a mild transient AE that was related to the study drugs. The mean oral Morphine dose as-



**Figure 2**  
Mean visual analog scale of pain intensity (VASPI) score reduction among patients during 28 days IT treatment. \* p < 0,001.



sumed to control incidental pain was  $30 \pm 15$  mg/day during the first 7 days and decreased to  $13 \pm 10$  mg/day at 28 days. The serum chemistry and hematology values showed no clinically important changes over time. No substantial changes in arterial blood pressure, heart rate or respiratory rate were observed. No serum CK elevations and no infectious episodes correlated with the intrathecal catheter were documented.

## DISCUSSION

The current study showed that an IT therapy with Ziconotide and Morphine is a successful strategy in patients with malignant pain refractory to high doses of systemic opioids. Moreover, this combination allows a rapid control of pain, as demonstrated by the significant reduction of VASPI score as soon as 2 days. The synergistic effects of Morphine and Ziconotide could explain this clear benefit on pain control in this subgroup of patients. The rationale for IT association therapy is to combine drugs with different mechanism of action, thus producing additive or synergistic effect on pain reduction with lower doses of each individual drug and reduced drug-related AEs. In the present study we enrolled only oncological patients with severe pain and serious clinical condition (as demonstrated by the baseline VASPI and KPSS score). In this particularly difficult-to-treat group of patients, a combined IT infusion of Ziconotide and Morphine permits a reduction of the VASPI score to  $39 \pm 13\%$  at 2 days and  $62 \pm 13\%$  at 28 days.

The careful titration and the small doses of Ziconotide used may explain why only few patients developed mild AEs that were related to the study drug, even if other factors should be considered such as the short observational time (28 days) and the serious clinical situation of the patients enrolled (i.e. prolonged bed rest). We noted no elevation in CK levels during the study period, although it is a frequent and well-known dose-related complication. The low maximum dose of Ziconotide and the small sample size can explain this finding. The additional dose of oral Morphine used to control incidental pain during the study was very low, and not all the patients required it.

## CONCLUSION

This study suggests that IT combination of Ziconotide and Morphine, at low doses, allows a safe and rapid control of oral opioids refractory malignant pain: the decrease of VASPI score is significant as soon as 2 days and persists during the 28 days of the study. Mild AEs were observed in few patients.

## References

1. Rauck RL, Wallace MS, Leong MS, Minehart M, Webster LR, Charapata SG, Abraham JE, Buffingond E, Ellis D, Kartzinel R. Ziconotide 301 Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of intrathecal Ziconotide in adults with severe chronic pain. *J Pain Symptom Manage* 2006; 31: 393-406.
2. Staats PS, Yearwood T, Charapata SG, Presley RW, Wallace MS, Byas-Smith M, Fisher R, Bryce DA, Mangieri EA, Luther RR, Mayo M, McGuire D, Ellis D. Intrathecal Ziconotide in the treatment of refractory pain in patients with cancer or AIDS: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 63-70.
3. Wallace MS, Charapata SG, Fisher R, Byas-Smith m, Staatz PS, Mayo M, McGuire D, Ellis D. The Ziconotide Nonmalignant Pain Study 96-002 Group. Intrathecal Ziconotide in the treatment of chronic nonmalignant pain: a randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial. *Neuromodulation* 2006; 9: 75-86.
4. Wallace MS, Kosek PS, Staats P, Fisher R, Schultz DM, Leong M. Phase II, Open-Label, Multicenter Study of Combined Intrathecal Morphine and Ziconotide: Addition of Ziconotide in Patients Receiving intrathecal Morphine for Severe Chronic Pain. *Pain Medicine* 2008; 9(3): 271-281.

5. Webster LR, Keri LF, Charapata S, Fisher R, Minehart M. Open-Label, Multicenter Study of Combined Intrathecal Morphine and Ziconotide: Addition of Morphine in Patients Receiving Ziconotide for Severe Chronic Pain. *Pain Medicine* 2008; 9(3): 282-29.

## VERTEBRAL COMPRESSION FRACTURES: A PERCUTANEOUS ALTERNATIVE TO VERTEBRAL AUGMENTATION PROCEDURES

AMODIO R.

in collaborazione con TIRRI T., MODANO P., ACUNZO F., DE NEGRI P.

*U.O. Terapia del Dolore IRCCS Centro di Riferimento Oncologico della Basilicata, Rionero in Vulture*

To examine the safety and clinical effects of percutaneous pedicle screw fixation to treat multi-level symptomatic vertebral compression fractures not suitable to augmentation procedures and to provide improvement in pain scores and quality of life by Oswestry Disability Index.

## INTRODUCTION

Vertebral augmentation (kyphoplasty /vertebroplasty) (1,2) is a minimally invasive procedure to augment a vertebral compression fracture (VCF), reducing pain, increasing spinal function and restoring normal daily function in selected patients. Whereas cement augmentation is contraindicated as in patients with unstable vertebral fractures or with destruction of the anterior/posterior wall of the vertebral body in order to prevent cement leakage, other approaches have been considered as open surgical treatment or conservative treatment (i.e. analgesics, bed rest, muscle relaxant, physiotherapy, and external bracing). Between minimally invasive procedures, conservative treatment and open surgical fusion, we suggest an alternative percutaneous technique (3,4).

## MATERIALS AND METHODS

From 2009 to 2010, eleven patients with an osteoporotic VCF at different levels ( from L1 to T6 A 2.1 and A 3.1 types) suffering from back pain refractory to conservative treatment for at least three months and not suitable to minimally invasive augmentation procedure due to vertebral body transverse disruption either anteriorly or posteriorly or to open surgical procedure for coexisting diseases, were scheduled to undergo a pedicle screw fixation intended to provide immobilization and stabilization of affected spinal segments through percutaneous posterior approach (SEXTAN™). Patients, after general anesthesia induction, were placed in the prone position. Under fluoroscopic control, needles were advanced through the pedicles of the vertebrae respectively superior and inferior the fractured one; once screws were positioned, the rod inserter was attached to them. After a small skin incision, the rods were advanced through the muscle until they passed the screws saddles. After verifying with AP and lateral views that rods were seated in the heads of both screws, the set screws were tightened. Procedure last no more than 70 min.

Before procedure, 1 month and 1 year after procedure pain at rest and on mobilization was scored according to VAS, while the Oswestry Low Back Pain Questionnaire was used to measure disability.

Differences in mean VAS scores between baseline and postprocedure were assessed with the paired t test. We used analysis of variance for repeated measures to examine quality of life, and physical function over time by Oswestry Questionnaire.

## RESULTS

Postop VAS was reduced and ultimately improved during the first



30 days (< 3) and maintained less than 4 after 1 year; disability according to Oswestry was reduced respectively by 85% and 75% comparing with preop values ( $p > 0.05$ ).

### CONCLUSIONS

Our initial evaluation suggests that in a selected group of patients this minimally invasive pedicle screw fixation and rods insertion system is a simple technique capable of providing dramatic pain relief for patients with VCF, decreasing disability as efficiently as vertebral augmentation procedures, without complications related to open procedure.

### References

1. Radiology 2003; 229:27-36.
2. J Orthopaedics 2007;4(4):e13.
3. Neurosurgery 2007; 60:232-242.
4. Indian Journal of Neurotrauma; 2005;2:143-148.

### TRATTAMENTO DEL BREAKTHROUGH NON ONCOLOGICO CON FENTANYL CITRATO ORALE TRANSMUCOSO IN "OFF LABEL"

ARMINIO D., PORCARO S., CANDIELLO A., ADILETTA S.  
in collaborazione con SAPORITO G., ZAMPI M.

### ABSTRACT

**Introduzione.** Il Fentanyl citrato orale trans mucoso (OTFC) è una formulazione lipofila dell'oppioido fenilpiperidinico a rapido onset e breve emivita; è considerato uno dei trattamenti più efficaci e specifici nel Breakthrough Cancer Pain (BTcP), comportando rapida analgesia, meno effetti collaterali e una migliore qualità di vita del paziente oncologico.

In letteratura tali caratteristiche così vantaggiose hanno destato l'attenzione sulla possibilità di utilizzare OTFC anche nel Breakthrough Pain (BTP) non oncologico.

È opinione di alcuni autori che nel paziente tollerante agli oppioidi ciò non dovrebbe porre problemi di sicurezza, come dimostrato in alcuni reports sull'uso dell'OTFC nella cefalea refrattaria.

**Obiettivi.** Dimostrare l'efficacia e la tollerabilità dell'OTFC nel trattamento del BTP non oncologico nei pazienti con lesioni ulcerative arteriose.

**Materiali e metodi.** Nello scorso anno, giungevano al nostro ambulatorio di terapia antalgica venti pazienti (F=16;M=4) di età tra 45 e 70 anni, portatori di lesioni ulcerative arteriose agli arti inferiori stadio II-III della classificazione di Fontaine-Leriche, per dolore di base intenso (VAS=8-9) e notevole compromissione della qualità di vita. Tutti i pazienti erano sottoposti a un'adeguata raccolta anamnestica ed a un accurato esame obiettivo al fine di valutarne lo stato clinico. A tutti era somministrata terapia con Ossicodone a rilascio controllato (20 mg/die) e Pregabalin (300 mg/die) con buona efficacia analgesica e riduzione del dolore di base fino a VAS=2-3. Nonostante il buon controllo del dolore con la terapia di base, i pazienti lamentavano comparsa dai due ai quattro episodi di BTP (VAS=8-9) durante la giornata della durata di 20-25 min che incidavano sulla qualità di vita, pertanto si decideva di somministrare un analgesico rescue. I pazienti erano randomizzati in due gruppi di dieci pazienti. Ai pazienti del gruppo A si somministrava l'OTFC a un dosaggio di 200 mcg alla comparsa del BTP e in quelli del gruppo B l'associazione Ossicodone a rilascio immediato (10 mg) e Paracetamolo (350 mg). L'efficacia di tale terapia è stata valutata in termini di riduzione della VAS durante l'episodio acuto e di durata dell'episodio stesso a inizio terapia (T0), dopo 20 e 60 giorni di trattamento (T20, T60). A tutti i pazienti, a T0 e a T60, è stato somministrato il Questionario di valutazione Stato di Salute (SF-12).

Abbiamo calcolato le medie delle VAS e della durata del BTP e la deviazione standard di entrambi i gruppi per poi confrontarle mediante analisi statistica T-student (livello di significatività  $p=0,01$ ). Infine abbiamo valutato la comparsa degli effetti collaterali.

**Risultati.** I due gruppi sono risultati omogenei. Nel gruppo A, entrambi i parametri da noi valutati hanno subito una riduzione in modo statisticamente significativo, in particolare già a T20 la media della VAS era ridotta del 60% e la durata media degli episodi a T60 risultava inferiore a 15 minuti; inoltre l'efficacia terapeutica era mantenuta nel tempo con notevole miglioramento della qualità di vita.

**Conclusioni.** L'efficacia dell'OTFC nel dolore acuto di pazienti già in terapia con oppioidi indica la possibilità di utilizzare con successo tale farmaco anche nei pazienti non oncologici con notevole miglioramento della qualità di vita e scarsi effetti collaterali.

\* \* \*

### INTRODUZIONE

Il fentanyl è un oppioido forte, appartenente alla famiglia delle fenilpiperidine, che ha una potenza analgesica di cento volte maggiore rispetto alla morfina.

Il fentanyl citrato trans-mucoso (OTFC) è una formulazione altamente lipofila, in grado di superare la BEE in 5 minuti. Viene assorbito molto rapidamente dalla mucosa orale, più lentamente da quella intestinale e agisce da agonista puro. Rientra nella categoria dei ROO (Rapid Onset Opioid), cioè quei farmaci con un rapido onset, di circa 5 minuti e una breve emivita, di circa 2-5 ore. Il 90% viene eliminato per biotrasformazione in metaboliti N-dealchilati e idrossilati. Il farmaco si presenta nella forma farmaceutica di pastiglia per mucosa orale, con applicatore incorporato che va tenuta in bocca e massaggiata attivamente contro la mucosa della guancia; non deve essere masticata e va consumata nell'arco di 15 minuti, dopo aver umettato la bocca se particolarmente secca.

Tale formulazione è stata approvata per l'utilizzo nel Breakthrough Pain (BTP) di natura oncologica.

Il Breakthrough Cancer Pain (BTcP) chiamato anche dolore episodico intenso, rappresenta l'esacerbazione transitoria di un dolore persistente e adeguatamente trattato con antidolorifici assunti a scadenza fissa. Tale dolore insorge rapidamente e inaspettatamente, spesso indipendentemente da cause evidenti. Può presentarsi anche più volte nella stessa giornata (fino a 3 o 4 volte), con un'intensità da moderata a elevata, con una VAS spesso di 9-10 e con una durata mediana di trenta minuti. Tali caratteristiche spiegano il forte impatto che il BTcP ha sulla qualità della vita del malato, contribuendo ad aumentare ansia e depressione e minore soddisfazione per il trattamento di base. È bene sottolineare che il BTcP non è dovuto ad una terapia di base inadeguata, né ad una mancata risposta agli oppioidi, ma al fatto che la dose richiesta per trattare questo picco di dolore, la cui durata è imprevedibile, può determinare tossicità a riposo, quando invece il dolore è controllato. Questo implica che tale dolore non può essere trattato modificando la terapia di base, ma necessita di un trattamento specifico.

Benché il BTP da lesione ulcerosa degli arti inferiori non può essere classificato come BTcP, ne condivide gran parte delle caratteristiche e pertanto, come dimostrato dai dati della letteratura, è possibile l'utilizzo off-label dell'OTFC per il trattamento di tale sintomatologia.

L'ulcera è una soluzione di continuo che può interessare la cute e le sottocute ma anche tendini, fasce muscolari, tessuto osseo e/o cartilagineo, con scarsa tendenza alla guarigione spontanea, secondaria ad una patologia vascolare sottostante.





Da un punto di vista eziopatologico distinguiamo le ulcere degli arti inferiori in: ulcere vascolari venose (post-trombotiche, da insufficienza valvolare profonda, varicose) e arteriose (aterosclerotiche, trombotiche, ipertensive, M. di Buerger), ulcere miste (prevalentemente arteriose e venose), ulcere neuropatiche o diabetiche e forme più rare vasculitiche, angioplastiche, ematologiche. Le più frequenti sono le ulcere vascolari che colpiscono l'1-2% della popolazione adulta, con rapporto tra i due sessi dopo i 40 anni di età nettamente a favore del sesso femminile (F:M=4:1). Di queste il 75-90% sono dovute a patologia venosa cronica, il 10% ad arteriopatia obliterante periferica mentre il restante 10% riconosce una genesi mista.

Clinicamente le ulcere venose si localizzano a livello del III inferiore della gamba, della regione perimalleolare mediale e a livello dell'avampiede laterale. Hanno una morfologia ovale o rotondeggiante, di dimensioni variabili, con margini irregolari e la cute perilesionale si presenta eritematosa ed ipercheratosica. Si manifestano con prurito, edema e dolore di intensità variabile che migliora con il movimento e la posizione anti declive.

Le ulcere arteriose si localizzano a livello delle dita dei piedi, avampiede, calcagno, malleoli, parte anteriore della gamba. Si caratterizzano per l'assenza dei polsi periferici e per il dolore intenso non associato a prurito, che migliora ponendo l'arto in posizione declive. Vengono classificate secondo la stadiazione di Fontaine-Leriche (tab.A).

<b>1° STADIO</b>	spesso asintomatico o parestesie
<b>2° STADIO</b>	claudicatio intermittens: - A > 250 m - B < 250 m - C < 50 m
<b>3° STADIO</b>	Dolore a riposo - PA alla caviglia > 50 mmHg - PA alla caviglia < 50 mmHg
<b>4° STADIO</b>	Lesioni trofiche, gangrena

Tab.A Classificazione Fontaine-Leriche

Il dolore che accompagna questo tipo di lesione è legato sia ad una componente nocicettiva che neuropatica.

Lo scopo della terapia antalgica è quello di migliorare la qualità di vita del paziente, diminuire lo stato depressivo che spesso accompagna tale condizione patologica e aumentare la collaborazione dei pazienti nella cura dell'ulcera. La valutazione del dolore deve tener conto dell'eziologia dell'ulcera e della presenza di eventuali complicanze, dei meccanismi patogenetici alla base del dolore (componente nocicettiva, infiammatoria o neuropatica), della presenza di sintomi associati (parestesie, disestesie) e dell'intensità del dolore stesso (VAS, scale numeriche o verbali, Mc Gill PQ). L'approccio terapeutico di tali lesioni deve seguire due direttive principali: la terapia locale e la terapia eziopatogenetica. Per cui oltre ad un approccio sistemico volto a valutare le condizioni generali del paziente e le caratteristiche della malattia di base si deve affiancare la terapia locale che avviene attraverso una serie di tappe sequenziali finalizzate a rimuovere i tessuti devitalizzati e l'eccesso di fibrina presenti sul fondo della lesione, proteggere da una contaminazione esterna, stimolare la granulazione e la riepitelizzazione. Una corretta terapia locale prevede quindi: la detersione, la rimozione dei tessuti necrotici che inibiscono il processo di migrazione cellulare e favoriscono la proliferazione batterica e le medicazioni avanzate volte a favorire e facilitare i proces-

si riparativi. Inoltre, non solo nelle ulcere vascolari, un presidio terapeutico imprescindibile è la terapia elastocompressiva che rappresenta l'unico provvedimento terapeutico che controbilancia ed annulla il momento fisiopatologico principale che è l'ipertensione venosa.

**OBIETTIVI**

Dimostrare l'efficacia e la tollerabilità dell'OTFC nel trattamento del BTP non oncologico nei pazienti con lesioni ulcerative arteriose agli arti inferiori.

**MATERIALI E METODI**

Nel corso dell'anno trascorso, sono giunti presso il nostro ambulatorio di terapia antalgica, venti pazienti (F=16; M=4) di età compresa tra i 45 e 70 anni, portatori di lesioni ulcerative agli arti inferiori stadio II-III della classificazione di Fontaine-Leriche, per dolore di base intenso (VAS=8-9) e notevole compromissione della qualità di vita. Tutti i pazienti erano sottoposti a un'adeguata raccolta anamnestica ed a un accurato esame obiettivo al fine di valutarne lo stato clinico. A tutti era somministrata terapia con Ossicodone a rilascio controllato (20 mg/die) e Pregabalin (300 mg/die) con buona efficacia analgesica e riduzione del dolore di base fino a VAS=2-3. Nonostante il buon controllo del dolore con la terapia di base, i pazienti lamentavano comparsa dai due ai quattro episodi di BTP (VAS=8-9) durante la giornata della durata di 20-25 min che incidevano sulla qualità di vita. Considerato l'uso già protratto ed efficace dell'oppioide per la terapia antalgica di base, si decideva di somministrare un analgesico rescue; a tale scopo i pazienti erano randomizzati in due gruppi di dieci pazienti. Ai pazienti del gruppo A si somministrava l'OTFC a un dosaggio di 200 mcg alla comparsa del dolore acuto mentre ai pazienti del gruppo B si somministrava l'associazione Ossicodone a rilascio immediato (10 mg) e Paracetamol (350 mg).

L'efficacia di tale terapia è stata valutata in termini di riduzione della VAS durante l'episodio acuto e di durata dell'episodio stesso in tre tempi: a inizio terapia (T0), dopo 20 e dopo 60 giorni di trattamento (T20, T60).

Abbiamo calcolato le medie delle VAS (tab.1) e della durata degli episodi dolorosi (tab.2) e la deviazione standard di entrambi i gruppi per poi confrontarle mediante analisi statistica T-student (livello di significatività p= 0.01).

A tutti i pazienti all'inizio e alla fine dello studio è stato somministrato il Questionario di valutazione Stato di Salute (SF-12).

Inoltre in tutti i pazienti è stata valutata l'eventuale comparsa degli effetti collaterali.

Tab. 1 media e DS delle VAS

	VAS GRUPPO A	VAS GRUPPO B
T <sub>0</sub>	8.6 +/- 0.48	8.8 +/- 0.42
T <sub>20</sub>	5.16 +/- 0.29 *	7.3 +/- 0.67
T <sub>60</sub>	2.5 +/- 0.67	5.4 +/- 0.84

\*p=0.01

Tab.2 media e DS della durata episodi dolorosi

	DURATA EPISODIO DOLOROSO GRUPPO A (min.)	DURATA EPISODIO DOLOROSO GRUPPO B (min.)
T <sub>0</sub>	23.3 +/- 1.82	23.7 +/- 1.82
T <sub>20</sub>	21.6 +/- 1.42 *	21.9 +/- 1.85
T <sub>60</sub>	13.8 +/- 3.51	21.5 +/- 1.17



## RISULTATI

I due gruppi sono risultati omogenei per età, sesso e per tipologia degli episodi dolorosi. Come si può notare dalle tabelle 1 e 2 nei pazienti del gruppo trattato con OFTC entrambi i parametri da noi valutati hanno subito una riduzione in modo statisticamente significativo rispetto ai pazienti del gruppo non trattato con OFTC. In particolare già a T20 la media della VAS si era ridotta del 60% e la durata media degli episodi dolorosi, dopo sessanta giorni di terapia è risultata essere inferiore a 15 minuti. L'efficacia terapeutica si è mantenuta nel tempo permettendo ai pazienti di ottenere un notevole miglioramento della qualità di vita, come dimostrato dall'incremento del valore di SF-12, in alcuni casi anche dell'80%, una riduzione dello stato depressivo e una maggiore collaborazione del paziente stesso alla terapia dell'ulcera.

## CONCLUSIONI

Il lavoro condotto ci ha permesso di mettere in evidenza i vantaggi legati all'utilizzo dell'OFTC nel trattamento del BTP di origine non oncologica, sfruttando le caratteristiche proprie dell'OFTC, cioè rapido onset e breve emivita. L'efficacia dell'OFTC nel trattamento del BTcP di pazienti già in terapia con oppioidi ha fornito, quindi, la possibilità di utilizzare con successo tale farmaco nel trattamento del BTP di natura non oncologica come riferito anche in letteratura da Portenoy e al. I risultati ottenuti dal confronto dei due gruppi mettono in evidenza per ciò che riguarda il dolore, valutato con la scala analogica visiva (VAS), una importante riduzione della media della VAS, statisticamente significativa ( $p < 0.01$ ) dopo venti giorni di terapia. Anche per quanto riguarda la durata dei singoli episodi di dolore acuto si è riscontrato una netta riduzione, statisticamente significativa ( $p < 0.01$ ), dopo venti giorni di terapia. Ciò ha permesso di ottenere un miglioramento della qualità di vita dei pazienti, una riduzione dello stato depressivo e ansioso che si accompagna a tale condizione patologica, nonché una maggiore collaborazione dei pazienti nella cura dell'ulcera, il tutto con scarsi e transitori effetti collaterali.

## Bibliografia

1. Taylor DR. Fentanyl buccal tablet: rapid relief from breakthrough pain. *Expert Opin Pharmacother* 2007.
2. Portenoy J. Fentanyl buccal tablet for relief of breakthrough pain in opioid treated patients with chronic low back pain: a randomized, placebo-controlled study. *Med Res Opin* 2007.
3. Landy SH Headache 2004.
4. Serlin RC, Mendoza TR, Nakamura Y, Edwards KR, Cleeland CS. When is cancer pain mild moderate or severe? Grading pain severity by its interference with function. *Pain* 1995.
5. Chaby G. Management of leg ulcers. *Rev. Prat.* 2010 Sep 20;60(7):970-8.
6. Collado F, Torres LM. J. Association of transdermal fentanyl and oral transmucosal fentanyl citrate in the treatment of opioid naïve patient with severe chronic noncancer pain. *Opioid Manag.* 2008 Mar-Apr 4(2):111-5. PMID:18557168.

## TINER (TREATMENT INTEGRATED NEUROMUSCULAR EMOTIONAL RELAXING) IN ADD-ON TO L-ACETILCARNITINA TREATMENT VERSUS ALONE L-ACETILCARNITINA TREATMENT ON CHRONIC PAIN IN FIBROMYALGIC SUBJECTS WITH ASSOCIATED DEPRESSION

\*ASTOLFI S.

In collaborazione con \*\*LERA A.

\*Medical Doctor Dentistry Odontostomatology, Teramo

\*\*Neurologist in U.V.A., Psichiatria's Operative Unity of Giulianova

## INTRODUCTION

We submitted to Tiner, in add on to L-Acetilcarnitina, twenty female subjects, and also to L-Acetilcarnitina treatment other group of twenty female subjects, suffering of fibromyalgia with associated depression, aged between 40 and 60, looking for a possible positive function of the our psychophysical treatment on the reduction (regard to frequency and intensity) of migratory pain (pain that moves around the body) and particularly the diminution of inability caused by pain (on working, social and family levels) and therefore the improvement of life quality.

## MATERIALS AND METHODS

Before the call up to the study, forty female subjects, suffering of fibromyalgia with associated depression were submitted, to a Psychodiagnostic estimate through the HAM-D scale (instrument which measures in an objective way the seriousness of depression) for identifying the appropriate therapy on the basis of the seriousness-level- of each patient). HAM-D showed a point between 10 and 20 and, therefore, our patients weren't submitted to any therapy, which used medicines against fibromyalgia or depression. Twenty subjects were submitted to L-Acetilcarnitina treatment. At the same, another group, instead, containing the same number of people, were submitted to TINER in add-on to L-Acetilcarnitina treatment (through the individual treatment, for every subject in this study group, of trigger points combined with relaxation and emotional training) and This, is happened for all the study (one time for one hour, every week), with a following phase of prolongation: at first, every fifteen days for other two months, then every month for further two months. At the end of six months, both the "L-Acetilcarnitina group" and the "Tiner add on group", were submitted to control estimate.

## SUMMARY OF RESULTS

The points, obtained comparing the first HAM-D with the last one, have shown a decrease of 6 points in 35%, 4 points in 27%, 2 points in 13%, with an immutable condition in 25% of cases for the Tiner add-on group. While, the points, obtained comparing the first HAM-D with the last one, have shown a decrease of 3 points in 20%, 2 points in 25%, 1 point in 15%, with an immutable condition in 40% of cases for the L-Acetilcarnitina group. Therefore the result has more been interesting only for the patients submitted to Tiner in add-on to L-Acetilcarnitina. They should improve life quality, reducing the negative working, social and family effect of the fibromyalgic disorder and of the consequent unpleasant personal experience lived by our tested patients, in both study group, but better in Tiner add-on group.

## CONCLUSION

We can assert that in boths study group, life quality, valued through the HAM-D scale, is improved significantly, but more in Tiner add-on group. This is a noteworthy result. Tiner, in add-on to L-Acetilcarnitina treatment, seems to have a positive function on the reduction of the functional and psychological disorder and on the reduction of the frequency and the alleviation of their seriousness and particularly regard to realize a new approach to fibromyalgia.

## OPPIACEI NEL PAZIENTE GERIATRICO: DOLORE OSTEO-ARTROSIKO VS DOLORE DA CANCRO - DATI PRELIMINARI

BIANCHETTI S., in collaborazione con MARIANI R., DE SANTIS S., GUETTI C., DI CERBO D., MARINANGELI F. Dipartimento di Anestesia e Terapia del Dolore, Università dell'Aquila

V.A.DO. Volontariato per l'Assistenza Domiciliare, L'Aquila



**ABSTRACT**

La problematica del dolore dell'anziano e del grande anziano (età ≥ 75 anni) è un aspetto estremamente comune poiché è ancora troppo spesso inadeguatamente diagnosticato e trattato. Il ridotto utilizzo di oppiacei è tra le cause di scarso controllo del dolore negli anziani, nonostante la loro comprovata efficacia e tollerabilità anche per dolori moderati in pazienti defedati. Obiettivo del presente studio prospettico è stato quello di valutare efficacia, tollerabilità ed accettabilità degli oppiacei negli anziani con dolore cronico, utilizzando i farmaci secondo uno schema posologico che tenga conto delle caratteristiche para-fisiologiche di questa popolazione di pazienti e di verificare le eventuali differenze di outcome tra dolore osteoartrosico e dolore da cancro.

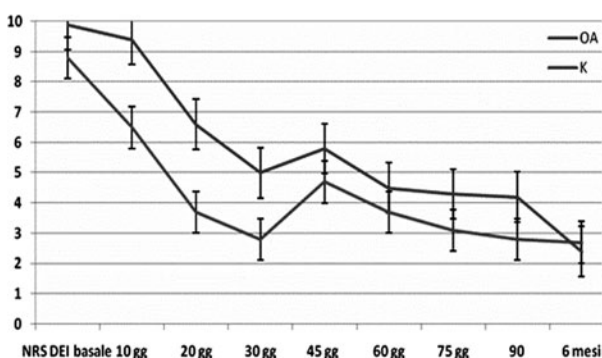
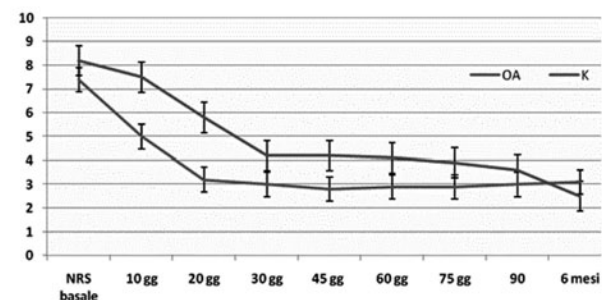
\* \* \*

**INTRODUZIONE**

La problematica del dolore dell'anziano e del grande anziano (età ≥ 75 anni), è un aspetto ancora inadeguatamente diagnosticato e trattato. Ciò è attribuibile a errate credenze, quali che gli anziani abbiano un innalzamento della soglia nocicettiva o che il dolore sia una conseguenza ineludibile dell'età; in molti casi, inoltre, l'anziano non crede che il suo dolore possa essere efficacemente contrastato. Nell'anziano le manifestazioni cliniche del dolore sono spesso atipiche e complesse e le interconnessioni tra fattori fisiologici, psicologici e sociali modulano l'espressività clinica della manifestazione dolorosa. Da questi elementi di difficoltà diagnostica e valutativa deriva un atteggiamento clinico, spesso, inadeguato e superficiale, dei medici e un trattamento meno aggressivo del dolore rispetto al giovane adulto.

Molti studi suggeriscono la presenza di numerose variazioni correlate all'età nella percezione e nella risposta al dolore: se la percezione di un dolore lieve può essere attenuata, in molti pazienti anziani, quella del dolore severo risulta invece incrementata. Con l'avanzare dell'età si realizzano dei cambiamenti strutturali, biochimici e funzionali nel SNC e nel SNP, quali la riduzione di numero delle fibre mielinizzate e non, il deterioramento neuronale, la diminuzione del contenuto in neurotrasmettitori dei terminali sinaptici lungo le vie del dolore, che possono giustificare tali cambiamenti. Tuttavia, mentre la percezione nocicettoriale è complessivamente preservata nell'anziano, la capacità di comunicare il dolore può essere alterata: i disturbi cognitivi, della memoria e la confusione possono generare problemi di compliance alla terapia, ma anche difficoltà nella descrizione del dolore e/o l'insorgenza di eventuali eventi avversi, cui conseguono spesso un sotto- o un sovra-trattamento della sintomatologia algica.

Il ridotto utilizzo di oppiacei è una delle cause di scarso controllo del dolore negli anziani<sup>1</sup>, nonostante la loro comprovata efficacia e tollerabilità anche nel dolore moderato in pazienti compromessi<sup>2</sup>. Soprattutto negli anziani, l'utilizzo di oppiacei forti è condizionato, in senso negativo, dall'idea che loro siano più sensibili a tali farmaci e dal timore di abuso, tossicità e interazione polifarmacologica. È stato dimostrato che i pazienti anziani sono più sensibili agli effetti degli oppiacei, sia in termini di efficacia terapeutica che di effetti indesiderati, in quanto con l'età c'è una riduzione del numero di recettori presenti nel SNC e/o dell'affinità di questi per i neurotrasmettitori. Inoltre, si verifica una riduzione della funzionalità dei meccanismi di metabolismo di primo-passaggio a livello intestinale e/o del parenchima epatico, che porta ad un aumento della biodisponibilità sistemica di farmaci. La riduzione della massa magra corporea e del volume totale di acqua e l'aumento del tessuto adiposo, che si verificano con l'invecchiamento, possono cambiare la distribuzione dei farmaci alterandone i meccanismi di clearance e di eliminazione. A tutto ciò bisogna aggiungere le modificazioni decrementali età-



correlate della gittata cardiaca, del flusso epatico, della clearance renale, che riducono la capacità di eliminazione di farmaci e dei loro metaboliti.

Sebbene più del 50% dei farmaci vengano utilizzati per la popolazione anziana, questa è paradossalmente esclusa dai trials<sup>3</sup>. Lo scopo del presente studio prospettico è stato, quindi, quello di valutare l'efficacia, tollerabilità ed accettabilità degli oppiacei negli anziani con dolore cronico, utilizzando i farmaci secondo uno schema posologico che tenga conto delle loro caratteristiche fisiologiche di questa popolazione e di verificare le eventuali differenze di outcome nel dolore osteoartrosico rispetto al dolore da cancro.

**METODI**

Sono stati esaminati 54 pazienti, 28 con diagnosi di osteoartrosi e 24 con diagnosi di cancro, d'ambo i sessi, di età ≥ 75 anni, con dolore cronico nocicettivo o misto di grado da moderato a severo (NRS - scala di valutazione numerica < 4) nei 7 giorni precedenti la prima visita. Criteri di esclusione: età < 75 anni, pazienti già in trattamento con oppiacei deboli e/o forti, ipersensibilità accertata ad oppiacei o al paracetamolo, IRC moderata-severa, disfunzione epatica severa, patologie cardiorespiratorie, metaboliche e intestinali gravi e/o scompensate, impossibilità alla assunzione orale di farmaci al momento della prima visita, alterazioni cutanee estese, pazienti dipendenti da oppiacei o in trattamento per astinenza da narcotici, anamnesi positiva per alcolismo o abuso di droghe, assunzione di MAO-inibitori nelle ultime 2 settimane, pazienti non collaboranti e/o con alterazioni psichiche.

I pazienti inclusi nello studio sono stati sottoposti ad un percorso terapeutico che prevedeva, in tutti i casi, indipendentemente dall'intensità del dolore, i seguenti trattamenti secondo queste fasi:  
 - Associazione Codeina-Paracetamolo (C-P) - fase di titolazione: C-P 15 mg/250 mg da somministrare solo la sera i primi tre giorni e 3 volte/die i successivi sette. Rescue medication: dosi equivalenti di farmaco al bisogno (un'ulteriore dose/die di C-P



15mg/250mg i primi tre giorni; fino a 3 ulteriori dosi/die i successivi sette giorni);

- Associazione Codeina-Paracetamolo (C-P) - fase di terapia stabile: C-P 30 mg/500 mg 3 volte al giorno. Rescue medication: fino a 3 ulteriori dosi/die di C-P 30 mg/500 mg. Una volta raggiunta la dose massima di C-P (180 mg Codeina, 3 grammi di Paracetamolo), qualora il dolore non sia stato adeguatamente controllato (NRS  $\geq 4$  per 48 ore successive), si è passati allo step successivo;

- Fentanyl Transdermico (TDS) - fase di titolazione: per tre giorni C-P 30mg/500 mg 3 volte/die e Fentanyl transdermico 12 mcg/h. Rescue medication: fino a 3 ulteriori dosi/die di C-P 30 mg/500 mg;

- Fentanyl Transdermico (TDS) - fase di terapia stabile: Fentanyl TDS (12 mcg/h) da sostituire ogni 72 ore. Da questo momento in poi il dosaggio dei farmaci è stato adeguato alle necessità in caso di dolore con intensità  $\geq 4$  per più di 48 ore. Rescue medication: Morfina solfato 4 gocce al bisogno.

Tutti i farmaci sono stati utilizzati alla dose minima efficace. Durante la terapia con i suddetti farmaci analgesici può essere stato necessario prescrivere un trattamento profilattico antiemetico e/o lassativo al bisogno o a orari regolari.

La durata dell'osservazione di ogni singolo paziente è stata di tre mesi, durante i quali sono state effettuate visite settimanali. Nei pazienti che hanno voluto proseguire il trattamento oltre i tre mesi è stata prevista una visita di follow up dopo sei mesi.

End-points e criteri di valutazione

End-point primario di efficacia: numero di pazienti responders alla terapia analgesica. L'intensità del dolore è stata valutata tramite Scala di valutazione numerica (NRS). Responder è il paziente che fa registrare una diminuzione maggiore o uguale al 30% della scala NRS relativa all'intensità del dolore nella fase stabile di trattamento con minimo consumo di rescue medication ( $\leq 3$ ).

End-points secondari: questionario Karnofsky Performance Status Scale (KPS), efficacia analgesica (scala a 4 punti), qualità del sonno (scala a 4 punti), consumo di rescue medication, variazione delle dosi somministrate degli analgesici di base, accettabilità e compliance (scala a 4 punti), end-points qualità di vita (valutata dal paziente tramite Questionario SF-12 e dal familiare leader tramite scala VNR), end-points di tollerabilità (effetti collaterali locali e/o sistemici e giudizio di tollerabilità).

Per tutti gli end-points è stato effettuato un confronto fra pazienti con dolore osteoartrosico e da cancro.

### RISULTATI

Sono stati esaminati 28 pazienti con osteoartrosi ( gruppo OA: 15 uomini - 13 donne età media  $79.6 \pm 4.6$  KPS  $67.8 \pm 10.8$ ) e 24 pazienti con cancro ( gruppo K: 10 uomini - 14 donne età media  $79.4 \pm 4.2$  KPS:  $55.3 \pm 13.5$ ); non si sono riscontrate differenze significative per quanto riguarda i dati demografici. Le frequenze relative alla sede del dolore, alle terapie concomitanti e alla sede di origine neoplastica sono rappresentate nelle tabelle 1-2. Nell'83% dei casi la terapia del dolore pregressa era rappresentata da FANS (ketorolac, nimesulide, diclofenac) e nel 9% da paracetamolo, dati cumulativi di entrambi i gruppi. L'analisi del NRS score tra i gruppi di studio e intra gruppi (ANOVA-RM, post hoc analisi effettuata con test di Bonferroni) mostra una diminuzione significativa del dolore nell'arco di tempo preso in considerazione per lo studio. Il valore di NRS score risulta significativamente più alto nel gruppo K (grafico 1). Tale tendenza si inverte nel follow-up a 6 mesi mostrando un maggior controllo del dolore nel gruppo dai pazienti affetti da cancro. La stessa tendenza viene riscontrata nell'analisi del valore di NRS score per il dolore episodico intenso che mostra valori più elevati per il dolore neoplastico (grafico 2) con un numero statisticamente significativo di episodi giornalieri. Si evidenzia un'e-

scalation dose di oppiacei maggiori sensibilmente più elevata nel gruppo K rispetto al gruppo OA ( $30.4 \pm 10.2$  vs  $14.9 \pm 5.7$ ,  $P = 0,003$ ). Il ricorso all'oppiaceo forte è stato richiesto nel 50% dei casi nel gruppo OA, mentre la totalità dei pazienti del gruppo K ha richiesto l'utilizzo dell'oppiaceo forte già al 30° giorno di osservazione. Gli effetti collaterali più frequentemente riportati dai pazienti sono stati nel complesso: la stipsi (45%), sonnolenza (25%), nausea (13%), allucinazioni (9%), vomito (8%). La terapia è stata considerata efficace nel 90% dei casi in entrambi i gruppi di studio, così come il miglioramento della qualità del sonno è stata segnalata dalla totalità dei pazienti randomizzati. Due pazienti hanno abbandonato lo studio per intolleranza all'oppiaceo maggiore nel gruppo OA e 6 pazienti nel gruppo del K per decesso, quindi non sono stati inclusi nell'analisi finale.

### CONCLUSIONI

L'analisi preliminare dei dati del presente studio sembra indicare, in una popolazione particolarmente sensibile come quella dei "grandi anziani", una buona tollerabilità ed efficacia della terapia analgesica con oppiacei forti (fentanyl e morfina). Tale risultato è stato raggiunto previa titolazione con codeina che ha permesso un buon adattamento dei pazienti al farmaco, modulandone la tolleranza agli effetti collaterali prevedibili (nausea, vomito, stipsi e sonnolenza). L'introduzione dell'oppiaceo forte è stata necessaria nella totalità dei pazienti del gruppo K rispetto al gruppo OA, in cui solo il 50% ha richiesto l'oppiaceo forte. Tale dato risulta fortemente condizionato dalla patologia di base, infatti è stata registrata una significativa "dose escalation" dell'oppiaceo forte correlata con il progredire della patologia neoplastica. Tale schema terapeutico ha permesso un buon controllo della componente continua del dolore sia nel gruppo OA che nel gruppo K, mentre il dolore parossistico da cancro non è sempre stato efficacemente contrastato. Le cause di questo insufficiente livello analgesico vanno ricercate principalmente nelle caratteristiche di un dolore misto spesso con componente neuropatica (infiltrazione neoplastica di nervi, plessi, compressione di strutture nervose) che, è noto dalla letteratura, mostra una risposta non univoca agli oppiacei forti. È stata osservata una modesta incidenza di effetti collaterali quali stipsi, sonnolenza e nausea, tra i più importanti. Tuttavia, la quasi totalità dei pazienti è stata trattata con successo con farmaci sintomatici senza che si sia modificata l'aderenza al trattamento.

Nessuna interazione farmacologica di rilievo è stata osservata, eccezion fatta in 2 casi di intolleranza all'oppiaceo. La mancata interferenza con le terapie concomitanti non analgesiche ha garantito una buon controllo del dolore di base, una buona compliance ed accettabilità da parte del paziente e un soddisfacente impatto sulla qualità di vita. In particolare, nel gruppo OA i pazienti hanno spesso mostrato un buon recupero funzionale (deambulazione, riabilitazione, minor allettamento), un miglioramento nella relazione familiare, un incremento delle ore di sonno quindi, in sostanza, una maggiore autonomia personale e psicosociale. Non è stata rilevante l'incidenza di disfunzione psichica severa a seguito dell'introduzione degli oppiacei tale da determinare una interruzione della terapia.

È dunque necessario che il medico algologo elabori un intervento farmacologico personalizzato, che tenga conto delle caratteristiche del paziente e non solo delle proprietà dei farmaci prescritti. Contestualmente i possibili effetti collaterali devono essere monitorati e, in funzione dei risultati conseguiti, dovrà essere modificato anche l'approccio terapeutico, che deve essere quindi molto attento. L'applicazione di uno schema posologico razionale può perciò permettere l'utilizzo degli oppiacei forti in una popolazione, come quella dei "grandi anziani", troppo spesso trascurata dai target commerciali e sanitari di tali farmaci analgesici.



## Bibliografia

1. Auret K, Schug SA. Underutilisation of opioids in elderly patients with chronic pain: approaches to correcting the problem. *Drugs&Aging* 2005; 22: 64.
2. Marinangeli F, Ciccozzi A, Leonardis M, Aloisio L, Mazzei A, Paladini A, Porzio G, Marchetti P, Varrassi G. Use of strong opioids in advanced cancer pain: a randomized trial. *J Pain Symptom Manage*. 2004 May;27(5):409-16.
3. Eddington ND. Pharmacokinetics. In Roberts Jay, Snyder David L & Friedmen Eitan (eds.). *Handbook of pharmacology of aging*. 2nd ed. Boca Raton: CRC, 1996, pp. 1e22.

## EPIDURALE CONTINUA IN PEDIATRIA: VALUTAZIONE ANALGESIA ED EFFETTI COLLATERALI – NOSTRA ESPERIENZA PRESSO L'OSPEDALE MOTOL DI PRAGA

BONETTI C. in collaborazione con PETRUCCI E., MARINANGELI F., MARZILLI C., DE SANTIS S., CICCOCCHI A., PIROLI A., PALADINI A., MARSILI I., VARRASSI G.

*Cattedra di Anestesia e Rianimazione, Università degli Studi di L'Aquila*

*V.A.DO, Volontariato per l'Assistenza Domiciliare*

## ABSTRACT

Il dolore intra- e post-operatorio in pediatria ha avuto recentemente un proprio riconoscimento in ambito medico. A lungo sottovalutato il sintomo dolore nell'ambito pediatrico, solo nell'ultimo ventennio sta acquisendo una dignità degna della vastità che questo campo sottende, sebbene siano ancora innumerevoli i limiti soggettivi dei medici che si trovano in questo scenario, dovuti soprattutto all'età del paziente e alla reticenza di effettuare su di esso metodiche invasive o utilizzare alti dosaggi di farmaci. Il presente lavoro, effettuato su un campione esiguo di pazienti ma di variabile età e peso corporeo, vuole porsi come una testimonianza della nostra esperienza nell'utilizzo di presidi antalgici invasivi, di semplice gestione nel post-operatorio e di massimo beneficio per il paziente – valutato nel tempo – e per i familiari.

