



DOLORE

AGGIORNAMENTI CLINICI

N. 1
Marzo 2008
ISSN 1974-448X

Organo Ufficiale della Associazione Italiana per lo Studio del Dolore

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

www.aisd.it

Consiglio Direttivo AISD

Presidente G. Varrassi
Presidente eletto
M.A. Giamberardino
Segretario V. Piras
Tesoriere A. Pasqualucci

Consiglieri B. Amantea,
C. Aurilio, F. Ceccherelli,
G. Finco, A.E. Panerai,
A.F. Sabato

Rappresentanti regionali
M. Arces, R. Barbano,
E. Bernardi, G. Caminiti,
R. Casali, A. Cifariello,
S. Coaccioli, A. Fogliardi,
G. Gagliardi, A. Gatti,
A. Marchi, F. Marinangeli,
M. Pintore

Direttore responsabile
Giustino Varrassi
Cattedra di Anestesia e Rianimazione
Università degli Studi dell'Aquila
Viale San Salvatore
67100 Coppito - L'Aquila
Tel. 0862 434963 - Fax 0862 434962
segreteria@aisd.it

Prima Reg. Trib. dell'Aquila n. 335/97
Seconda Reg. Trib. dell'Aquila n. 571 del
18/12/2007
Editore: Equals, Via Antica Arischia, 185 -
67100 L'Aquila
Stampato nel mese di marzo 2008
da Tipograf srl, Roma

Copia omaggio inviata ai soci.
Il trattamento dei dati personali avviene nel
rispetto del D.Lgs. 196/03. Per l'informativa
completa o per esercitare i diritti di cui all'art.
7 si può contattare il numero 0862/434963 o
scrivere a segreteria@aisd.it

Tutti i diritti riservati.
A causa dei rapidi progressi della scienza
medica l'editore raccomanda sempre una
verifica indipendente delle diagnosi e dei do-
saggi farmacologici riportati.

Deterioramento cognitivo nel dolore cronico

*Shulamith Kreitler e David Niv **

*Department of Psychology, Tel-Aviv University and Director, Psychooncology
Unit, Sourasky Medical Center, Tel-Aviv*

Director, Center for Pain Medicine Sourasky Medical Center, Tel-Aviv University

Correlazioni tra dolore e cognizione

In questo articolo vengono presi in considerazione gli effetti del dolore cronico sulla funzione cognitiva. Solamente nei database di Medline e PsychInfo sono stati individuati 1200 articoli scientifici sulla base di una ricerca condotta con le parole chiave "dolore" e "cognizione". Questo risultato importante, ma non inaspettato, rispecchia l'interesse di molti ricercatori e clinici in merito alle correlazioni tra queste due determinanti. L'analisi da noi condotta su questi dati della letteratura ci ha permesso di individuare cinque problematiche principali: (1) modulazione cognitiva dell'insorgenza del dolore e del suo mantenimento, in termini di impatto su apprendimento, aspettative, convinzioni o atteggiamenti personali; (2) terapie del dolore basate sull'approccio cognitivo¹; (3) effetti cognitivi del trattamento del dolore, incluso l'impatto degli oppiacei o della stimolazione cerebrale profonda sull'attività cognitiva; (4) influenza dei differenti livelli di elaborazione in merito alla valutazione del dolore ed al suo trattamento, specialmente negli anziani o nei pazienti dementi; (5) effetti del dolore su contenuti e processi cognitivi. Circa il 5% della letteratura riguardante dolore e deficit cognitivo indaga quest'ultimo punto, che rappresenta anche il focus di questo lavoro. Restringendo ulteriormente il campo di interesse al dolore cronico, si è escluso il dolore acuto, transitorio, così come il dolore riprodotto sperimentalmente (in laboratorio). Questo articolo sottolinea l'importanza della funzione cognitiva, piuttosto che del contenuto ideativo poiché si ritiene che solo comprendendo il dolore cronico si può contrastarlo e, forse, si può riuscire ad influenzare il suo decorso.