\* \* \*

## INTRODUZIONE

Il dolore intra- e post-operatorio in pediatria ha avuto recentemente un proprio riconoscimento in ambito medico (1). Sebbene la nocicezione sia già formata dal 6° mese di vita intrauterina, nel neonato a termine le vie algogene non sono ancora completamente mielinizzate, causando, così, una maggiore lentezza di trasmissione dell'impulso nocicettivo. La percezione del dolore, però, è accentuata dalla immaturità di due vie di inibizione dell'impulso: gli interneuroni inibitori situati nelle corna dorsali del midollo spinale – gate control – e le vie inibitorie discendenti a partenza dal grigio periacqueduttale fino alle corna dorsali del midollo. Tale situazione si amplifica nel neonato pretermine. Da ciò si evince, non solo, la impellente necessità di trattare il sintomo dolore come evento contingente, ma soprattutto, la impossibilità di predeterminare l'entità con cui esso si manifesterà rispetto all'evento precipuo e come gli stimoli algogeni possano successivamente alterare la sensibilità di quel bambino a stimoli non algogeni. Inoltre, una intensa percezione del dolore inficia nel perioperatorio il ripristino delle normali funzioni vitali, crea uno stato di stress e sofferenza tali da alterare il ripristino delle normali funzioni respiratorie, cardiovascolari, gastrointestinali, muscolari e neuroendocrine, rende disagevoli normali attività quali la tosse, il respiro profondo o la mobilitazione ed aumenta la degenza post-operatoria. Fino agli anni 80 solo il 3% dei bambini riceveva farmaci specifici per il dolore dopo interventi chirurgici (2) rispetto alla popolazione adulta (3). Le principa-

li cause sono rintracciabili nella reticenza di utilizzo di oppiacei nel bambino e nella scarsa conoscenza (4), ed eccessiva allerta degli effetti collaterali di metodiche invasive. Alla luce di ciò, nonostante il crescente interesse del trattamento antalgico pediatrico, ma gli evidenti limiti soggettivi di molti, abbiamo valutato la analgesia, la gestione da parte dell'anestesista e gli effetti collaterali che dalle sue scelte conseguono, in chirurgia pediatrica presso lo University Hospital Motol - 2nd Faculty of Medicine della Charles University – a Praga, mediante l'utilizzo e valutazione del catetere epidurale.

## MATERIALI E METODI

Sono stati arruolati 30 pazienti (pz) sottoposti ad interventi di chirurgia toracica, addominale maggiore, ortopedica, ginecologica e urologica, ASA II-IV. Sono stati registrati: dati demografici, comorbidità, terapia domiciliare farmacologica e nutrizionale, parametri vitali alla visita anestesiológica (SpO<sub>2</sub>, PA, FC, Kg). I criteri di esclusione sono stati: mancato consenso dei genitori al trattamento antalgico invasivo, deformità del rachide, sensibilità accertata verso uno dei farmaci utilizzati, anamnesi positiva per potenziali effetti collaterali dello stesso. La premedicazione per os prevedeva: 0,2-0,3 mg/kg di Diazepam, Antistaminico (0-6aa: 0,5-1 mg; 7-14aa: 1-2mg; >14aa: 4-8mg) e 0,25-0,75mg di Midazolam. Gli interventi venivano condotti in anestesia generale e prevedevano l'induzione con 2-3mg/kg Propofol 1% (fino a 6 aa l'induzione veniva effettuata totalmente con Sevoflurano), 0,1mg/kg Cisatracurim, 0,15-0,3 mcg/kg Sufentanil. Il mantenimento era con Isoflurano e boli di Sufentanil ogni 20-30 min o in base a variazioni dei parametri vitali. Ad inizio intervento si posizionava un catetere epidurale, con tunnelizzazione dermica per evitare dislocazioni o infezioni del presidio, e contestualmente si iniettava un bolo di 2mg/kg di levobupivacaina 0,25% e 0,1-0,3mcg/ml (per ogni ml di levobupivacaina da iniettare nello spazio epidurale) di sufentanil. L'analgesia postoperatoria era garantita dall'infusione di 2 mg/kg di levobupivacaina 0,5%, NaCl 0.9% (1/2 della miscela infusa) e 0,1 mcg/ml di sufentanil (per ogni ml di levobupivacaina 0.5% e NaCl 0.9% da infondere nello spazio epidurale) con una velocità di 0,2-0,4 mg/Kg/h, variabile da 0,4ml/h a 6ml/h per 24-48 ore (in base al tipo di intervento). Al bisogno era previsto un farmaco per l'entità di dolore (5) valutato con scale comportamentali – fisiologiche tra 0-3 aa; autovalutazione (Face pain scale e scale colorimetriche) – comportamento – fisiologica tra 3-6 aa; autovalutazione (scale verbali e NRS) – comportamento – fisiologica per età > 6aa. La valutazione del dolore – registrato su una apposita cartella algologica come parte integrante dei documenti cartacei del paziente – dei parametri vitali e la gestione del catetere (ispezione e disinfezione sito circostante) era effettuata dal personale paramedico e vagliata in reparto da un accesso/die dell'anestesista. Al termine della infusione veniva chiesto ai familiari del paziente una valutazione della gestione del dolore e del dispositivo, quantificandola in termini di risultati in: scadente=0, sufficiente=1, discreto=2, ottimo=3.

## RISULTATI

Sono stati trattati 17M E 13F (età minima 2 settimane – massima 15 anni, dei quali 6 pz < 6 anni, ASA II-IV, range di peso da 900g a 67kg). Nell'intraoperatorio sono stati posizionati: 17 cateteri a livello a L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub>/ L<sub>4</sub>-L<sub>5</sub>, 13 a T<sub>6</sub>-T<sub>7</sub>, senza registrare complicazioni nel posizionamento del presidio antalgico invasivo. La valutazione del dolore intraoperatorio non ha riportato variazioni dei parametri vitali correlabili al sintomo dolore. La valutazione dell'analgesia postoperatoria ha rilevato che i 6 pz di età < 6 anni non hanno riportato variazioni parametri vitali o indicazione nella scala a disegni correlabili con D.E.I e i restanti hanno riferito una NRS media/die di 2(+/-2) senza significative variazioni dei parametri vita-



li. Tutti i pz studenti non hanno presentato depressione respiratoria, deposizionamento del presidio, ipersedazione, cefalea, infezioni, ritenzione urinaria, prurito, nausea e vomito. Nessun pz ha ricevuto oppiacei e.v. o per os per i D.E.I né antinfiammatori per l'analgesia. 8 pz hanno ricevuto paracetamolo e.v. per rialzo febbrile. La valutazione dell'analgesia e del dispositivo da parte dei familiari è stata pari a 3.

## CONCLUSIONI

Nonostante gli innumerevoli lavori in letteratura abbiamo costato come l'analgesia, l'assenza di effetti collaterali, il mancato utilizzo di farmaci oppiacei per via parenterale ha confermato la preminenza dell'utilizzo del catetere epidurale nella gestione del dolore anche nei pazienti più piccoli. La nostra esperienza, condotta su un numero esiguo di campioni, non può avere valore universale ma può porsi come ulteriore supporto per effettuare protocolli di analgesia pediatrica, sensibilizzando quella parte degli anestesisti reticenti all'utilizzo di metodiche invasive in tenera età. Riteniamo infatti che una maggiore conoscenza del problema "dolore" in questi pazienti, una acquisizione di una maggiore sicurezza, che dovrebbe provenire da un sovente utilizzo di tecniche e presidi antalgici invasivi, diminuirebbe i tempi di outcome dei pazienti, spesso inficiata proprio dal dolore, e migliorerebbe la degenza, nonché, l'impatto psicologico dei familiari che spesso rappresenta uno dei grandi ostacoli all'attività medica.

## Bibliografia

1. Anand KJS, Hickey PR. Pain and its effects in the human neonate and fetus. *New Engl J Med* 1987;317(21):1321-1329.
2. Schechter NL, Allen DA, Hanson K. Status of pediatric pain control: a comparison of hospital analgesic usage in children and adults. *Pediatrics*. Vol. 77 No. 1 January 1986, pp. 11-15.
3. Asprey JR. Postoperative analgesic prescription and administration in a pediatric population. *J Pediatr Nurs*. 1994 Jun;9(3):150-7.
4. Ivani G, Mossetti V. Continuous central and perineural infusions for postoperative pain control in children. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010 Oct;23(5):637-42.
5. The assessment and management of acute pain in infants, children and adolescents. *Pediatrics*. 2001 108: 793-797.

## FENTANYL BUCCAL TABLET (FBT) NEL TRATTAMENTO DEL BREAKTHROUGH CANCER PAIN (BTCP): TITOLAZIONE DEL DOSAGGIO

CANDIELLO A., ADILETTA S., PORCARO S., ARMINIO D.  
In collaborazione con SAPORITO G., PALOMBA R.  
*Dipartimento Universitario di Scienze Anestesiologiche-Rianimatorie e dell'Emergenza "Federico II" di Napoli.*  
*Area funzionale di Anestesia Generale e Speciale, di Terapia Antalgica e Cure Palliative*

## ABSTRACT

**Introduzione.** L'efficacia degli oppioidi a rapido onset nel trattamento del breakthrough cancer pain (BTcP) è stata descritta in diversi studi, una questione ancora aperta rimane la titolazione di tali farmaci (2). Negli studi clinici, non è stato possibile prevedere la dose ottimale di FBT per il BTcP in base a quella giornaliera di mantenimento dell'oppioide. Il dosaggio di FBT deve essere aggiustato caso per caso fino ad ottenere una dose ottimale che offra un' adeguata analgesia e al tempo stesso minimizzi gli effetti indesiderati (3). La necessità di titolare il farmaco nasce dal fatto che le caratteristiche individuali del paziente, le comorbidità e la terapia con altri farmaci possono influenzare la farmacocinetica e la farmacodinamica dell'FBT (4). La titolazione della dose di oppioide per il BTcP è comunemente raccomandata in tutti gli studi

controllati ma non è stata mai dimostrata in studi appropriati (5).

**Scopo.** Scopo del nostro studio è stato quello di mettere in luce l'eventuale relazione tra il dosaggio giornaliero di oppioidi e la dose di FBT efficace per il trattamento del BTcP.

**Materiale e Metodi.** Sono stati reclutati 54 pazienti oncologici (30 M; 24 F) di età compresa tra 41-75 anni. Sono stati utilizzati i seguenti criteri di inclusione: terapia con oppioidi da almeno 30 giorni con dosaggi pari o superiori a 60 mg/ die di Morfina, buon controllo della sintomatologia (VAS media 3,2), non più di 4 episodi di BTcP/die. I pazienti sono stati suddivisi in 2 gruppi: gruppo A ( 18 pazienti) dose giornaliera di morfina < 120 mg, gruppo B (36 pazienti) dose giornaliera di morfina ≥ 120 mg. Gli episodi di BTcP sono stati trattati con FBT utilizzando, per la titolazione, lo schema indicato sulla scheda tecnica del farmaco. Successivamente sono stati confrontati i dosaggi titolati di FBT utilizzati nei due gruppi. I dati ottenuti sono stati elaborati con il test di significatività statistico del Chi-quadrato.

**Risultati.** Il 75% dei pazienti del gruppo A ha raggiunto una dose di titolazione di FBT ≤ 200 lg rispetto al 24% dei pazienti del gruppo B. La differenza tra i due gruppi è risultata essere statisticamente significativa con p<0,01.

**Conclusione.** I risultati ottenuti indicano che i pazienti in terapia con dosaggi di morfina pari o superiori a 120 mg richiedono per il trattamento del BTcP dosaggi superiori a 200 microgrammi nel 76% dei casi. Potrebbe esserci una corrispondenza tra il dosaggio giornaliero di morfina e la dose efficace di FBT per il trattamento del BTcP. Non è possibile attualmente stabilire una corrispondenza specifica ma solo evidenziare l'andamento crescente del dosaggio di FBT efficace in pazienti trattati con dosaggi alti di Morfina.

\* \* \*

## INTRODUZIONE

Il BTcP consiste in una transitoria esacerbazione del dolore che si presenta in una percentuale che va dal 51% al 95% dei pazienti con un buon controllo del dolore oncologico di base mediante terapia con farmaci oppioidi. Il BTcP si caratterizza per la rapida insorgenza (alcuni minuti), la durata generalmente molto breve (in media 30 – 60 minuti) e l'intensità del dolore (moderata-elevata). Il controllo di questo particolare tipo di dolore è subordinato alla sincronizzazione del picco di dolore con l'onset del farmaco somministrato. L'attuale approccio alla gestione dei pazienti con dolore cronico oncologico e BTcP consiste nell'aggiunta, alla terapia con oppioidi per il controllo del dolore persistente, di oppioidi a rapido onset per il trattamento del BTcP. Il Fentanyl Buccal Tablet (FBT) è una formulazione di Fentanyl citrato che offre sostanziali vantaggi sia dal punto di vista farmacocinetico (rapido assorbimento, maggiore biodisponibilità ed efficacia) sia della compliance (più facile via di somministrazione) (1).

L'efficacia degli oppioidi a rapido onset nel trattamento del BTcP è stata descritta in diversi studi, una questione ancora aperta rimane la titolazione di tali farmaci (2). Negli studi clinici, non è stato possibile prevedere la dose ottimale di FBT per il BTcP in base a quella giornaliera di mantenimento dell'oppioide. Il dosaggio di FBT deve essere aggiustato caso per caso fino ad ottenere una dose ottimale che offra un' adeguata analgesia e al tempo stesso minimizzi gli effetti indesiderati (3). La dose iniziale di FBT deve essere di 100 microgrammi con ulteriori incrementi secondo necessità. L'esigenza di titolare il farmaco nasce dal fatto che le caratteristiche individuali del paziente, le comorbidità e la terapia con altri farmaci possono influenzare la farmacocinetica e la farmacodinamica dell'FBT (4). La titolazione della dose di oppioide per il BTcP è comunemente raccomandata in tutti gli studi controllati ma non è stata mai dimostrata in studi appropriati (5).



## SCOPO

La titolazione del dosaggio di FBT ha lo scopo di assicurare una maggiore sicurezza ma allo stesso tempo richiede un periodo variabile necessario per identificare il dosaggio appropriato. Scopo del nostro studio è stato quello di mettere in luce l'eventuale relazione tra il dosaggio giornaliero di oppioidi e la dose di FBT efficace per il trattamento del BTcP al fine di migliorare il confort del paziente.

## MATERIALI E METODI

Lo studio è stato condotto da Giugno 2010 a Dicembre 2010 presso l'Ambulatorio di Terapia Antalgica e Cure Palliative del Dipartimento di Anestesia e Terapia Intensiva dell'Università degli Studi di Napoli Federico II. Sono stati reclutati 54 pazienti oncologici, 30 maschi e 24 femmine di età compresa tra 41 e 75 anni; tutti erano affetti da neoplasia in fase metastatica (53% metastasi ossee, 60% metastasi parenchimali). Sono stati utilizzati i seguenti criteri di inclusione: terapia con oppioidi da almeno 30 giorni con dosaggi pari o superiori a 60 mg di morfina al giorno, buon controllo della sintomatologia dolorosa (VAS media 3,2), non più di 4 episodi al giorno di BTcP. I pazienti del nostro studio sono stati classificati in base al dosaggio giornaliero di morfina, la maggior parte di essi (66%) ne assumeva un dosaggio giornaliero pari o superiore a 120 mg. I pazienti sono stati successivamente suddivisi in due gruppi: Gruppo A costituito da 18 pazienti, dose giornaliera di Morfina < 120 mg; Gruppo B, 36 pazienti, dose giornaliera di Morfina ≥ 120 mg. Per il controllo degli episodi di BTcP è stato proposto ai pazienti l'utilizzo di FBT, istruendoli accuratamente sulle modalità di assunzione del farmaco e sulla necessità di titolare il dosaggio appropriato di Fentanyl citrato. Per la titolazione del dosaggio è stato utilizzato il metodo indicato sulla scheda tecnica del farmaco: la dose iniziale di FBT è stata di 100 microgrammi con ulteriori incrementi secondo necessità seguendo lo schema secondo il quale in caso di mancato controllo del BTcP dopo assunzione di una compressa da 100 microgrammi, il paziente avrebbe trattato il successivo episodio con due compresse da 100 microgrammi ciascuna; in caso di inadeguata analgesia dopo assunzione di FBT 200 microgrammi, il paziente avrebbe trattato il successivo episodio con due compresse da 200 microgrammi; per la titolazione delle compresse da 600 e 800 microgrammi sono state utilizzate le compresse da 200 microgrammi. Successivamente sono stati confrontati i dosaggi titolati di FBT utilizzati nei due gruppi. È stato valutato il numero di pazienti per i quali risultava efficace, dopo titolazione, il dosaggio pari o inferiore a 200 microgrammi per il trattamento dell'episodio di BTcP e il numero di pazienti che raggiungevano dosaggi di FBT superiori a 200 microgrammi dopo titolazione. I dati ottenuti sono stati elaborati con il test di significatività statistico del Chi-quadrato.

## RISULTATI

Tutti i pazienti arruolati hanno terminato lo studio. Nessun paziente ha ritenuto la terapia non efficace e tutti hanno mostrato un buon grado di soddisfazione nei confronti del farmaco e della modalità di assunzione. Effetti collaterali (sonnolenza, nausea, vomito, sedazione) si sono manifestati nell'82% dei pazienti ma non sono stati tali da determinare la sospensione del trattamento. Il 75% dei pazienti del Gruppo A (13/18) ha raggiunto una dose di titolazione di FBT ≤ 200 microgrammi rispetto al 24% (8/36) dei pazienti del Gruppo B. La differenza tra i due gruppi è risultata essere statisticamente significativa con  $p < 0,01$ .

## CONCLUSIONE

I risultati ottenuti indicano che i pazienti in terapia con dosaggi di Morfina pari o superiori a 120 mg richiedono per il trattamento del

BTcP dosaggi superiori a 200 microgrammi nel 76% dei casi. Potrebbe esserci una corrispondenza tra il dosaggio giornaliero di Morfina e la dose efficace di FBT per il trattamento del BTcP. La titolazione del dosaggio di FBT è raccomandata in numerosi studi ed è sostenuta dalla necessità di individuare la dose di FBT che consenta di ottenere una adeguata analgesia e al tempo stesso minimizzi gli effetti avversi. Negli studi clinici non è stato possibile prevedere la dose ottimale di FBT per il trattamento del BTcP, pertanto si raccomanda di titolare il farmaco in tutti i pazienti indipendentemente dalla dose di farmaco utilizzata per il controllo del dolore oncologico persistente. Tuttavia, alla luce dei dati ottenuti, potrebbe essere utile, in alcuni casi, partire da dosaggi più alti dei 100 microgrammi di FBT, consigliati per la titolazione, in pazienti trattati con un dosaggio giornaliero di Morfina pari o superiore a 120 mg. La titolazione del dosaggio di FBT ha lo scopo di assicurare una maggiore sicurezza ma allo stesso tempo richiede un periodo variabile necessario per identificare il dosaggio appropriato, ciò potrebbe ritardare il raggiungimento della dose efficace e quindi ridurre la compliance e il confort del paziente. In conclusione, non è possibile attualmente stabilire una corrispondenza specifica ma solo evidenziare l'andamento crescente del dosaggio di FBT efficace per il trattamento degli episodi di BTcP in pazienti trattati con dosaggi alti di Morfina.

## Bibliografia

1. Portenoy RK, Taylor D, Messina J et al. A randomized, placebo-controlled study of fentanyl buccal tablet for breakthrough pain in opioid-treated patients with cancer. *Clin. J Pain* 2006;22 : 805-811.
2. Slatkin NE, Xie F, Messina J, Segal TJ Fentanyl buccal tablet for relief of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with cancer-related chronic pain. *J Support Oncol.* 2007 Jul-Aug;5(7):327-34.
3. Messina J, Darwish M, Fine PG. Fentanyl buccal tablet. *Drugs Today (Barc)*2008 Jan;44(1):41-54.
4. Kleeberg UR, Filbet M, Zeppetella G. Fentanyl Buccal Tablet for Breakthrough Cancer Pain: Why Titrate? *Pain Pract.* 2010 Aug 26.
5. Mercadante S The use of rapid onset opioids for breakthrough cancer pain: The challenge of its dosing *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011 Jan 5.

## INCIDENZA DI BREAKTHROUGH CANCER PAIN (BTCP) IN PAZIENTI ONCOLOGICI IN FASE AVANZATA/TERMINALE DI MALATTIA: ESPERIENZA CLINICA

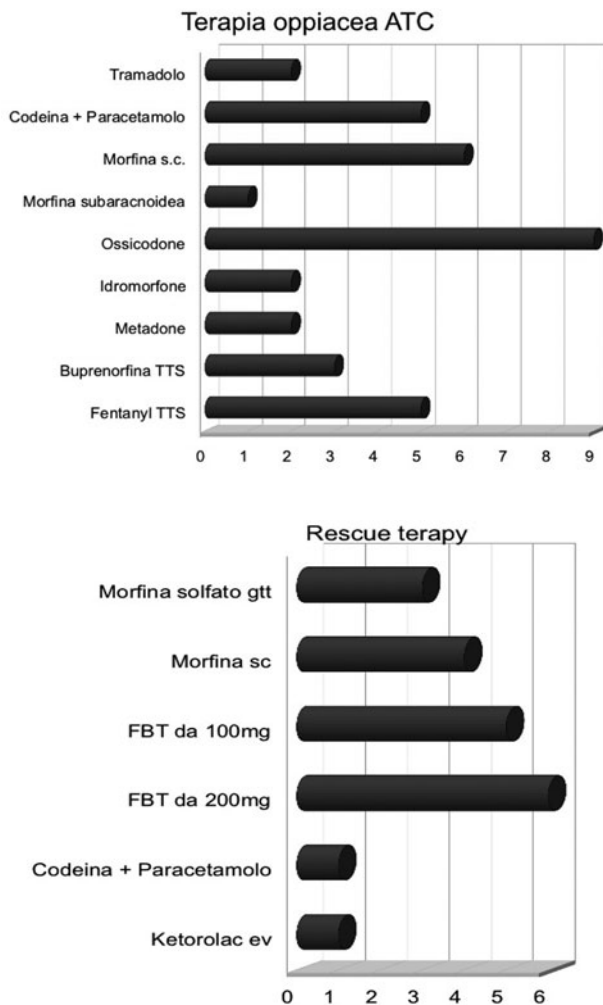
CAPRA S. In collaborazione con SAULLE S., BETTAGLIO R., BOVIO G., MIOTTI D.

*U.O. Terapia del Dolore e Cure Palliative, Fondazione S.Maugeri, Pavia*

## INTRODUZIONE

La prevalenza del dolore nei pazienti oncologici varia dal 50 al 70%; alla diagnosi è intorno al 30-40% e sale al 70-80% nelle fasi avanzate di malattia.

La prevalenza del BTcP negli studi condotti, invece, risulta estremamente variabile, dal 19 al 95% in base alla definizione applicata, al campione analizzato e alla metodica impiegata. Nelle linee guida dell'AIOM nella fase avanzata/terminale risulta pari a 64%. Il BTcP è un'esacerbazione transitoria del dolore avvertita dal paziente oncologico il cui dolore di base è relativamente stabile e adeguatamente controllato. Caratteristiche sono la rapida insorgenza con un'acme che viene raggiunto in pochi minuti, durata limitata (durata mediana di 30 minuti), intensità severa (NRS ? 8 in quasi la metà dei casi), ripetitività (3-4 episodi/die) e impatto sulla qualità di vita.



#### MATERIALI E METODI

Presso l'UO di cure palliative e terapia del dolore della Fondazione Salvatore Maugeri nel periodo di tempo compreso tra Luglio 2010 e Gennaio 2011 è stata condotta un'analisi osservazionale su un campione di 45 pazienti, 22 maschi e 23 femmine, età media di 70 anni (range 43-91), con grado di istruzione basso (75.6% con licenza elementare).

I pazienti presentavano una distribuzione di malattia come di seguito riportato: tumori del polmone e della pleura 31,1%, tumori della mammella 11,1%, tumori tratto gastrointestinale 11,1%, tumori del fegato e delle vie biliari 9%, tumori del pancreas 11,1%, tumori dell'apparato genitourinario 11,1%, tumori della parotide 4,4% e del sistema emopoietico 11,1%.

Il 77,8% presentava localizzazioni secondarie (ossee 30,9% ed epatiche 29,1%, linfonodali 12,7%, cerebrali 7,27%, la restante quota comprendeva localizzazioni polmonari, pleuriche, muscolari, mediastiniche, peritoneali, surrenaliche).

Il 75,6% dei pazienti riferiva dolore: il dolore era severo nel 48% dei casi, moderato nel 20% e lieve nel 32%. NRS medio all'ingresso 3,25 (range da 0 a 10).

#### RISULTATI

Per quanto riguarda la terapia around the clock (ATC) è risultato un impiego preponderante dell'ossicodone rispetto agli altri oppioidi, scelta da correlare all'età avanzata dei pazienti del campione

considerato e alle multiple insufficienze d'organo associate. Esclusa la prima fase di titolazione dei farmaci, a 15 giorni dalla stabilizzazione della terapia analgesica la percentuale dei pazienti che riferiva BTcP era di 44,4% con 0,99 episodi medi/die (0,06 a 2,5) e NRS medio di 7,26 (5,3 a 9,6 in media per paziente) alla prima rilevazione e di 0,87 (0-3,08) a 30' dall'assunzione della terapia al bisogno. Nel 55% il BTcP era spontaneo, nel 45% correlato alla mobilitazione.

#### CONCLUSIONI

La prevalenza del dolore rientra nell'ambito delle percentuali riportate mentre la percentuale riscontrata di BTcP risulta inferiore ai dati riportati dall'AIOM. I dati raccolti coincidono con i risultati dello studio di M.T.Greco che dimostra la presenza di una percentuale di BTcP pari a 40,3%. Tra i farmaci per la dose rescue il più impiegato è risultato essere il TBF. I Rapid Onset Opioid sono i farmaci ideali per il trattamento del BtcP, meglio adattandosi ai profili temporali del dolore, garantendo un buon controllo degli episodi presentatisi. Nella nostra esperienza abbiamo riscontrato che l'impiego nel lungo termine dell'acido pamidronico ha rappresentato un valido aiuto nel controllo del dolore da metastasi ossee.

#### Bibliografia

1. Breakthrough pain in malignant and non-malignant disease: a review of prevalence, characteristics and mechanisms. K.B.Svensden et al. European Journal of pain 9(2005)195-206
2. Epidemiology and pattern of care of breakthrough cancer pain in a longitudinal sample of cancer patients. M.T.Greco et al. Clin. J. Pain volume 27, numero 1, January 2011.
3. Linee guida AIOM, terapia del dolore in oncologia 2009, M.Maltoni.

#### IPERTENSIONE ARTERIOSA E DOLORE: LA SENSIBILITÀ ALGOGENA IN SOGGETTI IPERTESI CON E SENZA DOLORE CRONICO

DI FABIO S. In collaborazione con TAFURI E., FABRIZIO A. Centro per lo Studio delle Cefalee, Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Università "G. D'Annunzio", Chieti

#### ABSTRACT

**Introduzione.** Scopo dello studio è stato valutare l'eventuale azione modulante dell'ipertensione arteriosa essenziale - condizione nota per determinare uno stato di ipoalgesia somatica - sull'ipe-algesia diffusa dei pazienti con dolore cronico (Cefalea ad alta frequenza di crisi). Tale indagine può contribuire a chiarire i meccanismi che sottendono le alterazioni disnocettive tipiche di queste patologie.

**Materiali e metodi.** Sono stati reclutati n.222 soggetti (n.117 pazienti con ipertensione essenziale lieve/moderata di cui n.47 non trattati; n.37 pazienti con emicrania senza ipertensione; n.28 pazienti con emicrania associata ad ipertensione lieve/moderata di cui n.8 non trattati; n.40 soggetti sani). Tutti i soggetti sono stati sottoposti a: valutazione della pressione arteriosa (media tra almeno tre misurazioni effettuate in successione a intervalli di circa un minuto l'una dall'altra) con sfigomanometro a mercurio; valutazione della soglia del dolore alla stimolazione pressoria dei Tender Points (TePs) con algometro di Fischer; valutazione delle soglie del dolore alla stimolazione elettrica dei cute, sottocute e muscolo a livello di trapezio, deltoide e quadricipite monolateralmente.

**Riassunto dei risultati.** Tutti i soggetti non ipertesi ed i pazienti con ipertensione in trattamento presentavano valori di PA nel range di normalità; tutti i soggetti ipertesi non trattati presentavano valori di PA superiori al range di normalità. La valutazione del Tender Point Score ha evidenziato: valori significativamente più alti nei





soggetti ipertesi, sia trattati che non trattati, rispetto ai soggetti normotesi ( $p < 0.0001$ ); valori significativamente più alti nei pazienti non trattati rispetto agli ipertesi in trattamento ( $p < 0.05$ ); valori del TeP Score significativamente più bassi nei soggetti con cefalea, con o senza ipertensione, rispetto ai soggetti normali ( $p < 0.0004$ ); nessuna differenza significativa tra i gruppi con cefalea. La valutazione della soglia del dolore alla stimolazione elettrica ha evidenziato: valori significativamente più elevati nei soggetti ipertesi rispetto ai normotesi ( $p < 0.0001$ ) e negli ipertesi non trattati rispetto ai trattati ( $p < 0.01$ ); valori significativamente più bassi nei soggetti con cefalea, con o senza ipertensione, rispetto ai soggetti normali ( $p < 0.001$ ); nessuna differenza significativa tra i gruppi con cefalea.

**Conclusioni.** I risultati confermano che l'ipertensione si associa ad una condizione di ipoalgesia generalizzata dei tessuti parietali che è solo in parte corretta dal un adeguato trattamento ipertensivo lasciando supporre che l'ipoalgesia in questa condizione sia il corrispettivo di una disregolazione delle strutture del Sistema Nervoso Centrale, coinvolte sia nel controllo del dolore che nella regolazione cardiovascolare. I risultati dimostrano inoltre che la presenza di ipertensione in soggetti con Cefalea non determina una modulazione in positivo della ipersensibilità di questi pazienti, i dati estesiologici nei cefalalgici ipertesi sembrerebbero infatti indicare il forte prevalere, in questi soggetti, dei meccanismi disnocicettivi pro-iperalgesci della patologia dolorosa su quelli disnocicettivi pro-analgesci legati all'ipertensione.

\* \* \*

#### PREMESSA

Studi precedenti effettuati sia dalla nostra Scuola che da altri gruppi di ricerca hanno evidenziato che alcune condizioni di dolore cronico (Sindrome fibromialgica, Cefalea ad alta frequenza di crisi, Artrosi polidistrettuale di lunga durata.) determinano un significativo aumento della sensibilità al dolore a livello dei tessuti parietali, come documentato dall'abbassamento significativo della soglia del dolore a vari tipi di stimolazione applicati a cute, sottocute e muscolo. Altre condizioni cliniche, al contrario, determinano una condizione di ipoalgesia parietale, tra queste quella più frequente è l'ipertensione arteriosa essenziale.

Su questa base, lo scopo dello studio è stato di valutare l'impatto dell'ipertensione arteriosa essenziale in pazienti con dolore cronico, e nello specifico in soggetti con Cefalea ad alta frequenza di crisi. Il razionale per questo tipo di studio risiede nel fatto che alcune patologie dolorose croniche, la cui fisiopatogenesi è ancora attivo oggetto di studio, come la fibromialgia o la cefalea ad alta frequenza di crisi, sono caratterizzate – al contrario di quanto osservato nell'ipertensione – da una ipersensibilità generalizzata nei confronti degli stimoli dolorosi, ovvero da una ridotta soglia del dolore a livello sia cutaneo, che sottocutaneo e muscolare. Per tale quadro di ipersensibilità sono stati ipotizzati meccanismi disnocicettivi centrali, con possibile aumentata eccitabilità del compartimento neuronale sensitivo (sensibilizzazione centrale) e/o probabile difetto dei controlli antinocicettivi discendenti.

Di fronte a tale osservazione è quindi lecito domandarsi se, e in che misura, la condizione ipertensiva, che predispone all'ipoalgesia, attenui la dolorabilità dei soggetti cefalalgici ad alta frequenza di crisi. L'indagine sistematica dei pazienti con ipertensione, ipertensione associata a cefalea versus i soli cefalalgici ed i soggetti normali può inoltre rappresentare un ulteriore gradino per l'approfondimento fisiopatologico dei complessi meccanismi alla base dei processi disnocicettivi di queste condizioni cliniche.

#### MATERIALI E METODI

Sono stati esaminati soggetti di entrambi i sessi divisi in:

- 1) pazienti con ipertensione essenziale di grado I e II (lieve-moderato) sia in efficace trattamento farmacologico che non trattati;
- 2) pazienti con Cefalea ad alta frequenza di crisi;
- 3) pazienti con Cefalea ad alta frequenza di crisi e con ipertensione essenziale di grado I e II (lieve-moderato) sia in efficace trattamento farmacologico che non trattati;
- 4) soggetti sani.

I pazienti esaminati sono stati reclutati dalla popolazione dei pazienti ambulatoriali afferenti al "Centro per la prevenzione dell'aterosclerosi, la diagnosi e la terapia dell'ipertensione arteriosa e delle dislipidemie" ed al "Centro per lo Studio delle Cefalee e del Dolore Cervico-Cranio-Facciale", dell'ospedale Clinicizzato SS. Annunziata, Università G. d'Annunzio di Chieti-Pescara. I soggetti sani sono stati reclutati fra il personale Medico ed Infermieristico del Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento della stessa Università.

Criteri di inclusione per i pazienti con ipertensione essenziale:

- (a) entrambi i sessi;
- (b) età superiore ai 18 anni;
- (c) ipertensione arteriosa di grado lieve-medio sia trattata che non;
- (d) storia clinica negativa per qualsiasi altra patologia dolorosa cronica;
- (e) assenza di altre patologie in grado di influire sulla valutazione estesiologica;
- (f) washout farmacologico di almeno 72 ore per i FANS e di almeno 7 giorni per gli oppioidi;
- (g) consenso informato scritto di adesione allo studio.

Criteri di inclusione per i pazienti con sola cefalea

- (a) entrambi i sessi;
- (b) età superiore ai 18 anni;
- (c) emicrania con e senza aura, con sintomatologia ad estrinsecazione monolaterale senza alternanza di lato, associata o meno a cefalea di tipo tensivo diagnosticata da 1 a 3 anni prima;
- (d) numero di attacchi/mese compreso tra 7 e 10;
- (e) storia clinica negativa per qualsiasi altra patologia dolorosa cronica;
- (f) assenza di altre patologie in grado di influire sulla valutazione estesiologica ad eccezione della cefalea (diabete, ipertensione, fibromialgia, sindrome da fatica cronica);
- (g) washout farmacologico di almeno 72 ore per i FANS, antidepressivi, ansiolitici, analgesici maggiori, cortisonici, miorilassanti, terapie sintomatiche dell'emicrania, e di almeno 7 giorni da oppioidi;
- (h) consenso informato scritto di adesione allo studio.

Criteri di inclusione per i pazienti con cefalea + ipertensione

- (a) entrambi i sessi;
- (b) età superiore ai 18 anni;
- (c) emicrania con e senza aura, con sintomatologia ad estrinsecazione monolaterale senza alternanza di lato, associata o meno a cefalea di tipo tensivo, diagnosticata da 1 a 3 anni prima;
- (d) numero di attacchi/mese compreso tra 7 e 10;
- (e) presenza di ipertensione arteriosa lieve/moderata;
- (f) storia clinica negativa per qualsiasi altra patologia dolorosa cronica;
- (g) assenza di altre patologie in grado di influire sulla valutazione estesiologica ad eccezione dell'ipertensione e della cefalea (diabete, fibromialgia, sindrome da fatica cronica);



- (h) washout farmacologico di almeno 72 ore per i FANS, antidepressivi, ansiolitici, analgesici maggiori, cortisonici, miorilassanti, terapie sintomatiche dell'emicrania, e di almeno 7 giorni da oppioidi;
- (i) consenso informato scritto di adesione allo studio.

Criteria di inclusione per i soggetti sani:

- (a) entrambi i sessi;
- (b) età superiore ai 18 anni;
- (c) assenza di ipertensione arteriosa o di familiarità per ipertensione;
- (d) storia clinica negativa per qualsiasi altra patologia dolorosa cronica;
- (e) assenza di altre patologie in grado di influire sulla valutazione estesiologica;
- (f) washout farmacologico di almeno 72 ore per i FANS e di almeno 7 giorni da oppioidi;
- (g) consenso informato scritto di adesione allo studio.

Criteria di esclusione per i tutti i soggetti:

- (a) patologie concomitanti note per modificare la soglia del dolore (diabete, fibromialgia, sindrome da fatica cronica) eccetto quelle in studio per i pazienti;
- (b) trattamenti farmacologici potenzialmente in grado di interferire con la sensibilità al dolore che non potevano essere sospesi per 48-72 ore prima della valutazione (antidepressivi, ansiolitici, analgesici maggiori, FANS, cortisonici, miorilassanti).

In base ai criteri descritti sono stati selezionati 222 soggetti in totale di cui:

- n° 117 pazienti con ipertensione essenziale di I e II grado (69 uomini e 48 donne, età compresa tra i 31 ed i 66 anni) di cui n. 47 non in trattamento;
- n. 37 pazienti con cefalea senza ipertensione, (7 uomini e 30 donne, età compresa tra i 19 ed i 40 anni);
- n. 28 pazienti con cefalea associata ad ipertensione di I e II grado, (10 uomini e 18 donne, età compresa fra i 37 ed i 59 anni) di cui n 8 non in trattamento;
- n. 40 soggetti sani (20 uomini e 20 donne, di età compresa tra i 34 ed i 60 anni).

#### DISEGNO DELLO STUDIO

Tutti i soggetti sono stati sottoposti a:

1. valutazione della pressione arteriosa (media tra almeno tre misurazioni effettuate in successione a intervalli di circa un minuto l'una dall'altra) con sfigmomanometro a mercurio;
2. valutazione della soglia del dolore mediante stimolazione pressoria a livello dei Tender Points (TePs) con algometro di Fischer;
3. valutazione delle soglie del dolore alla stimolazione elettrica dei cute, sottocute e muscolo a livello di trapezio, deltoide e quadricipite monolateralmente.

Le valutazioni di soglia sono state effettuate in condizioni di riposo, sempre alla stessa ora del giorno e, per le donne fertili, nella fase follicolare del ciclo mestruale.

#### ANALISI STATISTICA

Per ogni paziente sono stati calcolati: il TeP Score (somma dei valori di soglia dei 18 TePs) e la media per ogni tessuto dei valori di soglia alla stimolazione elettrica registrata in tutte le sedi.

Per ogni parametro e per ogni gruppo esaminato sono state calcolate le medie  $\pm$  DS ed ES. Il confronto tra i gruppi è stato effettuato con il test ANOVA ad 1 via, con post test di Bonferroni. Il livello di significatività è stato stabilito a  $p < 0.05$ .

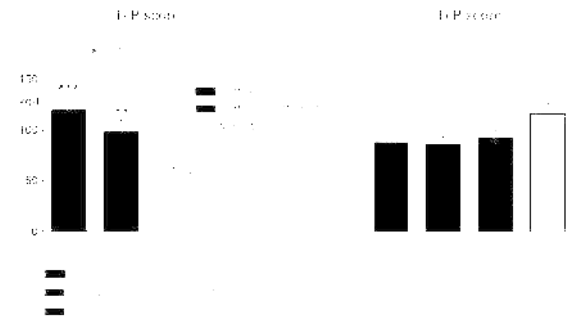


Fig.1 Valutazione del TeP Score (somma delle soglie pressorie nei 18 TePs) nei soggetti con Ipertensione e/o Cefalea, confronto con i soggetti sani di controllo

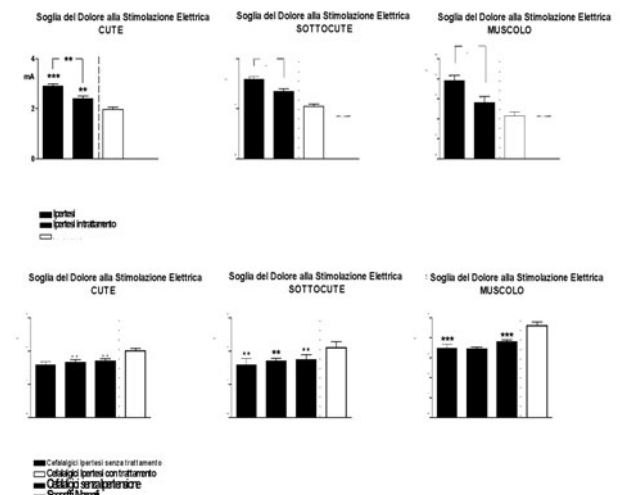


Fig. 2 Valutazione della soglia del dolore alla stimolazione elettrica nei soggetti con Ipertensione e/o Cefalea, confronto con i soggetti sani di controllo

#### RISULTATI

##### Valutazione della pressione arteriosa

Immediatamente prima della valutazione estesiologica, i pazienti non trattati (con e senza cefalea) avevano valori di pressione arteriosa più alti del normale (sistolica compresa tra 140-175, diastolica compresa tra 90 e 99); i pazienti ipertesi in trattamento (con e senza cefalea) e i soggetti sani avevano valori pressori normali.

##### VALUTAZIONE DEI TENDER POINTS

La valutazione del TeP Score (somma dei valori registrati nei 18 TePs) ha evidenziato:

- valori significativamente più alti nei soggetti ipertesi, sia trattati che non trattati, rispetto ai soggetti normotesi (ANOVA  $p < 0.0001$ ). I pazienti non trattati presentavano valori di TeP Score significativamente più elevati rispetto agli ipertesi in trattamento ( $p < 0.05$ );
- valori significativamente più bassi nei soggetti con cefalea, con o senza ipertensione, rispetto ai soggetti normali (ANOVA:  $p < 0.0004$ );
- nessuna differenza significativa tra i pazienti con cefalea, cefalea associata ad ipertensione in trattamento e cefalea associata ad ipertensione senza trattamento.



Valutazione della soglia del dolore alla stimolazione elettrica  
La valutazione della soglia del dolore alla stimolazione elettrica a livello dei tessuti parietali ha evidenziato:

- valori significativamente più elevati nei soggetti ipertesi rispetto ai normotesi (ANOVA:  $p < 0.0001$ ). Anche in questo caso i soggetti con ipertensione non trattata presentavano valori di soglia significativamente più elevati rispetto ai soggetti ipertesi in trattamento ( $p < 0.01$ );
- valori significativamente più bassi nei soggetti con cefalea, con o senza ipertensione, rispetto ai soggetti normali (ANOVA:  $p < 0.001$ );
- nessuna differenza significativa tra i pazienti con sola cefalea e pazienti con cefalea associata ad ipertensione, con o senza trattamento.

#### DISCUSSIONE

I risultati dello studio estesiologico dimostrano che l'ipertensione arteriosa si associa costantemente ad una condizione di ipoalgesia generalizzata che non riguarda unicamente i tessuti somatici superficiali, come precedentemente evidenziato, ma si estende ad interessare anche quelli profondi, in particolare il muscolo scheletrico. Tale condizione è attenuata ma non abolita dall'efficace controllo pressorio con terapia antiipertensiva, lasciando supporre che la stessa ipoalgesia non sia tanto la diretta conseguenza degli elevati livelli di pressione quanto piuttosto il corrispettivo di una disregolazione delle strutture del Sistema Nervoso Centrale, coinvolte sia nel controllo del dolore che nella regolazione cardiovascolare, in individui che sono geneticamente predisposti a sviluppare ipertensione. La stessa valutazione effettuata sugli ipertesi con cefalea ad alta frequenza di crisi dimostra che tale categoria di pazienti presenta un assetto sensitivo assimilabile a quello della patologia dolorosa da cui sono affetti piuttosto che all'assetto sensitivo degli ipertesi senza dolore. Infatti essi mostrano un diffuso stato di iperalgesia dei tessuti somatici, dimostrabile sia con stimoli pressori che elettrici. Tali risultati vanno nella direzione opposta all'ipotesi inizialmente formulata, che la presenza dell'ipertensione nei cefalalgici possa rappresentare motivo di attenuazione dell'iper-algesia.