Importanza degli effetti del dolore sulla cognizione

Molti autori^{2,3} hanno posto in risalto due elementi fondamentali per spiegare gli effetti del dolore cronico sulla cognizione. Innanzitutto, se questi effetti sono anche solo in parte negativi, il loro impatto potrebbe essere sostanziale. Gli effetti negativi possono esacerbare la sofferenza,⁴ tanto quanto l'ansia (includendo preoccupazioni specifiche riguardo alla disfunzione cerebrale come conseguenza del dolore)⁵, la depressione⁶ e la limitazione delle attività – le quali tutte diminuiscono una qualità di vita già per sé compromessa nei pazienti con dolore cronico.⁷ Secondariamente, il deterioramento cognitivo nei pazienti con

* David Niv è morto prematuramente il 6 febbraio 2007

dolore cronico potrebbe limitare le capacità di comunicazione anche degli stessi sintomi e spingere all'applicazione di trattamenti cognitivo-comportamentali.¹

A questi concetti noi vorremmo aggiungere che finché i sintomi cognitivi non saranno adeguatamente indagati, avranno scarse probabilità di essere trattati. Inoltre, precise informazioni circa l'impatto cognitivo del dolore potrebbero far luce sui meccanismi cerebrali che mediano sia il dolore che l'attività di pensiero, segnando, quindi, la via per future, nuove, strategie di trattamento.

Difficoltà nello studio della relazione dolore – cognizione

Una recente revisione della letteratura sugli effetti del dolore cronico sulla funzione neuro-psichica⁸ ha descritto numerose evidenze sperimentali riguardo il fatto che ci sia una funzione deteriorata nei pazienti con dolore cronico, in particolare mediante applicazione di prove per la capacità attentiva, per la rapidità ideativa e per la velocità della risposta psicomotoria. Comunque, tali scoperte devono essere considerate come meramente orientative a causa dei gravi problemi che impediscono ogni tentativo di chiarificazione dell'impatto che può avere il dolore sulla cognizione. Un importante problema è la difficoltà di distinguere gli effetti cognitivi del dolore cronico dagli effetti dei disturbi neurologici che in molti casi sono responsabili del dolore. L'esordio di questi disturbi può precedere l'insorgenza del dolore, come nel caso di persone anziane⁹ che soffrono di patologie che vanno dalla demenza multi-infartuale o nutrizionale al morbo di Alzheimer. Il disturbo pre-esistente può amplificare gli effetti del dolore cronico sui deficit cognitivi già presenti. Ugualmente problematica è l'insorgenza di nuovi disturbi neurologici conseguenti all'insulto cerebrale che si verifica con la comparsa del dolore cronico. Le lesioni cerebrali da trauma di intensità moderata diventano comuni, in situazioni quali gli incidenti o le emergenze chirurgiche, quando il dolore acuto si trasforma in dolore persistente. Il deficit cognitivo neurologico peggiora il deterioramento delle funzioni superiori correlato al dolore, anche se può modularlo o interagire con esso.

Una seconda importante questione è la necessità di distinguere gli effetti cognitivi correlati al dolore da quelli derivanti dai trattamenti del dolore stesso, specialmente dall'utilizzo di farmaci come gli oppiacei i cui effetti sulla funzione cognitiva sono ben noti.

Un terzo problema riguarda la distinzione degli effetti del dolore sulla cognizione da quelli della disfunzione dell'umore, che è una caratteristica precipua del dolore

cronico. La maggior parte dei pazienti con dolore soffre di depressione, ansia, stress o di una combinazione di questi fattori, tutti elementi che interessano la funzione cognitiva direttamente o indirettamente, tramite l'apatia, gli effetti farmacologici, la prostrazione ed i disturbi del sonno.¹⁰ In particolare, alcuni studi che hanno quantificato il deterioramento cognitivo hanno dimostrato che tali fattori possono essere completamente responsabili dei decrementi parametrici osservati.¹¹ Inoltre, secondo questi studi, è possibile che i deficit cognitivi siano stati inizialmente conseguenti al dolore e solo successivamente siano diventati statisticamente correlabili con gli indici di depressione.

Un quarto problema interessante da chiarire è in che modo, coloro che amplificano i sintomi o simulano i disturbi, possano deliberatamente realizzare test cognitivi insufficienti finalizzati a cause legali anche per possibili riscontri economici. Diversi studi hanno cercato di identificare punteggi distorti tramite strumenti statistici, come il confronto con risultati di individui sani o pazienti con dolore cronico istruiti esplicitamente a simulare dolore ed a comportarsi in modo da cercare di convincere della propria sofferenza l'esecutore della prova oppure studiando i segni facciali o muscolari indicativi della presenza o assenza di dolore.¹²

Altre pubblicazioni hanno riportato studi e conclusioni interconnessi a questo intricato argomento. Questi osservano la necessità di interpretare i risultati delle ricerche anche alla luce di fattori come età, test precedenti (ad es. per livello intellettuale), livello culturale dei partecipanti. I fattori addizionali applicabili a tutti gli studi del dolore includono la durata, la qualità, il meccanismo, la localizzazione e la co-morbidità del dolore.¹³

Le complessità fin qui illustrate possono indurci a rinunciare e ad attendere risultati futuri quando saranno emerse certezze scientifiche a sostegno di conclusioni inequivocabili riguardo le ripercussioni del dolore cronico sulla cognizione. Un approccio più pragmatico potrebbe essere quello di accettare queste difficoltà e pensare che, malgrado le problematiche e l'incompletezza delle attuali evidenze disponibili, se dovessero emergere delle conclusioni, allora "ci dovrà essere qualcosa" degno di considerazione.

Per identificare questo "qualcosa" abbiamo effettuato una revisione sistematica dei lavori pubblicati dal 1990 in poi, che hanno valutato gli effetti del dolore cronico sui processi cognitivi. La disamina è stata condotta sulla base di pubblicazioni rilevanti emerse da PsycInfo e Medline in risposta ai termini chiave di ricerca "dolore" e "cognizione"; il lavoro è stato attribuito al primo autore della pubblicazione. Gli studi sono stati presi in considerazione se confrontavano almeno una misura della

funzione cognitiva nei pazienti con dolore cronico e nei rispettivi controlli; se includevano controlli senza dolore acuto o cronico; se escludevano pazienti il cui dolore cronico dipendeva dal cancro, da un trauma cerebrale o da altri disturbi neurologici; se escludevano quelli con disturbi psichiatrici maggiori primari; se valutavano la funzionalità cognitiva utilizzando test validi ed attendibili. Non sono stati esclusi i pazienti sottoposti a terapie antalgiche perché la maggior parte dei pazienti con dolore cronico, ad un certo punto, utilizza analgesici. Inoltre, abbiamo incluso anche i risultati che mostravano deficit della funzionalità cognitiva correlati a parametri indicativi per i disturbi dell'umore, soprattutto la depressione. Non abbiamo voluto trascurare o minimizzare il contributo di fattori emotivi, coesistenti al dolore cronico, quali la depressione e l'ansia,^{5,6} nei confronti dei deficit cognitivi, perché la correlazione con un fattore emotivo non nega l'esistenza di un deficit cognitivo e non indica che il dolore cronico non possa essere un fattore causale per il deficit stesso. Informazioni dettagliate riguardo la nostra revisione sono disponibili presso il primo autore (S.K.). Quello che segue è un riassunto complessivo dei risultati statisticamente significativi presenti nei 42 studi che abbiamo esaminato, principalmente in pazienti con dolore cronico muscolo-scheletrico multidistrettuale.

Un punto di partenza: i disturbi dei pazienti

In uno studio molto ampio, il 54% dei pazienti ha riportato almeno un disturbo della funzionalità cognitiva, i più comuni dei quali erano disturbi della memoria (23,4%), lievi incidenti (23,1%), difficoltà a terminare dei compiti (20,5%) e disturbi dell'attenzione (18,7%).³ In un altro studio i disturbi di memoria più spesso riportati comprendevano difficoltà nella narrazione di film o libri (61%), disturbi della memoria (44%), problemi con l'esecuzione di compiti manuali (38%) e con le normali conversazioni giornaliere (38%).¹⁴ In questi ed in altri studi, i problemi soggettivi erano in parte attribuiti alla depressione. In sintesi queste pubblicazioni identificano, come principali, i disturbi della memoria e dell'attenzione in coloro che presentano dolore cronico.