È naturalmente necessario ampliare la casistica, poiché il gruppo dei pazienti cefalalgici ipertesi nel presente studio è di dimensioni relativamente limitate. Va tuttavia sottolineato che l'esiguità di pazienti con condizione ipertensiva fra l'ampio numero di pazienti cefalalgici esaminati potrebbe di per sé rappresentare un risultato ed indicare una minore tendenza di queste stesse popolazioni affette da dolore cronico a manifestare/sviluppare ipertensione. Sotto questo profilo sarà in futuro necessario esaminare campioni molto ampi di popolazioni cefalalgiche ad alta frequenza di crisi, di tutte le possibili classi di età, anche per evitare un effetto età-dipendente dei risultati (la cefalea ha il massimo di incidenza in fase più giovanile rispetto all'ipertensione) per valutare effettivamente la possibile diversa frequenza di ipertensione in queste stesse classi di pazienti e la popolazione generale.

A parte il dato epidemiologico, comunque, i dati estesiologici nei pazienti cefalalgici sembrerebbero indicare il forte prevalere, in questi soggetti, dei meccanismi disnocettivi della patologia dolorosa su quelli disnocettivi legati all'ipertensione. Ovvero in tali pazienti potrebbe essere presente un tale grado di ipereccitabilità neuronale centrale, che favorisce la trasmissione nocicettiva, da compensare ampiamente la supposta riduzione del tono inibitorio sul sistema oppioide che si ritiene contribuisca al fenomeno dell'ipoalgesia negli ipertesi.

#### Bibliografia essenziale

1. Bendtsen L. Central sensitization in tension-type headache - possible pathophysiological mechanisms, *Cephalalgia*

20(2000)486-508.

2. Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, et al. An association between migraine and cutaneous allodynia, *Ann Neurol* 47(2000)614-624.

3. Fischer AA. Pressure algometry (dolorimetry) in the differential diagnosis of muscle pain. In: E.S. Rachlin (Ed.), *Myofascial Pain and Fibromyalgia: Trigger Point Management*, Mosby-Year Book, St. Louis, 1994, pp. 121-141.

4. France CR, Froese SA, Stewart JC, Altered central nervous system processing of noxious stimuli contributes to decreased nociceptive responding in individuals at risk for hypertension, *Pain*, 98(2002):101-8.

5. Giamberardino MA, Di Ianni L, Fabrizio A, et al. Contribution of myofascial trigger points to migraine symptoms, *J Pain* 8(2007)869-878.

6. Vecchiet L, Giamberardino MA, de Bigontina P, et al. Comparative sensory evaluation of parietal tissues in painful and nonpainful areas in fibromyalgia and myofascial pain syndrome. In: GF Gebhart et al (Eds). *Progr Pain Res Man*, IASP Press, Seattle, Vol 2, 1994, pp. 177-185.

#### CRPS-I DI ORIGINE NEOPLASTICA TRATTATA TRAMITE POSIZIONAMENTO DI CATETERINO PERINEURALE: CASE REPORT

\*DI MARTINO C.

In collaborazione con °GUETTI C., °ANGELETTI C., °DE SANTIS S., \*CRISCI R.M., \*BERRETTONI R.

°Dipartimento di Anestesia e Terapia del Dolore, Università dell'Aquila

\*U.O. Terapia del Dolore, Ospedale Civile Mazzini, Teramo V.A.DO. Volontariato per l'Assistenza Domiciliare, L'Aquila

#### ABSTRACT

**Introduzione.** La sindrome dolorosa regionale complessa di tipo I (CRPS-I) raramente si associa a condizioni neoplastiche avanzate. La diagnosi di CRPS-I è clinica, non esistendo un singolo test diagnostico specifico. Si basa su un'accurata anamnesi ed esame obiettivo, mirati ad escludere altre possibili cause di dolore e disfunzione neurogena, nonché sull'osservazione della regressione dei sintomi algo-distrofici dopo blocco selettivo del simpatico, con criterio ex iuvantibus. Il trattamento risulta spesso complicato dalla sovrapposizione dei vari quadri patologici, quello doloroso neoplastico e quello autonomico e distrofico, con scarso successo delle terapie farmacologiche analgesiche sia con oppiacei forti che con adiuvanti attivi specificamente sulla compagine neuro-modulatoria del quadro sindromico.

**Caso clinico.** Il presente caso clinico descrive l'osservazione di una paziente affetta da Sindrome Regionale Dolorosa Complessa di tipo I, a livello dell'arto superiore sinistro, secondaria a infiltrazione del plesso brachiale sinistro da carcinoma mammario, trattato con blocco del plesso brachiale, continuo, con approccio infraclaveare modificato dalla classica tecnica di Raj.

**Conclusioni.** Questo intervento è stato in grado di minimizzare il dolore, ridurre la disabilità motoria e sensoriale dell'arto lesso, migliorare l'aspetto psicologico della paziente e della sua qualità di vita, a breve e a medio termine.

\* \* \*

#### INTRODUZIONE

La sindrome dolorosa regionale complessa di tipo I (CRPS-I) raramente si associa a condizioni neoplastiche avanzate. Tuttavia, quando la CRPS-I si evidenzia clinicamente, essa potrebbe rappresentare una manifestazione paraneoplastica. Essa può com-



parere nelle fasi molto precoci di una patologia oncologica misconosciuta, di cui bisogna sospettare la presenza, oppure può essere avanzato segno di infiltrazione metastatica alle componenti nervose, in pazienti già compromessi. La diagnosi di CRPS-I è clinica, non esistendo un singolo test diagnostico specifico. Si basa su un'accurata anamnesi ed esame obiettivo, mirati ad escludere altre possibili cause di dolore e disfunzione neurogena, nonché sull'osservazione della regressione dei sintomi algo-distrofici dopo blocco selettivo del simpatico (1), con criterio ex iuvantibus. Nella maggior parte dei casi è presente edema, dolore severo, modificazioni evidenti della temperatura cutanea accompagnate da discromie, ma anche da una importante limitazione funzionale (range of motion ROM), che interessano generalmente un'area più vasta e distale rispetto alla sede del tumore. I sintomi, sensoriali e motori, sono aggravati dal movimento dell'estremità colpita che inficiano la tonicità e la potenza muscolare (2-3). Nelle fasi iniziali, il dolore è urente e continuo, severo, con delle possibili fluttuazioni di intensità collegate al movimento, a stimoli meccanici o allo stress (4). L'estensione del territorio algico è regionale, non-dermatomero ma diffuso, con estensione distale con coinvolgimento dell'estremità omolaterale. Il dolore si accompagna ad allodinia e iperalgesia ed esse non sono confinate al territorio di un singolo tronco nervoso, ma sono presenti su di una più vasta area superficiale. Esse fondano la diagnosi clinica della sindrome (5). Il trattamento risulta spesso complicato dalla sovrapposizione dei vari quadri patologici, quello doloroso neoplastico e quello autonomo e distrofico, con scarso successo delle terapie farmacologiche analgesiche sia con oppiacei forti che con adiuvanti attivi specificamente sulla compagine neuro-modulatoria del quadro sindromico (antidepressivi triciclici, cortisonici, SSRI, gabapentinoi, anticonvulsivanti, capsaicina, calcitonina, alfa-adrenergici ecc). Le tecniche interventistiche impiegate sono state le più varie e vanno dal blocco single shot del ganglio stellato al posizionamento per via percutanea di un catetere per analgesia continua che hanno ottenuto un significativo controllo del dolore e un sostanziale miglioramento dei sintomi associati (6-7) Il blocco continuo del plesso brachiale, mediante posizionamento di cateterino per infusione continua, con approccio infraclavare modificato dalla classica tecnica di Raj(8), prevede il blocco anestetico di tutte le fibre che interessano l'innervazione del braccio, sensori-motorie. Esso possiede una notevole semplicità di localizzazione anatomica e cateterizzazione, garantisce sicurezza nel fissaggio al piano cutaneo, con ridotta possibilità di inginocchiamento e chiusura del catetere. Il presente caso clinico descrive l'osservazione di una paziente affetta da Sindrome Regionale Dolorosa Complessa di tipo I, a livello dell'arto superiore sinistro, secondaria a infiltrazione del plesso brachiale sinistro da carcinoma mammario, trattato con blocco del plesso brachiale, continuo, per via infraclavare.

### CASO CLINICO

Una donna di 55 anni, giungeva all'osservazione algologica, con diagnosi di carcinoma mammario localmente infiltrante, metastatizzato a livello polmonare, sottoposta, nel 2003, a quadrantectomia mammaria sinistra con svuotamento ascellare omolaterale. Successivamente, si era effettuata asportazione di linfonodi latero-cervicali omolaterali, infine, asportazione linfonodi sottoclaveari. A ciascun intervento seguivano chemioterapia e radioterapia. In seguito all'ultimo intervento chirurgico compariva dolore severo al braccio sinistro (NRS-score 8-10). Effettuata una elettromiografia si evidenziava deficit dei nervi mediano e radiale, verisimili esiti di infiltrazione neoplastica. Il neurologo prescriveva terapia per os: pregabalin 300 mg/die, tramadolo 100mg/die, metilprednisolone 8mg/die e un tutore alla mano sinistra per tre mesi. Il dolore migliorava (NRS-score 2). Poco tempo dopo, si eseguiva la TC che evidenziava sia la presenza di recidive multiple sia loca-

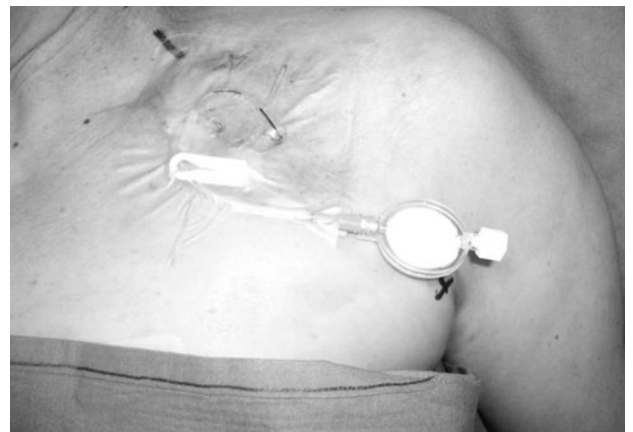


Arto superiore sinistro prima del posizionamento del cateterino perineurale affetto da CRPS-I.

lizzazioni secondarie polmonari a partenza dalla neoplasia primitiva. Giudicata chirurgicamente inoperabile, si sottoponeva a terapia oncologica per via orale: Xeloda 1 compressa, ogni tre settimane, poi a radioterapia.

Nell'Ottobre 2010 si manifestava di nuovo dolore al braccio sinistro con segni e sintomi suggestivi di una Sindrome Regionale Dolorosa Complessa di tipo I, associata a lesione neoplastica.

La paziente si presentava con un quadro clinico complesso che all'esame fisico neuro-algologico, svelava dolore continuo (NRS-score 8-9), parestesie, iperalgesia, anomalie di sudorazione nell'area algica, modificazione discromiche e termoregolarie dell'arto superiore sinistro, accompagnate da ipostenia dell'arto, tremore, distonia. La componente neuropatica si faceva predominante con presenza di sensazioni quali formicolio, punture di spillo, ipo-analgesia del territorio colpito, allodinia. Inoltre, nell'ultimo mese, erano comparsi numerosi episodi parossistici di dolore (DEI) di tipo lancinante (NRS-score 10) che rendevano totalmente inefficace il trattamento farmacologico. La postura dell'arto superiore sinistro risultava obbligata, in atteggiamento addotto con avambraccio e braccio posti a 90° tra loro, flesso sull'addome, nell'impossibilità di distendere l'arto colpito, al fine di evitare lo scatenamento del parossismo doloroso e un senso di marcata ipostenia. L'estremità superiore risultava essere impacciata e alterata nei movimenti di flesso-estensione delle dita e prensione, come anche nei movimenti fini. Obiettivamente si osservavano, a livello dell'intero arto: edema della mano e dei segmenti più prossimali dell'arto sup, anomalie del circolo cutaneo di superficie, atrofia degli annessi, peli e unghie. Si completava così l'osservazione fisica e si poneva la diagnosi di CRPS tipo I di natura neoplastica. Nell'anamnesi farmacologica si evidenziava l'uso, fino a quel mo-



Arto superiore sinistro prima del posizionamento del cateterino perineurale affetto da CRPS-I.



mento, di oppioidi forti somministrati con il seguente schema terapeutico:

- fentanyl transdermico 75mcg, ogni 72 ore;
- fentanyl orodispersibile 800mcg al bisogno;
- pregabalin 300mg/die

Questo approccio farmacologico non apportava sostanziale controllo della sintomatologia algica (NRS-score 7). Dopo il fallimento della terapia con oppiacei, si è ritenuto che fosse opportuno l'approccio con una tecnica invasiva di analgesia regionale, che sfruttasse l'impiego di anestetico locale, agente potenzialmente più adeguato per la presentazione neuro-vegetativa della sindrome, con forte caratterizzazione neuropatica. È stato effettuato il posizionamento di un cateterino infraclaveare secondo tecnica di Raj (8). Si è, quindi, "salito" idealmente lo Step 3 della scala OMS, passando all'ipotetico Step 4, nel quale andrebbero collocate tecniche e metodiche palliative di tipo interventistico. La paziente è stata correttamente informata sulla esecuzione della tecnica e ha rilasciato relativo consenso scritto. La procedura antalgica è stata eseguita in una sala dedicata e attrezzata con tutto il materiale necessario per il controllo delle complicanze. Per garantire la corretta identificazione del plesso e localizzazione finale del catetere (Multiplex Catheter, Vygon®) è stato utilizzato uno ago elettrostimolato con stimolatore nervoso continuo (Plexygon, Nerve Stimolatore, Vygon®), ricercando una risposta muscolare  $\leq 0.5\text{mA}$  e la scomparsa a  $0.3\text{mA}$  per escludere l'iniezione intraneurale accidentale. La paziente è stata fatta sdraiare sul lettino, in posizione supina, con la testa ruotata verso l'arto superiore destro, con l'arto superiore sinistro addotto lungo il tronco. L'approccio infraclaveare viene eseguito con l'introduzione dell'ago da stimolazione (lungo almeno 10 cm) in un punto che si trova 3 cm circa, al di sotto, del punto di mezzo della clavicola, su una linea che viene tracciata come prolungamento del margine posteriore del muscolo sternocleidomastoideo. Tale linea attraversa la clavicola e si estende fino all'ascella dove viene apprezzata la pulsazione dell'arteria ascellare. Idealmente questo repere rappresenta sulla cute l'andamento del plesso in profondità. L'operatore si dispone al fianco del paziente e dopo pomfo cutaneo e sottocutaneo, introduce l'ago perpendicolarmente alla cute effettuando un angolo di circa 30 gradi in direzione dell'ascella, avendo come repere la pulsazione dell'arteria ascellare. Con il braccio addotto, ad una profondità media di 5 cm, si trova il plesso nerveo-vascolare e si evocano le risposte motorie (i TWITCHES tipici), ovvero la flessione-estensione del gomito, del polso e delle dita. Dopo la localizzazione del plesso brachiale è stato introdotto il catetere con direzione cranio-caudale, verso l'ascella fissabile alla cute dell'area deltoideo-pettorale. L'analgesia con ropivacaina HCl 0,2% dopo bolo iniziale di 3 ml, ha generato anestesia totale dei territori del braccio interessati da CRPS tipo I, mentre boli ripetuti di ropivacaina HCl 0,2% per un massimo di 1 ml, ogni bolo, ogni 6-7 ore, ha garantito un'ottima risoluzione del dolore (NRS-score 1). La somministrazione più sicura ed efficace dell'anestetico locale è effettuabile mediante dispositivi a rilascio controllato quali pompe elastomeriche.

Il catetere, infatti, è stato rifornito da un elastomero meccanico a velocità di infusione variabile, 2-4-6 ml/h, rifornito ogni 6-7 ore con ropivacaina HCl 0,2%, per un massimo di volume di 1 ml per ogni somministrazione, come dose bolo, a seconda delle necessità. Non sono stati osservati effetti collaterali da anestetici locali o complicanze da malposizionamento del catetere quali dislocazione, fuoriuscita o infiammazione/infezione al sito di introduzione.

La terapia con oppiacei per os è stata contestualmente interrotta. I risultati si sono evidenziati e stabilizzati dopo circa due giorni di trattamento con riduzione notevole del dolore (NRS-score1), miglioramento delle condizioni trofiche del braccio e della mano, con progressiva scomparsa di edema, discromie e distrofie. Inoltre, nel corso dei giorni, si è evidenziato il graduale recupero sensitivo e

motorio sia della mano che dell'intero arto superiore sinistro, con notevole incremento del livello di umore e di autonomia della paziente. Questo trattamento antalgico, iniziato da circa tre settimane, è tutt'ora in corso, con ottimo livello analgesico e buona compliance e soddisfazione da parte della paziente. La sospensione degli oppiacei ha eliminato i disagi da stipsi, irritabilità, astenia. La paziente ha mostrato, quindi, un notevole miglioramento delle condizioni generali di salute e della qualità di vita con recupero dell'appetito, miglioramento dell'aspetto fisico nonché ripresa di contatti sociali e familiari stabili.

## DISCUSSIONE

La relazione tra cancro e CRPS-I è stata delineata approssimativamente circa 70 anni fa (9). I meccanismi sottesi alla sindrome sono certamente di natura sensoriale e motoria, ma comprendono una importante componente di disfunzione autonoma che connota precisamente il carattere clinico e fisiopatologico della sindrome. Numerose teorie hanno tentato di spiegare questo complesso sintomatologico, ma nessuna di esse è, a tutt'oggi, esaustiva. L'iperattività del sistema simpatico e i processi infiammatori riflessi, non sembrerebbero sufficienti a spiegare completamente la CRPS. Sono stati infatti chiamati in causa altri fattori che contribuiscono alla patogenesi del quadro, quali la risposta neuro-endocrina, la disfunzione psichica, gli eventi di vita stressanti, come può essere l'insorgenza e la consapevolezza di avere una neoplasia (10). Inoltre, c'è ancora da chiarire completamente l'esatta origine neuro-funzionale della sindrome, cioè se essa sia periferica (11) o centrale (9). I meccanismi centrali coinvolti sono la sensibilizzazione centrale e la diminuita soglia del dolore mediata dal gruppo dei neuroni "wide-dynamic", cellule multiconvergenti responsive sia a stimoli nocicettivi che non nocicettivi, presenti nel midollo spinale (12).

Il contributo autonomo che mantiene e alimenta il dolore potrebbe in generale variare significativamente da un individuo all'altro o da una regione all'altra della progressione della massa neoplastica. La presenza contestuale di una neoplasia quindi potrebbe scatenare o solamente complicare il quadro clinico e la valutazione di un difficile dolore da CRPS-I. Terapeuticamente, il blocco del ganglio stellato, per la CRPS-I all'arto superiore, risulta essere il gold standard per l'outcome a breve e a lungo termine di questi pazienti. In particolare, i risultati sono stati ottimali con l'impiego di anestetico locale, ma lo stesso risultato non si è ottenuto con gli oppiacei (13). A fronte di queste osservazioni, la presente esperienza, muove i passi anche da un'ampia gamma di raccomandazioni che ormai validano, a tutti gli effetti, in caso di fallimento della terapia con oppiacei, la possibilità di impiegare l'analgesia interventistica nel dolore da cancro. Così, nel tentativo di razionalizzare la terapia sistemica con oppiacei che si mostrava inefficace e foriera di effetti indesiderati per la paziente, si sono ricercati e identificati i targets terapeutici sui quali agire elettivamente al fine di migliorare l'aspetto clinico e l'impatto psichico della sindrome. Si è scelto un approccio alternativo, impiegato nel controllo del dolore neuropatico da cancro (es. Sindrome di Pancoast) che non risponde ad altre terapie, se localizzato alla spalla o al braccio, l'applicazione di un catetere per il blocco continuo del plesso brachiale. È una tecnica principalmente impiegata in analgesia postoperatoria e può essere eseguita per via interscalenica, ascellare, infra- e sopra-claveare. Raj (8), nel 1973, propose un nuovo approccio che includesse tutte le fibre che interessano l'innervazione del braccio. Tale tecnica, evoluzione di quelle già suggerite da precedenti esperienze (14), è estremamente favorevole per varie ragioni:

- inclusione del nervo muscolocutaneo;
- relativa semplicità di approccio e cateterizzazione;
- minori complicanze da blocco di strutture nervose centrali;



- sicura fissazione sul piano cutaneo;
- minore rischio di severe complicanze quali pneumotorace, blocco del nervo frenico, iniezione arteriosa intravertebrale, puntura intra- ed extra-durale.

## CONCLUSIONI

Questo intervento è stato in grado di minimizzare il dolore, ridurre la disabilità motoria e sensoriale dell'arto lesa, migliorare l'aspetto psicologico della paziente e della sua qualità di vita, a breve e a medio termine. Dopo la sospensione degli oppiacei non sono stati registrati nuovi effetti indesiderati e complessivamente la paziente appare soddisfatta e aderente alla terapia.

## Bibliografia

1. Stanton-Hicks M, Janig W, Hassenbusch S, et al.: Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. *Pain* 1995, 63:127-133.
2. Veldman PHJM, Reynen HM, Arntz IE, Goris RJA: Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients. *Lancet* 1993, 342:1012-1016.
3. Schurmann M, Gradl G, Andress HJ, et al.: Assessment of peripheral sympathetic nervous function for diagnosing early post-traumatic regional pain syndrome type 1. *Pain* 1999, 80:149-159.
4. Merskey H, Bogduk N: Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of the Pain Terms, edn 2. Seattle: IASP Press; 1994.
5. Sandroni P, Low PA, Ferrer T, et al.: Complex regional pain syndrome I (CRPS I): prospective study and laboratory evaluation. *Clin J Pain* 1998, 14:282-289.
6. Manning D, Loar C, Raj P et al. Neuropathic Pain. In Raj P (ed). *Pain Medicine: A Comprehensive Review* 2nd ed. St. Louis, Mosby, 2003, pp 77-93.
7. Ramamurthy S, Hoffman J. Intravenous regional guanethidine in the treatment of reflex sympathetic dystrophy/causalgia: a randomized, double-blind study. *Anesth Analg* 1995; 81:718-723.
8. Raj P, Montgomery S, Nettles D, et al. Infra-clavicular brachial plexus block-a new approach. *Anesth Analg* 1973; 52:897-903.
9. Oppenheimer A: The swollen atrophic hand. *Surg Gynecol Obstet* 1938, 67:446-454.
10. Geertzen JHB, deBruijn-Kofman AT, deBruijn HP, et al.: Stressful life events and psychological dysfunction in complex regional pain syndrome type 1. *Clin J Pain* 1998, 14:143-147.
11. Cline MA, Ochoa J, Torebjork E: Chronic hyperalgesia and skin warming caused by sensitized C nociceptors. *Brain* 1989, 112:288-296.
12. Sieweke N, Birklein F, Riedel B, et al.: Patterns of hyperalgesia in complex regional pain syndrome. *Pain* 1999, 80:171-177.
13. Walker SM, Cousins MJ: Complex regional pain syndromes: including "Reflex Sympathetic Dystrophy" and "Causalgia." *Anesth Intensive Care* 1997, 25:113-125.
14. Price D, Long S, Wilsey B, Rafii A: Analysis of peak magnitude and duration of analgesia produced by local anesthetic injected into sympathetic ganglia of complex regional pain syndrome patients. *Clin J Pain* 1998, 14:216-226.
15. Borgeat A, Ekatothramis G, Dumont C. An evaluation of the infraclavicular block via a modified approach of the Raj technique. *Anesth Analg* 2001; 93:436-441.

## CORRELATI DELLA NEURALGIA POSTERPETICA: NOSTRA ESPERIENZA

MALARA G., In collaborazione con BOCCIA M.Y., DE MEO B., MASUCCI L., BELLINO R., GIANFELICE V., DI TIZIO M. LAZZARI M.

Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

Fondazione PTV Policlinico Tor Vergata  
Dipartimento di Emergenze, Accettazione, Medicina Critica,  
Medicina del Dolore e delle Scienze Anestesiologiche

## ABSTRACT

**Premesse.** Obiettivo del nostro studio è stato quello di analizzare la complicanza più temibile causata dal virus della varicella: la neuralgia posterpatica (NPH). Abbiamo valutato nel dettaglio la fisiopatologia del dolore neuropatico e i possibili approcci terapeutici per il controllo del dolore nei pazienti con NPH. L'attenzione è stata focalizzata in particolare sull'individuazione dell'esistenza di correlazioni che possano caratterizzare la neuralgia posterpatica. **Materiali e metodi.** Presso l'HUB di Medicina del Dolore del Policlinico "Tor Vergata", nel periodo compreso tra Febbraio 2009 e Ottobre 2010, sono stati arruolati 81 pazienti affetti da neuralgia posterpatica, 52 di sesso femminile e 29 di sesso maschile, di età compresa tra i 31 e i 90 anni. Lo stato della viremia, durante la fase di neuralgia post erpetica, è stato valutato attraverso la PCR: tutti i pazienti avevano una PCR negativa.

Durante ciascuna visita di controllo il paziente è stato invitato a valutare l'intensità della sintomatologia dolorosa attraverso l'utilizzo della "Numerical Rating Scale" (NRS).

Sono stati indagati fattori quali l'Allodinia, il Prurito, l'intensità del rush, l'NRS, la localizzazione della manifestazione erpetica, la presenza o meno di dolore prodromico (< di 1 giorno o ? di 2 giorni) e l'aver effettuato una terapia antivirale.

Si è chiesto ai pazienti se facevano uso di sostanze alcoliche e l'abitudine al tabagismo per verificare la possibile correlazione tra patologia e fattori ambientali.

**Risultati e Conclusioni.** La NPH ha una maggiore prevalenza nella fascia di età tra i 71 e gli 80 anni. Si è riscontrato che l'insorgenza della patologia non è influenzata da fattori ambientali quali il consumo alcolico e il fumo di sigaretta.

Sono emerse cinque correlazioni dotate di significatività statistica: • Il Prurito è risultato essere maggiormente presente nei pazienti che avevano riportato una localizzazione della patologia a livello dei dermatomeri cranici (58,3%) e in quelli che avevano definito la sintomatologia dolorosa come severa con un NRS 7-8 (52,6%).

\* \* \*

## PREMESSE

Obiettivo del nostro studio è stato quello di analizzare la complicanza più temibile causata dal virus della varicella: la neuralgia posterpatica (NPH). Abbiamo valutato nel dettaglio la fisiopatologia del dolore neuropatico e i possibili approcci terapeutici per il controllo del dolore nei pazienti con NPH. L'attenzione è stata focalizzata in particolare sull'individuazione dell'esistenza di correlazioni che possano caratterizzare la neuralgia posterpatica.

## MATERIALI E METODI

Nel periodo compreso tra Febbraio 2005 e Ottobre 2010 presso la U.O.S.D. di Medicina del dolore della Fondazione Policlinico TorVergata, sono stati reclutati 81 pazienti affetti da neuralgia posterpatica (NPH), definita come dolore nelle 24 ore precedenti la visita con un valore uguale o maggiore di 3 su una scala analogica da 0-10 (VAS), che persisteva per più di 120 giorni dal rash iniziale.

Il campione era composto da 52 (64,2 %) pazienti di sesso femminile e 29(35,8 %) pazienti di sesso maschile, con età compresa tra i 31 e i 90 anni (età mediana 74,5).

La mediana di tempo trascorso tra fase acuta e comparsa della Neuralgia posterpatica era di 2-3 mesi.

Durante ciascuna visita di controllo il paziente è stato invitato ad indicare sulla scala VAS il livello di dolore provato. La mediana



del VAS rilevata nel nostro campione di pazienti era di 7.

Si indagava la presenza di alcuni fattori quali:

- la presenza o meno di Allodinia
- la presenza o meno di Prurito
- intensità del rash
- intensità del Vas
- la localizzazione della manifestazione erpetica
- la presenza o meno di dolore prodromico (< di 1 giorno o ≥ di 2 giorni)

Inoltre si chiedeva ai pazienti:

- il loro consumo alcolico
- se fossero o meno fumatori, ex fumatori o non fumatori

Successivamente si è andati ad indagare, con un programma matematico, la presenza di correlazioni tra i fattori prima elencati. Abbiamo iniziato mettendo in correlazione la localizzazione della patologia e la presenza di prurito e si è visto che presentavano il prurito 32 pazienti. Di questi:

- 7 avevano la localizzazione Cranica della patologia,
- 5 Cervicale,
- 16 Toracica
- 4 Lombo-sacrale

Si è allora verificato all'interno di ogni singola popolazione, divisa per localizzazione della patologia, quanto fosse realmente presente il prurito:

- Il 58,3% dei pazienti che mostravano la patologia localizzata a livello dei dermatomeri cranici presentavano prurito.
- Il 41,6% dei pazienti con localizzazione cervicale avevano prurito
- Tra i pazienti con manifestazione toracica solo il 36,4% aveva prurito
- Con patologia lombo-sacrale riferiva presenza di prurito il 30,8% dei pazienti

Si deduce quindi come il prurito sia maggiormente correlato alla localizzazione cranica della manifestazione erpetica.

Studiando la correlazione tra il dolore prodromico e l'aver effettuato una terapia antivirale è emerso che 29 (52,7%) pazienti che avevano effettuato questo tipo di terapia non avevano avuto un dolore prodromico.

I pazienti che si erano sottoposti a terapia antivirale erano soprattutto quelli che avevano avvertito dolore prodromico 2-3 giorni prima della comparsa del rash: 11 (20%).

Successivamente è stata studiata la correlazione tra la presenza del prurito e l'intensità del dolore riferito dai pazienti e valutata con l'uso della Visual Analogic Scale (VAS). Da questi dati risulta la presenza di prurito soprattutto in quei 10 (52,6%) pazienti che avevano riportato un VAS 7-8 corrispondente a una intensità severa del dolore.

Analizzando la correlazione tra intensità del rash e l'aver effettuato una terapia antivirale è emerso che la maggior parte dei pazienti che avevano effettuato la terapia antivirale, avevano riferito una intensità severa del loro rash 24 (43,6%).

In ultima analisi si è studiata la correlazione tra l'intensità del rash e il VAS riferiti dai pazienti per descrivere il loro dolore:

- tra i pazienti con dolore lieve VAS 2-4: 3(33,3%) avevano avuto un rash lieve e altri 3 (33,3%) un rash severo
- tra i pazienti che riferivano dolore moderato VAS 5-6: 5 (41,7%) avevano avuto un rash severo e 5 (41,7%) risultavano sine herpette
- tra i pazienti che riferivano dolore severo VAS 7-8 : 12 (57%) avevano avuto un rash severo

- tra i pazienti con dolore atroce VAS 9-10: 4 (57,1%) avevano avuto un rash severo

Emerge quindi che coloro che avevano avuto un dolore di intensità maggiore avevano avuto un rash più severo.

## CONCLUSIONI

Dallo studio da noi effettuato è stata riscontrata una maggiore prevalenza della nevralgia post erpetica nella popolazione anziana, soprattutto nella fascia di età tra i 71 e gli 80 anni. Lo stato della viremia, durante la fase di nevralgia post erpetica, è stato valutato attraverso la PCR per VZV: in tutti gli 81 casi analizzati la PCR non ha dimostrato la presenza di VZV su sangue intero, risultando quindi negativa.

Dai dati da noi raccolti si riscontra che la patologia non è influenzata da fattori ambientali, in quanto né il consumo alcolico né il fumo influenzano in alcun modo l'insorgenza della patologia.

Dallo studio sono emerse cinque correlazioni dotate di significatività statistica:

- la correlazione tra le variabili "localizzazione della patologia" e "prurito", con una significatività statistica pari al 69%;
- la relazione tra le variabili "dolore prodromico" e "terapia antivirale", con una significatività pari al 15%;
- la correlazione tra le variabili "prurito" e "VAS", con una significatività pari al 7%;
- la relazione tra le variabili "intensità del rash" e "terapia antivirale", con una significatività del 24%.
- la relazione tra le variabili "intensità del rash" e "VAS", con una significatività del 5%.

Dal punto di vista terapeutico, in base alla nostra esperienza ambulatoriale, abbiamo riscontrato il miglior controllo del dolore, dovuto alla nevralgia post erpetica, utilizzando come trattamento l'associazione di Pregabalin e Ossicodone Cloridrato a dosaggi variabili in base ad ogni singolo paziente. Questo dato è confermato da un più ampio studio, pubblicato sull'European Neurology nel 2009 "Controlled-Release Oxycodone and Pregabalin in the Treatment of Neuropathic Pain: Results of a Multicenter Italian Study" dal Professore Antonio Gatti e dal Professore Alessandro Fabrizio Sabato, che ha comprovato un ottimo controllo del dolore neuropatico con l'associazione di Pregabalin e Ossicodone.

## Bibliografia

1. Volpi A, Gross G, Hercogova J and Johnson R W. Current Management of Herpes Zoster: The European View. American Journal of Clinical Dermatology 2005; 6: 317-325
2. Wood M. History of Varicella Zoster Virus Herpes 2000;7:60-65
3. Fagge CH. The Principles and Practice of Medicine. Philadelphia: Blakisto, 1886;p251
4. Weller TH. Varicella and herpes zoster: a perspective and overview. J Infect Dis 1992;166(Suppl 1):S1-S6
5. Hunt JR. Herpetic inflammations of the geniculate ganglion: a new syndrome and its complications. J Nerv Men Dis 1907;34:73.
6. Hope-Simpson RE. The nature of herpes zoster: a long-term study and a new hypothesis. Proc R Soc Med 1965;58:9-20
7. Miller AE. Selective decline in cellular immune response to varicella-zoster in the elderly. Neurology 1980; 30:582-7.
8. Berger R, Florent G, Just M. Decrease of the lymphoproliferative response to varicella-zoster virus antigen in the aged. Infect Immun 1981; 32:24-7.
9. Di Luzio Papparati U, Arpinelli F, Visona G. Herpes zoster and its complications in Italy: an observational survey. J Infect 1999; 38(2):116-20.
10. Bowsher D. The lifetime occurrence of Herpes zoster and prevalence of post-herpetic neuralgia: A retrospective survey in an elderly population. Eur J Pain 1999; 3(4):335-42



11. Jung BF, Johnson RW, Griffin DR, Dworkin RH. Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster. *Neurology* 2004; 62(9):1545-51
12. Thomas SL, Hall AJ. What does epidemiology tell us about risk factors for herpes zoster? *Lancet Infect Dis.* 2004 Jan;4(1):26-33
13. Gnann JW Jr, Whitley RJ. Clinical practice. Herpes zoster. *N Engl J Med.* 2002 Aug 1;347(5):340-6
14. Buntinx F, Wachana R, Bartholomeeusen S, Sweldens K, Geys H. Is herpes zoster a marker for occult or subsequent malignancy? *Br J Gen Pract.* 2005 Feb;55(511):102-7.
15. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005; 352(22):2271-84.
16. Scott FT, Johnson RW, Leedham-Green M, Davies E, Edmunds WJ, Breuer J. The burden of Herpes Zoster: a prospective population based study. *Vaccine* 2006;24:1308-14.
17. de Moragas JM, Kierland RR. The outcome of patients with herpes zoster. *Arch Dermatol* 1957;75:193-6.
18. Wood MJ, Ogan PH, McKendrick MW, Care CD, McGill JI, Webb EM. Efficacy of oral acyclovir treatment of acute herpes zoster. *Am J Med* 1988;85:79-83.
19. Whitley RJ, Soong SJ, Dolin R et al. Early vidarabine therapy to control the complications of herpes zoster in immunosuppressed patients. *N Engl J Med* 1982;307:971-975.
20. Bhalal, B. B.; Ramamoorthy, Chandra; Bowsher, David; Yelnoorker, K. N. Shingles and Postherpetic Neuralgia. *The Clinical Journal of Pain.* 4(3):169-174
21. Volpi A, Gatti A, Serafini G, Costa B, Suligo B, Pica F, Marsella LT, Sabato E, Sabato AF. Clinical and psychosocial correlates of acute pain in herpes zoster. *Journal of Clinical Virology* 2007;38:275-9
22. Coplan PM, Schmader K, Nikas A, et al. Development of a measure of the burden of pain due to herpes zoster and postherpetic neuralgia for prevention trials: adaptation of the brief pain inventory. *J Pain* 2004;5:344-56.
23. Schmader KE, Studenski S. Are current therapies useful for the prevention of postherpetic neuralgia? A critical analysis of the literature. *J Gen Intern Med* 1989;4:83-9
24. Burgoon CF Jr, Burgoon JS, Baldrige GD. The natural history of herpes zoster. *JAMA* 1957;164:265-9.
25. McKendrick MW, McGill JI, White JE, Wood MJ. Oral acyclovir in acute herpes zoster. *BMJ* 1986;293:1529-32.
26. Beutner KR, Friedman DJ, Forszpaniak C, Andersen PL, Wood MJ. Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1546-53
27. Volpi A, Gatti A, Pica F, Bellino S, Marsella LT, Sabato AF. Clinical and psychosocial correlates of post-herpetic neuralgia. *J Med Virol.* 2008 Sep;80(9):1646-52.
28. Dworkin RH, Hartstein G, Rosner HL, Walther RR, Sweeney EW, Brand L. A high-risk method for studying psychosocial antecedents of chronic pain: the prospective investigation of herpes zoster. *J Abnorm Psychol* 1992;101:200-5.
29. Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, Gnann JW, Levin MJ, Backonja M et al. Recommendations for the management of Herpes zoster. *Clin Infect Dis.* 2007;44:S1-S26.
30. Rusthoven JJ, Ahlgren P, Elhakim T, et al. Varicella-zoster infection in adult cancer patients: a population study. *Arch Intern Med* 1988;148: 1561-6.
31. Wildenhoff KE, Esmann V, Ipsen J, Harving H, Peterslund NA, Schonheyder H. Treatment of trigeminal and thoracic zoster with idoxuridine. *Scand J Infect Dis* 1981;13:257-262.
32. Nurmikko T, Bowsher D. Somatosensory findings in postherpetic neuralgia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:135-41.
33. Rowbotham MC, Fields HL. Post-herpetic neuralgia: the relation of pain complaint, sensory disturbance, and skin temperature. *Pain* 1989;39:129-44.
34. Petersen KL, Rowbotham MC. Relief of post-herpetic neuralgia by surgical removal of painful skin: 5 years later. *Pain.* 2007 Sep;131(1-2):214-8.
35. Volpi A. Severe Complications of Herpes Zoster. *Herpes* 2007;14 Supplement 2:35-43
36. Wassilew SW, Wutzler P et al. Oral brivudin in comparison with acyclovir for improved therapy of herpes zoster in immunocompetent patient: results of a randomised, double-blind, multicentered study. *Antivir Res* 2003; 59: 49-56.
37. Wassilew SW, Wutzler P et al. Oral brivudin in comparison with acyclovir for herpes zoster: a survey study on postherpetic neuralgia. *Antivir Res* 2003; 59: 57-60.
38. Wassilew SW. Brivudin compared with famciclovir in the treatment of herpes zoster: effects in acute disease and chronic pain in immunocompetent patients. A randomized, double-blind, multinational study. *J.Eur.Acad.Dermatol.Venereol.* 2005; 19:47-55
39. Kenneth Schmader, Linda K. George, Bruce M. Burchett, and Carl F. Pieper. "Racial and Psychosocial Risk Factors for Herpes Zoster in the Elderly."
40. Kristensen JD., Svensson B., Gordh T Jr., The NMDA receptor antagonist CPP abolishes neurogenic "wind-up pain" after intrathecal administration in humans. *Pain* 1992;51:249-253.
41. Ren K., WIND-UP and the NMDA receptor: from animal studies to humans. *Pain* 1994;59:157-158
42. R.W. Johnson, A. Volpi. Post-herpetic neuralgia
43. Dickenson AH, Sullivan AF., Evidence for a role of the NMDA receptor in the frequency dependent potentiation of deep rat dorsal horn nociceptive neurones following C fibre stimulation. *Neuropharmacology* 1987;26:235-1238.
44. M.J. Wood, A. Volpi. Il dolore nell'herpes zoster. *Minerva*
45. Sabato A.F., Serafini G., *Fisiopatologia del dolore acuto.*

**EFFETTI A LUNGO TERMINE DEGLI OPIACEI NEL NON CANCER PAIN**

MASUCCI L. In collaborazione con DI TURSI M., DE MEO B., GIANFELICE V., DI TIZIO M., CASALI M., MALAVASI R., LAZZARI M.

*Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"  
Fondazione PTV Policlinico Tor Vergata  
Dipartimento di Emergenze, Accettazione, Medicina Critica,  
Medicina del Dolore e delle Scienze Anestesiologiche*

**ABSTRACT**

**Premesse.** La terapia con gli oppiacei nei pazienti affetti da non cancer pain molto spesso si protrae per lunghi periodi di tempo. È questo il motivo per cui sono stati effettuati diversi studi retrospettivi circa la valutazione dell'efficacia a breve termine di tali farmaci che hanno evidenziato un buon controllo del dolore ed una riduzione apprezzabile del sintomo (riduzione dell' NRS). Ad oggi è altresì vero che non ci sono molti studi retrospettivi che verificano l'efficacia della terapia con gli oppiacei a lungo termine e non vi sono evidenze scientifiche sufficienti che dimostrino questa tesi. Da qui la necessità di valutare la medesima associazione e i suoi effetti long term.

**Materiali e metodi.** Abbiamo effettuato un'analisi retrospettiva arruolando tutti i pazienti ambulatoriali in terapia farmacologica con ossicodone-paracetamolo con almeno una rilevazione clinica successiva alla prima visita di arruolamento nel Giugno 2010. Sono stati esclusi i pazienti oncologici. Sono stati analizzati 231 soggetti (157 maschi, 74 femmine; con età media di 66,4+13,5 anni) con dolore cronico non oncologico derivante da diverse patologie di base. La popolazione arruolata, con o senza precedenti terapie in atto, al momento della prima visita presentava un NRS statico me-





dio (sNRS) di 3,5+1,77 ed un NRS dinamico medio (dNRS) di 7,24+1,33 (NRS da 0 a 10; 0=assenza totale di dolore e 10=massimo dolore immaginabile).

**Risultati.** I risultati della nostra rilevazione mettono in risalto che il trattamento con ossicodone-paracetamolo, somministrato per periodi di tempo medio-lunghi, ha determinato una riduzione dell' sNRS e dNRS all'ultimo follow-up disponibile rispetto alle precedenti terapie di 1,58+1,42 e 3,04+1,43 rispettivamente e che la dose media di 10,76+4,80 mg/die sembra essere sufficiente a garantire una maggiore compliance della maggior parte dei pazienti. Si è notato che nel tempo la dose tende ad essere ridotta, probabilmente con il migliorare della sintomatologia, ma ciò sottolinea anche il fatto che non si sono instaurati fenomeni di tollerabilità o dipendenza. Il 22,4% dei soggetti risultava essere in trattamento da meno di 4 mesi, mentre il 77,6% era in trattamento da 4 mesi o più e fino ad un massimo di 23 mesi. Le evidenze a favore di un trattamento a lungo termine con gli oppiacei sono ancora deboli pertanto è consigliabile un monitoraggio periodico del paziente con CNCP allo scopo di registrare gli effetti clinici, la dose, il rapporto rischio benefici, ma anche per educare il paziente alla gestione della terapia stessa. In conclusione la combinazione ossicodone/paracetamolo rappresenta una utile risorsa per la gestione del trattamento del CNCP per effettuare cicli di terapia con schemi terapeutici a più lungo termine.

**Conclusioni.** A medio e lungo termine ossicodone-paracetamolo è ben tollerato, risulta efficace nel ridurre il dolore ed il paziente tende ad autoridurre la posologia compatibilmente con il miglioramento dei sintomi. I pazienti che hanno assunto la terapia per più di 4 mesi hanno ottenuto una maggiore riduzione del dolore e autonomamente sono portati a ridurre la posologia in funzione della riduzione dei sintomi.