Obiettivi della ricerca

Deficit della memoria. Trenta delle 34 pubblicazioni che hanno usato test oggettivi (88,2%) hanno descritto il deficit mnemonico; in questi 30 studi sono state usate 63 scale o variabili di misura per la memoria, delle quali 49

(77,8%) hanno dimostrato alterazione da dolore cronico. Non tutte le misure erano uniformemente diminuite nei vari studi; per esempio, il *Trail Making Test* risultava essere deficitario in cinque studi ma non svelava nessuna anomalia in altri due. Le valutazioni della memoria applicate in questi studi misuravano molte funzioni, incluse la memoria verbale e non verbale, la memoria immediata e ritardata e la memoria a lungo e breve termine, così come l'estensione mnemonica. Nell'insieme ciò sembrerebbe giustificare la conclusione che gli aspetti della memoria maggiormente coinvolti siano quelli che evolvono nella memoria ritardata, che influenzano pesantemente i materiali verbali e richiedono approfondimenti e recupero di informazioni precedentemente acquisite nella strutturazione di compiti appresi nell'immediato. Ci sono evidenze che la memoria per gli elementi figurati, la memoria visiva, la memoria spaziale e la memoria incidentale (non intenzionale o spontanea) siano meno influenzate dal dolore cronico. Due studi hanno riportato come sia molto più difficile per i pazienti cronico-algici ricordare parole dolore-correlate rispetto a termini neutri.

Deficit attentivi. Delle 13 pubblicazioni accreditate, 9 hanno mostrato deficit attentivi (69,2%); in tali studi sono state eseguite 12 misurazioni dell'attenzione, 9 delle quali (56,2%) hanno rivelato scarsi punteggi in corso di dolore cronico. Tuttavia, i test per l'attenzione, che risultavano sovrapponibili nei pazienti algici, rispetto ai controlli arruolati senza dolore, erano stati scelti tra quelli più solidamente validati e tra quelli più largamente impiegati in questo campo, vale a dire, la prova dell'interferenza di Stroop e gli indici per l'attenzione e per la concentrazione tratti dal *Wechsler Memory Scale*.

Deficit verbali. Di 9 pubblicazioni di rilievo, 8 (88,9%) hanno descritto deficit verbali; in questi studi sono state usate 11 misurazioni delle capacità verbali, ben oltre 9 delle quali (81,8%) hanno raggiunto punteggi più bassi per i pazienti con dolore cronico. I test applicati prevedevano prove di vocabolario e prove di fluidità verbale o di categoria lessicale.

Deficit di fluidità dell'eloquio. Di 17 importanti pubblicazioni, 14 (82,3%) hanno osservato difficoltà nella rapidità dell'eloquio; in questi studi sono state usate 32 misurazioni della rapidità dell'eloquio, di cui 23 (71,9%) hanno mostrato punteggi inferiori nei pazienti con dolore cronico. I test hanno indagato vari aspetti prosodici, spaziando dalle prove di vocaboli seriali da svolgere attraverso il processo informativo, alla rapidità dell'esecuzione delle prove psicomotorie. In alcuni studi, talvolta, le medesime prove hanno svelato deficit, anche se in altri report non sono state sensibili (come ad esempio la *Paced Auditory Serial Addition Test* che ha mostrato un de-

cremento della scioltezza verbale solo in 8 degli 11 studi). È da notare come in ognuna delle tre applicazioni di uno specifico test di rapidità, il *Number Connection Test*, i pazienti con dolore cronico non si sono differenziati dai controlli sani.

Deficit della flessibilità cognitiva. Delle 11 pubblicazioni significative sull'argomento, 8 (72.7%) hanno svelato bassi punteggi raggiunti dai pazienti con dolore cronico. In questi studi sono state usate 11 misurazioni della flessibilità cognitiva, basate principalmente sulla capacità di passare da una categoria, o serie di istruzioni, ad un'altra; 8 test hanno dimostrato (72.7%) una scarsa performance nei pazienti con dolore cronico.

Deficit in altre funzioni cognitive. La concettualizzazione è stata al centro dell'attenzione di quattro studi (tre dei quali hanno rilevato deficit nei pazienti algici); l'abilità ideativa è stata testata in due studi (in entrambi i pazienti algici hanno ottenuto i punteggi più bassi); la capacità di calcolo è stata esaminata in due studi (in entrambi i pazienti algici hanno ottenuto i punteggi più bassi); anche test quali *Block Design* e *Similarities*, sono stati applicati in due studi, ma in nessuna delle due esperienze i pazienti con dolore hanno mostrato difficoltà. In un ulteriore studio sono stati riportati deficit a carico delle seguenti funzioni in pazienti con dolore cronico: coordinazione visuo-motoria, pensiero astratto, risoluzione di problemi, nonché processo decisionale in una serie di situazioni rischiose di grosso impatto emozionale. In una sequenza di giochi d'azzardo con le carte, i risultati dei pazienti cronicamente sofferenti sono risultati significativamente più scarsi di quelli della controparte sana. Il numero netto di mosse fatte per ottenere la vittoria, dopo sottrazione di mosse svantaggiose a tal fine, era mediamente più basso nel gruppo dei cronici rispetto al gruppo di controllo.

Scale di valutazione globale delle funzioni cognitive. Le tre scale fondamentali per la valutazione globale delle funzioni cognitive impiegate negli studi riguardanti pazienti con dolore cronico sono state il *Mini-Mental State Examination*, il *Neurobehavioral Cognitive Status Examination*, infine il *Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS)*. Queste valutazioni sono state effettuate in quattro differenti studi. Due hanno applicato la WAIS: in uno solo dei due studi, non nell'altro, i pazienti hanno ottenuto punteggi più bassi dei controlli. Per ciò che concerne il *Neurobehavioral Cognitive Status Examination*, circa il 32% dei pazienti sottoposti al test è risultato insufficiente. Il punteggio raggiunto al *Mini-Mental State*, dai pazienti con dolore cronico, inoltre, è stato talvolta più basso di quello dei soggetti sani, anche se non significativamente.

Ulteriori indicazioni del deficit cognitivo nel dolore cronico

Il sopracitato elenco di risultati nasce dai raffronti delle medie numeriche ottenute nei tests eseguiti dai differenti gruppi, con e senza dolore cronico. Alcuni ricercatori hanno inoltre esaminato la correlazione tra il grado del deficit cognitivo e l'intensità del dolore. La validità di quest'ultimo approccio è supportata dall'evidenza che il deficit cognitivo non è influenzato dall'intensità del dolore riferita.¹⁵ L'intensità del dolore si è correlata direttamente con il numero dei disturbi soggettivi collegati al deficit cognitivo (in due studi); con il grado di deficit cognitivo oggettivamente valutato in riferimento alla flessibilità cognitiva (in sei studi), con la memoria (in uno studio), con la coordinazione visuo-motoria (in uno studio), con la rapidità dell'eloquio (in due studi), nonché con il processo decisionale in situazioni rischiose di grosso impatto emozionale (in uno studio); infine, con il punteggio globale al *Repeatable Battery for Assessment of Neurological Status* (in uno studio). Tuttavia, non è stata trovata correlazione tra l'intensità del dolore e l'attenzione o la concentrazione (in uno studio), la memoria (in due studi), la fluidità verbale (in uno studio), o la rapidità valutata come il semplice tempo di reazione allo stimolo presentato (in uno studio).

Un'altra strategia per indagare l'impatto del dolore sull'elaborazione mentale è di osservare gli effetti cognitivi di una adeguata analgesia risultante da un efficace trattamento. Malgrado ci siano evidenze che un certo grado di miglioramento nella attenzione uditiva si ottiene con la riduzione dei livelli di dolore,¹⁶ molti altri studi hanno osservato che una riduzione significativa della severità del dolore era correlata con il miglioramento delle valutazioni soggettive delle funzioni cognitive, ma non con risultati oggettivi relativi alla sfera delle stesse.¹⁷ Entrambi i parametri, dolore e funzione cognitiva, dipendono dall'attivazione cerebrale. Una revisione della letteratura, del 1990, fornisce elementi evidenti circa le anomalie del circolo cerebrale in corso di dolore cronico.² L'esame dei livelli di attivazione cerebrale in corso di dolore fornisce un'altra prospettiva al problema in esame.^{18,19} Uno studio ha sperimentato con successo l'ipotesi che inviare uno stimolo doloroso, come uno stimolo termico, mentre il soggetto è impegnato in una prova semantica, nella fluidità verbale o nella ripetizione di vocaboli, potrebbe aumentare l'attivazione di regioni cerebrali implicate in quella specifica funzione cognitiva, in particolare nell'area di Broca. Tale ricerca ha dimostrato che c'è un aumento dell'attività nelle aree cerebrali direttamente coinvolte nel processo cognitivo, come an-