\* \* \*

#### PREMESSE

Il dolore è il sintomo più frequente percepito nella popolazione adulta. Secondo altre statistiche su ampi campioni della popolazione italiana, 2-3 quasi il 60% degli italiani riporta qualche forma di dolore nell'ultimo mese, il 28% degli italiani intervistati riporta che questo dolore era di intensità moderata-severa e il 12% racconta che questo dolore ha avuto un impatto importante sulla vita quotidiana. In metà delle famiglie italiane c'è almeno una persona affetta da dolore cronico, a fronte di una diffusione europea del sintomo pari al 19%. Il confronto con la situazione europea mostra come in Italia la prescrizione e l'uso di farmaci antidolorifici, in particolare di oppiacei, siano molto bassi rispetto alla diffusione del sintomo del dolore. La domanda se gli oppioidi siano efficaci per il trattamento del dolore cronico non è semplice e presenta molteplici difficoltà nel fornire delle evidenze di base che supportino il trattamento. I trials randomizzati e controllati sono considerati la "best evidence", eppure nel valutare l'efficacia e l'appropriatezza della terapia con oppioidi a lungo termine, essi giocano un ruolo limitato. A causa dell'impossibilità di condurre RCTs per periodi prolungati, questi studi possono solo valutare gli effetti a breve termine o nel periodo iniziale della terapia. I risultati misurati dai RCTs sono risultati che si prestano da sé stessi ad essere parametrati, come il dolore iniziale, i punteggi di sollievo dal dolore, i punteggi di alcune funzioni o quelli sulla qualità della vita. Spesso fattori che potrebbero confondere i risultati di trials che valutano l'efficacia, come la dipendenza, fanno parte dei criteri di esclusione, sebbene essi siano parte integrante dei trattamenti con oppioidi a lungo termine. Ci sono terribili difficoltà nel valutare il rischio di dipendenza poiché c'è scarso accordo su che cosa sia la dipendenza da oppioidi iatrogena, e l'incidenza è probabilmente rara. I trials randomizzati e controllati (RCTs) che sono sta-

ti pubblicati negli anni '90, furono condotti per valutare l'efficacia degli oppioidi nelle varie forme di dolore cronico, compreso il dolore artrosico e le varie forme di dolore neuropatico. Le scale di misurazione del dolore, in questi studi, mostrano un significativo miglioramento del controllo del dolore, sia nel dolore articolare che nel dolore neuropatico. Inoltre gli studi dimostrano chiaramente che, contrariamente alla convinzione tradizionale, il dolore neuropatico risponde agli oppioidi, anche se è necessario utilizzare dosaggi più elevati di quelli efficaci nel dolore nocicettivo. Bisogna sottolineare che questi studi sono stati condotti per breve tempo (usualmente poche settimane, ad eccezione di uno che ha raggiunto le 32 settimane) e che i dosaggi generalmente usati erano moderati (sino a 180 mg di morfina o equivalenti al giorno). Le più frequenti conclusioni di questi studi sostenevano che i pazienti con dolore cronico raggiungevano una soddisfacente analgesia con una dose stabile di oppioidi, con un rischio minimo di sviluppare dipendenza.

#### MATERIALI E METODI

La terapia con gli oppiacei nei pazienti affetti da non cancer pain molto spesso si protrae per molto tempo. È questo il motivo per cui sono stati effettuati diversi studi retrospettivi circa la valutazione dell'efficacia a breve termine di tali farmaci che hanno evidenziato un buon controllo del dolore ed una riduzione apprezzabile del sintomo (riduzione del VAS).

Ad oggi è altresì vero che non ci sono molti studi retrospettivi che verificano l'efficacia della terapia con gli oppiacei a lungo termine e non vi sono evidenze scientifiche sufficienti che dimostrino questa tesi. Molto spesso, infatti, una certa percentuale di pazienti sottoposti a terapia con oppiacei, se protratta per diversi mesi, spesso più di sei, tende ad avere una ridotta compliance o una scarsa aderenza, in virtù soprattutto del verificarsi di eventi avversi (effetti collaterali) non gravi. Relativamente alla nostra esperienza, l'assunzione di una terapia che si basa sull'associazione ossicodone-paracetamolo ha dato risultati soddisfacenti come terapia a breve e medio termine ed è stata rilevata una risposta clinica adeguata e ben tollerata rispetto a molte altre terapie. Da qui la necessità di valutare la medesima associazione e i suoi effetti nel corso di periodi di tempo più lunghi. Il nostro studio ha l'obiettivo di valutare l'effetto long-term della terapia con oppiacei in pazienti affetti da dolore cronico non oncologico e di conseguenza l'efficacia e la tollerabilità della terapia ed in particolare l'associazione ossicodone-paracetamolo. Abbiamo effettuato un'analisi retrospettiva arruolando tutti i pazienti ambulatoriali in terapia farmacologica con ossicodone-paracetamolo con almeno una rilevazione clinica successiva alla prima visita di arruolamento nel Giugno 2010. Sono stati analizzati 231 soggetti (157 maschi, 74 femmine; con età media di 66,4+13,5 anni) con dolore cronico non oncologico derivante da diverse patologie di base. La popolazione arruolata, con o senza precedenti terapie in atto, al momento della prima visita presentava una NRS statica media (sNRS) di 3,5+1,77 ed una NRS dinamica media (dNRS) di 7,24+1,33 (NRS da 0 a 10; dove 0 corrisponde ad assenza totale di dolore e 10= massimo dolore immaginabile). Non vi erano significative differenze di genere nei vari sottogruppi di patologie ad eccezione del gruppo con artriti che mostrava invece una differenza significativa dei valori di dNRS rispetto agli altri gruppi. Da osservare come nel gruppo con radicolopatie si è rilevata una maggiore incidenza nel sesso femminile (80% donne; 20% uomini). Già dalla prima visita i pazienti lamentavano un dolore di base costante pur essendo già in trattamento con una terapia farmacologica assunta regolarmente (83,5%); nel complesso, in particolare, 22 pazienti (9,5%) riferivano di assumere già una terapia con 2 o più farmaci. Nel corso della prima visita i pazienti sono stati invitati a sospendere la terapia farmacologica in atto prima di iniziare quella che prevedeva l'as-



sociazione ossicodone-paracetamolo, che sarebbe stata poi aumentata gradualmente proprio per evitare l'insorgenza di eventi avversi. Il dosaggio dal quale si è partiti e con cui i pazienti si sono presentati nel follow-up successivo al primo controllo è stato in media di 10,74+4,71 mg/die. La valutazione del dolore nel corso del successivo follow-up dimostrava valori diversi:

sNRS= 1,92+1,26  
dNRS= 4,20+1,28

Come si può notare la riduzione dell'intensità del dolore era stata evidente ed in particolare la riduzione media rispetto al basale era di 1,58+1,42 e 3,04+1,43 rispettivamente per sNRS e dNRS. Non c'erano significative differenze di dosaggio rispetto alle diverse patologie di base (la dose media era di 10,76+4,8 mg/die) ad eccezione dei pazienti che presentavano neuropatie e che assumevano in media un dosaggio leggermente più alto, pari a circa 12,34+6,74.

I pazienti che non avevano ottenuto una significativa riduzione del dolore, nel corso dell'ultimo follow-up furono invitati ad incrementare la dose terapeutica fino a raggiungere un valore medio di 16,55+7,11 mg/die utile probabilmente a raggiungere un miglior controllo del dolore ed una migliore efficacia del trattamento nel tempo. All'ultimo follow-up disponibile la sNRS e la dNRS risultavano ridotte nel 77,9% e nel 97,4% dei pazienti rispettivamente. All'ultimo controllo, rispetto ai pazienti iniziali, a 215 è stato prescritto di continuare con la medesima terapia, proprio perché era stato ottenuto un buon controllo sul sintomo dolore, e invece a 24 pazienti è stato indicato di sospendere il trattamento per valutare il controllo del dolore senza terapia farmacologica. Il dosaggio di ossicodone-paracetamolo utilizzato non variava significativamente rispetto alla terapia precedentemente assunta, ad eccezione di coloro che precedentemente assumevano altre combinazioni a base di oppiacei. L'ultima suddivisione che è stata effettuata riguardava i pazienti che assumevano la terapia con ossicodone/paracetamolo da meno di 4 mesi e coloro che assumevano la medesima terapia da 4 o più mesi. In base a quest'ultimo criterio di classificazione, abbiamo verificato che i pazienti che continuavano la terapia da più di 4 mesi avevano ottenuto una riduzione del dolore sicuramente maggiore rispetto a quanti assumevano la terapia da meno di 4 mesi e che inoltre nel primo gruppo era possibile anche ipotizzare una riduzione del dosaggio medio giornaliero da 12,25+6,88 mg/die (assunzione nei pazienti che assumevano i farmaci da meno di 4 mesi) a 10,34+3,97 mg/die. 153 soggetti risultavano in trattamento tra 4 e 12 mesi, mentre 24 pazienti tra 13 e 23 mesi.

### CONCLUSIONI

Il nostro protocollo retrospettivo mirava alla valutazione degli effetti a lungo termine del trattamento con la combinazione di ossicodone-paracetamolo in pazienti con CNCP. Anche i risultati della nostra rilevazione mettono in risalto che il trattamento con ossicodone-paracetamolo, somministrato per periodi di tempo medio-lunghi, riduce sNRS e dNRS rispetto alle precedenti terapie (1,58+1,42 e 3,04+1,43 rispettivamente) e che la dose media di 10,76+4,80 mg/die sembra essere sufficiente a garantire la compliance della maggior parte dei pazienti. Si è notato che nel tempo la dose tende ad essere ridotta, probabilmente con il migliorare della sintomatologia, ma ciò sottolinea anche il fatto che non si sono instaurati fenomeni di tollerabilità o dipendenza. I pazienti che hanno assunto la terapia per più di 4 mesi hanno ottenuto una maggiore riduzione del dolore e autonomamente sono portati a ridurre la posologia in funzione della riduzione dei sintomi. Ovviamente è necessario che il paziente sia correttamente informato circa la durata e i possibili effetti della terapia, perché un

maggior coinvolgimento di quest'ultimo risulta fondamentale per ottenere una buona aderenza e una miglior riuscita della terapia nel suo insieme, anche attraverso continui controlli che consentano di monitorare eventuali effetti avversi ed interazioni. Studi clinici long-term ed osservatori regionali e nazionali per il monitoraggio degli oppiacei sono auspicabili per comprendere il ruolo long-term di tali farmaci, per monitorizzarne le modalità di uso e per convincere la classe medica ad interpretare gli oppiacei come analgesici e non come sostanze da abuso. Il risultato di questi studi vuole cercare anche di aprire nuovi scenari nell'approccio al paziente che soffre di dolore, un dolore molto spesso poco considerato o non trattato in maniera adeguata.

### UTILIZZO DELLA BUPRENORFINA NEL DOLORE CRONICO DOPO TRAPIANTO DEL POLMONE BILATERALE: CASE REPORT

PETRUCCI E. In collaborazione con BONETTI C., DE SANTIS S., MARINANGELI F., CICCOCCHI A., PIROLI A., PALADINI A., MARSILI I., VARRASSI G.

*Cattedra di Anestesia e Rianimazione, Università dell'Aquila  
V.A.DO. Volontariato per l'Assistenza Domiciliare*

### ABSTRACT

Il trapianto di polmone è considerato oggi una valida opzione terapeutica in tutte quelle malattie polmonari che non rispondono a nessun tipo di trattamento medico e/o chirurgico.

Fra le indicazioni al trapianto al polmone bilaterale va annoverata, tra le patologie polmonari di tipo ostruttivo non suppurativo, anche l'enfisema da deficit di alfa 1 anti-tripsina. La gestione del dolore post-operatorio nei pazienti sottoposti a toracotomia bilaterale risulta essere gravata anche dal peso delle terapie immunosoppressive che questi pazienti devono eseguire per tutta la vita e che li espongono alla possibilità di sviluppare infezioni. L'incidenza del dolore moderato-severo in questi pazienti risulta essere del 5-10% con impatto largamente negativo sulla qualità della vita (1-2). L'utilizzo di oppiacei forti in questi pazienti viene inoltre inficiato dall'impatto negativo che questi farmaci hanno sulla funzionalità respiratoria, sullo stato mentale e sulla motilità intestinale, con ulteriore deterioramento della qualità della vita dei pazienti.

Nella nostra esperienza, la buprenorfina si è dimostrata efficace e ben tollerata nel trattamento del dolore cronico dopo toracotomia in caso di trapianto di polmone bilaterale (3).

\* \* \*

### INTRODUZIONE

Il trapianto di polmone è indicato in pazienti con malattie polmonari terminali, progressivamente disabilitanti, con aspettativa di vita compresa tra 12 e 18 mesi, nonostante l'adozione di tutte le tecniche appropriate terapie mediche o chirurgiche alternativa. L'aspettativa di vita per ogni specifica patologia è altamente variabile e spesso non è possibile fare previsioni attendibili.

Questo però può tradursi nella gestione, dopo l'intervento, di una notevole quantità di problematiche che si presentano già nella immediata fase post-operatoria quando il paziente viene condotto in terapia intensiva; tali problematiche ovviamente risultano di ancor più complicata gestione nella successiva terapia e cura domiciliare.

Il trapianto di polmone è uno dei trapianti di organi solidi che presenta la maggior quantità di rischi in quanto l'organo trapiantato è in contatto con l'ambiente esterno e quindi sottoposto a continui stimoli di tipo immunologico ed infettivo.

Il trapianto polmonare bilaterale è utilizzato in tutte quelle forme in



cui è presente un'infezione respiratoria persistente.

Dopo il trapianto è necessario iniziare una terapia immunosoppressiva che dovrà essere continuata, pur riducendone le dosi, per tutta la vita; ciò espone il paziente ad un aumento del rischio di sviluppare infezioni.

Il dolore post-operatorio nel trapianto bilaterale di polmone risulta essere una condizione relativamente frequente come alcuni studi in letteratura dimostrano (4). Wildgaard et al. hanno evidenziato come il dolore moderato-severo, connesso alla toracotomia, sia presente dal 5% al 10% dei pazienti. Essi hanno dimostrato inoltre, come il dolore fosse presente anche altre zone del corpo diverse dal torace, con percentuale superiore 70% (4). Dunque il dolore in questi pazienti è una componente importante nella gestione clinica globale del periodo post-trapianto e nella fase di recupero e riabilitazione successiva. Esso è causa di una riduzione della qualità della vita ed estrema limitazione anche della attività quotidiana; la percentuale in questi casi supera il 92% (4). La qualità della vita di questi pazienti risulta compromessa anche dallo stato d'ansia connesso non solo al dolore ma anche alla terapia immunosoppressiva, al rischio di rigetto e ai continui controlli sanitari cui i pazienti devono sottoporsi (5).

#### CASE REPORT

Abbiamo visitato un uomo di 54 anni di età, 87 kg di peso e 197 cm di altezza (BMI 22), affetto da enfisema polmonare da deficit congenito di alfa I anti-tripsina, che si era sottoposto a trapianto bilaterale di polmone tre mesi prima della nostra visita. Il paziente eseguiva terapia con immunosoppressori.

Egli riferiva dolore persistente (NRS 8) in sede toracica, diffuso a tutta l'area mammaria bilateralmente fra le seconde e le quinte coste, e dorsalmente in regione scapolare con diffusione lungo tutta la colonna dorsale fino ai primi due metameri lombari. Il performance status valutato con l'indice di Karnofsky era di 40.

Il dolore era accentuato dalla digitopressione e si acuiava durante la movimentazione del tronco e con l'inspirazione, limitando le escursioni toraciche.

Si registravano i seguenti parametri vitali: 145/79 mmHg di P.A. 92 bpm e 94% di saturazione arteriosa di ossigeno, con 18 atti respiratori per minuto.

Venivano valutati tramite questionari anche la severità e l'impatto del dolore sulla vita del paziente (Brief Pain Inventory), lo stato d'ansia (State Trait Anxiety Inventory), la qualità di vita (Short Form-36 version 2 [SF-36v2]) e lo stato di depressione (Beck Depression Inventory [BDI]).

Il paziente, con punteggio di 32 nel SF-36v2 e di 8 sul BDI, risultava in estremo stato di ansia per il proprio stato di salute soprattutto a causa della persistenza del dolore.

Il dolore riduceva le ore di sonno (< 4 per notte) con scarsa qualità nel riposo notturno.

Si è impostata la seguente terapia antalgica: buprenorfina 35 mcg/h trans-dermica ed al bisogno buprenorfina per via endovenosa 0,15 mg ripetibile ogni 6-8 ore.

Il persistere della sintomatologia dolorosa (NRS 8), ci ha spinto nelle visite successive, ad aumentare la dose di buprenorfina trans-dermica fino a 70 mcg/h e a distanza di dieci giorni fino a 105 mcg/h.

A tali dosaggi il paziente riferiva controllo discreto dei sintomi (NRS 4) con miglioramento del performance status (KPS 70) e un aumento delle ore di riposo notturno (circa 6 per notte), senza effetti collaterali rilevanti.

Il paziente riferiva anche miglioramento dello stato di agitazione e aumento del tono dell'umore.

La meccanica ventilatoria risultava sicuramente più efficace e più valide erano l'inspirazione profonda, la tosse e il movimento, con simmetria nell'espansione toracica.

L'ultima valutazione, effettuata 20 giorni dopo la prima visita, metteva in luce un ottimo controllo dei sintomi algici con NRS 3, un netto miglioramento del performance status con KPS 90, aumento del tono dell'umore e riduzione consistente dello stato d'ansia.

#### DISCUSSIONE

La buprenorfina possiede le proprietà sia agoniste (recettori  $\mu$ ) sia antagonista (recettori  $k$ ) degli oppiacei. La liberazione della buprenorfina, con rilascio trans-dermico, nella circolazione sistemica avviene mediante un rilascio controllato da un sistema a matrice adesiva a base di polimeri nel quale è incorporato il farmaco.

Stando alle informazioni contenute nella scheda tecnica del farmaco, dopo l'applicazione del cerotto sulla cute, le concentrazioni plasmatiche di buprenorfina aumentano gradualmente fino a raggiungere livelli minimi efficaci dopo 12-24 ore e livelli di picco dopo 57-59 ore. Una volta rimosso il cerotto, le concentrazioni diminuiscono in modo costante con un'emivita di eliminazione di circa 30 ore. Solo parzialmente metabolizzata dal fegato, la buprenorfina viene eliminata immodificata soprattutto nelle feci ed in parte, sotto forma di metaboliti, con le urine; esistono evidenze riguardo anche all'esistenza di un ricircolo entero-epatico.

Deve essere sottolineato che con la buprenorfina trans-dermica è possibile adattare la posologia alle esigenze del paziente. La buona tollerabilità del farmaco, in un contesto di adeguata titolazione, favorisce l'aderenza terapeutica e la compliance soprattutto nel malato ansioso; tutto ciò contribuisce a rendere il trattamento più adeguato con miglioramento della sintomatologia algica e del tono dell'umore.

La formulazione del farmaco sottoforma di cerotto trans-dermico a matrice polimerica adesiva si differenzia da quella a serbatoio, in quanto il farmaco è omogeneamente distribuito sulla matrice.

Questo rappresenta una garanzia di sicurezza, in quanto impedisce la fuoriuscita e la perdita del farmaco anche quando il cerotto viene danneggiato, evitando così anche il rilascio incontrollato di elevate quantità di principio attivo (dumping dose).

Il rilascio costante della buprenorfina, senza picchi di concentrazione ematica a rischio di effetti collaterali o cadute a rischio di efficacia analgesica (6-7), permette di ottenere anche una netta riduzione del consumo di analgesici, con aumento delle ore di sonno libero da dolore.

In effetti la precedente esperienza dimostra come, dopo una adeguata titolazione del farmaco sia stato possibile ottenere una notevole riduzione del dolore con uno scarto di 5 punti nella scala NRS fra la prima (NRS 8) e l'ultima valutazione avvenuta a 20 giorni di distanza (NRS 3).

Inoltre il soggetto riferiva un migliore riposo notturno, in termini di qualità e quantità del numero di ore di sonno, con una notevole regolarizzazione del ciclo sonno-veglia.

Abbiamo potuto notare anche un miglioramento in termini di indice di Karnofsky (variazione da 40 a 90), potendo verificare come il nostro paziente inizialmente costretto a letto, dopo l'adattamento della terapia, sia riuscito di nuovo a deambulare senza alcuna manifestazione di dolore recuperando anche molte delle proprie attività quotidiane.

Inoltre anche il grado di compliance nei confronti della terapia risultava soddisfacente ed il paziente riteneva accettabile anche la somministrazione di buprenorfina per via endo-venosa, senza ulteriore evidenza di effetti collaterali.

La buona tollerabilità può essere connessa da un punto di vista biochimico, come diversi studi dimostrano in letteratura, alla mancata internalizzazione dei ricettori degli oppiacei.

Infatti, una serie di prove sperimentali condotte in vitro hanno



dimostrato che l'esposizione di cellule in coltura agli agonisti puri morfina e fentanyl per un tempo prolungato porta ad una internalizzazione e scomparsa dei recettori oppioidi  $\mu$ . Al contrario la buprenorfina non induce endocitosi dei recettori  $\mu$ , ma sembra addirittura aumentarne il numero (8).

Inoltre la scarsa compliance, legata sia allo stress psico-fisico che questi pazienti subiscono in fase peri-operatoria che alla somministrazione delle diverse terapie in atto compressa l'immunosoppressione, rende ogni trattamento proposto di difficile effettuazione con ricadute negative soprattutto sulla gestione del dolore.

L'utilizzo di farmaci oppiacei a formulazione trans-dermica e nello specifico della buprenorfina, permette di rendere il paziente più predisposto ad accettare le terapie e la sua corretta ed attenta titolazione può garantire di controllare efficacemente il dolore, senza rendere il paziente, specialmente alla luce di tutte problematiche ventilatorie che seguono alla chirurgia toracica, vittima degli altri effetti collaterali degli oppiacei forti.

## CONCLUSIONI

Il precedente case report mette in evidenza come nel soggetto trapiantato lo stress peri-operatorio, la necessità di continui controlli che riducono nettamente la compliance alle terapie associati allo scadimento generale dello stato psichico, possano rendere difficile l'utilizzo di altri farmaci. La buprenorfina permette di controllare il dolore severo ed inoltre l'effetto minimo sull'attività respiratoria rende sicuro questo farmaco alla luce anche del fatto che un buon controllo del dolore può certamente migliorare la compliance toraco-polmonare, favorendo anche l'espettorazione. Questo permette di evitare che si formi ristagno a livello polmonare basale con conseguente riduzione del rischio di sviluppare focolai bronco-polmonitici, in pazienti che eseguono terapia immunosoppressiva a vita, seppur con dosi progressivamente scalari. Pertanto, nonostante i pazienti debbano essere rigorosamente monitorati durante il trattamento con buprenorfina, con un'attenta titolazione è possibile ottenere una soddisfacente adesione alla terapia con soddisfazione da parte del soggetto per le cure e l'assistenza ricevute e miglioramento della qualità di vita sia in termini di recupero fisico che dello stato mentale.

## Bibliografia

1. Clin J Pain. 2010 Mar-Apr;26(3):217-22. Chronic pain after lung transplantation: a nationwide study. Wildgaard K, Iversen M, Kehlet H;
2. Chronic pain after thoracic surgery: a follow-up study. Pertunen K, Tasmuth T, Kalso E. Acta Anaesthesiol Scand. 2000 Feb;44(2):220;
3. Analgesia at the ICU in Neuropathic Pain after Lung Transplantation with transdermal Buprenorphine. Eva Eder, B.S., Wolfgang Kilga, B.S., Barbara Steinlechner, M.D., Herbert Koinig, M.D., Alexander Kober, M.D. Anesthesiology 2007; 107: A892.
4. Clin J Pain. 2010 Mar-Apr;26(3):217-22. Chronic pain after lung transplantation: a nationwide study. Wildgaard K, Iversen M, Kehlet H;
5. Acta Anaesthesiol Scand. 2006 Aug;50(7):804-8. Chronic post-thoracotomy pain: a retrospective study. Pluijms WA, Steegers MA, Verhagen AF, Scheffer GJ, Wilder-Smith OH;
6. Evans HC, EAssthope S, Transdermal buprenorphine. Drugs 2003; 63: 1999-2000;
7. Heel RC, Brogden RN, Spiegth TM et al. Buprenorphine. A review of its pharmacology properties and therapeutics efficacy. Drugs 1979; 17: 81-110;
8. Budd K. Evidence based medicine in practice: buprenorphine: a review. Hayward Medical Communications; 2002: 1-24.

## PERVIETÀ DEL FORAME OVALE (PFO) ED EMICRANIA: QUESTIONE APERTA?

PORCARO S., ARMINIO D., ADILETTA S., CANDIELLO A.

In collaborazione con SAPORITO G., ZAMPI M.

Dipartimento Universitario di Scienze Anestesiologiche-Rianimatorie e dell'Emergenza "Federico II" di Napoli. Area funzionale di Anestesia Generale e Speciale, di Terapia Antalgica e Cure Palliative

## ABSTRACT

L'emicrania è un comune disordine neurologico con un grande impatto sulla qualità di vita e sulle attività sociali. Il PFO è uno shunt intra-atriale destro-sinistro con una prevalenza del 25% nella popolazione generale. Una maggiore prevalenza è stata riscontrata nei pazienti con emicrania specialmente in quelli con emicrania con aura (EcA) ma non è chiaro se PFO abbia effettivamente un ruolo nell'induzione degli attacchi. Studi recenti dimostrano che la chiusura del PFO migliora in un consistente gruppo di pazienti la gravità dell'emicrania soprattutto in termini di frequenza degli attacchi ma gli stessi studi non ritengono sufficienti i risultati di trials controllati per affermare che la chiusura del FO deve essere eseguita nella pratica clinica per la profilassi della cefalea. Scopo del nostro studio è stato quello di valutare l'efficacia delle attuali terapie preventive dell'emicrania e l'eventuale correlazione con PFO.

**Materiali e metodi.** Sono giunti presso il nostro ambulatorio di terapia antalgica 22 pazienti (12 F, 10 M) di età compresa tra 14 e 65 anni con diagnosi di EcA che rispecchiava le caratteristiche dell'emicrania associata a PFO come descritto in letteratura. Tutti assumevano già una terapia con FANS e/o paracetamolo con riduzione lieve della sintomatologia dolorosa durante l'attacco ma con scarsi effetti sulla frequenza degli stessi. I pazienti sono stati sottoposti ad una accurata anamnesi, ad indagini neuroradiologiche specifiche (RMN o TC cerebrale) e al doppler transcranico con somministrazione di mezzo di contrasto per identificare la presenza di eventuale shunt destro-sinistro.

Posta diagnosi di emicrania con aura veniva instaurata, nei pazienti adulti, terapia iniziale con propanololo 80 mg/die e topiramato 25 mg/die con opportuni incrementi settimanali; mentre nei pazienti di età inferiore a 16 anni si somministrava flunarizina 10 mg/die, essendo gli altri farmaci controindicati perché off-label.

**Risultati.** Due pazienti sono risultati positivi per gliosi alla RMN, sette presentavano PFO.

La terapia da noi somministrata era efficace in tutti i pazienti, dopo 30 gg, nel ridurre sia l'intensità del dolore in termini di VAS (40%) che la frequenza settimanale (60%) degli attacchi, ma 8 pz hanno richiesto dosi maggiori di antiepilettico (100 mg/die vs 50 mg/die) con conseguenti effetti collaterali. Di questi ultimi, 5 presentavano PFO.

**Conclusioni.** Sulla base della nostra esperienza emerge che le attuali terapie preventive dell'emicrania risultano efficaci in tutti i pazienti, anche in quelli con PFO, ma nella maggior parte di questi ultimi con dosaggi superiori di topiramato. Per questo la questione rimane aperta:

- è giusto non chiudere FO in presenza di importanti effetti collaterali della terapia che interferiscono con la qualità di vita del paziente nonostante il parere contrario dei dati della letteratura?
- in un paziente di 14 anni la chiusura del FO può essere un'indicazione data la giovane età e l'impossibilità dell'utilizzo dei farmaci?

\* \* \*

## INTRODUZIONE

L'emicrania è un comune disordine neurologico con un grande impatto sulla qualità di vita e sulle attività sociali. E' definita come una cefalea che perdura per 4-72 h, è pulsante, d'intensità varia-



bile da moderata a grave, unilaterale, peggiora con l'esercizio fisico ed è accompagnata da nausea, vomito, ipersensibilità alla luce, al suono e agli odori. La causa è ignota e la fisiopatologia non è stata completamente spiegata. Sono presenti alterazioni del flusso ematico cerebrale e arterioso del cranio, ma non è chiaro se la vasodilatazione e la vasocostrizione siano una causa o un effetto dell'emicrania. La depressione della diffusione elettrica corticale (alterazione fondamentale nella corteccia cerebrale che consiste in un picco di iperpolarizzazione seguito dalla depolarizzazione) può indurre un'infiammazione neurogena, con vasodilatazione, attivazione dei globuli bianchi e permeabilità dei capillari. L'infiammazione conduce all'irritazione delle fibre sensitive trigeminali perivascolari. Ne consegue una cascata di fenomeni che causano le alterazioni nel flusso ematico e la forte cefalea.

Nella eziopatogenesi dell'emicrania si ha dunque una ipereccitabilità neuronale simile a quella dell'epilessia (kindling epilettico) che può far rientrare l'emicrania tra le sindromi neuropatiche e che può giustificare l'utilizzo di farmaci antiepilettici per la cura di tale patologia.

Il trattamento dipende dalla frequenza delle crisi, in generale può essere classificato come profilattico o di interruzione degli attacchi acuti.

Per la profilassi a lungo termine possono essere usati i betabloccanti, i calcioantagonisti, gli antidepressivi triciclici o gli anticomiziali.

Nel trattamento in fase acuta vengono adoperati farmaci in grado di interrompere la crisi. In particolare una classe di farmaci, attivanti i recettori della serotonina (gli agonisti 1B/1D della 5-idrossitriptamina [5-HT]), blocca l'infiammazione neurogena e può interrompere il dolore emicranico in circa il 70% dei pazienti. Il sumatriptan ne è un prototipo.

Numerosi dati in letteratura dimostrano un'associazione tra emicrania con aura (EcA) e PFO. Quest'ultimo è uno shunt intra-atriale destro-sinistro con una prevalenza del 25% nella popolazione generale. Una maggiore prevalenza è stata riscontrata nei pazienti con emicrania specialmente in quelli con EcA ma non è chiaro se PFO abbia effettivamente un ruolo nell'induzione degli attacchi. Vari meccanismi biologici sono stati proposti per spiegare questa associazione e definire il rapporto che esiste tra PFO ed EcA. Le evidenze fin qui accumulate suggeriscono che una condizione di shunt destro-sinistro possa essere correlata causalmente ad una proporzione di pazienti affetti da emicrania e che possa spiegare almeno in parte l'incremento del rischio di ictus connesso con l'emicrania.

Secondo alcuni autori i fenomeni microembolici a partenza dallo shunt destro-sinistro, potrebbero innescare il fenomeno della "spreading oligoemia" associata all'aura emicranica (2,3). Questa ipotesi attribuirebbe al PFO un ruolo determinante nell'induzione degli attacchi. Studi recenti dimostrano che la chiusura del PFO migliora in un consistente gruppo di pazienti la gravità dell'emicrania soprattutto in termini di frequenza degli attacchi ma gli stessi studi non ritengono sufficienti i risultati di trials controllati per affermare che la chiusura del FO deve essere eseguita nella pratica clinica per la profilassi della cefalea. Infatti gli studi, ad oggi, presentano importanti limiti metodologici, in particolare sono retrospettivi e non sono di intervento.

Scopo del nostro studio è stato quello di valutare l'efficacia delle attuali terapie preventive dell'emicrania e l'eventuale correlazione con PFO.

#### **MATERIALI E METODI**

Sono giunti presso il nostro ambulatorio di terapia antalgica 22 pazienti (12 F, 10 M) di età compresa tra 14 e 65 anni con diagnosi di emicrania con aura secondo i criteri ICHD-II.

Tutti i pazienti venivano sottoposti ad un'accurata anamnesi fina-

lizzata ad identificare:

-Familiarità per emicrania, eventi cerebrovascolari, fattori di rischio vascolari;

-Storia personale per pregressi eventi cerebrovascolari, presenza di fattori di rischio vascolari, inclusa l'assunzione di contraccettivi orali;

- Caratteristiche cliniche dell'emicrania, quali:

a. Età di esordio e frequenza media degli attacchi nell'ultimo anno;

b. Semeiologia dell'aura (visiva, sensitiva, afasica, combinazione di 2 o più sintomi);

c. Durata media dell'aura;

d. Caratteristiche della fase algica (sede, intensità e tipo di dolore, neurovegetativi associati);

e. Eventuali fattori scatenanti gli attacchi, con particolare riferimento allo sforzo fisico o a manovra di Valsalva;

f. Terapie preventive in atto o assunte nell'ultimo anno;

g. Associazione con altre forme di cefalea primaria, in particolare con EsA.

Infine, venivano richieste le indagini neuroradiologiche (RMN e/o TC cerebrale). Posta diagnosi di emicrania con aura veniva instaurata inizialmente terapia con propanololo 80 mg/die e topiramato 25mg/die nei pazienti adulti da incrementare di 25 mg/die ad intervalli settimanali; mentre nei pazienti di età inferiore a 16 anni si somministrava flunarizina 10 mg/die, essendo gli altri farmaci controindicati perché off-label.

Tutti i pazienti inoltre sono stati sottoposti a doppler transcranico (in doppio cieco relativamente al paziente e al medico di terapia antalgica) con somministrazione di mezzo di contrasto per identificare la presenza di eventuale shunt destro-sinistro. Le modalità di effettuazione del test in condizioni basali e dopo manovra di Valsalva (VM) sono illustrate di seguito:

Posizione: Supina

Monitoraggio: Bilaterale > unilaterale

Tipo di m.d.c.: m.d.c. commerciali > soluzione salina

Quantità di m.d.c.: 10 ml > 5 ml

Manovra di attivazione: manovra di Valsalva (standardizzata)

Inizio mv: 5" dopo inizio infusione del m.d.c.

Durata mv: 5"

Soglia mb: 1 mb

Finestra temporale mb: ≤ 40"

n° di tests :

1) basale

2) con mv

3) ripetere mv solo se la ia negativa

In sintesi si effettua un monitoraggio bilaterale delle arterie cerebrali medie con paziente in posizione supina durante somministrazione a bolo EV di 10 mL di mezzo di contrasto ("fisiologica agitata"), costituito da 9 ml di soluzione salina isotonica e 1 ml di aria precedentemente miscelate attraverso un apposito rubinetto a tre vie collegato a due siringhe. Il test era considerato positivo se veniva registrato anche solo un segnale microembolico (MES: microembolicsignal) entro 40 secondi dalla somministrazione del mezzo di contrasto.

In relazione alla presenza ed al numero di eventi microembolici individuati 4 diverse categorie:

1. MES assenti = assenza di shunt destro-sinistro (PFO -);

2. MES < 20 = shunt di piccole dimensioni;

3. MES >20 HITS ma con singolo segnale distinguibile = shunt di medie dimensioni;

4. MES >20 HITS ma in cui non è più distinguibile il singolo segnale ("shower-curtain effect") (18).

Tutti i pazienti venivano accuratamente informati sulla procedura e sugli scopi dell'indagine strumentale e dovevano fornire il loro consenso. Dopo 30 giorni dall'inizio della terapia preventiva tale



esame veniva preso in esame per poter suddividere i pazienti in due gruppi: PFO positivi (gruppo A) e PFO negativi (gruppo B). I pazienti in esame assumevano già una terapia con FANS e/o paracetamolo con riduzione lieve della sintomatologia dolorosa durante l'attacco ma con scarsi effetti sulla frequenza degli stessi.

## RISULTATI

Di tutti i pazienti, venti sono risultati negativi alla indagini neuro-radiologiche (TAC e/o RMN) mentre due presentavano segni di gliosi alla RMN; sette pazienti (32%) sono risultati positivi al doppler transcranico x shunt destro-sinistro.

La terapia da noi somministrata era efficace in tutti i pazienti, dopo 30 giorni (T30), nel ridurre sia l'intensità del dolore in termini di VAS (40%) che la frequenza settimanale (60%) degli attacchi, ma in cinque pazienti (23%) sono insorti effetti collaterali (amnesia e sonnolenza) che hanno indotto, in due casi, gli stessi pazienti a ridurre autonomamente la terapia. La stessa efficacia terapeutica è stata infatti raggiunta con dosaggi superiori di topiramato in quanto abbiamo somministrato, dopo 15 giorni di terapia e opportuna titolazione, 50 mg/die di topiramato in quattordici pazienti e 100 mg/die di topiramato in otto pazienti. Di questi otto pazienti, cinque risultavano positivi per PFO. Abbiamo calcolato le medie delle VAS e della frequenza settimanale degli episodi di emicrania e la deviazione standard di entrambi i gruppi per poi confrontarle con analisi statistica con test T-student ( $p < 0.01$ ).

**Tabella 1**

Media VAS	GRUPPO A	GRUPPO B
T0	8.6 (+/- 0.53)	8.3 (+/- 0.46)
T15	6.8 (+/- 0.43)	5.8 (+/- 0.32)
T30	5.1 (+/- 0.32)	5.0 (+/- 0.27)

**Tabella 2**

Media Frequenza settimanale episodi	GRUPPO A	GRUPPO B
T0	2.6 (+/- 0.53)	2.7 (+/- 0.46)
T15	2.0 (+/- 0.43)	1.6 (+/- 0.27)
T30	1.0 (+/- 0.21)	1.1 (+/- 0.18)

## CONCLUSIONI

Alla luce della nostra esperienza emerge che le terapie preventive attuali dell'emicrania risultano efficaci in entrambi i gruppi di pazienti ma nella maggior parte dei pazienti con PFO (71%) la stessa efficacia in termini di riduzione della media delle VAS (tabella 1) e della media delle frequenze settimanali degli episodi di emicrania (tabella 2) è stata raggiunta con dosaggi superiori di topiramato con conseguente insorgenza di effetti collaterali che in due casi hanno addirittura portato alla riduzione autonoma della terapia. Di conseguenza, essendo la cefalea una patologia che incide notevolmente sulla qualità di vita dei pazienti, la questione rimane aperta:

- è giusto non chiudere FO, nei pazienti con EcA, in presenza di importanti effetti collaterali della terapia che interferiscono con la qualità di vita del paziente nonostante il parere contrario dei dati della letteratura?
- in un paziente di 14 anni, con EcA, la chiusura del FO può esse-

re un'indicazione data la giovane età e l'impossibilità dell'utilizzo dei farmaci?

## Bibliografia

1. Patent foramen ovale and migraine catheter cardiovascular intervention 2007, jan 69(1:9-14).
2. Klotzsch C. et al. An increase frequency of patent foramen ovale in patients with transient global amnesia. Analysis of 53 consecutive patients. Arch Neurol; 53:504-8, 1996.
3. Sztajzel R et al. Patent foramen ovale, a possible cause of symptomatic migraine: a study of 74 patients with acute ischemic stroke. Cerebrovasc Dis; 13(2): 102-6, 2002.
4. Gupta VK: Patent foramen ovale closure and migraine: science and sensibility. Expert Neurother 2010 Sep; 10(9): 1409-22.
5. Amaral V et al. Patent foramen ovale in trigeminal autonomic cephalalgias and hemicrania continua: a non-specific pathophysiological occurrence? Arg. Neuropsiquiatr. 2010 Aug;68(4):627-31.
6. Bertolini C et al. Migraine with aura and patent foramen ovale: clinical and etiopathogenetic aspects Riv. Italiana di Neurobiologia, (2), 101-108, 2006.

## POTENTIAL ROLE OF LOW DOSE OF ZICONOTIDE FOR CONTROL OF EPILEPSY IN CHRONIC CANCER PAIN QUATTRONE D.

In collaborazione con BOVA G., BELLINGHERI F.

ASP Messina, Presidio Ospedaliero San Vincenzo, Taormina UOC Anestesia, Rianimazione e terapia del Dolore

## ABSTRACT

Ziconotide is the first member in the new drug class of selective N-type voltage-sensitive calcium-channel blockers, for continuous intrathecal administration in case of chronic, severe nociceptive, neuropathic, mixed pain.

Authors report the clinical case of 58 years old woman affected by breast cancer with lymphatic, bone, liver and brain metastasis, treated successfully with intrathecal continuous infusion of morphine and ziconotide. A sudden, severe headache was the only clinical manifestation of a miliary dissemination in brain of the cancer, evidenced by a cerebral MRI after ev administration of contrast. Despite medical recommendations, relatives and care givers did not administered to patient the prescribed preventive therapy for seizure with phenobarbital because of the somnolence during daytime that was misunderstood as phenomenon potentially lethal. In the evidence of a satisfied pain relief, obtained with low continuous intrathecal infusion of 4.0 mcg/day of ziconotide and 4 mg/day of morphine, patient did not develop seizure despite she never received an adequate preventive treatment.

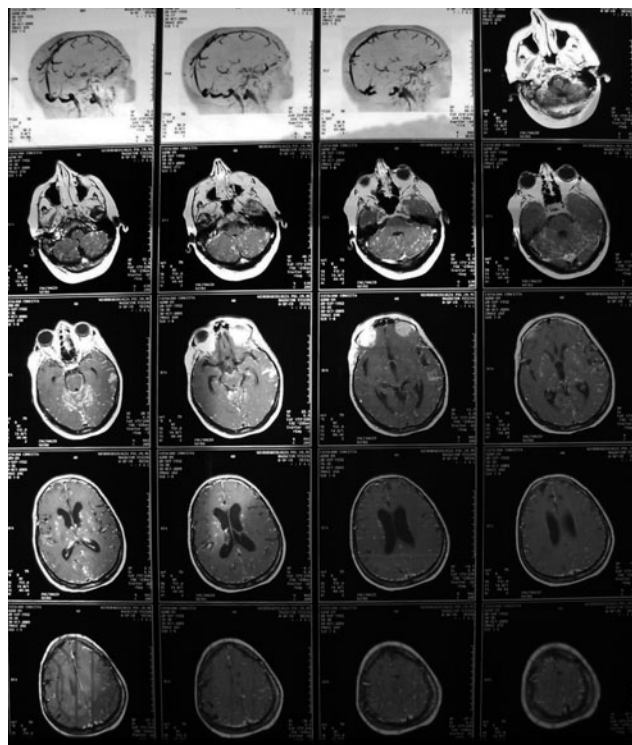
The clinical case introduces the hypothesis of a potential role of ziconotide as anti epileptic drug, considering its mechanism of action and discussing the role of Voltage Calcium channels block.

\* \* \*

## BACKGROUND

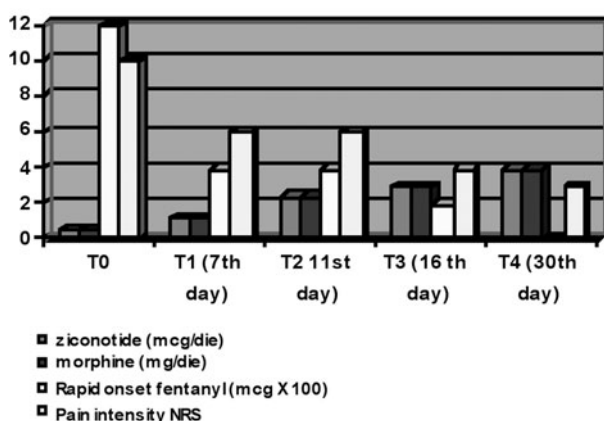
Ziconotide is the first member in the new drug class of selective N-type voltage-sensitive calcium-channel blockers, for continuous intrathecal administration in case of chronic, severe nociceptive, neuropathic, mixed pain (1). Ziconotide can effectively reduce pain, inducing the block of N-type calcium channels in the spinal cord and inhibiting release of pain-relevant neurotransmitters from central terminals of primary afferent neurons (2).

Epilepsy is a disorder that results from abnormal hyperexcitable and hypersynchronous activity of neurons. It can have a wide variety of origins, including genetic causes, brain damage and tumors.



The MRI scan evidences the miliary spread of breast cancer

Long term management of patient with central nervous system (CNS) tumor or metastasis includes the prevention of epileptic seizure. Barbiturate is the most widely used anticonvulsant worldwide and the oldest still commonly used. Many other medication such as the benzodiazepines, valproate acid ..., with different mechanism of action, have the indications for partial and generalized tonic-clonic seizures (3). Some of these, such as levetiracetan, act with a Calcium channel mediated mechanism.



**Graphic 1-** Titration of minimum analgesic dose of morphine, ziconotide, rapid onset fentanyl and correspondent decreasing of pain intensity expressed in NR Score.

**CASE REPORT**

An otherwise healthy 58-yr-old, 64 kg woman, affected by invasive ductal carcinoma with metastasis, was referred by an oncologist to the Pain Center at San Vincenzo Hospital for evaluation and treatment of severe burning left hemithoracic pain of 18 weeks du-

ration. Since the first oncologist valuation, the disease had already advanced with, lymphatic and liver metastasis. Patient never was subjected to surgery, she underwent two cycles of chemotherapy, only obtaining stable disease for about 14 months.

On presentation to the Pain Center, the patient was alert and cooperative. She answered all questions appropriately regarding her pain, and did not appear overtly anxious or depressed. General examination was unremarkable, and she had a fully normal neurological evaluation of the upper extremities and the right lower extremity.

Her pain began spontaneously, at first time, as an overwhelming feeling, a satisfied analgesia was obtained with oral administration of 30 mg of oxycodon. During the last two weeks, pain was described as burning in nature, moderate to severe (Numeric rating scale 6-10), continuous, and exacerbated with any touch or movement. The pain awakened the patient from sleep and restricted her in any activities. No associated signs and symptoms included edema, color and temperature changes of the thoracic skin was been recorded. Patient was started on nortriptyline, titrating to 25 mg at day, and later changed to amitriptyline 30 mg at day due to adverse side effects. 30 mg of oral oxycodon was switched with 50 mcg/h of transdermal fentanyl and tablets of fentanyl citrate with rapid onset action was recommended for breakthrough cancer pain.

Many adverse events (drowsiness, vomiting, itching) related to the treatment, in addition to the severity of pain and the rapid changes of its presentation (continuous, burning and stabbing pain), prompted the scheduling of a spinal subarachnoid challenge of morphine, local anesthetic and placebo in order to allow a better analgesia through the implantation of intrathecal drug delivery system. Intrathecal trial recorded decrease of 70% of pain intensity after subarachnoid administration of 0.8 mg of morphine and of 30% of pain intensity after administration of L-bupivacain 0.05 % 5 mg, no analgesic response after intra spinous injection of saline.

Previous written, informed consensus patient were underwent to implantation of an electronic intrathecal pump, Medtronic Synchromed II. Patient was started on intrathecal (IT) administration of Morphine [5 mg/ml] and Ziconotide [5 mcg/ml], titrating to low analgesic minimal doses equal to 4 mg/day of morphine and 4 mcg/day of ziconotide respectively, which resulted in a decrease of 60% in pain intensity.

The titration of IT drugs followed the time and modalities reported in table 1, with correspondent analgesic response.

After 5 month of IT treatment, patient was been admitted in hospital for severe headache, that had a good analgesic response to daily NAISDs administration. With i.m. administration of 30 mg of ketorolac patient had 36 hours free of headache, other pain did not referred.

During hospitalization, patient underwent to diagnostic screening that revealed the presence of bone, liver an brain metastasis, defining a condition of progression of disease. A Brain MRI with contrast evidenced the presence of a miliary metastatic spread (see the image).

For this reason the patient was treated with 100 mg of phenobarbital im daily to prevent seizures, resulting in daytime sleepiness. After discharge, the parents and care givers, independently decided to interrupt the therapy with phenobarbital, having misunderstood the meaning of preventive treatment with the possibility of euthanasia.

The last refill of the spinal pump tank, together with the up titration of analgesic dose, put in evidence the anomalous care of relatives and the potential role of antiepileptic effect of ziconotide.

Despite medical recommendations, the patient was treated with phenobarbital until death occurred 50 days later. Since when the miliary brain spreading was highlighted, the patient never had symptoms related to seizures.



## DISCUSSION AND CONCLUSIONS

Epilepsy is a disorder that results from abnormal hyperexcitable and hypersynchronous activity of neurons. It can have a wide variety of origins, including genetic causes, brain damage and tumors.

It is well established that idiopathic generalized epilepsies may arise from dysfunction of various types of voltage and ligand-gated ion channels, including the high and low voltage activated (HVA e LVA) calcium channel (4). As consequence, many drugs administered for treatment of epilepsy have a role in modulation of calcium channels' activity. For example, Valproate blocks voltage dependent sodium channels, it affects calcium (T) conductance and modifies GABA receptors (5). Levetiracetan might be a selective blocker of N-type calcium channels (6); Ethosuximide is only indicated in generalized absence seizures and it is widely used in the world. It has an effect on calcium T-channel conductance, and side effects are common (7).

In literature there are many reports of effectiveness and safety of administration of calcium channel block for treatment of epilepsy and status epilepticus (8-10).

Voltage-sensitive calcium channel conductance is essential for the nervous system to signal a painful event, as well. There is increasing evidence that calcium channel blockers are able to suppress the transmission of nociceptive signals in the spinal cord by enhancing the action of opioid analgesics or  $\alpha_2$ -adrenoceptor agonists in somatic pain (10).

N-type calcium channels located in pre-synaptic nerve terminals regulate the influx of calcium necessary for neurotransmitter release in both the central and peripheral nervous systems. As N-type calcium channels in the spinal cord have an important role in modulating the release of key pro-nociceptive neurotransmitters such as glutamate, substance P (SP), neurokinin A (NKA) and/or calcitonin-gene-related peptide (CGRP), considerable research in the last decade has focused on the potential of N-type calcium channel inhibitors for development as novel analgesic drugs (9). The pain-relieving effects of several peptidic omega-conopeptides, isolated from the venom of cone snails, have recently been characterized due to their potent inhibition of N-type calcium channels.

Ziconotide is a selective, potent and reversible blocker of neuronal N-type voltage-sensitive calcium channels (VSCCs); it is a non-opioid drug indicated for management of severe chronic pain in patients for whom intrathecal (IT) therapy is warranted and who are intolerant of or refractory to other treatments (12).

Ziconotide, a synthetic analog of  $\delta$ -conopeptide MVIIA derived from the venom of the piscivorous marine snail *Conus magus*, was approved by the US Food and Drug Administration in 2004 and by the European Medicines Agency in 2005. Ziconotide is indicated for management of severe chronic pain in patients for whom IT therapy is warranted and who are intolerant of or refractory to other treatment, such as systemic analgesics, adjunctive therapies, or IT morphine (9). Its European indication is for the treatment of severe chronic pain in patients who require IT analgesia (10). Ziconotide has been shown in animal models to be a highly selective N-type voltage-sensitive calcium channel (VSCC) blocker (10,11). In animal models, ziconotide binds reversibly to the  $\alpha_1$  subunit of the N-type VSCC, blocking depolarization-induced calcium influx. This blockade inhibits release of neurotransmitters (including substance P) from primary nociceptive afferents (8,9). The case reported declared a good analgesic effect mediated by a mixture of morphine and ziconotide, administered intrathecally at low dose and low concentration. The course of IT infusion did not influence by occurrence of adverse events related to morphine or ziconotide.

The clinical case described opens the possibility to hypothesize the role of ziconotide in order to prevent seizure. The ziconotide's mechanism of action, related to the block of VSCCs at spinal cord level, get new light on its possible role of action on supra spinal brain, reticular formation and cerebral cortex. Relatives and care givers did not reveal the lack of administration of Phenobarbital and never reported episode of absence or seizures.

The hypothesis of a potential role of ziconotide to prevent seizure is correspondent to the finding of Simeone KA and coll (6) that reported the block of spontaneous firing by administration of L-type calcium channel antagonist nifedipine, supporting a potential therapeutic usefulness of L-type calcium channel blockers in epileptic patients.

All these data, taken together with the evidence of a supra spinal activity of ziconotide (evidenced by many adverse events such as confusion, delirium, ataxia...), could express, supported by new preclinical data, a new path of research in which ziconotide may continue to play a pivotal role.

## References

1. Kwan P, Brodie MJ (September 2004). Phenobarbital for the treatment of epilepsy in the 21st century: a critical review. *Epilepsia* 45 (9): 1141-9.
2. Jouvenceau A, Eunson LH, Spauschus A et al (2001) Human epilepsy associated with dysfunction of the brain P/Q-type calcium channel. *Lancet* 358:801-807.
3. Iannetti P., Spalice A., Parisi P. Calcium-channel Blocker Verapamil Administration in Prolonged and Refractory Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2005 46;6: 967-969.
4. Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. Treatment of convulsive status epilepticus. *JAMA* 1993;270: 854-9.
5. Lerche H, Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F. Ion channels and epilepsy. *Am J Med Genet* 2001;106: 146-59.
6. Simeone KA, Sabesan S, Kim DY, Kerrigan JF, Rho JM, Simeone TA. L-Type calcium channel blockade reduces network activity in human epileptic hypothalamic hamartoma tissue. *Epilepsia*. 2011 Jan 26.
7. Schmidtko A, Lötsch J, Freynhagen R, Geisslinger G. Ziconotide for treatment of severe chronic pain. *Lancet*. 2010 May 1;375(9725):1569-7
8. Burton AW, Deer TR, Wallace MS, Rauck RL, Grigsby E. Considerations and methodology for trialing ziconotide. *Pain Physician*. 2010 Jan;13(1):23-33.
9. Kress HG, Simpson KH, Marchettini P, Ver Donck A, Varrassi G. Intrathecal therapy: what has changed with the introduction of ziconotide. *Pain Pract*. 2009;338-47.
10. Deer TR, Kim C, Bowman R, Tolentino D, Stewart C, Tolentino W. Intrathecal ziconotide and opioid combination therapy for non-cancer pain: an observational study. *Pain Physician*. 2009 Jul-Aug;12(4):E291-6.

**MORFINA INTRATECALE NEL TAGLIO CESAREO: GESTIONE DEL DOLORE POSTOPERATORIO E DEL PONV**  
RAGOSA V., SPINELLI L., CARDAROPOLI M., PECORI I., NESE A., MANZI M., PICCOLO V., CHIRICO I., CIMMINO M., MALFI R. In collaborazione con SPAGNUOLO G.  
*Servizio di Anestesia Rianimazione e Terapia Intensiva-Osp. Santa Maria del Loreto a Mare*

## ABSTRACT

**Introduzione.** Piccole dosi di morfina intratecale (0,1-0,3) sono in grado di determinare una analgesia efficace per le 24h successive ad intervento di taglio cesareo, ma si associano ad un'elevata incidenza di PONV.

Abbiamo valutato l'efficacia della Morfina quando associata all'a-





nestetico locoregionale somministrati per via sub aracnoidea nel controllo del dolore postoperatorio seguito e interventi di parto cesareo e abbiamo valutato il potere antiemetico dell' Ondasetron nel contrastare il PONV dipendenti dalla somministrazione di Morfina in confronto al placebo.

**Materiali.** Il nostro studio ha arruolato 30 pazienti che si sono sottoposte ad interventi di taglio cesareo ed alle quali abbiamo somministrato Morfina Cloridato 0,3mg in spinale per la gestione del dolore postoperatorio.

Per contrastare la nausea e il vomito postoperatorio abbiamo suddiviso le nostre pazienti in due gruppi da 15 pazienti ciascuno: al 1° non abbiamo somministrato antiemetici; al 2° abbiamo somministrato Ondasetron 4mg 15' prima della fine dell'intervento. Per la valutazione dell'intensità della sintomatologia dolorosa abbiamo impiegato la scala VAS; per identificare il grado di rischio di PONV l'indice di Apfel semplificato. L'outcome principale è stato l'incidenza di nausea e vomito nei 2 gruppi e la gestione della sintomatologia dolorosa.

**Risultati.** Tutte le pazienti oggetto dello studio sono risultate libere dal dolore per le 24h successive all'intervento di taglio cesareo. L'incidenza della nausea e del vomito è stata significativamente minore nel gruppo Ondasetron (20%) quando confrontato al gruppo Controllo (90%).

**Conclusioni.** Concludiamo affermando l'efficacia della Morfina intratecale nella gestione del dolore postoperatorio, in grado di garantire analgesia efficace per le 24h successive alla chirurgia e la validità della somministrazione di un antiemetico ad azione centrale quale Ondasetron per far fronte agli episodi di PONV.

\* \* \*

## INTRODUZIONE

Piccole dosi di morfina intratecale (0,1-0,3mg) sono considerate in grado di determinare analgesia efficace per le 24h successive ad un taglio cesareo (1).

Questo in relazione alla idrosolubilità dell'oppioide in questione che è in grado di sciogliersi nel liquor cefalorachidiano, migrare rostralmente e raggiungere sedi midollari distanti dal sito di somministrazione (analgesia sovraspinale) (2).

Studi condotti su animali e sull'uomo hanno dimostrato che la somministrazione di piccole dosi di vari oppiacei induce una profonda e duratura analgesia (circa 24h dopo la somministrazione) (3). La morfina intratecale determina un'analgesia postoperatoria estremamente valida ma è associata ad una elevata incidenza di PONV (4). Tra il numero di agenti antiemetici disponibili nella Farmacopea Italiana l'Ondasetron è stato indicato quale agente efficace nel ridurre la frequenza di prurito e PONV indotti da morfina intratecale (5).

È stata dimostrata l'efficacia di questo antiemetico ad azione centrale nel ridurre il PONV nelle donne sottoposte ad anestesia subaracnoidea con morfina per chirurgia pelvica, tra cui il taglio cesareo. Le linee guida raccomandano Ondasetron 4mg in profilassi per la prevenzione della nausea e del vomito (0-24h) (6), da somministrare preferibilmente alla fine della chirurgia (7).

Scopo della nostra esperienza è stato valutare l'efficacia della Morfina quando associata all'anestetico locoregionale somministrati per via subaracnoidea, nella gestione e nel controllo del dolore postoperatorio seguito e interventi di taglio cesareo.

Abbiamo altresì considerato il potere antiemetico dell'antagonista dei 5HT<sub>3</sub> Ondasetron nel contrastare la nausea e il vomito postoperatorio dipendenti dalla somministrazione di Morfina in confronto al placebo.

## MATERIALI E METODI

Hanno partecipato allo studio 30 donne (divise in 2 gruppi, Controllo

15pz., Ondasetron 15pz.), età compresa tra 20 e 36aa., ASA I-II che, in accordo con il comitato etico ospedaliero, si sono sottoposte ad intervento di taglio cesareo in elezione mediante anestesia subaracnoidea, presso l'ospedale Santa Maria del Loreto a Mare, nel periodo compreso tra Settembre e Dicembre 2010.

Abbiamo considerato quali criteri di esclusione: pazienti in cui è controindicata la anestesia locoregionale o che la hanno rifiutata, allergia ad oppioidi e anestetici locali, pazienti con ipertensione o intolleranza glucidica indotti dalla gravidanza, pazienti con disturbi gastrointestinali, pazienti che hanno assunto antiemetico nelle 24h precedenti l'intervento.

Tutte le pazienti sono state premeditate 5' prima dell'intervento con Midazolam 2mg e Atropina 0,07mg/Kg per via e.v. Abbiamo infuso colloidali (Voluven 500ml) prima della puntura spinale e cristalloidi (NaCl 0,9%) nel corso dell'intervento. Per l'anestesia subaracnoidea abbiamo utilizzato Bupivacaina Iperbarica 0,5% 10mg e Morfina Cloridato 0,3mg mediante puntura in L2/L3 (ago Whitacre 27G).

Dopo il secondamento tutte le pazienti hanno ricevuto Ossitocina 5U.I.; in caso di riduzione del 20% dei valori pressori iniziali, abbiamo somministrato Efedrina 5mg.

Al 1° gruppo (Controllo=15pz.) abbiamo somministrato 2ml di fisiologica in profilassi; al 2° gruppo (Ondasetron=15pz.) abbiamo somministrato 4mg dell'antagonista 5HT<sub>3</sub> 15' prima della fine dell'intervento. Abbiamo effettuato il monitoraggio in continuo dei parametri vitali: ECG, PA, FC, FR, SaO<sub>2</sub>.

Per la valutazione dell'intensità della sintomatologia dolorosa abbiamo impiegato la VAS (0mm=assenza di dolore; 100mm=dolore intollerabile). Abbiamo registrato il punteggio attribuito al dolore ai tempi T0, T2, T4, T6, T12, T24. Per VAS>4 abbiamo previsto la somministrazione Ketorolac 30mg e.v.

Abbiamo identificato il grado di rischio di PONV a cui appartenevano le nostre pazienti impiegando l'indice di Apfel semplificato (8) (Tab.1). Secondo l'indice suddetto le nostre pazienti: tutte di sesso femminile, fumatrici, in assenza di pregressi episodi di PONV, sottoposte ad analgesia a base di oppioidi e a chirurgia a basso rischio

**Tabella 1 - Punteggio di Apfel semplificato**

Fattori di rischio negli adulti	Punteggio
Sesso femminile	1
Non fumatori	1
PONV pregressa	1
Oppioidi nel postoperatorio	1
Punteggio totale	0-4

di PONV di durata ≤30' (Tab. 2) (9-10) appartenevano alla classe di rischio medio (Fig.2) (presenza di 2 fattori di rischio, probabilità di sviluppare PONV 39%, indicazione alla terapia con un solo antie-

**Tabella 2 - Chirurgia con aumentato rischio di PONV**

Laparoscopia	Laparotomia
Ch.strabismo/oftalmica	Ch. Maxillo-facciale
Ch.plastica	Ch. del seno
Ch.ginecologica	Ch. addominale
Neurochirurgia	Ch. urologica



metico 11) (Fig.1).

Abbiamo registrato la comparsa di nausea e/o vomito ai tempi T0, T2, T4, T6, T12, T24 e abbiamo somministrato dosi aggiuntive di Ondasetron 4mg (fino a a12mg/die) nel caso di sviluppo di PONV. Abbiamo valutato le condizioni del feto alla nascita impiegando l'indice di Apgar.

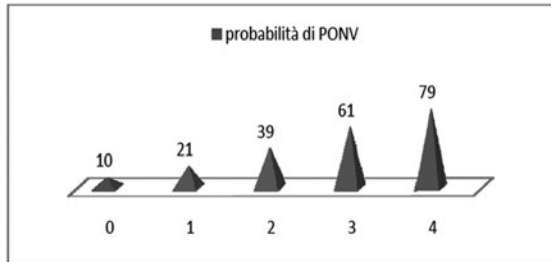


Figura 1 - Probabilità di PONV stimata mediante punteggio di Apfel

## RISULTATI

L'ipotensione si è presentata nel 33% delle pazienti (n=10).

La VAS è risultata <4 ad ognuno dei tempi ai quali la abbiamo indagata; non è stato dunque necessario somministrare terapia analgica supplementare.

L'incidenza di PONV è stata significativamente minore nel gruppo Ondasetron (3pz.=20%) rispetto al gruppo controllo (13pz.=90%). Nel gruppo Ondasetron abbiamo registrato gli episodi di emesi tra la 6a e la 12ah, abbiamo somministrato dose supplementare di Ondasetron 4mg.

Nel gruppo Controllo abbiamo registrato nel 50% delle pazienti (n=7,5) 2 episodi di PONV, il 1° alla 4h il 2° tra la 6a e la 12ah; nel 40% dei pazienti (n=6) abbiamo registrato 1 episodio di PONV tra la 6a e la 12ah.

Per far fronte a questi episodi abbiamo somministrato dosi supplementari di Ondasetron 4mg.

Il punteggio attribuito ai neonati secondo l'indice di Apgar è stato maggiore di 8 e 9 ad 1' e 5' rispettivamente.



Figura 2

## DISCUSSIONE

Questo studio ha dimostrato che 300Å di morfina intratecale in pazienti sottoposte a taglio cesareo è un dosaggio sufficiente a garantire una buona analgesia x le 24h seguenti la chirurgia.

La nostra esperienza ha anche dimostrato che somministrare un antiemetico ad azione centrale (Ondasetron) in pazienti appartenenti ad una classe di rischio medio per PONV e sottoposte a chirurgia poco emetizzante, sia in grado di garantire all'80% di essi (n=12) assenza di episodi di nausea e vomito per le 24h di osservazione seguite alla chirurgia.

Questi risultati sono in accordo anche con le Linee Guida sulla gestione della analgesia postoperatoria(11) e con la letteratura in ma-

teria (12-13-14), concorde nell'affermare che gli effetti della somministrazione spinale di oppioidi dipendono dalla loro azione locale sul midollo spinale e sul cervello raggiunti attraverso il liquido cerebro spinale.

Sebbene l'impiego di morfina intratecale si associa ad un'alta incidenza di PONV, esso determina una eccellente e sicura analgesia. Noi mostriamo nel nostro studio il gruppo Controllo non premedicato con antiemetico e il gruppo Ondasetron al quale abbiamo somministrato l'antagonista serotoninergico 15' prima del termine del taglio cesareo.

Emerge l'evidenza che nel gruppo Ondasetron l'incidenza di PONV si sia ridotta drasticamente (80% dei pz.) senza compromissione della qualità e della durata della analgesia, usando basse dosi di Morfina intratecale (0,3mg).

Comunque, la nostra incidenza di PONV dopo morfina in spinale è stata molto alta nel gruppo Controllo (80%). Questo in parte riflette la nostra scelta della dose di oppioidi da somministrare (0,3mg), maggiore del range comunemente impiegato in clinica (0,1-0,2). Ci sono evidenze contrastanti sul concetto che dosi di morfina in spinale superiori a 0,1mg incrementino il rischio di PONV. Una meta-analisi ha suggerito che 0,1mg di morfina siano un dosaggio efficace ad ottenere una efficace analgesia quando confrontate a dosaggi che aumentino l'incidenza di PONV (15); lì dove in uno studio in pazienti sottoposte a taglio cesareo furono somministrate dosi di Morfina intratecale superiori a 0,5mg senza che vi fosse un incremento di PONV quando comparato a bassi dosaggi (16).

In pratica, molti studi impiegano morfina in spinale a dosaggi compresi tra 0,15 e 0,5mg.

Anche i nostri dosaggi di Ondasetron sono in accordo con le Linee guida in materia (17); questo farmaco è in grado di fornire copertura antiemetica probabilmente inibendo l'effetto eccitatorio diretto degli oppioidi sui neuroni non nocicettivi del corno posteriore del midollo spinale e dei nuclei del tratto spinale del nervo trigemino (18). Studi hanno dimostrato che Ondasetron è efficace sia nel trattamento (19) che nella prevenzione (20) del vomito indotto da Morfina intratecale.

In conclusione, la nostra esperienza ha mostrato l'efficacia della Morfina intratecale nella gestione del dolore postoperatorio, garantendo analgesia efficace per 24h e la validità della somministrazione di un antiemetico ad azione centrale a fine chirurgia per far fronte al PONV.

## Bibliografia

- Dahl J. B. et al. Anesthesiology 1999; 91: 1919-27.
- Cousins M. J. et al. Anesthesiology 1984; 61: 276-301.
- Yaktsh T. L. et al. Pain 1981; 11: 293-346.
- Gwartz K. M. Anesth. Analg. 1999; 88: 599-604
- Moher D. et al. Lancet 1999; 354: 1896-900.
- Tramer MR et al Anesthesiology 1997;87: 1277-89.
- Graeyk SG. et al. Anesth. Analg. 1997; 84: 325-30.
- Apfel CC. et al. Anesthesiology 1999; 91: 693-700.
- Gant J. et al. Anest. Analg. 2003; 97: 62-71.
- Tramer MR. et al. Can. J. Anesth. 2004; 51: 283-5.
- Savoia G. et al. Minerva Anestesiologica. 2002; 68: 735-50.
- Estanon Garcia I. et al. Anesthesiologia 2002; 31: 93-100.
- Bellinghieri F. et al. Reg. Sicilia AUSL Messina P.O. San Vincenzo Taormina, UO Anestesia Rianimazione Terapia del dolore.
- Casati A. et al. Curr. Opin. Anesthesiol.; 15: 543-51.
- Dahl JB et al. Anesthesiology 1999; 91: 1919-27.
- Palmer CM et al. Anesthesiology 1999; 90: 437-44
- Gan TJ Ambulatory Anesthesiology 105; 1615-1628.
- Gurkan Y. et al. Anesth. Analg. 2002; 95: 1763-6.
- Borgeat A. et al. Anesthesiology 1999; 90: 432-6.
- Charuluxananan S. et al. Anesth. Analg. 2003; 96: 1789-93.



## MORFINA INTRATECALE NELLA GESTIONE DEL DOLORE POST-OPERATORIO E TRATTAMENTO DEL PONV: GRANISETRON VS DROPERIDOLO

RAGOSA V., SPINELLI L., CARDAROPOLI M., PEPE A., COSTA S., PECORI I., MANZI M., NESE A., MALFI R., CIMMINO M. In collaborazione con \*LO SAPIO D. U.O.S Compartimentale di Terapia Antalgica- P.O. "C. Ascalesi", Napoli  
\* I Servizio di Anestesia e Rianimazione

### ABSTRACT

**Introduzione.** La morfina intratecale (300/500 $\mu$ ) impiegata in interventi di chirurgia maggiore e minore è in grado di garantire una eccellente analgesia postoperatoria (VAS<4) nelle 24h successive all'intervento ma si associa alla comparsa di PONV. Noi valutiamo l'efficacia di questo oppioide nel controllo del dolore postoperatorio e l'efficacia di due antiemetici ad azione centrale (Granisetron e Droperidolo) nel contrastare il PONV.

**Metodi.** Il nostro studio ha arruolato 60 pazienti, sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore e minore, ai quali abbiamo somministrato Morfina Cloridato 0,3/0,5mg per via subaracnoidea per il trattamento del dolore postoperatorio.

Per contrastare la nausea e il vomito postoperatorio abbiamo suddiviso i nostri pazienti in 3 gruppi da 20 pazienti ciascuno: al 1° gruppo (controllo) non abbiamo somministrato antiemetici; al 2° gruppo (Granisetron) abbiamo somministrato Granisetron dopo l'induzione della anestesia; al 3° gruppo (Droperidolo) abbiamo somministrato Droperidolo 30' della fine della chirurgia.

L'outcome principale è stato l'incidenza della nausea e del vomito e la severità del dolore.

**Risultati.** Tutti i pazienti oggetto dello studio sono risultati liberi dal dolore (VAS<4) per le 24h successive all'intervento chirurgico.

L'incidenza della nausea e del vomito postoperatorio è stata significativamente minore nei pazienti ai quali abbiamo somministrato Droperidolo 1,25mg 30' della fine dell'intervento. Il numero di episodi di vomito sono stati inferiori a 2 nei pazienti trattati col Droperidolo e si sono presentati nelle prime 12h seguenti all'intervento.

**Conclusioni.** Concludiamo affermando che la morfina intratecale al dosaggio di 300/500 $\mu$  è efficace nel garantire analgesia postoperatoria per le 24h successive alla chirurgia. Il Droperidolo è efficace, ai dosaggi da noi impiegati (1,25mg), nel prevenire la nausea e il vomito postoperatorio prodotti dall'oppioide intratecale.

\* \* \*

### INTRODUZIONE

È noto che gli oppioidi come la Morfina esercitano i loro effetti mimando gli oppioidi endogeni. Gli oppioidi intratecali determinano una soddisfacente analgesia postoperatoria con una efficacia superiore all'85% nel controllo del dolore acuto nelle prime 24h dopo chirurgia(1).

La somministrazione subaracnoidea consente al farmaco di agire in un reservoir ad alta concentrazione prossimo al sito d'azione; la quota di farmaco che penetra nel midollo spinale dipende dalla liposolubilità della molecola. Le molecole liposolubili garantiscono un rapido onset d'azione ma limitano la loro analgesia ai segmenti spinali prossimi al sito di somministrazione; lì dove la morfina, essendo idrosolubile, migra rostralmente fino a sedi midollari distanti dal sito di somministrazione(2).

La morfina è un buon oppioide neuroassiale, il suo effetto analgesico dura circa 24h, con un picco che si presenta 4/7h dopo il suo impiego; in questo modo la somministrazione preoperatoria produce massima analgesia durante tutto il periodo postoperatorio(3). Uno dei più comuni effetti collaterali degli oppioidi somministrati

per via neuro assiale è la nausea e il vomito postoperatorio (PONV); esso può presentarsi precocemente o fino a 24h dopo la somministrazione di una singola dose di morfina intratecale(4).

Numerosi antiemetici sono stati usati nella profilassi e nel trattamento di nausea e vomito indotti da oppioidi spinali(5). Gli antagonisti dei R 5-HT<sub>3</sub>, tra cui il Granisetron, sono efficaci nella profilassi del PONV quando somministrati alla fine della chirurgia(6).

Le loro indicazioni non comprendono però la prevenzione della nausea e del vomito provocati da oppioidi, come viene invece riportato per il Droperidolo. Il Droperidolo è un Butirrofenone antagonista dei RD2 sviluppato nel 1950 come antipsicotico e impiegato in anestesia dal 1963 con la indicazione del trattamento del PONV(7), anche quello indotto dalla somministrazione di oppioidi.

Scopi dello studio sono stati:

- 1) Valutazione della efficacia della Morfina intratecale nel controllo del dolore postoperatorio;
- 2) Confronto della efficacia di 2 antiemetici ad azione centrale nel controllo del PONV: Granisetron e Droperidolo.

### MATERIALI E METODI

Lo studio è stato condotto presso le sale operatorie della SUN e dell'Ospedale Ascalesi e, previo consenso informato scritto, ha arruolato 60 pz., di età compresa tra 18 e 70 aa, classe ASA I/III, sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore (colecistectomia, colectomia, cistectomia, nefrectomia, prostatectomia, gastrectomia) e minore (colecistectomia, ernioplastica inguinale e ombelicale, emorroidectomia, leg. vena spermatica, TURP), di durata compresa tra 30' e 300', nel periodo compreso tra Febbraio 2009 e Dicembre 2010.

Abbiamo considerato quali criteri di esclusione: gravidanza, ciclo mestruale in atto, peso corporeo >del 50% al peso ideale, storia di PONV, nausea e vomito nelle 24h precedenti l'intervento, refflusso esofageo, abuso di oppioidi e alcool, insufficienza renale o epatica(8).

Tutti i pazienti sono stati premedicati con Midazolam 2mg+Atropina 0,07mg/Kg.

I pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia maggiore sono stati sottoposti ad anestesia generale secondo il seguente protocollo anestesiológico: Propofol 2mg/Kg; Remifentanil 0,25 $\mu$ g/Kg/min; Cisatracurio Besilato 0,2mg in bolo alla induzione seguito da successivi richiami di 1/3 della dose iniziale, quando necessari. Il mantenimento della anestesia è stato condotto con O<sub>2</sub> e Aria al 50%; Sevofane 1-2%; Remifentanil 0,25 $\mu$ g/Kg/min. Abbiamo effettuato il monitoraggio in continuo dei parametri vitali e abbiamo valutato ECG, FC, EtCO<sub>2</sub>, SpO<sub>2</sub>; PAS, PAD e PAM sono state rilevate ogni 5' durante l'intervento.

In questi pazienti prima della anestesia abbiamo praticato puntura spinale a livello dello spazio intervertebrale L2/L3 con ago Whitacre 27G e abbiamo somministrato 500 $\mu$  di Morfina Cloridato. Ad inizio intervento abbiamo somministrato uno starter con Ranitidina 100mg.

Nei pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia minore abbiamo effettuato anestesia sub aracnoidea e abbiamo somministrato Bupivacaina Iperbarica 0,5% 10mg e morfina Cloridato 300 $\mu$ , mediante puntura in L2/L3 (ago Whitacre 27G). Abbiamo altresì monitorizzato in continuo ECG, PA, FC, FR, SaO<sub>2</sub>.

Per effettuare profilassi per il PONV abbiamo diviso i nostri pazienti in 3 gruppi: al 1° gruppo (Controllo) non abbiamo somministrato antiemetici; al 2° gruppo abbiamo somministrato Granisetron 3mg 15' prima della fine della anestesia; al 3° gruppo abbiamo somministrato Droperidolo 1,25mg 30' prima della fine della chirurgia. L'incidenza di nausea, vomito, prurito e ritenzione urinaria nonché la severità del dolore (indagata impiegando la VAS; 0=assenza di dolore; 10=dolore peggiore che si possa immaginare), sono stati registrati a T0, 1, 2, 4, 6, 12, 24, 48h dopo la chirurgia.



Per VAS?4 abbiamo previsto la somministrazione di Tramadolo 100mg.

In caso di 2 o più episodi emetici e/o nausea persistente per più di 10' abbiamo somministrato dosi aggiuntive di Granisetron (fino a 9mg/die) o di Droperidolo (fino a 5mg/die).

Nei pazienti affetti da prurito abbiamo somministrato Desametasone 4mg; in quelli con ritenzione urinaria abbiamo posizionato catetere endovesicale, rimosso dopo 24h.

## RISULTATI

Tutti i pazienti oggetto del nostro studio (n=60) sono risultati liberi da dolore (VAS<4) fino a T24; il 25% (n=15) ha avuto bisogno di terapia antalgica aggiuntiva dopo le 24h (tramadolo 100mg).

Nel gruppo Controllo (n=20) il 50% dei pazienti (n=10) ha sperimentato un episodio emetico nelle prime 12h, il 65% dei pazienti (n=13) 2 episodi emetici tra la 6a e la 24a h, solo il 5% dei pz. (n=1) 3 episodi di POV (vomito postoperatorio), l'ultimo dei quali tra la 30a e la 36a h.

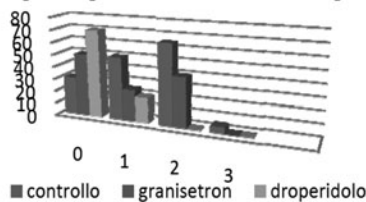
Nel gruppo Granisetron (n=20) il 50% dei pazienti (n=10) non ha presentato alcun episodio di PONV, il 25% (n=5) dei restanti pazienti appartenenti al gruppo (n=10) ha sperimentato 1 episodio emetico nelle prime 6h, il 40%(n=4) ha avuto 2 episodi di emetici tra la 6a e la 24a h.

L'80% dei pz. (n=16) appartenenti al gruppo Droperidolo è risultato libero da episodi di PONV per tutto il periodo di osservazione (T48), il 20% (n=4) ha presentato un episodio di vomito tra la 6a e la 12a h (figura1).

Otto pz. (4,8%) sul totale dei soggetti inseriti nello studio (n=60) hanno sofferto per il prurito (T4/T12).

La ritenzione urinaria si è presentata in 6 pz. (3,6%) sul totale in esame.

% di pz. con episodio emetico e numero di episodi



## DISCUSSIONE

Gli oppioidi intratecali sono in grado di produrre una marcata e selettiva inibizione delle piccole fibre A $\delta$  e C che sono coinvolte direttamente nella trasmissione dei segnali dolorosi.

È stato dimostrato che l'aggiunta di 0,3/0,5mg (300-500 $\gamma$ ) di morfina all'anestetico locale iniettato per via intratecale produce grandi benefici in termini di miglioramento del controllo del dolore senza prolungare il recupero motorio e senza ritardare la deambulazione dopo la chirurgia(9).

La morfina è il solo oppioide attualmente approvato dalla FDA per somministrazione intratecale(10); negli ultimi anni basse dosi di questo oppioide sono state impiegate con molto successo nella analgesia postoperatoria(11).

Dosi ridotte di questo oppioide somministrato per via intratecale sono una sicura, efficace e relativamente poco costosa opzione per la gestione routinaria del dolore acuto postoperatorio in un grande numero di differenti procedure chirurgiche che vanno dalla ch.vascolare maggiore, alle procedure chirurgiche addominali, alla colecistectomia, ch.ostetrica e alle ch.minori(12).

Nel nostro studio dosaggi di 300/500 $\gamma$  di morfina somministrati per via sub aracnoidea hanno garantito un ottimo controllo della sintomatologia dolorosa (VAS<4) per le 24h successive alla chirur-

gia, in accordo con le linee guida in materia(13). Quando somministrato per via intratecale, il picco di morfina si presenta tra le 4/7h dopo il suo impiego; in questo modo la somministrazione produce la massima analgesia proprio nel postoperatorio.

È noto che l'efficacia antalgica della morfina si accompagna da sempre ad un elevato numero di eventi avversi, primi fra tutti la nausea e il vomito.

La morfina induce nausea e vomito agendo sulla zona chemoelettica e sul centro del vomito nell'area postrema.

Per far fronte a questi eventi abbiamo somministrato Granisetron e Droperidolo; il 1° 15'prima della fine della anestesia, il 2° 30' prima della fine dell'intervento.

Gli antagonisti dei R-5HT<sub>3</sub> hanno mostrato di essere efficaci contro la nausea e il vomito e contro il PONV(14). Diversi studi hanno testato la loro efficacia per prevenire nausea e vomito indotti da oppioidi spinali, con risultati però variabili (15); lì dove dosi profilattiche del butirrofenone Droperidolo (0,625-1,25mg), sono efficaci nella prevenzione di PONV ma sono indicate anche per la prevenzione di nausea e vomito provocati da morfina e suoi derivati.

Il Droperidolo è molto efficace quando somministrato alla fine della chirurgia e linee guida in materia riconoscono la sua reale efficacia anche nella riduzione del rischio di nausea e vomito indotti da oppioidi(16). Inoltre le dosi di Droperidolo impiegate per trattare il PONV sono estremamente basse; a questi dosaggi l'impiego del butirrofenone non ha determinato ADR cardiovascolari(17).

I nostri risultati concludono, in accordo con la letteratura citata, che:

- 1) La morfina intratecale ai dosaggi da noi impiegati (300/500 $\gamma$ ) è estremamente efficace nel determinare analgesia postoperatoria per le 24h successive alla chirurgia, ma si rende responsabile di eventi avversi, primi fra tutti nausea e vomito;
- 2) L'uso profilattico di antiemetici ad azione centrale per il controllo del PONV ha determinato una riduzione dell'evento avverso nel gruppo Granisetron quando confrontato col gruppo controllo; assenza dell'evento avverso nel gruppo Droperidolo quando confrontato al gruppo controllo.

## Bibliografia

- 1.Gwartz et al. Anest. Analg. 1999; 88: 599-604.
- 2.Cousins MJ et al. Anesthesiology 1984; 28: 1-38.
- 3.Rathmell JP. et al. Anesth. Analg 2003, 97. 1452-7.
- 4.Slappende R. et al. Anesth. Analg. 1999; 88: 822-6.
- 5.Grattidge P. et al. Acta Anest.Scand. 1998; 42: 124-7.
- 6.Di Angelo R. et al. Eur. J. Anesth. 2005; 22: 774-9.
- 7.Kovac AL. Et al. Drugs 2000; 59: 213-43.
- 8.Chan MTV et al. Anest. Analg. 2006; 103: 1155-62.
- 9.Casati A.et al. Curr. Opin. Anaesthesiol. 2002, 15: 543-551.
- 10.Sarvela J. et al. Anest. Analg. 2002; 95: 436-40.
- 11.Motamed C. Et al. Ann of Anaesth of Great Brit. 2000; 55: 118-24.
- 12.Boezaart AP. et al. Spine 1999; 24: 1131-37.
13. Savoia G. et al. Minerva Anestesiologica 2002; 68: 735-50.
- 14.Gulhas N. et al. J. Anesth. 2007; 21: 159-63.
- 15.Kocamanoglu IS et al. Methods Find Exp Clin Pharm. 2005; 27: 489-93.
- 16.Tong J.G. et al. Ambulatory Anesthesiology 2007; 105: 1615-27.
- 17.Charbit B. et al. Anest. Analg. 2005, 102: 1081-2.

## OPIOID INDUCED CONSTIPATION AND ANALGESIA IN CHRONIC PAIN THERAPY: THE BEST RATIO

RIZZARDO A.

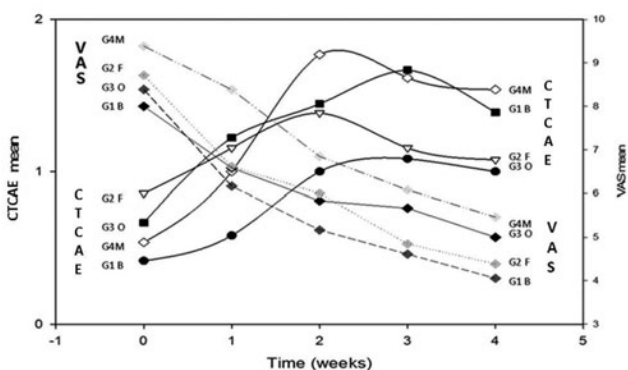
Dept. of Anesthesia and Intensive Care Medicine, University of Udine, Pain Service and Anesthesia Day Surgery, Hospital S. M. Misericordia, Udine, Italy



**BACKGROUND**

Opioid induced constipation (OIC) is the most frequent reason of opioid interruption causing undertreatment. The relationship between OIC and analgesia is not defined in literature with reproducibility, and existing data have been obtained in comparison studies between only two strong opioids, and as secondary aims. To assess OIC incidence assessment as first aim we performed a prospective randomized study; secondary aim was OIC/analgesia ratio.

Group	VAS Time 1	VAS Time 4	CTC Time 1	CTC Time 4
G1 Buprenorphine	8.08 ± 1.19	5.08 ± 0.95	0.69 ± 0.85	1.08 ± 0.49
G2 Fentanyl	8.83 ± 0.99	4.44 ± 1.34	0.89 ± 0.68	1.22 ± 0.55
G3 Oxycodone	8.39 ± 1.29	4.06 ± 1.70	0.67 ± 0.49	1.39 ± 0.61
G4 Morphine	9.38 ± 0.51	5.46 ± 1.61	0.54 ± 0.52	1.54 ± 0.66



**METHODS**

64 patients with osteoarticular degenerative and 60 with oncological severe pain (VAS > 7) were randomized in 4 single opioid therapy groups: G1 buprenorphine TTS (N=26), G2 fentanyl TTS (N=36), G3 oxycodone CR PO (N=36), G4 morphine sulphate CR PO (N=26). A weekly follow up lasting 1 month was performed collecting VAS at rest, Common Terminology Criteria for Adverse Events score (CTCAE). Anova (A) Two Way (p<0,01) and Mann Whitney Test (MW) (p<0,05) were performed.

**RESULTS**

CTCAE increased in G1 between T0 and T4 (growth 27,9%); in G2 (growth 36,1%); in G3 (growth 56,1%); in G4 (growth 65,6%). Constipation incidence at T4 was: G1=61%, G2=67%, G3=78%, G4=84%. VAS decreased in G1 at T0=8,08 ± 1,19 vs. T4= 5,08 ± 0,95; in G2 at T0=8,83 ± 0,99 vs. T4=4,44 ± 1,34; in G3 at T0=8,39 ± 1,29 vs. T4=4,06 ± 1,70, in G4 at T0=9,38 ± 0,51 vs. T4=5,46 ± 1,61. Significant differences in VAS from T0 to T4 are shown in the graph. Matching CTCAE data with VAS at T4 we demonstrate G2 and G3 have the better ratio; G2: CTCAE 1,22 ± 0,55 vs. VAS 4,44 ± 1,34 and G3: CTCAE= 1,39 ± 0,61 vs. VAS=4,06 ± 1,70. Significant differences on CTCAE mean data was detected between G1 vs. G4 (A p=0,001, MW p=0,003), G1 vs. G3 (A p=0,002, MW p=0,026), G2 vs. G4 (A p=0,006, MW p=0,023); other comparisons were not significant.

**CONCLUSIONS**

This study stratifies the risk of OIC with strong opioids therapy: high for morphine, intermediate for fentanyl and oxycodone and low for buprenorphine. Also opioid therapy with fentanyl TTS and oxycodone CR PO offers best ratio between analgesia and con-

stipation, providing analgesia and keeping adequate bowel function. The increase OIC is dose dependant to opioid therapy in the first two weeks, while reaches a plateau in the following weeks. This may be the result of peripheral bowel tolerance to opioids induced side effects.

**References**

- Pergolizzi J, Hans G et al. Opioids and the management of chronic severe pain in the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III Opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract* 2008; 8(4):287-313.
- McNicol E, Horowicz-Mehler N, Bennett K, Chew PW. Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain: a systematic review. *J Pain* 2003; 4(5):231-256.
- Klepstad P, Cherny N, Hanks G, De Conno F. Pain and pain treatments in European palliative care units. A cross sectional survey from the European Association for Palliative Care Research Network *Palliat.Med.* 2005 19(6):477-484.

**LOW BACK PAIN E STABILIZZAZIONE VERTEBRALE PERCUTANEA CON PERCUDYN SYSTEM: 2 CASI PARTICOLARI**

ROCCA P.

*U.O. Medicina del Dolore e Riabilitazione delle Sindromi Dolorose-Casa di Cura Villa del Sole, Catanzaro*

**ABSTRACT**

La stabilizzazione vertebrale con il PercuDyn System è una tecnica miniinvasiva che permette di ottenere un aumento dello spazio tra le faccette articolari di due vertebre contigue per il trattamento della radicolopatia e del dolore lombare. Nel Dicembre 2010 abbiamo sottoposto a tale intervento 2 pz, entrambe affette da Low Back Pain (VAS 10), persistente da diversi anni e resistente a diversi trattamenti, conservativi e non.

D.C. di anni 56, allergica a diversi allergeni non meglio precisati, giungeva alla nostra osservazione riferendo intensi dolori in sede addominale e lombare. Nell'Ottobre 2010 veniva sottoposta ad Isteroansectomia con diagnosi di fibromi multipli uterini ed aderenze omento-parietali. Nel Dicembre 2010, causa il peggioramento della lombalgia e l'impossibilità di trattamento farmacologico per allergia, veniva da noi sottoposta ad intervento di stabilizzazione con PercuDyn. P.L. di anni 37, in cura presso il nostro centro dal Novembre 2008 per una FBSS da doppio intervento di ernia del disco L5-S1, era da noi sottoposta ad impianto di IPG, con conseguente risoluzione della radicolopatia agli arti inferiori, nel Febbraio 2009. A causa della lombalgia resistente anche ad intervento di biacuplastica (Marzo 2010), abbiamo deciso di effettuare la stabilizzazione vertebrale.

In entrambi i casi le protesi sono state impiantate a livello L5-S1. A tutt'oggi le pz sono ricoverate c/o il nostro Centro, per un secondo ciclo di Terapia Fisica intensiva. Attualmente D.C. lamenta una VAS 5, P.L. una VAS 3. I miglioramenti nella deambulazione e nella postura sono notevoli per entrambe, anche se più evidenti in P.L. Lo stato d'ansia e di depressione, valutati con scale S.T.A.I. e Beck-Depression-Inventory, sono anch'essi migliorati maggiormente in P.L. Le pazienti si ritengono pienamente soddisfatte per l'intervento e per i miglioramenti ottenuti. L'approccio multidisciplinare e l'integrazione tra più figure professionali (Algologo, Neurochirurgo, Psicologo, Fisiatra e Fisioterapista) sono sempre fondamentali per il raggiungimento di risultati soddisfacenti. Ci proponiamo di rianalizzare l'andamento del quadro clinico nel tempo, anche al fine di valutare l'efficacia di questo device relativamente nuovo e riguardo il quale non esistono ancora in letteratura documentazioni ne



circa i risultati a lungo termine, ne sull' approccio Fisioterapico-Riabilitativo da intraprendere nel post-operatorio.

\* \* \*

### INTRODUZIONE

Il termine Low Back Pain (LBP) indica il dolore in tutta la parte bassa della schiena. Non è una malattia specifica, ma un sintomo che può avere diverse cause. È molto importante distinguere tra diverse forme di LBP ed individuarne la causa sottostante. Quasi ogni persona ha un' esperienza di LBP nella sua vita. La stragrande maggioranza è di natura "meccanica" o "muskuloscheletrica" e non sempre consente di giungere ad una diagnosi specifica. Diverse strutture della colonna vertebrale possono avere un ruolo preponderante nella patogenesi: muscoli, tendini, dischi, le piccole articolazioni delle faccette articolari, le ossa. Spesso è molto difficile individuare esattamente quale parte sia responsabile ed in quasi tutti i casi si tratta di una combinazione. Tuttavia, un buon esame ed un' analisi attenta dello sviluppo dei sintomi consentono di restringere il campo. Il dolore può essere acuto o cronico (più di 3 mesi). Nei pazienti affetti da dolore acuto a volte si può identificare un evento scatenante, ma comunemente non vi è nessuna causa specifica. Fortunatamente il dolore regredisce nella grande maggioranza dei casi entro poche settimane o mesi.

I pazienti con lombalgia cronica spesso accusano sintomi intermittenti, specie nella fase iniziale. A volte può essere pressoché senza sintomi per diverse settimane o mesi e svegliarsi poi improvvisamente una mattina con un dolore severo che può richiedere giorni o settimane per risolversi.

L'influenza del cosiddetto "fattore psico-sociale" sul dolore è stata ben stabilita. Depressione, ansia, basso tono dell' umore, difficoltà sul lavoro o in famiglia possono svolgere un ruolo. Ovviamente questi fattori non causano il dolore, ma sono importanti nella percezione e nella gestione dello stesso. Ciò è ancor più evidente quando il dolore si localizza in quella che può essere considerata la "colonna portante" del nostro corpo: il rachide lombo-sacrale. L' abbassamento del tono dell' umore induce un atteggiamento di difesa che si manifesta con alterazioni della postura, della statica e della dinamica del rachide, contratture muscolari, alterazioni nella stazione eretta e nella deambulazione. Il tutto coinvolge quelle stesse strutture che sono alla base della patogenesi del LBP, causandolo e/o peggiorandolo.

Anche le terapie che vengono proposte per guarire il dolore hanno una ripercussione importante sullo stato d' animo del paziente, tanto più se invasive, come nel caso della stabilizzazione vertebrale.

La stabilizzazione con PercuDyn è una stabilizzazione vertebrale dinamica percutanea e consiste nel posizionamento di due viti interpeduncolari nella vertebra sottostante al disco degenerato, fungendo da "ammortizzatore", che limita la pressione sulle faccette articolari e sulla parte posteriore del disco, riducendo così il dolore lombare. Ogni vite è composta da uno stabilizzatore di policarbonato-uretano in testa al quale viene fissata un' ancora in titanio. Può essere effettuata su uno o più livelli del Rachide Lombare, tra L1 ed S1. È miniinvasiva, specie se confrontata con le fusioni vertebrali.

Ci proponiamo di analizzare i risultati ottenuti in due pazienti sottoposte a tale tipo di intervento ed affette da più patologie e problematiche coesistenti, al fine di valutare i benefici di un approccio multidisciplinare ed integrato, ed avviare uno studio, arruolando in futuro nuovi pazienti, per meglio comprendere quale possa essere il risultato a lungo termine dell'impiego di un divice nuovo e della gestione riabilitativa dei pazienti stessi dopo l' impianto (1)

### MATERIALI E METODI

Nel Dicembre 2010 abbiamo sottoposto ad intervento di stabilizzazione vertebrale con PercuDyn due pazienti: D.C. di anni 56 e P.L. anni 37, di sesso femminile.

D.C., casalinga, giungeva alla nostra osservazione a Settembre 2010 lamentando da diversi anni intensi dolori a livello addominale e lombare, con irradiazioni agli arti inferiori senza aver avuto beneficio dalle terapie farmacologiche e fisioterapiche effettuate. All' anamnesi riferiva allergia ad allergeni non specificati, irregolarità del ciclo mestruale, insufficienza venosa, gozzo nodulare e pregresso intervento chirurgico per cisti del mediastino. Considerando al momento degno di maggiori attenzioni il dolore addominale si consigliava visita Ginecologica, in seguito alla quale veniva sottoposta in Ottobre ad isteroannessiectomia, con diagnosi di fibromi multipli uterini ed aderenze omento-parietali.

A Dicembre lamentava un LBP ingravescente, con VAS 10, compatibilmente con il periodo di stress psicofisico conseguente all' intervento subito. Il dolore era localizzato in sede lombosacrale, con irradiazione alle cosce in regione anteriore e posteriore. Riferiva di aver assunto diversi antidolorifici (FANS, paracetamolo, codeina, cortisonici) riscontrando reazioni allergiche ad alcuni di essi e senza ottenere riduzione della sintomatologia dolorosa.

Ricoveriamo la pz c/o la nostra U.O. per effettuare ulteriori accertamenti ed avviare un percorso terapeutico mirato. Presentava segni e sintomi compatibili con la "Sindrome delle faccette articolari", una postura anormale, per frecce cervicale e lombare aumentate, non compensate dall' aumento dell' angolo lombosacrale e quindi con anteriorizzazione dell' asse del corpo. Il Lasegue era negativo bilateralmente. Manifestava dolore alla digitopressione dello spazio intervertebrale e paravertebrale di L5-S1. L' Rx e la RMN del rachide lombosacrale evidenziavano discopatia L5-S1, con degenerazione discoartrosica del nucleo polposo, ipertrofia ed ispessimento delle faccette articolari e del legamento giallo ed una leggera spondilolistesi anteriore di L5.

I questionari S.T.A.I. e Back-Depression-Inventory somministrati dalla Psicologa evidenziavano stato di ansia e depressione.

Il primo approccio è stato quello di impostare una terapia con Ossicodone, per alleviare il dolore. Tuttavia il farmaco veniva spesso, a causa della comparsa di un evidente eritema cutaneo. Si decideva di optare per un blocco anestetico del ramo mediano delle faccette articolari con Bupivacaina sotto guida fluoroscopica, ma anche questo determinava la comparsa di eritema cutaneo, senza per altro procurare significativo giovamento sul dolore, peggiorando così ulteriormente il malessere psichico. Viste l' entità del dolore e la comparsa di reazione allergica ai farmaci, sentito il parere del Neurochirurgo, si decideva di consigliare l' intervento di stabilizzazione con PercuDyn. L' iniziale reazione era di ulteriore disagio e sconforto, situazione migliorata però grazie al supporto della Psicologa.

Insieme alla paziente si decideva di affrontare l' intervento.

P.L., casalinga, nel 2007 veniva sottoposta ad intervento di Ernia del Disco L5-S1 con "tecnica tradizionale". Dopo l' intervento la riduzione della Radicolopatia all' arto inferiore sx era stata parziale, peggiorando nel corso del tempo. Nel Novembre 2008 giungeva alla nostra osservazione lamentando una lombosciatalgia VAS 8, che interferiva notevolmente con la qualità della vita. La RMN evidenziava un quadro sovrapponibile a quello di D.C.

Si decideva di sottoporla ad elettrostimolazione midollare con catetere di Pasha e a termoablazione a radiofrequenza delle faccette articolari L4-L5 ed L5-S1, seguite da un mese di trattamento Riabilitazione. Dopo tale terapia si riscontrava un miglioramento della sintomatologia dolorosa (VAS 5).

Nel Febbraio 2009, a causa di una nuova riacutizzazione della lombalgia e radicolopatia, si decideva di optare per l' impianto di Elettrostimolatore midollare definitivo.



Dopo un anno di relativo benessere, nel Marzo 2010 riferiva un progressivo peggioramento del LBP, mentre la radicolopatia era controllata in modo soddisfacente dall'elettrostimolatore. Si decideva di effettuare una discografia provocativa di L5-S1, che evidenziava la componente discogena del dolore lombare. Il passo successivo è stato effettuare una denervazione del disco mediante biacuplastica.

Anche in questo caso il dolore presentava una regressione iniziale, seguita da una lenta ma progressiva ricomparsa.

Nel Dicembre 2010, nonostante le varie terapie farmacologiche e fisioterapiche, il LBP era diventato insopportabile (VAS 10).

Il colloquio psicologico evidenziava, grazie agli specifici test, uno stato di depressione ingravescente e una progressiva sfiducia a risolvere la patologia.

L'esame obiettivo riscontrava LBP, Lasegue negativo, notevole contrattura antalgica della muscolatura del dorso. La postura era anormale, per freccia lombare molto aumentata, non compensata dall'aumento della freccia cervicale e dall'aumento dell'angolo lombosacrale e quindi con posteriorizzazione dell'asse del corpo. Deambulazione con zoppia.

All'Rx lombosacrale netto peggioramento della degenerazione discale L5-S1, con restringimento dello spazio intervertebrale corrispondente, maggiormente nella porzione posteriore. Anche in questo caso grazie al supporto della psicologa e del neurochirurgo si decideva insieme alla pz di procedere con la stabilizzazione con PercuDyn.

Gli interventi di stabilizzazione sono stati effettuati in anestesia generale, per evitare eventuali movimenti pericolosi delle pazienti durante l'operazione.

Si pongono le pz in posizione prona, con un cuscino sotto l'addome, si individuano con fluoroscopio le faccette articolari L5-S1. Si incide la cute per una lunghezza di 1,5 cm circa e si inserisce al di sotto del margine inferiore delle faccette superiori ago di accesso. Si posiziona filo guida di Kirschner e su di esso il Teleport. Con appositi Drill si crea dapprima la breccia ossea in S1 per ospitare la vite, quindi si asporta il margine inferiore della faccetta di L5 per posizionare la testa della vite. Si rilasciano la vite e la testa e si chiude con punti di sutura la breccia cutanea. L'intero procedimento viene ripetuto a livello controlaterale. Ogni fase della procedura viene controllata con l'ausilio del fluoroscopio nelle proiezioni AP e LL.

Nella stessa giornata dell'intervento le pz hanno deambolato, mentre due giorni dopo hanno iniziato la riabilitazione con la collaborazione di fisiatra e fisioterapisti.

Il trattamento è stato suddiviso in due cicli intervallati da 15 giorni di riposo: primo ciclo di 15 giorni effettuato prevalentemente a letto, secondo ciclo di 25 giorni, più intensivo, effettuato in palestra, con l'ausilio di cyclette, spalliera, tapis roulant e pallone di Bobath. Gli esercizi svolti hanno compreso lavori di respirazione diaframmatica, di mobilitazione, stretching, estensione e flessione del rachide lombare, rinforzo della muscolatura addominale e dei muscoli estensori della schiena, allungamento della muscolatura laterale della schiena e rinforzo della muscolatura degli arti inferiori (1)

## RISULTATI

L'Rx postoperatorio evidenzia l'ottima riuscita degli interventi, con viti perfettamente posizionate, in asse tra loro.

Le pazienti sono ancora ricoverate presso la nostra U.O. e stanno per concludere il secondo ciclo di Riabilitazione. Dopo 10 giorni dal trattamento sono state sottoposte ad un nuovo colloquio con la psicologa, la quale ha riscontrato un miglioramento dell'ansia e della depressione, maggiormente evidente in P.L. D.C., invece manifestava uno stato di stress psicofisico ancora evidente, verosimilmente in relazione ai due interventi chirurgici ai qua-

li è stata sottoposta in un ristretto arco di tempo, oltre che ad un suo vissuto personale più complesso, ad una personalità più fragile e maggiormente dipendente ed ad una sua sindrome depressiva preesistente più marcata.

Non si sono registrate complicanze degna di nota.

P.L. ha presentato un maggiore sanguinamento durante l'intervento ed un conseguente ematoma in corrispondenza della ferita, con un senso di disagio e di fastidio. L'ematoma sta progressivamente riassorbendosi.

Nonostante ciò la stessa P.L. attualmente manifesta una maggiore regressione della sintomatologia dolorosa Lombare (VAS 3 contro 5 di D.C.), riesce a pedalare sulla cyclette per qualche minuto in più ed a correre sul tappeto ad una velocità di 5 km/h (cosa che non riusciva più ad attuare da oltre 10 anni e che D.C. non riesce ancora ad eseguire).

Entrambe hanno assunto dopo l'intervento una postura che tende sempre più ad avvicinarsi a quella normale, e sono soddisfatte dell'intervento e dei miglioramenti ottenuti.

## CONCLUSIONI

L'approccio al malato con dolore cronico deve prevedere un "sistema a gradini", che parta dalle terapie più semplici e conservative, per arrivare a quelle complesse ed invasive quando le prime risultino inefficaci. Per ottenere risultati soddisfacenti non si deve avere "paura" di coinvolgere altre figure come il neurochirurgo, il Fisiatra ed i Fisioterapisti. Lo Psicologo dovrebbe costantemente affiancare l'Algologo nell'approccio al pz, al fine di aiutarlo a discernere tra quanto di "organico" e quanto di "psicologico" c'è nel suo dolore, e a tenere alte le motivazioni e la compliance alle terapie proposte.

Sarebbe importante arruolare un numero consistente di pz da candidare all'impianto di tale device in commercio da poco più di 5 anni, per studiare meglio gli effetti nel tempo e produrre un protocollo di base per il trattamento Riabilitativo, che grandissima importanza assume per ottenere un soddisfacente risultato finale.

## Bibliografia

1. Physical activity and low back pain: a systematic review of recent literature. H. Staes F, Von Rijn M. Eur Spine J. 2011 Jan 9.
2. Biomechanical and radiographic analysis of a novel, minimally invasive, extension limiting device for the lumbar spine. Palmer S, Mahar A, Oka R. Neurosurgery Focus 22 (1) 2007.

## PERCORSO, DIFFERENZA ED ESPERIENZA DEL DOLORE E DELLA RISPOSTA AL TRATTAMENTO CON GLI OPPIACEI NEI PAZIENTI DI SESSO MASCHILE E FEMMINILE

ROCCONI F. In collaborazione con TRENCA I., MASUCCI L., DE MEIO B., BELLINO R., DI TIZIO M., PALUMBO E., LAZZARI M.

Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

Fondazione PTV Policlinico Tor Vergata

Dipartimento di Emergenze, Accettazione, Medicina Critica, Medicina del Dolore e delle Scienze Anestesiologiche

## ABSTRACT

**Premesse.** Un aspetto particolarmente rilevante in molti studi riguarda il percorso del dolore nei due sessi valutandone l'aspetto biologico e quello socio-comportamentale che focalizza l'attenzione su quello che è il genere maschile e il genere femminile. Obiettivo di questa valutazione è stato quello di delineare quella che risulta essere l'esperienza del dolore nei pazienti di sesso



maschile e femminile e la loro risposta al trattamento con oppiacei arrivando ad individuare anche un eventuale nuovo percorso di ricerca.

**Materiali e metodi.** Presso l'HUB di Medicina del Dolore del Policlinico "Tor Vergata", sono stati reclutati 720 pazienti, 413 donne e 307 uomini. La popolazione oggetto di studio, sia a livello basale che ai successivi follow-up, è stata valutata tramite la "Numerical Rating Scale" (NRS) e tramite l'osservazione delle modificazioni nei BTP ed è stata quindi osservata la risposta al trattamento con oppiacei nei due generi.

**Risultati.** Prendendo in considerazione parametri quali l'età e correlandola con la patologia oncologica e non oncologica e il genere, abbiamo valutato l'NRS basale e al termine del trattamento con analgesici oppiacei.

I dati ottenuti sono stati conseguenza di tre studi in cui i pazienti venivano trattati con:

- 326 pazienti trattati con una start therapy con NR morfina al dosaggio di 5mg, 10mg ogni 4h ruotata poi con un oppiaceo a lento rilascio differente da quello precedentemente utilizzato (1).
- 172 pazienti trattati con una dose iniziale di morfina a rapido rilascio in concentrazione di 30 mg/die nei pazienti naive e 60 mg/die nei pazienti non naive ruotata poi con oppiacei a lento rilascio per 30 giorni (2).
- 222 pazienti trattati con una combinazione ossicodone/paracetamolo a basse dosi nei pz con dolore cronico benigno (3).

I risultati sono stati i seguenti:

-Pz affetti da patologia oncologica donne e uomini di età inferiore ai 55 anni non mostravano differenze significative di NRS basale e di NRS al termine dello studio.

-Pz affetti da patologia oncologica donne e uomini di età superiore ai 55 anni non mostravano differenze significative di NRS basale e di NRS al termine dello studio.

-Pz affetti da dolore cronico benigno uomini di età inferiore ai 55 anni mostravano un NRS basale significativamente maggiore rispetto ai pz affetti da dolore cronico benigno donne di età inferiore ai 55 anni ( $p < 0.05$ ), mentre per gli stessi, non sono state dimostrate differenze significative dell' NRS al termine dello studio.

-Pz affetti da dolore cronico benigno donne e uomini di età superiore ai 55 anni non mostravano differenze significative di NRS basale e di NRS al termine dello studio.

**Conclusioni.** Dagli studi effettuati nel nostro dipartimento risulta globalmente che siano gli uomini ad avere valori di NRS significativamente più alti, prima e dopo il trattamento con analgesici oppiacei, rispetto alle donne.

## Bibliografia

- 1- (Gatti A. et Al. Effects of opioid rotation in chronic pain patients: ORTIBARN study. Clin Drug Investig. 2010;30 Suppl 2:39-47.)
- 2- (Gatti A. et Al. Standard therapy with opioids in chronic pain management: ORTIBER study. Clin Drug Investig. 2009;29 Suppl 1:17-23)
- 3- (Gatti A. et Al , Dati on file)

\* \* \*

## PREMESSE

Nella sua storia, il genere umano ha spesso impiegato le proprie energie per comprendere la natura del dolore e tentare di controllarlo. Fin dall'antichità al dolore è stata attribuita una valenza che esulava dalla semplice sofferenza fisica.

Il dolore nell'uomo suscita tanto interesse in quanto in molte occasioni esso è in grado di totalizzare la vita di chi lo prova, rendendolo incapace di distogliere l'attenzione da sé stesso e dalla propria malattia, condizionandone anche l'espressione.

Un aspetto particolarmente rilevante in molti studi, soprattutto contemporanei, riguarda il percorso del dolore nei due sessi valutando

l'aspetto biologico e quello socio-comportamentale che focalizza l'attenzione su quello che è il genere maschile e il genere femminile (1).

In questo contesto, a seguito di una visione generale del dolore verranno trattati i motivi che, secondo la letteratura, sono alla base delle differenze di percezione ed esperienza del dolore nell'uomo e nella donna, quindi, attraverso tre studi effettuati presso l'U.O.S.D. di Medicina del Dolore della Fondazione Policlinico Tor Vergata verrà descritta la nostra esperienza nella valutazione dell'esperienza del dolore nei due generi. Verranno infine tracciate delle conclusioni comprendenti spunti per nuovi studi.

L'Associazione internazionale per lo Studio del Dolore (International Association for the study of Pain, IASP, 1979), ha definito il dolore come "un'esperienza sensoriale ed emozionale spiacevole associata ad un danno tissutale presente o potenziale, o descritto in termini di danno (2).

I lavori degli ultimi 10-15 anni incentrati sulle differenze riguardanti la percezione del dolore nei due generi hanno dimostrato, in linea generale, che le donne possiedono un rischio maggiore di soffrire al cospetto di condizioni cliniche che provocano dolore, soprattutto per quanto concerne il dolore cronico.

Berkley, neurofisiologa statunitense, scrive che "il dolore ci avvisa di un pericolo, ci dice di stare attenti e di fare qualcosa a riguardo". Questo estratto così semplice è in realtà uno dei punti fondamentali di tale discussione in quanto le donne dimostrano una maggiore sensibilità al dolore e si mostrano di conseguenza più attente ad esso, sviluppando quindi un meccanismo di protezione che contribuisce al mantenimento dello stato di salute.

Molti studi hanno esaminato la sensibilità al dolore al cospetto di stimoli indotti sperimentalmente, attraverso i quali si è giunti alla conclusione che le donne mostrano una maggiore sensibilità a numerosi tipi di dolore rispetto gli uomini (2-7).

I parametri presi in considerazione comprendono la soglia, la tolleranza, l'intensità e, ovviamente, i parametri autonomici.

Sono stati utilizzati sistemi volti a valutare la risposta a stimolazioni pressorie meccaniche e sistemi di stimolazione profonda e prolungata come la risposta ischemica e quella termica (3).

Nello studio di Zubieta del 1999 veniva dimostrata la differenza tra i sessi nell'ampiezza e nella direzione del reclutamento del sistema oppioidi in risposta ad una stimolazione nocicettiva sostenuta. In questo studio i maschi dimostravano una maggiore rilascio di oppioidi endogeni e una massiva attivazione delle regioni implicate nella soppressione della qualità sensoriale e affettiva del dolore, maggiore rispetto a quella dimostrata nel sesso femminile (4).

Ulteriore parametro è quello della pressione arteriosa a riposo. È stato dimostrato che l'aumento della pressione arteriosa attivante le reti inibitorie centrali del dolore risulta una capacità di regolazione presente negli uomini e meno evidente nelle donne fino a risultare addirittura assente nelle pazienti con dolore temporomandibolare (4).

Hau e Dominguez nel 2004 effettuarono uno studio sperimentale dal quale emerse un'importante informazione: il testosterone è in grado di mascherare le sensazioni disagiati inducendo un aumento delle encefaline (5).

Tra le varie ipotesi avanzate per spiegare le differenze presenti tra i due sessi nella memoria per eventi emotivamente significativi non possiamo non citare la "affective intensity" e la "cognitive style".

La prima sottolinea come le donne, vivendo gli eventi dolorosi in modo più intenso dal punto di vista emotivo, rispetto agli uomini, conservino una memoria maggiore dell'evento stesso (6).

La seconda afferma invece che le donne rielaborerebbero la loro esperienza affettiva attraverso dei sistemi neurali diversi rispetto all'uomo (7).

La psiche, in ogni modo, risulta indubbiamente e fermamente in





rapporto con l'esperienza del dolore. Gli eventi della vita incidono sulla nostra formazione e sul nostro essere e questo va a sua volta a scatenare risposte più o meno intense di fronte a stimoli nocicettivi.

Gli analgesici oppioidi sono tutti gli alcaloidi naturali dell'oppio e i derivati semisintetici e sintetici che agiscono legandosi a recettori specifici presenti nel Sistema Nervoso Centrale (SNC) e provocando effetti che riproducono l'azione dei neurotrasmettitori peptidici endogeni: encefaline, dinorfine e  $\mu$ -endorfine (8,9).

Per quanto concerne la farmacocinetica e la farmacodinamica sono state dimostrate differenze importanti tra i due sessi: (10).

**Assorbimento:** Le donne, rispetto agli uomini, sono caratterizzate da una minore capacità di svuotamento gastrico e da tempi di transito intestinale più rapidi che si traducono in una ridotta concentrazione plasmatica dei farmaci.

**Distribuzione:** Il volume di distribuzione di un farmaco è determinato da vari fattori, tra cui il peso corporeo, la percentuale di massa adiposa, il grado di perfusione regionale e il legame con le proteine: le donne, rispetto agli uomini, sono caratterizzate da un minor peso corporeo, da un ridotto volume ematico, ma da una maggiore quantità di massa grassa: questo significa che, in base alle prime due caratteristiche, le donne tendono ad avere una maggiore concentrazione plasmatica dei farmaci, mentre la maggior percentuale di massa grassa tende a determinare l'effetto contrario, associandosi a un più ampio volume di distribuzione delle sostanze e quindi, almeno inizialmente, a una più bassa concentrazione plasmatica delle stesse.

**Metabolismo:** Le reazioni ossidative, quali la reazione di idrossilazione, sono quelle maggiormente influenzate dalle differenze di genere rispetto alle reazioni di sintesi come la glucuronazione. Queste reazioni sono più lente nelle donne rispetto agli uomini, il che determina una più alta concentrazione plasmatica delle sostanze metabolizzate da queste due vie. La più importante differenza di genere riguarda però l'isoenzima CYP3A4 che costituisce più del 60% del sistema citocromo P450: questo isoenzima è, infatti responsabile del metabolismo di molti psicofarmaci, degli analgesici, dei bloccanti i canali del calcio, degli steroidi.

L'attività di tale isoenzima appare influenzata sia dal genere sia dall'età: le giovani donne hanno livelli di attività più elevate rispetto sia agli uomini sia alle donne in età post-menopausale.

Da questo potrebbe derivare una minor azione terapeutica di tali farmaci nelle giovani.

In tre studi Gear et al. mostrarono come gli analgesici oppiacei agenti sui recettori  $\kappa$  (nalbufina, butorfanolo e pentazocina) ma non la morfina, producano una sensazione di sollievo dal dolore maggiore nelle donne piuttosto che negli uomini dopo chirurgia odontostomatologica (11).

22 In contrasto con questi dati gli studi di Mogil et al del 1998 e di Fillingim et al. del 1999, utilizzando 3 modelli sperimentali di dolore (da pressione, calore e ischemia) che dimostravano che la pentazocina (0.5 mg/kg) dava effetti simili nelle donne e negli uomini (12).

**MATERIALI E METODI**

Presso l'U.O.S.D. di Medicina del Dolore della Fondazione Policlinico Tor Vergata, sono stati reclutati 720 pazienti, di cui 413 donne e 307 .La popolazione oggetto di studio, sia a livello basale che ai successivi follow-up, è stata valutata tramite la Visual Analogic Scale e tramite l'osservazione delle modificazioni nei BTP ed è stata quindi osservata la risposta al trattamento con oppiacei nei due generi.

Prendendo in considerazione parametri quali l'età e correlandola con la patologia oncologica e non oncologica e il genere, abbiamo valutato la VAS basale e al termine del trattamento con analgesici oppiacei, nello specifico gli studi che ci hanno con-

sentito di tracciare le nostre conclusioni sono stati tre: (13-15): nell'ORTIBARN sono stati trattati, in regime ambulatoriale, 326 pazienti con dolore cronico che non rispondevano al trattamento con oppiacei a lento rilascio in ionoterapia o in associazione con un altro analgesico. A tali pazienti è stata quindi somministrata una start therapy con NR morfina al dosaggio di 5mg,10mg

Patologia	< 55 anni Vas al basale	>55 anni Vas al basale	< 55 anni Vas fine studio	>55 anni Vas fine studio
Paz. Oncologici Donne	8,0±1,4	8,0±1,4	3,4±1,5	2,7±0,7
Paz. Oncologici Uomini	7,8±1,7	7,7±1,5	3,1±0,8	3,0±1,2
Test T di student (confronto nei paz onco e classi di età per sesso)	P>0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05
Paz. NON Oncologici Donne	5,9±2,5	5,4±2,5	2,3±1,5	2,2±1,3
Paz. NON Oncologici Maschi	6,7±2,5	5,7±2,6	2,7±1,6	2,3±1,3
Test T di student	P<0,05	P>0,05	P>0,05	P>0,05
Media popolazione	6,7±2,4	6,2±2,5	2,7±1,5	2,4±1,3

ogni 4h ruotandola con un oppiaceo a lento rilascio differente da quello precedentemente utilizzato.

- Nell'ORTIBER sono stati trattati, in regime ambulatoriale, 172 pazienti, 89 donne e 83 uomini, con dolore cronico non adeguatamente controllato a cui è stata somministrata una dose iniziale di morfina a rapido rilascio in concentrazione di 30 mg/die nei pazienti naive e 60 mg/die nei pazienti non naive; dopo questa start therapy la morfina a rapido rilascio è stata ruotata con oppiacei a lento rilascio per 30 giorni. La presenza di BTP è stata trattata con una dose pari al 20% della giornaliera di Morfina a rapido rilascio.

- Utilizzo del DEPALGOS usato long-term: sono stati valutati pazienti che assumevano la combinazione ossicodone/paracetamolo a vasse dosi per dolore cronico non oncologico. Il trattamento consisteva nell'assunzione giornaliera da una a 4 compresse al giorno (da 5 a 20 mg/die) ad orari fissi al bisogno.

I risultati sono stati i seguenti:

-Pz affetti da patologia oncologica donne e uomini di età inferiore ai 55 anni non mostravano differenze significative di VAS basale e di VAS al termine dello studio.

-Pz affetti da patologia oncologica donne e uomini di età superiore ai 55 anni non mostravano differenze significative di VAS basale e di VAS al termine dello studio.

-Pz affetti da dolore cronico benigno uomini di età inferiore ai 55 anni mostravano una VAS basale significativamente maggiore rispetto ai pz affetti da dolore cronico benigno donne di età inferiore ai 55 anni (p<0.05), mentre per gli stessi, non sono state dimostrate differenze significative nel VAS al termine dello studio.

-Pz affetti da dolore cronico benigno donne e uomini di età superiore ai 55 anni non mostravano differenze significative di VAS basale e di VAS al termine dello studio.

**CONCLUSIONI**

Dagli studi effettuati nel nostro dipartimento, risulta, in contrasto con la letteratura, che siano gli uomini ad avere valori di VAS significativamente più alti prima e dopo il trattamento con analgesici oppiacei rispetto alle donne. Il contrasto di queste affermazioni pone le basi per una nuova e più accurata ricerca e nuove dimostrazioni volte a comprendere i meccanismi reali che differenziano il percorso e l'esperienza del dolore nell'uomo e nella donna.



### Bibliografia

1. Crook J, Rideaut E, Browne G, The prevalence of Pain Compliance in General Population. Pain 18:299-314, 1984) (Seers K. British Journal Gen Pract 45:452-3, 1992.
2. Task Force on Taxonomy. Classification of chronic pain. Description of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. International Association for the study of Pain, IASP, 1979.
3. Roger B. Fillingim. Sex, Gender, and Pain: A Review of Recent Clinical and Experimental Findings. J Pain. 2009 May ; 10(5): 447-485.
4. Zubieta JK, Dannals RF, Frost JJ. Gender and age influences on human brain mu-opioid receptor binding measured by PET. Am J Psychiatry. 1999; 156:842-8.
5. Hau, M., Dominguez, O.A. & Evrard, H.C. Testosterone reduces responsiveness to nociceptive stimuli in a wild bird. Horm. Behav., 46: 165-170.
6. Moore, David J & Harris, William D & Chen, Hong C, 1995. Affect Intensity: An Individual Difference Response to Advertising Appeals.
7. Emotion and memory: Event-related potential indices predictive for subsequent successful memory depend on the emotional mood state. Markus Kiefer, Stefanie Schuch Wolfram Schenck, and Klaus Fiedler.
8. B.G. Katzung. Analgesici oppioidi e loro antagonisti. In: Basic & Clinical pharmacology. Ediz. Italiana a cura di Paolo Preziosi. IV edizione italiana sulla VII edizione americana, Piccin Nuova Libreria, 2000.
9. A. Harvey et al. Pharmacology. Second edition. Ediz. Italiana a cura di Nicola Montanaro, Alberto Vaccheri. Zanichelli Editore, 2000.
10. Courtney v. Fletcher, Pharm.D., Edward P. Acosta, Pharm. D., and Jill M. Strykowski, B.S., 1994 Gender Differences in human pharmacokinetics and pharmacodynamics.
11. Gear RW, Miaskowski C, Gordon NC, et al. The kappa-opioid nalbuphine produces gender and dose-dependent analgesia and antianalgesia in patients with postoperative pain. Pain 1999.
12. Fillingim, Roger B. Experimental Pain Models Reveal No Sex Differences in Pentazocine Analgesia in Humans. May 2004 - Volume 100 - Issue 5 - pp 1263-1270 Pain and Regional Anesthesia.
13. Gatti A. et al. Effects of opioid rotation in chronic pain patients: ORTIBARN study. Clin Drug Investig. 2010;30 Suppl 2:39-47.
14. Gatti A. et al. Standard therapy with opioids in chronic pain management: ORTIBER study. Clin Drug Investig. 2009;29 Suppl 1:17-23.
15. Sabato A.F., Dati on file.

### LA TERAPIA ANTALGICA POST-OPERATORIA NEGLI INTERVENTI DI PROTESI D'ANCA

SCIMIA P. In collaborazione con PILERCI G., \*FUSCO P., MARINANGELI F., CICOZZI A., PALADINI A., VARRASSI G. Scuola di Specializzazione Anestesia e Rianimazione Università degli Studi dell'Aquila

\*U.O.C. di Anestesia e Rianimazione P.O. San Salvatore L'Aquila

V.A.DO. – Volontariato per l'Assistenza Domiciliare - L'Aquila

### ABSTRACT

La protesizzazione dell'anca è una metodica che consiste nella ricostruzione chirurgica dell'articolazione formata dalla testa del femore e dall'acetabolo. La maggior parte dei pazienti sottoposti ad intervento primario di protesi totale d'anca sono di età compresa tra i 65 e gli 80 anni. Gli scopi della protesizzazione dell'anca sono di rimuovere il dolore e fornire un'articolazione dotata di buona capacità di movimento e di stabilità. La finalità dello studio è quello di confrontare l'efficacia antalgica

di due protocolli per l'analgia post-operatoria negli interventi di protesi d'anca.

La tecnica anestetica durante l'intervento prevederà il blocco subaracnoideo selettivo

La tecnica prevede una analgesia per infiltrazione locale (LIA) della ferita ed è stata sviluppata specificamente per evitare eccessiva sedazione, non interferire sul sistema emocoagulativo, agevolare un rapido recupero fisiologico dopo l'intervento chirurgico al fine di consentire una mobilitazione precoce. Tale tecnica antalgica consente qualora inefficace, di adottare tecniche analgesiche e.v.

Lo studio prevede il confronto dell'efficacia tra l'infiltrazione single-shot dell'area chirurgica versus la somministrazione continua di anestetico nell'area della ferita.

I farmaci impiegati saranno un FANS; il Ketorolac; un anestetico locale, la naropina e un vasocostrittore a bassissimi dosaggi; l'adrenalina somministrati attraverso il catetere PAINfusor (Baxter®)

Il beneficio dell'impiego di un FANS è l'inibizione dei processi infiammatori infatti da studi clinici è emersa l'efficacia del Ketorolac nell'inibire i processi infiammatori nell'uso intrarticolare, inoltre in vitro, è stato rilevato un effetto favorevole sulla riparazione dei tendini, ed un effetto favorevole sulla guarigione dei tessuti molli.

L'aggiunta di adrenalina determina una riduzione del riassorbimento nel torrente circolatorio e un effetto più prolungato sul sito di iniezione dei suddetti farmaci.

Disegno dello studio. Previa sottoscrizione da parte del paziente del consenso informato si procederà ad anestesia subaracnoidea selettiva. Il paziente riceverà una blanda sedazione e verranno monitorati i parametri emodinamici e respiratori. Al termine dell'intervento il chirurgo, su suggerimento dell'anestesista, provvederà o ad infiltrazione single-shot del sito chirurgico o ad infiltrazione e posizionamento di cateterino. L'assegnazione del paziente ad una o l'altra tecnica avverrà a giudizio dell'anestesista in relazione alle problematiche del paziente e comunque in maniera randomizzata.

A questo punto il paziente verrà inserito in uno dei due gruppi; il gruppo A riceverà l'infiltrazione single-shot con i farmaci ketorolac naropina e adrenalina

Il gruppo B riceverà l'infiltrazione single-shot con i farmaci ketorolac naropina e adrenalina ed in aggiunta la somministrazione continua di anestetico tramite cateterino.

**Conclusioni.** La LIA è stata sviluppata specificamente per evitare una eccessiva sedazione, non interferire sul sistema emocoagulativo ed agevolare un rapido recupero fisiologico dopo l'intervento chirurgico al fine di consentire una mobilitazione precoce. La LIA consente, qualora inefficace, di adottare tecniche analgesiche alternative senza alcun rischio aggiuntivo. Nel caso clinico riportato l'impiego di questa tecnica associata all'infusione continua di anestetico locale ha permesso di ottenere un eccellente controllo del dolore postoperatorio scervo da alcuna complicità post operatoria e a fronte, inoltre, di nessuna richiesta di analgesici supplementari in una paziente con ulcera duodenale.

\* \* \*

### INTRODUZIONE

La protesizzazione dell'anca è una metodica che consiste nella ricostruzione chirurgica dell'articolazione formata dalla testa del femore e dall'acetabolo. Le protesi hanno rivoluzionato il trattamento di malattie assai invalidanti quali l'artrosi e l'artrite reumatoide che sono causa di fenomeni distruttivi delle superfici della cartilagine articolare e che provocano dolore e limitazioni funzionali. Intervento, inoltre, risolutivo nei traumi con frattura del collo del Femore.



La maggior parte dei pazienti sottoposti ad intervento primario di protesi totale d'anca sono di età compresa tra i 65 e gli 80 anni. Gli scopi della protesizzazione dell'anca sono di rimuovere il dolore e fornire un'articolazione dotata di buona capacità di movimento e di stabilità.

### SCOPO DELLO STUDIO

La finalità dello studio è quello di confrontare l'efficacia antalgica di due protocolli per l'analgesia post-operatoria negli interventi di protesi d'anca.

La tecnica anestetica durante l'intervento prevederà il blocco subaracnoideo selettivo con un dosaggio di anestetico che favorirà una miorsoluzione adeguata ed una maggiore stabilità emodinamica e prevederà inoltre, l'infusione continua di propofol. Verrà applicata una maschera BLB e monitorati i parametri emodinamici e respiratori.

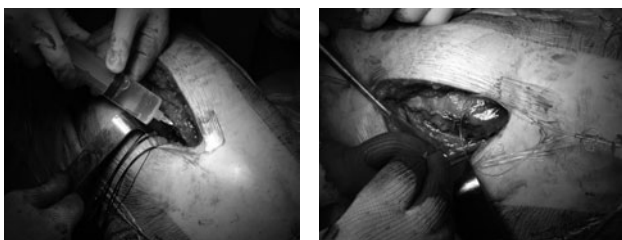
La tecnica prevede una analgesia per infiltrazione locale (LIA) della ferita ed è stata sviluppata specificamente per evitare eccessiva sedazione, non interferire sul sistema emocoagulativo, agevolare un rapido recupero fisiologico dopo l'intervento chirurgico al fine di consentire una mobilizzazione precoce. Tale tecnica antalgica consente qualora inefficace, di adottare tecniche analgesiche e.v.

Lo studio prevede il confronto dell'efficacia tra l'infiltrazione single-shot dell'area chirurgica versus la somministrazione continua di anestetico nell'area della ferita.

I farmaci impiegati saranno un FANS; il Ketorolac; un anestetico locale, la naropina e un vasocostrittore a bassissimi dosaggi ;l'adrenalina.

Il beneficio dell'impiego di un FANS è l'inibizione dei processi infiammatori infatti da studi clinici è emersa l'efficacia del Ketorolac nell'inibire i processi infiammatori nell'uso intrarticolare, inoltre in vitro, è stato rilevato un effetto favorevole sulla riparazione dei tendini, ed un effetto favorevole sulla guarigione dei tessuti molli.

L'aggiunta di adrenalina determina una riduzione del riassorbimento nel torrente circolatorio e un effetto più prolungato sul sito di iniezione dei suddetti farmaci.



### DISEGNO DELLO STUDIO

Previa sottoscrizione da parte del paziente del consenso informato si procederà ad anestesia subaracnoidea selettiva, impiegando una dose di 15mg di Marcaina iperbarica 1% con aggiunta di 5 gamma di fentatienil. Il paziente riceverà una blanda sedazione che prevederà l'utilizzo di Propofol al dosaggio di 1,5 mg/ml. Sarà inoltre posizionata una maschera ventilatoria BLB e verranno monitorati i parametri emodinamici e respiratori. Al termine dell'intervento il chirurgo, su suggerimento dell'anestesista, provvederà o ad infiltrazione single-shot del sito chirurgico o ad infiltrazione e posizionamento di cateterino. L'assegnazione del paziente ad una o l'altra tecniche avverrà a giudizio dell'anestesista in relazione alle problematiche del paziente e comunque in maniera randomizzata.

A questo punto il paziente verrà inserito in uno dei due gruppi; il gruppo A riceverà l'infiltrazione single-shot con in farmaci ketorolac naropina e adrenalina

Il gruppo B riceverà l'infiltrazione single-shot con in farmaci ketorolac naropina e adrenalina ed in aggiunta la somministrazione continua di anestetico tramite cateterino.

La tecnica di infiltrazione single-shot prevederà una dose start di 30 ml per l'infiltrazione profonda nella regione dei muscoli peri-articolari e peri-protesici e l'infiltrazione di 10 ml in sede sopra fasciale. Verrà utilizzata una miscela di: ropivacaina-ketorolac-adrenalina (RKA). La miscela injectant consiste di: ropivacaina HCl (Naropina; AstraZeneca Pty. Ltd., Sydney, Australia), 5,0 mg / mL mista con 30 mg di ketorolac trometamina e 0,1 mg di adrenalina. La tecnica che prevede la somministrazione continua di anestetico prevederà l'utilizzo di un elastomero da 300ml e di un cateterino posizionato in sede sopra fasciale; l'elastomero conterrà 75 mg di Ropivacaina 0,75% e 200 ml di soluzione fisiologica NaCl 0,9% e rilascerà una quantità di farmaco fissa a 2 ml/h

I dati relativi allo studio verranno raccolti mediante una scheda che conterrà i dati antropometrici, l'anamnesi patologica prossima, la classificazione ASA, i tempi operatori, i parametri emodinamici pre-operatori ed intraoperatori, i tempi di posizionamento del cateterino o della infiltrazione e la valutazione del dolore a determinati intervalli temporali. (Vedi scheda allegata n°1). I Criteri di inclusione prevederanno:

- Pazienti candidati ad intervento chirurgico per artroprotesi
- Pazienti in grado di firmare il consenso

I criteri di esclusione prevederanno:

- Allergia agli anestetici locali
- Allergia ai FANS
- Insufficienza epatica
- Insufficienza renale

### MATERIALI

La ropivacaina

La proprietà più caratteristica della ropivacaina è la lunga durata d'azione. La concentrazione plasmatica di ropivacaina dipende dal dosaggio, dalla via di somministrazione e dalla vascolarizzazione del sito di iniezione. La ropivacaina segue una cinetica lineare e la Cmax è proporzionale alla dose.

Il lento assorbimento è il fattore limitante nella eliminazione della ropivacaina; questo spiega perché l'emivita apparente di eliminazione dopo somministrazione epidurale è più lunga di quella dopo somministrazione endovenosa. La ropivacaina presenta una clearance plasmatica media totale dell'ordine di 440 ml/minuto, una clearance renale di 1 ml/minuto, un volume di distribuzione allo stato stazionario di 47 litri ed un'emivita terminale di 1,8 ore dopo somministrazione ev.

La ropivacaina ha un rapporto di estrazione epatica intermedia pari a 0,4 e nel plasma è principalmente legata alla glicoproteina alfa1. acida, con una frazione non legata pari a circa il 6%. Durante l'infusione epidurale continua e interscalenica è stato rilevato un aumento della concentrazione plasmatica totale correlabile ad un aumento post-operatorio di glicoproteina alfa1. acida. Le variazioni della concentrazione della frazione non legata, farmacologicamente attiva, sono state minori di quelle della concentrazione plasmatica totale. La ropivacaina è ampiamente metabolizzata principalmente mediante idrossilazione aromatica. Dopo somministrazione endovenosa l'86% della dose viene escreta nelle urine e di questo solo l'1% è relativo al farmaco immodificato. Il maggior metabolita è la 3.idrossiropivacaina che per circa il 37% viene escreto nelle urine, principalmente come coniugato. L'escrezione urinaria di 4. idrossiropivacaina, del metabolita N-dealchilato (PPX) e del 4.idrossidealchilato è pari all'1.3%. La 3.idrossiropivacaina, coniugata e non coniugata, mostra concentrazioni determinabili solo nel plasma. Non ci sono evidenze di una racemizzazione in vivo di ropivacaina.

Ketorolac trometamina, farmaco appartenente alla classe dei far-



maci antinfiammatori non steroidei (FANS). La sua attività si esplica principalmente mediante l'inibizione della sintesi delle prostaglandine, in particolare le PGE2 e PGF2.

Il catetere PAINfusor (Baxter®) con cerotto TegadermTM è un tubicino di poliammide a punta chiusa di 19Ga con una parte distale che presenta un'uniforme distribuzione di piccoli fori laterali. Queste caratteristiche speciali permettono al fluido di essere distribuito uniformemente lungo la zona multi-perforata. Il catetere presenta la marcatura della lunghezza ed è radiopaco. Il catetere ha un connettore luer prossimale fisso e un manicotto di rinforzo che incrementa la resistenza al kinking della parte prossimale. L'accessorio "ago introduttore peel-away" è parte integrante del prodotto e consente il posizionamento chirurgico del catetere. Il cerotto TegadermTM film protettivo è utilizzato per coprire e proteggere i siti d'inserzione dei cateteri e le ferite.

• Catetere: Pebax Nylon (Tubo), Polipropilene (Connettore).  
• Ago introduttore peel-away: Acciaio inox (Ago), HDPE (Connettore), LDPE (Tubo pelabile).

Il PAINfusor è sterile, apirogeno e monouso. Non contiene lattice; DEHP free.

Metodo di sterilizzazione: Ossido di Etilene

Shelf-Life: 3 anni

Il PAINfusor è conforme alla MDD 2007/47 ed appartiene alla Classe IIa.

#### Protocollo A:

##### Materiali:

- Ropivacaina 0,5% 4fl
- Tora-Dol 3FI
- Adrenalina 1/10 di fl (0,1 mg)

##### Esecuzione:

- 20 ml per infiltrazione profonda nei muscoli periarticolari e/o periprotetici.
- 20 ml infiltrazione nella regione sopra fasciale.

#### Protocollo B

##### Materiali:

- Elastomero da 300ml
- Ropivacaina 0,75% 10fl
- Soluzione fisiologica NaCl 0,9% 200ml

##### Esecuzione

Dose start: 30 ml per infiltrazione profonda nella regione dei muscoli periarticolari e/o periprotetici; 10 ml somministrati in sede sopra fasciale. Utilizzare i materiali del protocollo A per la dose start. Posizionare il catetere in sede sopra fasciale e collegarlo all'elastomero.

Di seguito, in attesa di arruolare un numero statisticamente significativo di pazienti, si riporta un caso da noi trattato.

Analgesia postoperatoria nella protesi d'anca mediante infiltrazione e posizionamento di catetere periarticolare (LIA). Case Report

#### MATERIALI E METODI

Paziente dell'età di 60 anni, di sesso femminile, peso corporeo di 57 Kg e 160 cm di altezza, classificazione ASA 1 con anamnesi positiva per ulcera duodenale, sottoposta ad intervento di artroprotesi di anca destra per frattura traumatica

Previa sottoscrizione del consenso informato si procede ad anestesia subaracnoidea selettiva, impiegando una dose di 15mg di Marcaina iperbarica 1% con aggiunta di 5 gamma di fentatienil. La sedazione ha previsto la somministrazione di Propofol in infusione continua al dosaggio di 1,5-2 mg/Kg/h. Si è inoltre somministrato ossigeno attraverso una maschera di Venturi.

Al termine dell'intervento l'ortopedico, su suggerimento dell'anestesista, ha provveduto ad una infiltrazione periarticolare con una dose start di 30 ml nella regione dei muscoli peri-articolari e peri-

protesici e di 10 ml in sede sopra fasciale. E' stata utilizzata una miscela composta da: ropivacaina HCl 5,0 mg / mL, ketorolac trometamina 30 mg e adrenalina 0,1 mg, seguita dal posizionamento di un cateterino collegato ad un elastomero (Baxter®) da 300 ml contenente 375 mg di Ropivacaina 0,75% e 200 ml di soluzione fisiologica NaCl 0,9 % per il rilascio controllato e continuo di anestetico locale alla velocità di 5ml/ora.

L'intervento è stato della durata di 1 ora e 35 minuti. Non sono da segnalare variazioni dei parametri emodinamici e respiratori durante l'intervento.

#### Allegati

##### Scheda n°1 - Analgesia nella protesi d'anca

##### Protocollo

- A (solo infiltrazione)
- B (infiltrazione + catetere)

Numero riferimento \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_

##### Foto

Età \_\_\_\_\_ Sesso M F Peso \_\_\_\_\_ Altezza \_\_\_\_\_ cm  
PA: \_\_\_\_\_ Fc: \_\_\_\_\_

ASA: 1 2 3 4 5

Premedicazione \_\_\_\_\_

Patologie mediche \_\_\_\_\_

##### Intervento

Annotazioni: \_\_\_\_\_

##### Tempi operatori

Arrivo in Sala Operatoria \_\_\_\_\_

Inizio intervento \_\_\_\_\_

Fine intervento \_\_\_\_\_

Emodinamica	PAS:
	PAD:
	FC:
	SaO2



**Tecnica anestesiológica**

**B.S.A.:**

- **tipo ago**
- **Farmaci utilizzati per il blocco**
- **Farmaci utilizzati per eventuale sedazione**

**Parametri emodinamici intra-operatori**

	T1 (30 min)	T2 (60 min)	T3 (1h30min)	T4(2h)
NIBP				
FC				
SaO2 %				
EtCo2				

**Complicanze intra-operatorie**

Note:

Ora di posizionamento dell'infiltrazione peri-articolare:

Ora di posizionamento del catetere:

Richiesta primo antidolorifico \_\_\_\_\_

Tipo \_\_\_\_\_

Dose \_\_\_\_\_

Tempo di richiesta dal esecuzione del protocollo \_\_\_\_\_

non richiesto \_\_\_\_\_

**Gradimento tecnica:**

nessuno	
Scarso	
Soddisfacente	
Buono	
Ottimo	

**Complicanze Post-Operatorie**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Valutazione del dolore post-operatoto (NRS)**

	T1 (2ore)	T2(4ore)	T3 (8ore)	T4 (24ore)
NRS(incident)				
NRS (resting)				

**RIASSUNTO DEI RISULTATI**

La valutazione della VAS incident e rest controllate a 2,4, 8 e 24 ore è stata pari a 0-1 con un valore di 2 a 24 ore. La paziente, inoltre, durante la permanenza del catetere periarticolare non ha richiesto dosi supplementari di analgesici. Non sono da segnalare complicanze di particolare rilevanza clinica nel decorso postoperatorio né di natura infettiva locale e sistemica. Il gradimento della tecnica da parte della paziente, in base alla scala adottata, è risultato ottimo.

**CONCLUSIONI**

La LIA è stata sviluppata specificamente per evitare una eccessiva sedazione, non interferire sul sistema emocoagulativo ed agevolare un rapido recupero fisiologico dopo l'intervento chirurgico al fine di consentire una mobilizzazione precoce. La LIA consente, qualora inefficace, di adottare tecniche analgesiche alternative senza alcun rischio aggiuntivo. Nel caso clinico riportato l'impiego di questa tecnica associata all'infusione continua di anestetico locale ha permesso di ottenere un eccellente controllo del dolore postoperatorio scevro da alcuna complicanza post operatoria e a fronte, inoltre, di nessuna richiesta di analgesici supplementari in una paziente con ulcera duodenale.

**Bibliografia**

1. Romsing J, Moniche S, Ostergaard D, Dahl J B. Local infiltration with NSAIDs for postoperative analgesia: evidence for a peripheral analgesic action. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;44:672-83
2. Andersen K V, Peiffer-Jensen M, Haraldsted V, Søballe K. Reduced hospital stay and narcotic consumption, and improved mobilization with local and intraarticular infiltration after hip arthroplasty. A randomized clinical trial of an intraarticular technique versus epidural infusion in 80 patients. *Acta Orthop* 2007a; 78 (2): 180-6.
3. Andersen L J, Poulsen T, Krogh B, Nielsen T. Postoperative analgesia in total hip arthroplasty. A randomized double-blinded, placebo-controlled study on preoperative and postoperative ropivacaine, ketorolac and adrenaline wound infiltration. *Acta Orthop* 2007b; 78 (2): 187-92. Australian and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine. *Acute Pain Management: Scientific Evidence*. In: 2nd ed: 2005: 110-4.
4. Ben-David B, Katz E, Gaitini L, Goldik Z. Comparison of IM and local infiltration of ketorolac with and without local anaesthetic. *Br J Anaesth* 1995; 75: 409-12.
5. Busch C, Shore B, Bhandari R, Ganapathy S, MacDonald S, Bourne R, et al. Efficacy of periarticular multimodal Drug injection in total knee arthroplasty. A randomised trial. *J Bone Joint Surg (Am)* 2006; 88: 959-63.



**MEDIAN NERVE MOBILIZATION DECREASES PAIN AND INCREASES STRENGTH IN PATIENTS WITH SECONDARY THUMB CARPOMETACARPAL OSTEOARTHRITIS: LONG-TERM FOLLOW-UP OF 15 CASES**

<sup>1,2</sup>VILLAFANE J.H., <sup>3,4</sup>SILVA G.B., <sup>5,6</sup>FERNANDEZ-CARNERO J.

<sup>1</sup>Department of Physical Therapy. Residenze Sanitarie Assistenziali "A. Maritano", Sangano, Italy and "Don Menzio", Avigliana, Italy

<sup>2</sup>Doctoral student. Department of Physical Therapy, Occupational Therapy, Rehabilitation and Physical Medicine. Faculty of health sciences. Rey Juan Carlos University, Madrid, Spain

<sup>3</sup>Department of Physiology. Mons. Carlos V. Cruvellier Foundation and J. Robert Cade Foundation. San Juan, Argentina

<sup>4</sup>Department of Physiology. School of Nutrition, Biochemistry and Pharmacy. Catholic University of Cuyo. San Juan. Argentina

<sup>5</sup>Research Group of Musculo-skeletal pain and motor control. European University of Madrid. Spain

<sup>6</sup>Department of Physical Therapy, Occupational Therapy, Rehabilitation and Physical Medicine. Faculty of health sciences. Rey Juan Carlos University, Madrid, Spain

**ABSTRACT**

**Introduction.** In Europe and the United States, 30-40% of postmenopausal women and 40-50 year-old men suffer from thumb carpometacarpal osteoarthritis. This pathology is a degenerative alteration of the trapeziometacarpal joint, characterized presenting as a severe case of pain at the base of the thumb. In addition, the pathological process affecting the trapeziometacarpal joint causes chronic socio-labour incapacity. The median nerve innervates upper members and regulates most of the motor actions of the hand. Studies in other structures have found advantages in the use of nerve mobilization, however median nerve mobilizations was not used for the treatment of secondary thumb carpometacarpal osteoarthritis in the dominant hand.

**Aim.** To study the hypothesis whether mobilization of the median nerve with a sliding technique decreases pain and increases pinch and grip strength in secondary thumb carpometacarpal osteoarthritis in the dominant hand.

**Method.** Fifteen patients between 70 and 90 years old with secondary thumb carpometacarpal osteoarthritis of the dominant hand were treated and studied. Treatment took place in four sessions over two weeks and was applied to the dominant hand three times during a four-minute period with one-minute pauses between periods. Treatment consisted in was mobilization of the median nerve with by gliding technique previously described by Maytland. Tension of the median proximal-distal nerve was performed by using the sliding technique which consists of simultaneous movements of the elbow (flexion), wrist and hand (extension) and then back to the initial position. Pressure pain threshold was measured by mechanical pressure algometry in the trapeziometacarpal joint, the tubercle of the scaphoid bone and unciform apophysis of the hamate bone. Tip and tripod pinch was measured with a mechanical pinch gauge. Grip strength was measured using a standard adjustable-handle Jamar dynamometer. Measurements were performed before treatment, after treatment, one week after treatment (1st Follow up session) and two weeks after treatment (2nd Follow up session).

**Results.** We found that median nerve mobilization increase of pressure pain thresholds in the trapeziometacarpal joint ( $P < 0.01$ ) compared to pre-treatment values and this effect was maintained in time until the 2nd Follow up session. However no significant changes were found in pressure pain thresholds at the tubercle

of the scaphoid bone or the unciform apophysis of the hamate bone during treatment. Similarly, tip pinch or tripod pinch of the dominant hand did not increase after median nerve mobilization. However, grip strength increased after median nerve mobilization ( $P < 0.05$ ) compared to pre-treatment values and this effect was sustained in time until the 2nd Follow up session.

**Conclusions.** Median nerve mobilization by sliding technique decreases pain in the trapeziometacarpal joint and increases grip strength in patients with thumb carpometacarpal osteoarthritis. This research suggests alternative therapies to surgery or the use of analgesic therapy.

\* \* \*

**INTRODUCTION**

In Europe and the United States, 30-40% of postmenopausal women and 40-50 year-old men suffer from thumb carpometacarpal osteoarthritis (TCOA) 1,2, These patients present a severe case of pain in the hand and loss of strength which in turns leads to socio-labour disability. TCOA is a degenerative alteration of the trapeziometacarpal joint (TMJ) characterized by abrasion, progressive deterioration of joint surfaces and newly forming bone 2,3.

The median nerve innervates upper members and regulates most of the motor actions of the hand. Nerve mobilization is often used for the treatment of neurodynamic dysfunction. There is only limited evidence to support it, but several studies have found advantages in its therapeutic use 4. Therefore, we hypothesize that mobilization of the median nerve with the previously described sliding technique 4,5 diminish pain and increase strength to the tip pinch, tripod pinch and grip, in patients with secondary TCOA in the dominant hand.

**METHODS**

**Study population**

Fifteen consecutive subjects, from 70 to 90 years old who presented with secondary TCOA in the dominant hand history from 10 years and were referred by their primary care physician. The inclusion criteria involved preserved cognitive capacities according to age, ex-factory workers, housewives whose use of the dominant hand were higher and systematic. The diagnosis was taken from the patient's clinical history and radiographic diagnose of TCOA of stage III and IV according to the Eaton-Littler-Burton Classification 6. The present study was performed under the guidelines of the Helsinki Declaration. Patients were voluntary recruited and informed according to the informed consent act 145/2001 (Italy) from the "Residenze Sanitarie Assistenziali" (R.S.A) which depends of the "Azienda Sanitaria Locale" A.S.L 3, (Collegno, Italy).

**Intervention: experimental technique**

Treatment took place in four sessions over two weeks and was applied to the dominant hand three times during a four-minute period with one-minute pauses between periods. Patients were studied in supine posture; the operator positioned his right elbow on the scapular girdle of the patient and the forearm along the upright arm of the subject. To take precise control of the thumb and fingertips the operator took the right hand of the patient. Then, a constant pressure point was applied on the scapular girdle during movement. After that, the forearm was raised, the wrist and fingers extended, the shoulder turned laterally and the elbow extended. The mobilization and tension of the median proximal-distal nerve was performed by using the sliding technique which consists of simultaneous movements of the elbow (flexion), wrist and hand (extension) and then back to the initial position 7,8.



### Measurement of Pain

We measured the Pressure Pain Threshold (PPT), a measure of the amount of pressure a patient can take before complaining of pain with a Mechanical Pressure Algometer (Wagner Instruments, Greenwich, CT, USA) 9,10. The mean of three measurements (intra-examiner reliability) was calculated and used for the main analysis. The following points were evaluated: TMJ at the bottom of the anatomical snuffbox, tubercle of the scaphoid bone and unciform apophysis of the hamate bone.

### Prehension strength

The prehension strength was evaluated with a mechanical pinch gauge (Baseline, NY, USA) in the sitting position with the shoulder adducted and neutrally rotated and the elbow flexed at 90°. Two different measurements were taken: first, the tip pinch between index and thumb fingers, and then the tripod pinch, between index, medial and thumb fingers. 5,11 .

### Grip strength measurements

Grip strength measurements were taken with a Jamar dynamometer (Baseline, NY, USA).

### Statistics

For the comparison of all the variables ANOVA was used. For all the study data, P values lower than 0.05 were considered significant.

## RESULTS

### PPT measurements

We found that before treatment, patients presented a PPT in the TMJ of  $3.54 \pm 0.04$  kg/cm<sup>2</sup>. In contrast, after two weeks of treatment, their PPT in the TMJ had increased to  $4.38 \pm 0.04$  kg/cm<sup>2</sup>. ( $P < 0.01$ ;  $n = 15$ ). In addition, during the first follow-up session, patients presented a PPT in the TMJ of  $4.27 \pm 0.04$  kg/cm<sup>2</sup>. ( $P < 0.02$ ;  $n = 15$ ). This tendency remained in the second follow-up session, where the PPT in the TMJ was  $4.08 \pm 0.04$  kg/cm<sup>2</sup> ( $P < 0.02$ ;  $n = 15$ ). These data indicate that median nerve mobilization decreases TMJ pain in patients with TCOA for up to three weeks after treatment.

We found that, before treatment, patients presented a PPT in the tubercle of the scaphoid bone of  $5.14 \pm 0.04$  kg/cm<sup>2</sup>. After a two-week therapy of median nerve mobilization in the right hand, patients presented comparable levels at  $5.45 \pm 0.11$  kg/cm<sup>2</sup> (N.S;  $n = 15$ ). The pressure pain threshold remained at the same levels after finishing the treatment. During the first follow-up session, the pressure pain threshold was  $5.22 \pm 0.05$  kg/cm<sup>2</sup> (N.S;  $n = 15$ ) and, in the following week, during the second follow-up session, it was  $5.34 \pm 0.06$  kg/cm<sup>2</sup> (N.S;  $n = 15$ ). These data indicate that median nerve mobilization does not affect the pressure pain threshold in the tubercle of the scaphoid bone during treatment or after treatment.

We found that before treatment, patients presented a PPT in the unciform apophysis of the hamate bone of  $6.12 \pm 0.06$  kg/cm<sup>2</sup>. After a two-week therapy of median nerve mobilization in the right hand, patients presented comparable levels at  $6.92 \pm 0.05$  kg/cm<sup>2</sup> (N.S;  $n = 15$ ). The PPT remained at the same levels after finishing the treatment. During the first follow-up session, the PPT was  $6.96 \pm 0.10$  kg/cm<sup>2</sup> (N.S;  $n = 15$ ), and, in the following week, during the second follow-up session, it was  $6.60 \pm 0.10$  kg/cm<sup>2</sup> (N.S;  $n = 15$ ). These data indicate that median nerve mobilization does not affect the PPT in the unciform apophysis of the hamate bone during or after treatment.

### Tip and tripod pinch measurements

Before treatment, we found that patients presented a tip and tri-

pod pinch strength of  $2.31 \pm 0.04$  kg and  $2.90 \pm 0.04$  kg, respectively. After a two-week therapy of median nerve mobilization in the right hand, patients presented comparable levels at  $2.57 \pm 0.04$  kg and  $3.28 \pm 0.04$  kg, respectively (N.S;  $n = 15$ ). Tip and tripod pinch strength remained at similar levels after finishing the treatment. During the first follow-up session, they were  $2.48 \pm 0.04$  kg and  $3.18 \pm 0.04$  kg, respectively (N.S;  $n = 15$ ), and, in the following week, during the second follow-up session, they were  $2.36 \pm 0.06$  kg and  $3.03 \pm 0.06$  kg, respectively (N.S;  $n = 15$ ). These data indicate that median nerve mobilization does not affect tip and tripod pinch strength during or after treatment.

### Grip strength measurements

We found that, before treatment, patients presented a grip strength of  $10.77 \pm 0.18$  kg. After two weeks of treatment, in the post-treatment session, grip strength had increased to  $11.55 \pm 0.16$  kg. ( $P < 0.05$ ;  $n = 15$ ). Two weeks later, in the first follow-up session, grip strength had increased to  $11.73 \pm 0.18$  kg. ( $P < 0.02$ ;  $n = 15$ ). In the second follow-up session, grip strength was still  $11.2 \pm 0.17$  kg ( $P < 0.05$ ;  $n = 15$ ). These data indicate that median nerve mobilization increases grip strength in secondary TCOA patients after treatment and this variable remains increased three weeks after treatment.

## DISCUSSION

The present work demonstrates that median nerve mobilization therapy decreases pain in the TMJ and increases grip strength in patients with dominant hand secondary TCOA. This suggests an alternative methodology to surgical treatment.

To our knowledge this is the first report in which TCOA is treated with this technique. In other studies in patients with TCOA 11, simple exercises were used along with training at home. In the present study, all patients were attended by the same medical team, including the physiotherapist, thus eliminating an important source of error, ensuring that proper routine was followed when performing the treatment.

Other types of therapy have shown little or no improvement in the symptomatology of patients with dominant hand TCOA, particularly in the aim to decrease pain in the TMJ 11,12. We found significant changes in pressure pain threshold in the TMJ, although we recognize the limitations of these measurements. Pain is a very difficult variable to measure; because of the advanced degree of osteoarthritis there is no pain while the hand is resting, but in provoking tests there is a considerable amount of pain, which results in a variable with high internal variability.

Other plausible limitation of this study is the number of cases. Since this pathology is often accompanied with depression and neurodegenerative disorders, we had an important number of patients with TCOA that were excluded of the study.

We found that pinch strength does not increase after treatment. This agrees with other authors who have likewise found no improvement in these variables after physiotherapy. Clinical trials in patients with TCOA treated with two 6-week splints and exercise did not show improvements in tip pinch 12.

We found that mobilization and manipulation of the median nerve decreases symptoms. In other hand movement-related pathologies, such as carpal tunnel syndrome, general exercises involving neurodynamic mobilization have also been utilized 13. Although neurodynamic mobilization has proved to be useful to decrease the symptomatology, there is no guarantee that only one nerve is being mobilized 14.

In conclusion, we found that median nerve mobilization produces significant changes in patients with dominant hand TCOA.

### Bibliography

1. Pellegrini VD, Jr. (1991) Osteoarthritis of the trapeziometacar-



- pal joint: the pathophysiology of articular cartilage degeneration. I. Anatomy and pathology of the aging joint. *J Hand Surg Am* 16: 967-974.
- Weilby A (1988) Tendon interposition arthroplasty of the first carpo-metacarpal joint. *J Hand Surg Br* 13: 421-425.
  - Bagis S, Sahin G, Yapici Y, Cimen OB, Erdogan C (2003) The effect of hand osteoarthritis on grip and pinch strength and hand function in postmenopausal women. *Clin Rheumatol* 22: 420-424.
  - Shacklock M (2008) Neural mobilization: a systematic review of randomized controlled trials with an analysis of therapeutic efficacy. *J Man Manip Ther* 16: 23-24.
  - Ellis R (2009) Re: "Upper Limb Neural Tension and Seated Slump Tests: The False Positive Rate Among Healthy Young Adults without Cervical or Lumbar Symptoms" Daves et al. *J Man Manip Ther* 2009;16:136-141. *J Man Manip Ther* 17: e104-e105
  - Jaggi R, Morris S (2007) Practice tips. Rule of thumb: update on first carpometacarpal joint osteoarthritis. *Can Fam Physician* 53: 1309-1310.
  - Butler D (2002) Paidotribo.
  - Shacklock M (2005) *Clinical neurodynamics*. Elsevier.
  - Nussbaum EL, Downes L (1998) Reliability of clinical pressure-pain algometric measurements obtained on consecutive days. *Phys Ther* 78: 160-169.
  - Ylinen J (2007) Pressure algometry. *Aust J Physiother* 53: 207.
  - Rogers MW, Wilder FV (2009) Exercise and hand osteoarthritis symptomatology: a controlled crossover trial. *J Hand Ther* 22: 10-17.
  - Wajon A, Ada L (2005) No difference between two splint and exercise regimens for people with osteoarthritis of the thumb: a randomised controlled trial. *Aust J Physiother* 51: 245-249.
  - Oskay D, Meric A, Kirdi N, Firat T, Ayhan C, Leblebicioglu G (2010) Neurodynamic mobilization in the conservative treatment of cubital tunnel syndrome: long-term follow-up of 7 cases. *J Manipulative Physiol Ther* 33: 156-163.
  - Rempel D, Dahlin L, Lundborg G (1999) Pathophysiology of nerve compression syndromes: response of peripheral nerves to loading. *J Bone Joint Surg Am* 81: 1600-1610.

## L'UTILIZZO DELL'ASSOCIAZIONE FARMACOLOGICA PREGABALIN E IDROMORFONE CLORIDRATO NEL TRATTAMENTO A LUNGO TERMINE DEL "PERSISTENT NON CANCER PAIN"

ZORBO S. In collaborazione con DE MEO B., MASUCCI L., BELLINO R., SILVESTRI C., CALDARULO C., VERONESI M.C., LAZZARI M.

Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"  
Fondazione PTV Policlinico Tor Vergata  
Dipartimento di Emergenze, Accettazione, Medicina Critica,  
Medicina del Dolore e delle Scienze Anestesiologiche

### ABSTRACT

**Obiettivi.** Valutazione della sintomatologia algica, degli effetti collaterali, della tolleranza e della dipendenza in pazienti con Persistent Non Cancer Pain in trattamento con associazione Pregabalin e Idromorfone cloridrato per un periodo di 12 mesi.

**Materiali e metodi.** Presso l'HUB di Medicina del Dolore del Policlinico "Tor Vergata" sono stati valutati 864 pazienti, (269 uomini e 595 donne) di età compresa tra i 31 e 91 anni nel periodo compreso tra Novembre 2008 e settembre 2010. Le diagnosi all'arruolamento sono state:

- Radicolopatia da Compressione (251);
- F.B.S.S. (187);
- D.N. post chirurgico (89);

- C.R.P.S. tipo I (18) – C.R.P.S. tipo II (46);
- Neuropatia diabetica (35);
- Nevralgia trigeminale (42);
- NPH (88);
- Altro (11).

Il dosaggio iniziale medio è stato: Pregabalin 124,61 mg/die e Idromorfone OROS 7,42 mg/die.

I dosaggi sono stati progressivamente modificati, compatibilmente con la presenza di effetti collaterali, fino al dosaggio medio a 12 mesi di Pregabalin 219,66 mg/die e idromorfone OROS 6,38 mg/die.

Sono stati effettuati controlli periodici a 1, 3, 6, 9 e 12 mesi valutando l'NRS, eventuali effetti collaterali, tolleranza e dipendenza alla terapia.

**Risultati.** Degli 864 pazienti arruolati, 191 pazienti (22,11%) non hanno terminato il protocollo dello studio: 29 pazienti (3,36%) non sono tornati al controllo successivo, 46 (5,32%) hanno interrotto lo studio per miglioramento, 116 (13,43%) per effetti collaterali non tollerabili.

I dosaggi dei farmaci hanno avuto un aumento medio nei primi 6 mesi ottenendo un NRS medio di 2,91: il Pregabalin è stato incrementato fino a 279,27 mg/die medi (124,12% del dosaggio iniziale) e l'Idromorfone Cloridrato fino a 16,89 mg/die medi (127,63% del dosaggio iniziale).

Tenendo conto del Pain Relief, tolleranza e dipendenza, si sono ottenuti a 12 mesi dosaggi pari a valori medi di Pregabalin di 219,66 mg/die (76,23% rispetto alla prima prescrizione) e di Idromorfone Cloridrato pari a 6,38 mg/die (-14,02% rispetto alla prima prescrizione).

Circa gli effetti collaterali che per 116 pazienti hanno comportato la sospensione del protocollo i più osservati sono stati: Stipsi 31,56%, Nausea e Vomito 20,94% seguiti da Sonnolenza 18,75%, Capogiri 17,19%, Ritenzione Idrica 7,19%.

Si è evinto come tali presentazioni andassero in tolleranza col tempo: la stipsi incontrollata è stata evidenziata in 24 pazienti a 1 mese e in 12 a un anno; la nausea e/o vomito in 20 pazienti a un mese e in 4 a un anno. Il Pain Relief ottenuto è stato a 12 mesi del 70,03% (NRS medio al primo accesso pari a 7,56; NRS a un anno pari a 2,19).

**Conclusioni.** L'analisi dei dati ha mostrato l'efficacia dell'associazione Pregabalin-Idromorfone cloridrato nel trattamento del Persistent Non Cancer Pain, con presenza di effetti collaterali nella maggior parte dei casi controllabili e dosaggi che non hanno dimostrato in nessun caso tolleranza alla terapia, né dipendenza.

### MATERIALI E METODI

Presso l'UOSD Terapia Antalgica della Fondazione PTV Policlinico "Tor Vergata", nel periodo compreso tra Novembre 2008 e Settembre 2009, sono stati reclutati 864 pazienti, 269 uomini e 595 donne, di età compresa tra 38 e 91 anni (età media 66 anni).

I criteri di inclusione sono stati:

1. Età maggiore di 18 anni;
2. Dolore neuropatico di intensità moderato-severa (VAS >4);
3. Pazienti non responder o parzialmente responder ad altre terapie farmacologiche;
4. Valori della funzionalità epatica e renale nella norma.

I criteri di esclusione sono stati:

1. Ipsensibilità accertata ai farmaci oppioidi;
2. Pazienti in terapia contemporanea con altri farmaci antiepilettici;
3. Patologie tumorali in atto;
4. Anamnesi positiva per patologie psichiatriche;
5. Storia di abuso di oppioidi e/o alcolici;





6. Assunzione di inibitori delle monoaminossidasi (IMAO);
7. Insufficienza respiratoria;
8. Gravidanza e allattamento.

Le patologie diagnosticate ai pazienti includevano:

- Radicolopatia da compressione: 251 pazienti (29,05%)
- Falaid Back Surgery Syndrome (F.B.S.S): 167 pazienti (21,64%)
- Dolore Neuropatico Post-Traumatico: 97 pazienti (11,23%)
- Dolore Neuropatico Post-Chirurgico: 89 pazienti (10,30%)
- Nevralgia Post-Herpetica (PNH): 88 (10,19%)
- Algodistrofia Simpatico Riflessa: 64 pazienti (7,41%)
- Nevralgia trigeminale: 42 (4,86%)
- Neuropatia diabetica: 35 (4,05%)
- Altro: 11 pazienti (1,27%)

I pazienti sono stati trattati con un dosaggio iniziale di Idromorfone OROS®, 4mg/die, e Pregabalin 25mg per 2 volte/die.

I dosaggi dell' Idromorfone OROS® e del Pregabalin, in titrazione, sono stati progressivamente incrementati per ottenere un efficace controllo dell'intensità del dolore, compatibilmente con la presenza di effetti collaterali.

Alla fine della nostra valutazione, conclusasi nel Settembre 2010 (12 mesi di osservazione, 23 mesi in totale), è stato raggiunto anche un dosaggio massimo di Idromorfone OROS® pari a 64mg/die ed un dosaggio massimo di Pregabalin di 600 mg/die. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione dell'intensità del dolore ad ogni controllo mediante il metodo più adeguato NRS, VAS, VSA.

**RISULTATI**

Degli 864 pazienti, coloro che hanno concluso lo studio col controllo ai 12 mesi sono stati 673 (77,89%), mentre i restanti 191 (22,11%) non hanno concluso le valutazioni entro tale intervallo per le motivazioni riassunte in seguito.

I dati sono stati valutati statisticamente in accordo al test t di Student con definizione di significatività statistica con p<0,05.

116 pazienti, il 13,43% della popolazione in analisi non ha concluso le valutazioni per sospensione della terapia a causa degli effetti collaterali incompatibili col proseguimento; 46 pazienti (corrispondenti al 5,32%) non hanno proseguito le valutazioni per miglioramento clinico che non giustificava il proseguimento del protocollo terapeutico; 29 su 864 non sono stati valutati con un follow-up perché rifiutavano od erano impossibilitati. La distribuzione dei Drop-out per effetti collaterali correlati temporalmente evidenzia in sostanza che quasi la metà dei pazienti abbandona il protocollo entro il primo mese, denunciando la presentazione degli effetti entro breve. Il dato al tempo T1 è stato confrontato rispetto al dato al dato T2 con p<0,05 che dimostra una significatività statistica, che viene mantenuta solo al confronto T3/T2 men-

tre non risulta statisticamente importante ai controlli successivi. Il dato del Drop-out confrontato con l'andamento dei dosaggi dei farmaci evidenzia come i pazienti sviluppino una sorta di adattamento alla terapia: si correla un aumento dei dosaggi che non corrisponde ad un aumento del Drop-out per effetti collaterali.

La popolazione studiata ha riferito un NRS medio alla prima visita di 7,56 ed un NRS finale di 2,19 con un Pain Relief totale pari al 70,03%, pari a una riduzione media per controllo del 21,46%. Il Pain Relief che si riduce nei successivi controlli corrisponde pur comunque ad una discesa dei valori di NRS che viene in media definito come moderato (NRS= 3-5) al tempo T2 e dunque leggero già al tempo T3.

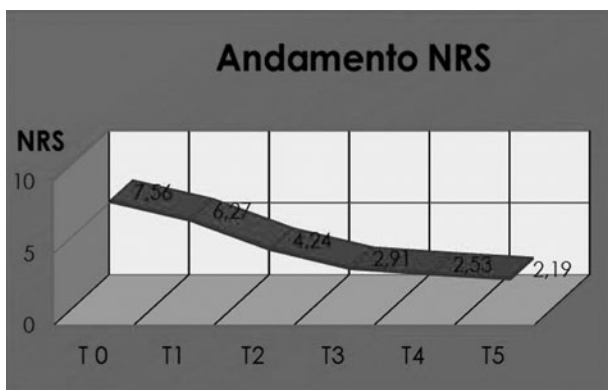
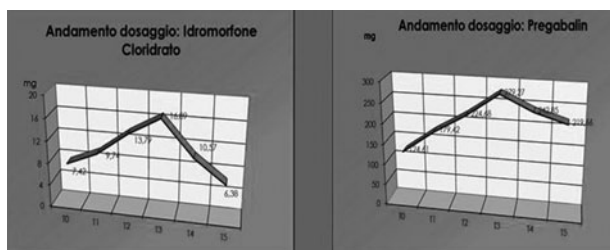
Andamento dell'NRS

**CONSIDERAZIONI SUI DOSAGGI DEI FARMACI IN ASSOCIAZIONE**

Per quanto riguarda i dosaggi dei terapeutici, il Pregabalin è stato prescritto con il dosaggio iniziale più frequente, pur raggiunto gradualmente, di 75mg+50mg, che nella media della popolazione è corrisposto a 124,61 mg di poco inferiore al dosaggio minimo consigliato di 75 mg in doppia somministrazione giornaliera. Il farmaco veniva dosato in base al reperto clinico espresso dal paziente in termini di "dolore percepito" con particolare attenzione alle manifestazioni di natura neuropatica, quindi in assenza di effetti collaterali tali da non impedire un aumento del dosaggio comunque finalizzato ad un ulteriore Pain Relief.

Da notare l'inizio del decremento già dopo i 6 mesi di trattamento, con una riduzione rispetto alla precedente prescrizione del 13,04% a 9 mesi e poi del 9,55% alla conclusione dell'osservazione, riduzione giustificata da un miglioramento del quadro algico (NRS riferito pari a 2,91-dolore leggero-) tale da non giustificare un ulteriore aumento di dosaggio. Nel complesso il Pregabalin ha dimostrato la necessità di essere incrementato con un massimo del 124,12% entro i 6 mesi rispetto la prima somministrazione (rispettivamente 279,27 mg, dosaggio più frequente 150mg+150mg e 124,61 mg) fino ad un dosaggio ai 12 mesi di 219,66 mg medi (dosaggio massimo 150 mg+150mg, dosaggio più frequente 150mg+125mg).

Alla diminuzione di dosaggio eseguita dopo i 6 mesi i pazienti non



hanno lamentato un ritorno ad un quadro algico precedente, nè hanno espresso altra forma di tendenza o volontà a voler riassumere un dosaggio precedente più alto, fatto che non evidenzia una tendenza alla tolleranza al farmaco.

Andamento dei dosaggi dei farmaci

L'Idromorfone Cloridrato è stato prescritto con il dosaggio iniziale più frequente, pur raggiunto gradualmente, di 8 mg, che nella media della popolazione è sceso a 7.42 mg corrispondenti a quasi il dosaggio minimo consigliato di 8 mg in monodose.

Il maggior incremento (da 9,74 mg a 13,79 mg medi) è avvenuto tra il T1 e il T2, a cui corrisponde anche il massimo del Pain Relief relativo al controllo precedente (T2).

Successivamente è stato diminuito a fronte di un Pain Relief sod-



disfacente ogni 3 mesi nei successivi 9 mesi, da T3, diminuendo rispetto alla prescrizione precedente del 37,42% con 10,57 mg medi (corrispondente al dosaggio più frequente di 12 mg) ed infine del 39,64% con 6,38 mg medi (dosaggio più frequente 4 mg) in presenza di un quadro algologico di "dolore leggero" (NRS 3-1) nei tempi T3, T4, T5.

La riduzione del dosaggio effettuata dopo i 6 mesi non è stata seguita da alcuna forma di richiesta da parte del paziente di voler riassumere un dosaggio uguale o superiore al precedente per motivi che non siano la richiesta analgesica. Alla valutazione clinica effettuata ad ogni controllo successivo a quello in cui veniva diminuito il dosaggio venivano richieste informazioni su manifestazioni eventuali di astinenza o volontà da parte del paziente di voler ri-aumentare il dosaggio per motivi che esulano dalla richiesta come analgesico.

In tutti i casi non sono state riscontrate manifestazioni suggestive di evidenza clinica di sindrome da astinenza ovvero comportamenti tipici di dipendenza fisica o psichica, piuttosto di riduzione del Pain Relief tale non giustificare o rendere necessario mantenimento od aumento di dosaggio.

Osservando nel particolare la variazione dei dosaggi rispetto alla prima somministrazione la curva descritta raggiunge l'apice al tempo T3, in cui il dosaggio viene incrementato del 127,63% (16,89 mg corrispondenti ad un dosaggio più frequente di 16 mg, con dosaggio massimo di 32 mg), dunque decresce fino a negativizzarsi del 14,02% (6,38 mg) rispetto ai 7,42 mg iniziali.

Si denota quindi come i due farmaci inizino il loro incremento raggiungendo un dosaggio massimo entro i 6 mesi, e dunque il dosaggio viene per entrambi ridotto dopo il T3, con andamenti che ben differiscono evidenti ai tempi T4-T5. In particolare questo si evince ed è chiaro dall'andamento dei dosaggi prescritti di Idromorfone Cloridrato, che dimostra il suo incremento massimo proprio a T2 e frena dunque il proprio incremento fino a negativizzarsi a T4 (9 mesi) del 37,42%, contro un Pregabalin che invece riesce ad essere diminuito solo del 13,04% rispetto alla somministrazione iniziale.

Si conclude dunque l'osservazione a 12 mesi con un dosaggio di Idromorfone Cloridrato che scende ulteriormente del 39,26% e di Pregabalin che scende solo del 9,55%. Tra i due farmaci, pur non dimostrando una tolleranza né una dipendenza di alcun tipo, si evince come l'Idromorfone Cloridrato consenta una diminuzione più consistente rispetto al Pregabalin.

Il bisogno dell'oppiaceo decresce fino a raggiungere dosaggi inferiori a quelli inizialmente indicati (7,42mg-6,38mg) mentre ciò non avviene col Pregabalin (126,61mg – 219,66mg).

### CONSIDERAZIONI SUGLI EFFETTI COLLATERALI

Per evento avverso incompatibile col proseguimento del protocollo si intende una presentazione di un evento correlata temporalmente con l'assunzione/variazione di dosaggio che non viene tollerato dal paziente: non si risolve spontaneamente entro breve periodo di tempo (4-5 giorni massimo) se tollerato in tale periodo oppure non viene risolto mediante sussidio (ove possibile), tali da non giustificare il beneficio eventualmente raggiunto con la terapia. Ogni paziente dei 116 che hanno sospeso il protocollo ha richiesto la sospensione o sospeso autonomamente la terapia a causa di almeno un evento avverso.

Si dimostra un andamento decrescente nella presentazione degli eventi avversi, singolarmente o contemporaneamente presenti, che evidenzia come il Drop-out si fa più marcato nei primi controlli (49,16%) per decrescere al T3 (17,24%) e al T4 (4,31%) ed essere quasi assente a 12 mesi (0,86%).

Gli eventi che hanno maggiormente condizionato il Drop-out sono collegati a disturbi dell'apparato gastrointestinale: in particolare si nota come la costipazione (31,56%) sia quella più comu-

nemente denunciata insieme a nausea (20,94%) e vomito (18,75%).

I restanti eventi avversi che si sono presentati coinvolgono quadri neurologici (sonnolenza, stati confusionali, vertigini e capogiri) che interferendo in maniera giudicata soggettivamente dal paziente come "importante" o tale comunque da interferire con le normali attività quotidiane hanno costretto i pazienti a richiedere la sospensione della terapia o a intraprenderla autonomamente, pur, in quest'ultimo caso invitando a non eseguire cambiamenti di terapia senza la nostra supervisione.

Sono state numerate anche presentazioni di eventi avversi che non hanno però indotto la sospensione e che i 673 pazienti rimasti hanno tollerato o ponendo rimedio o non giudicando l'intensità del disturbo tale da rinunciare al beneficio ottenuto dalla terapia o li hanno presentati temporaneamente (4-5 giorni massimo) e dunque fatto noto al successivo monitoraggio.

Si evince subito che le presentazioni degli eventi gastrointestinali è quella più rappresentata, ma che va comunque in tolleranza con variazioni significative tra un controllo e l'altro. L'effetto più "gestibile" si dimostra essere il discomfort gastrico che si risolve meglio presentandosi ben l'8,20% in meno tra T2 e T1 per esaurirsi a T3; la stipsi perde 6,01% tra T2 e T1, persiste in 4 casi a T4 ma si esaurisce a 12 mesi.

Meno gestibile restano i capogiri e la sonnolenza. Quest'ultima in particolare rappresenta un evento a cui i pazienti non rispondono poi in maniera negativa: il paziente con persistent non cancer pain è un paziente con una qualità di vita compromessa, che denuncia spesso una scarsa qualità di sonno notturno, che talvolta migliora oltre che per merito del Pain Relief, anche per la presentazione di una sonnolenza secondaria. Oltre i 9 mesi si esauriscono i casi di sonnolenza, andata in tolleranza o non lamentata, mentre i capogiri lo sono dopo i 6 mesi.

### CONCLUSIONI

Dalla trattazione si evince come un Pain Relief a 12 mesi del 70,03% sia un risultato che indubbiamente lascia intendere il successo di questa associazione terapeutica. Tale beneficio è raggiunto mediante dosaggi medi che sono lontani dai dosaggi massimi dei singoli farmaci, e che descrivono, soprattutto per quanto riguarda l'oppiaceo, andamento decrescente dopo 6 mesi di trattamento ed a livelli addirittura inferiori alla prima prescrizione (dosaggi medi: 7,42 mg a T0 e 6,38 mg a T5 con una diminuzione del 14,02%).

Si lascia ben intendere come sia lontano da questa trattazione parlare di tolleranza (riferendoci proprio all'oppiaceo) che non necessita di essere aumentato bensì diminuito dopo aver raggiunto un Pain Relief del 61,50% a metà trattamento.

L'abbassamento del dosaggio dopo i 6 mesi - di oppioide in particolare - non ha determinato segni clinici di sindrome da astinenza, dipendenza fisica o psichica, craving, ma ha ottenuto solamente un Pain Relief medio da un dolore moderato a leggero. La terapia ha comportato un modesto Drop-out per effetti collaterali nella popolazione principalmente anziana (oltre 65 anni di età) principalmente per stipsi, discomfort gastrointestinale, sonnolenza e vertigini soprattutto nelle prime fasi della valutazione: gli effetti collaterali sono andati in tolleranza con un Drop-out considerevolmente ridotto (dal 49,14% allo 0,86% in 12 mesi). Tutti gli effetti collaterali sono dunque regrediti dopo la sospensione: ottimi livelli di sicurezza dei farmaci ovvero nessun danno d'organo, nessun effetto permanente.

AISD Associazione Italiana per lo Studio del Dolore

# 34<sup>o</sup> CONGRESSO NAZIONALE

**LE NUOVE FRONTIERE DELLA  
MEDICINA DEL DOLORE**  
RICCIONE, 29-31 MAGGIO 2011



*Indice*



## Indice Abstract

- **VEICOLAZIONE TRANSDERMICA DEI FARMACI**  
ALBERICO F.P., VISIOLI D., 6
- **THE PREFERENTIAL PATHWAYS IN CANCER PATIENTS ECOG 3-4, A GOOD EXAMPLE OF A NON-PROFIT COLLABORATION: COOPERATION BETWEEN ANDAF AND HUMANITAS CENTRO CATANESE DI ONCOLOGIA**  
ALÌ M., FERRARA M., COSTA C., 6
- **PAIN THE MAIN BARRIER OF RETURNING TO WORK AFTER A MULTIDISCIPLINARY REHABILITATION PROGRAMME. A QUANTITATIVE STUDY**  
ALRICSSON M., SJÖSTRÖM R., ASPLUND R., 6
- **THE FOUNDATION OF FIBROMYALGIA AND CHRONIC FATIGUE SYNDROME AFFECTED PATIENTS OF BARCELONA**  
ALTARRIBA ALBERCH E., 6
- **RELATIONSHIP BETWEEN STRESSFUL EVENT AFTER NATURAL DISASTER, RESILIENCE AND PAIN PERCEPTION IN WOMEN WITH CHRONIC PAIN CONDITION**  
ANGELETTI C., PAPOLA R., GUETTI C., DE SANTIS S., MARIANI R., BIANCHETTI S., MARINANGELI F., CICCOCCHI A., PIROLI A., PALADINI A., ROSSI A., VARRASSI G., 7
- **TUNNEL CARPALE NEL PAZIENTE DIABETICO. MIGLIORAMENTO CLINICO ED ELETTROFISIOLOGICO DOPO TRATTAMENTO CON PALMITOLETANOLAMIDE**  
ASSINI A., LARICCHIA D., PIZZO R., BELLETTI M., PANDOLFINI L., FRENDO C., PARODI C.I., RATTO S., 8
- **IL DOLORE COME EQUIVALENTE COMUNICATIVO NELLE FAMIGLIE CON PAZIENTE CON DOLORE CRONICO**  
AURILIO R., 8
- **METODI NON FARMACOLOGICI PER IL TRATTAMENTO DEL DOLORE IN PEDIATRIA: OSSERVAZIONI PRELIMINARI IN UN'ESPERIENZA OSPEDALIERA**  
BAIETTO C., BASSANINI A., MIRAMONTI V., DE ISABELLA G., SCALFARO C., PODESTÀ A., 8
- **PAIN – HOW TO LIVE WITH IT – PATIENT TESTIMONY**  
BALABAN-KASZTELANSKI O., 9
- **ROTAZIONE ATIPICA OSSICODONE-OSSICODONE NEL DOLORE CRONICO ONCOLOGICO: UN CASE REPORT**  
BALDESI M., GUARGUAGLINI M., MARCONCINI G., VOLPI S. E. CARNESECCHI P., 9
- **UTILIZZO DELLE CELLULE STAMINALI NEL TRATTAMENTO AVANZATO DELLE ULCERE DEGLI ARTI INFERIORI**  
BARBARISI A., 9
- **UNEXPECTED SUBDURAL BACLOFEN INFUSION IN A PATIENT BRINGING AN INTERNAL PUMP FOR INTRATHECAL INFUSION**  
BARCA M., 10
- **SPINAL MODULATION AND NOCICEPTION**  
BARZOI G., FINCO G., MARINANGELI F., 10
- **ESPRESSIONE DEI MARCATORI AUTOFAGICI LC3 E BECLIN NEL MIDOLLO SPINALE DI TOPO SOTTOPOSTO A LEGATURA DEL NERVO SPINALE L5**  
BERLIOCCHI L., RUSSO R., LEVATO A., MAIARÙ M., BAGETTA G., CORASANITI M.T., 11
- **CORRELATI DELLA NEURALGIA POSTERPETICA: NOSTRA ESPERIENZA**  
BOCCIA M.Y., MALARA G., DE MEIO B., MASUCCI L., BELLINO R., GIANFELICE V., DI TIZIO M., LAZZARI M., 11
- **L'APPLICAZIONE TOPICA DI LIDOCAINA RIDUCE IL DOLORE DURANTE LA PROCEDURA DI DEBRIDEMENT DELLE ULCERE DIGITALI (UD) IN CORSO DI SCLEROSI SISTEMICA (SSC)**  
BRASCHI F., DEL ROSSO A., AMANZI L., \*RASERO L., FIORI G., GUIDUCCI S., BARTOLI F., ROVERETO R., MATUCCI CERINIC M., 12
- **PROTECTIVE ANALGESIA: USO DEL PREGABALIN NELLA PREVENZIONE DEL DOLORE CRONICO POSTOPERATORIO**  
CANDIELLO A., ADILETTA S., PORCARO S., SAPORITO G., ARMINIO D., PALOMBA R., 12
- **TERAPIA DI FONDO: I FARMACI BIOLOGICI**  
CAPORALI R., 13
- **TECNICHE NON FARMACOLOGICHE PER LA GESTIONE DEL DOLORE IN AMBIENTE PEDIATRICO**  
CAPRILLI S., 13
- **LA VALUTAZIONE ED IL CONTROLLO DEL DOLORE IN ONCOLOGIA PEDIATRICA**  
CASALE F., 14
- **UN DOLORE FACCIALE ATIPICO**  
CASUCCI G., VILLANI V., FREDIANI F., 15
- **LA STIMOLAZIONE CONTROLATERALE, DAL MECCANISMO D'AZIONE ALL'EFFICACIA CLINICA**  
CECCHERELLI F., GAGLIARDI G., BERTON S., MARINO E., ORI C., 15
- **AMIE...: L'AMBULATORIO DI MEDICINA INTEGRATA PER LA SALUTE DELLA DONNA**  
CERIOLO S., BALDINI P., CARRARA G., FRASCHETTI D., JANIN D., DEL MASCHIO A., DEMOZ M., PARINI E., 16
- **IL DOLORE NEI PAZIENTI CON ULCERE CUTANEE**  
CHIEFARI M., DI LORENZO A., 16
- **DOLORE, DISTRESS PSICOLOGICO E PAZIENTE ONCOLOGICO: L'ESPERIENZA MULTIDISCIPLINARE DELLA UOC DI ONCOLOGIA MEDICA DI COLLEFERRO**  
CIFALDI L., GARERI R., CAPOMOLLA E., BERNARDO M.A., BENEDETTI I., GULLO B., MONTEMURRO G., RICCIOTTI M.A., CRISTINA G., 17
- **VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA DI PREGABALIN NELLA VULVODINIA GENERALIZZATA CON NEUROMETER-CPT TEST**  
COLETTA F., STUMBO R., D'ARIENZO S., MASTROIANNI A., PASSAVANTI M.B., SANSONE P., DI GENNARO T.L., PACE M.C., BOVA M., AURILIO C., 17
- **CASO CLINICO: BLOCCHI ANESTETICI PERIDURALI NEL DOLORE LOMBOCRURALGICO**  
COLOMBAROLI E., LONGO M., POLATI E., SCHWEIGER V., 18
- **LA REGOLAZIONE ENDOCANNABINOIDE DELLA MICROGLIA SPINALE NEL CONTROLLO DEL DOLORE NEUROPATICO**  
COSTA B., 19
- **IL CORPO NON MENTE**  
COSTANZO S., 19
- **VALUTAZIONE DEL DOLORE NEL PAZIENTE ADULTO SEDATO E PRIVO DI COSCIENZA IN TERAPIA INTENSIVA**  
COVELLI N., NEGRO A., DALPONTE A., MANARA D.F., 19
- **TRATTAMENTO DEL BREAKTHROUGH CANCER PAIN: OLTRE L'EFFICACIA**  
CUOMO A., 20



**• VALUTAZIONE CON NEUROMETER CPT DELLA DISFUNZIONE ERETTILE (DE) IN PAZIENTI DIABETICI**

D'ARIENZO S., STUMBO R., MASTROIANNI A., SANSONE P., COLETTA F., DI GENNARO T.L., PACE M.C., PASSAVANTI M.B., BOVA M., AURILIO C., 20

**• PERCUTANEOUS INTRODUCTION OF A SLIMLINE PADDLE LEAD INTO THE EPIDURAL SPACE UNDER LOCAL ANAESTHESIA: A NEW TECHNIQUE**

DE CAROLIS G., POLI P., 20

**• PAIN MANAGEMENT IN ICU: A PATIENT WITH SEVERE TETANUS**

DE REMIGIS S., MASTRANTUONO A., VALENTE P., POLCI A., ORSINI P.L., MARINANGELI F., PALADINI A., VARRASSI G., 21

**• TRATTAMENTO DELL'ACUTE LBP: MONOTERAPIA CON BETAMETASONE VS TERAPIA COMBINATA L-ACETILCARNITINA /BETAMETASONE**

DE VIVO B., BELLINO R., LONGO G., GIANFELICE V., MASUCCI L., MALARA G., LAZZARI M., 21

**• TRATTAMENTO DEL DOLORE NEUROPATHICO IN PZ CON MORBO DI ALZHEIMER**

DI BERNARDO S., MAGENTA P., ARGHETTI S., ORSINI C., RACAGNI M., SEVESO M., GUFFANTI E., LUBATTI L., 22

**• OXALIPLATIN-INDUCED NEUROPATHIC PAIN: GLIAL INVOLVEMENT IN SPINAL CORD AND BRAIN**

DI CESARE MANNELLI L., BONACCINI L., MELLO T., ZANARDELLI M., PACINI A., GHELARDINI C., 23

**• LA GESTIONE DEL DOLORE ACUTO POST-CHIRURGICO: IL RUOLO DEL FARMACISTA NELLA ESPERIENZA DELL'OSPEDALE SAN LIBERATORE – ASL 204 TERAMO**

DI FRANCESCO E., COSTANTINI P., FARMACISTA OSPEDALIERO, DIPARTIMENTO DEL FARMACO ASL, 23

**• TRATTAMENTO DEL DOLORE POST OPERATORIO NELLA CHIRURGIA MAGGIORE**

DI MARTINO R., MAIONE S., DI COCCO A., MASSIMINI G., FUMAROLA F., GIORDANO D., 24

**• LA PALMITOILETANOLAMIDE NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE ATTIVATO DAL SISTEMA GLIALE: NOSTRA ESPERIENZA**

DI PAOLO A., GIANFELICE V., SILVESTRI C., DI TIZIO M., CALDARULO C., MASUCCI L., LAZZARI M., 24

**• EFFETTI A LUNGO TERMINE DEGLI OPIACEI NEL NON CANCER PAIN**

DI TURSI M., MASUCCI L., DE MEO B., GIANFELICE V., DI TIZIO M., CASALI M., MALAVASI R., LAZZARI M., 24

**• THE SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION OF DICLOFENAC IN THE MANAGEMENT OF ACUTE PAIN**

DIETRICH T., LEESON R., ZIELIŃSKA-KAEMIERSKA B., OPADZUK M., KOZIEŃ E., MIKLAŃSKI B., 25

**• SEVERE NEONATAL PAIN SYNDROME AFTER PAIN PROCEDURE CORRELATES WITH RAISED LEVEL OF CORTISOL, INTERLEUKIN 6 (IL6), IL8 (IL8) AND C-REACTIVE PROTEIN (CRP).**

DMYTRIEV D., DMYTRIEVA K., 26

**• LA MELATONINA RIDUCE L'IPERALGESIA ASSOCIATA AD INFIAMMAZIONE NEL RATTO**

ESPOSITO E., PATERNITI I., MAZZON E., BRAMANTI P., CUZZOCREA S., 26

**• DOLORE VISCERALE, IPERALGESIA RIFERITA ED OUTCOME POSTOPERATORIO**

FABRIZIO A., AFFAITATI G., TAFURI E., DI FABIO S., TANA C., COSTA G., COZZA E., MEZZETTI A., GIAMBERARDINO M.A., COSTANTINI R., 26

**• PROPOSTA DI UN MODELLO ORGANIZZATIVO-FUNZIONALE PER LA REALIZZAZIONE DELLE RETI DEL DOLORE**

FANELLO M., 27

**• L'UTILIZZO DELL'ASSOCIAZIONE FARMACOLOGICA PREGABALIN E IDROMORFONE CLORIDRATO NEL TRATTAMENTO A LUNGO TERMINE DEL "PERSISTENT NON CANCER PAIN"**

FAVARO P., DE MEO B., MASUCCI L., BELLINO R., SILVESTRI C., CALDARULO C., VERONESI M.C., LAZZARI M., 28

**• CRITICITÀ NELLA COMUNICAZIONE EMPATICA TRA OPERATORE SANITARIO E PAZIENTE MIELOLESO CON PATOLOGIA ONCOLOGICA**

FIZZOTTI G., PRETI P., GIORNI I., MANERA M., NERVI O., PISTAINI C., 28

**• LE RACHIALGIE SU BASE NEOPLASTICA**

FORMAGLIO F.

**• SEDAZIONE COSCIENTE ED ANESTESIA LOCO-REGIONALE NELL'ABLAZIONE LASER DELLE METASTASI EPATICHE**

FORMICA R., ROTONDO G., FEO L., TALIANO R., ATZERI M.G., DELIA E., NACLERIO M., POLANI A., STEFANI M., 29

**• MISURA E TRATTAMENTO DEL DOLORE AL RACHIDE IN UN SETTING OSPEDALIERO INTEGRATO CON UNA TECNICA MANUALE INNOVATIVA**

FORTIS M., SCOGNAMIGLIO R.M., ALOSI A., MORONI S., 29

**• NEVRALGIA TRIGEMINALE RIBELLE ALLA TERAPIA MEDICA: OPZIONI TERAPEUTICHE**

FRAIOLI M.F., LISCIANI D., LECCE M., FRAIOLI C., 30

**• LA SCRAMBLER THERAPY E LA NEVRALGIA POST HERPETICA: DALLA NOSTRA ESPERIENZA UNA NUOVA FRONTIERA TERAPEUTICA**

FRASCA M.G., ROCCONI F., MASUCCI L., DE MEO B., BELLINO R., CASALI M., GIANFELICE V., LAZZARI M., 30

**• LA STIMOLAZIONE CONTROLATERALE NEL DOLORE INFIAMMATOIO E NEL DOLORE NEUROPATHICO**

GAGLIARDI G., CECCHERELLI F., MARINO E., 31

**• A NEW ULTRASOUND TECHNIQUE FOR INTRAOPERATIVE AND POSTOPERATIVE PAIN CONTROL: ULTRASOUND ABDOMINAL TRI-BLOCK (UATB)**

GALANTE D., MATRELLA P., MEOLA S., RINALDI N., LAMBO M., 31

**• ULTRASOUND TRANSVERSUS ABDOMINIS PLANE BLOCK AS ALTERNATIVE TO EPIDURAL BLOCKS FOR PAIN CONTROL IN PEDIATRIC PATIENTS**

GALANTE D., MATRELLA P., MEOLA S., RINALDI N., LAMBO M., 32

**• PATIENT SATISFACTION WITH TAPENTADOL PROLONGED RELEASE TREATMENT FOR SEVERE, CHRONIC LOW BACK PAIN WITH OR WITHOUT A NEUROPATHIC COMPONENT**

GATTI A., STEIGERWALD I., FALKE D., SABATO A., 32

**• SUBCUTANEOUS INJECTION OF DICLOFENAC 75 MG IN 1 ML FOR THE TREATMENT OF PAIN FOLLOWING MINOR ORTHOPAEDIC SURGERY (DIRECT STUDY)**

GIANNINI S., 33



• **LA FARMACOLOGIA INCONTRA LA CLINICA**  
GIUSTI P., 33

• **VALUTAZIONE QUANTITATIVA DELLA FUNZIONALITÀ DELLE FIBRE A $\alpha$  E C MEDIANTE QST –THERMOTEST NELLE NEUROPATIE: NOSTRA ESPERIENZA**  
GRASSO R., ZORBO S., MASUCCI L., DE MEO B., BELLINO R., MALARA G., VERONESI M.C., LAZZARI M., 33

• **RESILIENCE AS PREOPERATIVE PREDICTOR OF POST-SECTIONAL PAIN AND ANALGESIC REQUIREMENT IN PATIENTS UNDERGOING TO ABDOMINAL HYSTERECTOMY**  
GUETTI C., ANGELETTI C., PAPOLA R., SANTUCCI C., MARINANGELI F., CICCOCCHI A., PIROLI A., PALADINI A., ROSSI A., VARRASSI G., 34

• **CLASSIFICATION OF FACIAL PAIN IN A PAIN CLINIC POPULATION: THE USE OF BURCHIELS CLASSIFICATION**  
HARRISON A., SANDERS M., 35

• **MINACCIA D'ABORTO E SOFFERENZE SORDE**  
IGNACIO SACCO H., 35

• **RILEVAZIONE DEL DOLORE IN HOSPICE: L'INCIDENZA DI VARIABILI INTERVENIENTI**  
IZZICUPO F., GUERRA L., BIAGIOTTI P., TRAPUZZANO C., BRUNORI C.A., FOGLIARDI A., 36

• **PRELIMINARY EXPERIENCE WITH ONCE-DAILY PROLONGED-RELEASE ORAL MORPHINE CAPSULES IN CANCER PATIENTS WITH PAIN**  
LEPPERT W., 36

• **TINER (TREATMENT INTEGRATED NEUROMUSCULAR EMOTIONAL RELAXING) IN ADD-ON TO KETOROLAC TREATMENT VERSUS KETOROLAC TREATMENT ON CHRONIC PAIN IN FIBROMYALGIC SUBJECTS WITH ASSOCIATED DEPRESSION**  
LERA A., 37

• **ELETTROSTIMOLAZIONE MIDOLLARE CON RESTOR SENSOR: MODALITÀ, EFFICACIA E RISVOLTI SULLA QUALITÀ DI VITA E SULLA SFERA PSICOLOGICA DEL PAZIENTE**  
LIGUORI S., 37

• **FENTANYL: NOSTRA ESPERIENZA NEL CONTROLLO DEL BTCP**  
LONGO G., BELLINO R., DE MEO B., MASUCCI L., GIANFELICE V., MALARA G., VERONESI M.C., LAZZARI M., 38

• **EFFICACIA DEL BLOCCO ANESTETICO DEL GANGLIO STELLATO IN CPRS TIPO II: CASO CLINICO**  
LONGO M., COLOMBAROLI E., SCHWEIGER V., POLATI E., 38

• **SHORT- AND LONG-TERM MODULATION OF UPPER LIMB MOTOREVOKED POTENTIALS INDUCED BY ACUPUNCTURE**  
LOSIO A., 39

• **USO DELLA SCALA "FACES PAIN SCALE" PER LA VALUTAZIONE DEL DOLORE IN ETÀ PRE-SCOLARE (3-5 ANNI): ESPERIENZA AL TRIAGE DEL PRONTO SOCCORSO DELL'OSPEDALE DI SASSUOLO**  
LOTTI T., BARCHETTI M., GOTTARDI E., 39

• **OSSIGENO OZONO TERAPIA E CERVICOBRAHIALGIA**  
LUONGO M., TORTORA A., PONSILLO R., DI DOMENICO I., CIAMPA S., CARDONE M., SCHIOPPI M., LUONGO C., 39

• **GIORNATA NAZIONALE DEL SOLLIEVO 2010: IL DOLORE E LA SOFFERENZA DEI PAZIENTI NEOPLASTICI IN OSPEDALE**  
LUZZANI M., PARODI O., MALOBERTI D., MOLINARI E., 40

• **COMPRESSIONE MIDOLLARE: IL TRATTAMENTO ANTALGICO**  
MAMELI S., CARBONI M., PILI A., PISANU G., MARCHI E., 41

• **GENERATORE DI IMPULSI DI TENSIONE CONTROLLATO DA SOFTWARE (PBK-2C): ESPERIENZA CLINICA**  
MANNI C., MALARA G., DE MEO B., MASUCCI L., BELLINO R., SILVESTRI C., CHIDIC O., LAZZARI M., 41

• **EMICRANIA CRONICA COMPLICATA DA CEFALEA CON ABUSO DA FARMACINUOVI APPROCCI TERAPEUTICI DELLE CEFALIE CRONICHE: TOSSINA BOTULINICA, NEUROSTIMOLAZIONE ED ALTRE TERAPIE**  
MARTELLETTI P., 41

• **COMMISSIONE TERAPIA DEL DOLORE REGIONE PIEMONTE PROGETTO DI COSTITUZIONE RETE TERAPIA DEL DOLORE**  
MARZI R., 42

• **UMBELLULONE, THE OFFENSIVE PRINCIPLE OF THE HEADACHE TREE (UMBELLULARIA CALIFORNICA), STIMULATES THE TRIGEMINOVASCULAR SYSTEM VIA TRPA1 ACTIVATION**  
MATERAZZI S., BENEMEI S., NASSINI R., PEDRETTI P., APPENDINO G., GEPPETTI P., 43

• **IL BENESSERE NELLE DONNE CON DOLORE CRONICO MUSCOLO-SCHELETRICO: CORRELAZIONI CON DEPRESSIONE, CATASTROPHIZING E PAIN ACCEPTANCE**  
MENZOCCHI M., SUMAN A.L., HUBER A., DI SABATINO V., BIASI G., GALEAZZI M., CARLI G., 44

• **ESPERIENZA PERSONALE SULL'IMPIEGO DELL'ASSOCIAZIONE TRAMADOLO + PARACETAMOLO VERSUS KETOPROFENE SALE DI LISINA NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE DOPO IMPLANTOLOGIA ORALE MULTIPLA**  
MEZZETTI M.G., GRECO M., GUICCIARDINO P., VARESANI S., 45

• **IS THAT CHRONIC LOW BACK PAIN WITH NEUROPATHIC PAIN AND AUTONOMIC SIGNS A FORM OF CRPSI?**  
MIMASSI N., BARON D., MARCHAND F., 46

• **BISOGNI RILEVANTI NELLE CURE PALLIATIVE: LE RISPOSTE**  
MOLINARI E., MORASSO G., CAPITANI M., DINI D., LUZZANI M., 46

• **RUOLO DEL TRATTAMENTO DEL DOLORE PREVEDIBILE IN RADIOTERAPIA CON MORFINA AD IMMEDIATO RILASCIO**  
MURINO P., MANZO R., MAMMUCARI M., PEPE A., BORRELLI D., GIUGLIANO F., NICOLUCCI G., FALVENE S., CRISCI V., DI FRANCO R., CALVANESI M.G., CUOMO M.G., MORRA A., CAMMAROTA F., MUTO P., RAVO V., 47

• **OXALIPLATIN ELICITS MECHANICAL AND COLD ALLODYNIA VIA TRPA1 RECEPTOR STIMULATION AND OXIDATIVE STRESS BYPRODUCTS**  
NASSINI R., GEES M., HARRISON S., DE SIENA G., MATERAZZI., MORETTO N., FAILLI P., PRETI D., MARCHETTI N., CAVAZZINI A., MANCINI F., PEDRETTI P., NILIUS B., PATACCHINI R. AND GEPPETTI P., 47



**• TREATMENT OF CHRONIC HEEL PAIN IN PATIENTS WITH PLANTAR FASCIITIS**

NEDELKA T., NEDELKA J., SCHLENKER J., HANA K., 48

**• RESILIENCE, CANCER PAIN AND STRESSFUL LIFE EVENTS AFTER NATURAL DISASTER: A DOMICILIARY PALLIATIVE CARE GROUP STUDY**

PAPOLA R., GUETTI C., ANGELETTI C., MARIANI R., SANTUCCI C., DE SANTIS S., MARINANGELI F., CICOZZI A., PIROLI A., PALADINI A., ROSSI A., VARRASSI G., 48

**• HA UN RUOLO L'INCREMENTO DEL BMI NELLA GESTIONE DEL DEI NELL'AMMALATO ONCOLOGICO?**

PARASCANDOLO I, MONTANINO A., 49

**• SONNO E DOLORE**

PASSAVANTI M.B., 50

**• MULTIPLE ASPECTS OF PAIN IN DIABETIC PERIPHERAL NEUROPATHY PATIENTS**

PETRIKONIS K., SAMUSYTE G., JANUSAUSKAITE J., 50

**• THE MEANING AND VALUE OF THE TERM CARE**

PICCININI G.S., GARDINI F., 50

**• ANALGESIA POSTOPERATORIA NELLA PROTESI D'ANCA MEDIANTE INFILTRAZIONE E POSIZIONAMENTO DI CATETERE PERIARTICOLARE (LIA). CASE REPORT**

PILERCI G., SCIMIA P., FUSCO P., MARINANGELI F., CICOZZI A., PALADINI A., VARRASSI G., 51

**• RISULTATI DI UNO STUDIO MULTICENTRICO ITALIANO SUL TRATTAMENTO CON OPIOIDI IN PAZIENTI IN CURE PALLIATIVE**

PIOVESAN C., SARDO V., ZANOTTI I., PINNA I., GUARDAMAGNA V., ZUCCO F., 52

**• DOLORE E FATTORI PREDITTIVI NELL'OFFICE HYSTEROSCOPY: DATI PRELIMINARI**

PIROLI A., DE LELLIS V., PALERMO P., PILERCI G., GIGLIOLI P., PALADINI A., CARTA G., VARRASSI G., 52

**• IL DOLORE NEL BAMBINO: VALUTAZIONE E GESTIONE**

PODESTÀ A.F., SCALFARO C., 52

**• LA PARTOANALGESIA A FOGGIA: 18 MESI DI ATTIVITÀ, STUDIO PRELIMINARE**

PUGLIESE P., RAIMONDO P., FEDE N.R., SFORZA D., DE CAPRARIS A., SALATTO P., CONSOLETTI L., DAMBROSIO M., 53

**• IL MANDALA: UN POSSIBILE APPROCCIO NELLA GESTIONE DEL DOLORE E DELLE SUE CONSEGUENZE**

RESPINI D., 54

**• PAINFUL PROCEDURES IN CHILDREN WITH CANCER: COMPARISON OF MODERATE SEDATION AND GENERAL ANAESTHESIA FOR LUMBAR PUNCTURE AND BONE MARROW ASPIRATION**

RIZZO G., MESSERI A., 54

**• THE ACUTE AND CHRONIC PAIN ARE TWO DIFFERENT PHENOMENA**

ROUYTCHEV B., 55

**• IL RAPPORTO TRA L'ASSOCIAZIONE GENITORI ONCOLOGIA PEDIATRICA E GLI OPERATORI SANITARI**

RUGGIERO C., 55

**• UTILIZZO DELLA TERAPIA A SEGNALI PULSANTI NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE E DELLA LIMITAZIONE FUNZIONALE NELLA PATOLOGIA DEGENERATIVA**

**ARTROSICA DEL GINOCCHIO**

SANTUCCI M., DE MEIO B., GIANFELICE V., MASUCCI L., CASALI M., DI TIZIO M., GUANTERA D., LAZZARI M., 55

**• METILNALTREXONE BROMURO E COSTIPAZIONE OPIOIDE-INDOTTA: LA NOSTRA ESPERIENZA**

SAPORITO G., ARMINIO D., PORCARO S., ADILETTA S., CANDIELLO A., ZAMPI M., 56

**• FENTANYL CITRATO ORALE TRANSMUCOSO E DOLORE EPISODICO INTENSO IN PAZIENTI NON ONCOLOGICI: NOSTRA ESPERIENZA**

SAPORITO G., ZAMPI M., VACCARELLA A., PORCARO S., PALOMBA R., 57

**• USO DEGLI ANTIEPILETTICI COME TRATTAMENTO PREVENTIVO DELL'EMICRANIA CON AURA: LA NOSTRA ESPERIENZA**

SAPORITO G., ZAMPI M., VACCARELLA A., ARMINIO D., PALOMBA R., 58

**• RISULTATI DI UNO STUDIO MULTICENTRICO ITALIANO SULLE CARATTERISTICHE DEL DOLORE DEI PAZIENTI IN 46 CENTRI DI CURE PALLIATIVE**

SARDO V., PIOVESAN C., ZANOTTI I., ZANI G., GUARDAMAGNA V., ZUCCO F., 58

**• LA FIBROMIALGIA: RUOLO DELL'AGOPUNTURA NELL'AMBITO DELL'APPROCCIO TERAPEUTICO MULTIMODALE**

SAULLE S., BETTAGLIO R., 59

**• UTILIZZO DELLA PST NEL TRATTAMENTO DELLA PATOLOGIA ARTROSICA DELL'ARTICOLAZIONE SCAPOLO-OMERALE, ACROMIO-CLAVICOLARE, CARPO, METACARPO, INTERFALANGEE DELLA MANO: VALUTAZIONE DEL PAIN RELIEF E DELLA LIMITAZIONE FUNZIONALE**

SCORDO G., ZORBO S., MASUCCI L., DE MEIO B., BELLINO R., SILVESTRI C., CALDARULO C., LAZZARI M., 59

**• INNOVAZIONI IN TERAPIA FISICA STRUMENTALE NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE MUSCOLOSCELETRICO: INTERAZIONI ED INTEGRAZIONI CON LA FARMACOTERAPIA TRANSDERMICA**

SEVERINI G., SANTOPRETE S., CHIERICHINI A., 60

**• EVALUATION OF A MULTIDISCIPLINARY REHABILITATION PROGRAMME WITH EMPHASIS ON MUSCULOSKELETAL DISORDERS AND PAIN. A 5-YEAR FOLLOW-UP**

SJÖSTRÖM R., ASPLUND R., ALRICSSON M., 60

**• EPERISONE CLORIDRATO VERSUS CELECOXIB NEL TRATTAMENTO DELLA SINTOMATOLOGIA DOLOROSA DA FIBROMIALGIA**

SPINOGLIO A., CANNATA F., LUZI M., CANNETTI A., DI MARCO P., FRANCIOSA E., GIOIA E., D'ESTE N., TREMBITSKAYA K., REALE CH., REALE C., 61

**• GABAPENTIN VERSUS PREGABALIN NEL TRATTAMENTO DEL DOLORE NEUROPATICO DA NEUROPATIA PERIFERICA**

SPINOGLIO A., CANNATA F., LUZI M., CANNETTI A., DI MARCO P., FRANCIOSA E., GIOIA E., D'ESTE N., TREMBITSKAYA K., REALE CH., REALE C., 61

**• ANXIETY, DEPRESSION, COPING-STRATEGIES AND QUALITY OF LIFE IN MIGRAINE**

STARIKOVA N., 62

**• SOUTHEAST EUROPEAN PAIN MAP – NO MAP, NO ROAD. WHAT CAN BE DONE?**

REGIONAL ICT PAIN ASSESSMENT SYSTEM PROJECT  
STEVANOVIĆ RANKO, BENKOVIĆ VANESA, MARIJANA BRAS, VELJKO DORDEVIĆ, OZREN POLASEK, 63



• **SICUREZZA ED EFFICACIA DI FENTANYL ORAVESCENT NEL TRATTAMENTO DEL BREAKTHROUGH CANCER PAIN**

STUMBO R., D'ARIENZO S., COLETTA F., MASTROIANNI A., SACCO V., PACE M.C., PASSAVANTI M.B., SANSONE P., BOVA M., AURILIO C., 63

• **CEFALEA PRIMARIA O SECONDARIA: IL BENEFICIO DEL DUBBIO IN MEDICINA**

TAFURI E., DI FABIO S., TANA C., COSTA G., COZZA E., FABRIZIO A., AFFAITATI G.P., MEZZETTI A., GIAMBERARDINO M.A., 64

• **CEFALEA DA IPOTENSIONE LIQUORALE**

TAFURI E., DI FABIO S., TANA C., COSTA G., COZZA E., FABRIZIO A., AFFAITATI G.P., MEZZETTI A., GIAMBERARDINO M.A., 64

• **THE ASSOCIATION OF ULNAR NERVE CONDUCTION CHANGES WITH CARPAL TUNNEL SYNDROME**

TAMBURIN S., CAZZAROLLI C., LAURIOLA M.F., PRAITANO M.L., FOSCATO C., MAIER A., FIASCHI A., ZANETTE G., 64

• **THE RELATIONSHIP BETWEEN SPIRITUAL WELL-BEING AND CHRONIC LOW BACK PAIN AND SPIRITUAL PRACTICES USED FOR BACK PAIN**

TAN R., GRIFFIN M.Q., FITZPATRICK J., ELBAZ T., 65

• **THE DEVELOPMENT OF POLICY OF PALLIATIVE CARE IN SERBIA**

TANASIC, J., RACIĆ-SARANOVIC D., 65

• **PERCORSO, DIFFERENZA ED ESPERIENZA DEL DOLORE E DELLA RISPOSTA AL TRATTAMENTO CON GLI OPIACEI NEI PAZIENTI DI SESSO MASCHILE E FEMMINILE**

TRENCA I., ROCCONI F., MASUCCI L., DE MEIO B., BELLINO R., DI TIZIO M., PALUMBO E., LAZZARI M., 66

• **DOLORE ERPETICO ACUTO: RUOLO DELL'AGOPUNTURA NELLE FORME PIÙ SEVERE**

URSINI T., POLILLI E., REBUZZI C., TONTODONATI M., DI PROFIO S., MARANI TORO P., CONGEDO G., CONSORTE A., PLACIDO G., LAGANÀ S., D'AMARIO C., GRANCHELLI C., MANZOLI L., PARRUTI G., PIPPA L., 67

• **ACUPUNTURA Y LUMBALGIA AGUDA, ESTUDIO CONTROLADO MULTICENTRICO**

VAS. J., 68

• **THE COGNITIVE DEFICITS IN PATIENTS WITH CHRONIC LOW BACK PAIN UNDER LONG-TERM SUBSTITUTION TREATMENT OF OPIOIDS**

WANG H., GANTZ S., NEUBAUER E., SCHILTENWOLF M., 68

• **THE COGNITIVE IMPACT IN CHRONIC BACK PAIN PATIENTS: IMPROVEMENT BY MULTIDISCIPLINARY PAIN THERAPY**

WANG H., GANTZ S., NEUBAUER E., SCHILTENWOLF M., 69

• **TREATMENT OF NEUROPATHIC PAIN USING MICRO DOSES OF KETAMINE AS AN ADJUVANT ANALGESIC. FIVE CLINICAL CASES**

YORDANOV N., 69

• **ALGOMETRIA IN PAZIENTI IPERTESI DIABETICI**

ZAGARIA G., DI GENNARO T.L., ZAGARIA N., VIGGIANO A., PASSAVANTI M.B., CERRETO T., PACE M.C., DE LUCA B., TEDESCO M.A., CALABRÒ R., AURILIO C., 70

## Indice Concorso "AISD per i giovani"

• **SINERGISMO TRA PREGABALIN E PALMITOILETANOLAMIDE (PEA) NEL TRATTAMENTO DELLA NEUROPATIA DIABETICA**

ADILETTA S., CANDIELLO A., ARMINIO D., PORCARO S., 72

• **TRATTAMENTO PRECOCE DEL DOLORE ACUTO DA HERPES ZOOSTER CON OPIACEO FORTE. STUDIO OSSERVAZIONALE**

ALFONSI B., 73

• **THE USE OF ZICONOTIDE FOR REFRACTORY MALIGNANT PAIN: OUR EXPERIENCE**

ALICINO I., GIGLIO M.

IN COLLABORAZIONE CON MANCA F., BRUNO F., PUNTILLO F., 75

• **VERTEBRAL COMPRESSION FRACTURES: A PERCUTANEOUS ALTERNATIVE TO VERTEBRAL AUGMENTATION PROCEDURES**

AMODIO R.

IN COLLABORAZIONE CON TIRRI T., MODANO P., ACUNZO F., DE NEGRI P., 77

• **TRATTAMENTO DEL BREAKTHROUGH NON ONCOLOGICO CON FENTANYL CITRATO ORALE TRANSMUCOSO IN "OFF LABEL"**

ARMINIO D., PORCARO S., CANDIELLO A., ADILETTA S.

IN COLLABORAZIONE CON SAPORITO G., ZAMPI M., 78

• **"TINER (TREATMENT INTEGRATED NEUROMUSCULAR EMOTIONAL RELAXING) IN ADD-ON TO L-ACETILCARNITINA TREATMENT VERSUS ALONE L-ACETILCARNITINA TREATMENT ON CHRONIC PAIN IN FIBROMYALGIC SUBJECTS WITH ASSOCIATED DEPRESSION**

ASTOLFI S.

IN COLLABORAZIONE CON LERA A., 80

• **OPIACEI NEL PAZIENTE GERIATRICO: DOLORE OSTEO-ARTROSCICO VS DOLORE DA CANCRO - DATI PRELIMINARI**

BIANCHETTI S.

IN COLLABORAZIONE CON MARIANI R., DE SANTIS S., GUETTI C., DI CERBO D., MARINANGELI F., 80





**• EPIDURALE CONTINUA IN PEDIATRIA: VALUTAZIONE ANALGESIA ED EFFETTI COLLATERALI – NOSTRA ESPERIENZA PRESSO L'OSPEDALE MOTOL DI PRAGA**

BONETTI C.

IN COLLABORAZIONE CON PETRUCCI E., MARINANGELI F., MARZILLI C., DE SANTIS S., CICOZZI A., PIROLI A., PALADINI A., MARSILI I., VARRASSI G., 83

**• FENTANYL BUCCAL TABLET (FBT) NEL TRATTAMENTO DEL BREAKTHROUGH CANCER PAIN (BTCP): TITOLAZIONE DEL DOSAGGIO**

CANDIELLO A., ADILETTA S., PORCARO S., ARMINIO D.

IN COLLABORAZIONE CON SAPORITO G., PALOMBA R., 84

**• INCIDENZA DI BREAKTHROUGH CANCER PAIN (BTCP) IN PAZIENTI ONCOLOGICI IN FASE AVANZATA/TERMINALE DI MALATTIA: ESPERIENZA CLINICA**

CAPRA S.

IN COLLABORAZIONE CON SAULLE S., BETTAGLIO R., BOVIO G., MIOTTI D., 85

**• IPERTENSIONE ARTERIOSA E DOLORE: LA SENSIBILITÀ ALGOGENA IN SOGGETTI IPERTESI CON E SENZA DOLORE CRONICO**

DI FABIO S.

IN COLLABORAZIONE CON TAFURI E., FABRIZIO A., 86

**• CRPS-I DI ORIGINE NEOPLASTICA TRATTATA TRAMITE POSIZIONAMENTO DI CATERETERINO PERINEURALE: CASE REPORT**

DI MARTINO C.

IN COLLABORAZIONE CON GUETTI C., ANGELETTI C., DE SANTIS S., CRISCI R.M., BERRETTONI R., 89

**• CORRELATI DELLA NEVRALGIA POSTERPETICA: NOSTRA ESPERIENZA**

MALARA G.

IN COLLABORAZIONE CON BOCCIA M.Y., DE MEO B., MASUCCI L., BELLINO R., GIANFELICE V., DI TIZIO M., LAZZARI M., 92

**• EFFETTI A LUNGO TERMINE DEGLI OPIACEI NEL NON CANCER PAIN**

MASUCCI L.

IN COLLABORAZIONE CON DI TURSI M., DE MEO B., GIANFELICE V., DI TIZIO M., CASALI M., MALAVASI R., LAZZARI M., 94

**• UTILIZZO DELLA BUPRENORFINA NEL DOLORE CRONICO DOPO TRAPIANTO DEL POLMONE BILATERALE: CASE REPORT**

PETRUCCI E.

IN COLLABORAZIONE CON BONETTI C., DE SANTIS S., MARINANGELI F., CICOZZI A., PIROLI A., PALADINI A., MARSILI I., VARRASSI G., 96

**• PERVIETÀ DEL FORAME OVALE (PFO) ED EMICRANIA: QUESTIONE APERTA?**

PORCARO S., ARMINIO D., ADILETTA S., CANDIELLO A.

IN COLLABORAZIONE CON SAPORITO G., ZAMPI M., 98

**• POTENTIAL ROLE OF LOW DOSE OF IT ZICONOTIDE FOR CONTROL OF EPILEPSY IN CHRONIC CANCER PAIN**

QUATTRONE D.

IN COLLABORAZIONE CON BOVA G., BELLINGHIERI F., 100

**• MORFINA INTRATECALE NEL TAGLIO CESAREO: GESTIONE DEL DOLORE POSTOPERATORIO E DEL PONV**

RAGOSA V., SPINELLI L., CARDAROPOLI M., PECORI I., NESE A.,

MANZI M., PICCOLO V., CHIRICO I., CIMMINO M., MALFI R.

IN COLLABORAZIONE CON SPAGNUOLO G., 102

**• MORFINA INTRATECALE NELLA GESTIONE DEL DOLORE POST-OPERATORIO E TRATTAMENTO DEL PONV: GRANISETRON VS DROPERIDOLO**

RAGOSA V., SPINELLI L., CARDAROPOLI M., PEPE A., COSTA S.,

PECORI I., MANZI M., NESE A., MALFI R., CIMMINO M.,

IN COLLABORAZIONE CON LO SAPIO D., 105

**• OPIOID INDUCED CONSTIPATION AND ANALGESIA IN CHRONIC PAIN THERAPY: THE BEST RATIO**

RIZZARDO A., 106

**• LOW BACK PAIN E STABILIZZAZIONE VERTEBRALE PERCUTANEA CON PERCUDYN SYSTEM: 2 CASI PARTICOLARI**

ROCCA P., 107

**• PERCORSO, DIFFERENZA ED ESPERIENZA DEL DOLORE E DELLA RISPOSTA AL TRATTAMENTO CON GLI OPIACEI NEI PAZIENTI DI SESSO MASCHILE E FEMMINILE**

ROCCONI F.

IN COLLABORAZIONE CON TRENCA I., MASUCCI L., DE MEO B.,

BELLINO R., DI TIZIO M., PALUMBO E., LAZZARI M., 109

**• LA TERAPIA ANTALGICA POST-OPERATORIA NEGLI INTERVENTI DI PROTESI D'ANCA**

SCIMIA P.

IN COLLABORAZIONE CON PILERCI G., FUSCO P., MARINANGELI F.,

CICOZZI A., PALADINI A., VARRASSI G., 112

**• MEDIAN NERVE MOBILIZATION DECREASES PAIN AND INCREASES STRENGTH IN PATIENTS WITH SECONDARY THUMB CARPOMETACARPAL OSTEOARTHRITIS: LONG-TERM FOLLOW-UP OF 15 CASES**

VILLAFANE J.H., SILVA G.B., FERNANDEZ-CARNERO J., 116

**• L'UTILIZZO DELL'ASSOCIAZIONE FARMACOLOGICA PREGABALIN E IDROMORFONE CLORIDRATO NEL TRATTAMENTO A LUNGO TERMINE DEL "PERSISTENT NON CANCER PAIN"**

ZORBO S.

IN COLLABORAZIONE CON DE MEO B., MASUCCI L., BELLINO R.,

SILVESTRI C., CALDARULO C., VERONESI M.C., LAZZARI M., 118