che in altre aree della corteccia prefrontale, ma anche una parallela diminuzione dell'attività nella corteccia del giro cingolato, nell'insula e nel talamo mediale.²⁰ Un altro studio ha messo in luce che l'attivazione cerebrale dolore-correlata di tre regioni corticali – la corteccia somatosensoriale primaria (S1) e la corteccia somatosensoriale secondaria (S2) e la corteccia anteriore dell'insula – è attenuata dall'impegno in una difficile prova cognitiva quale lo *Stroop test*.²¹ Al di là del fatto che tali risultati mostrano quanto i meccanismi di distrazione possano ridurre l'intensità del dolore, ricerche simili illuminano sulle potenzialità che il dolore ha di influenzare le funzioni cognitive. Studi di diagnostica cerebrale per immagine che hanno posto l'accento sul coinvolgimento, nei processi del dolore cronico, di regioni encefaliche critiche per le decisioni emozionali stimolano una serie di scoperte interessanti sulle modalità di interferenza tra il dolore ed i test per i processi decisionali.²²

Conclusioni preliminari

La nostra disamina sostiene orientativamente alcune conclusioni in questa fondamentale ma sotto-trattata area di ricerca. La maggior parte dei pazienti con dolore cronico presenta disfunzioni cognitive, soprattutto riguardanti l'attenzione e la memoria. Deficits cognitivi obiettivamente concernono soprattutto il dominio della memoria, dell'attenzione, della rapidità di formulazione del pensiero, della velocità di risposta ad uno stimolo cognitivo, della capacità di eloquio e della flessibilità mentale. Le acquisizioni circa più complesse funzioni cognitive sono scarse, inoltre rimane aperto il quesito circa una diretta influenza del dolore cronico su tali funzioni. Nella maggior parte dei casi i deficit cognitivi potrebbero parzialmente essere spiegati dalla depressione e dalla disfunzione umorale già presente in tali soggetti. Malgrado questi stati psichici potrebbero giustificare le difficoltà cognitive, sono possibili altre spiegazioni, alcune delle quali non sono state sufficientemente approfondite. Alcuni ricercatori ritengono che la spiegazione risieda in un sovraccarico attentivo: se il dolore viene considerato uno stimolo nocivo che impegna l'attenzione, posto che tale funzione sia una risorsa unitaria e limitata, nei pazienti con affezioni dolorose croniche, per i processi cognitivi, rimarrebbero disponibili risorse attentive subnormali.^{23,24} Un'altra possibile spiegazione è che i pazienti con dolore cronico abbiano scarsa motivazione ed interesse per qualsivoglia attività, a causa del persistere del dolore associato con stati di ansia e depressione. Altre spiegazioni plausibili sono gli effetti degli analgesici e della prostrazione conseguente ai disordini del sonno, così come la sopra-riportata influenza del dolore sull'attiva-

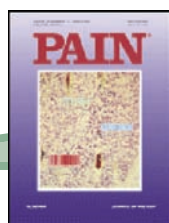
zione di aree cerebrali che mediano le funzioni superiori.

Non è ancora stato accertato, quindi, quale sia la causa di tali difficoltà cognitive, ma ciò non dispensa il ricercatore ed il clinico dall'affrontarle seriamente. I ricercatori devono individuare l'intero spettro delle disfunzioni cognitive che si associano al dolore cronico e definire dei protocolli per affrontarle. I clinici dovrebbero tenere presente che esaminare le funzioni cognitive di vario livello dovrebbe essere parte integrante della valutazione di ogni paziente affetto da dolore cronico. Questo approccio clinico olistico non solo permette di tracciare obiettivi terapeutici ben definiti, ma aderisce inoltre perfettamente al moderno punto di vista del dolore, come processo multidimensionale e biopsicosociale, proprio di chi considera che il trattamento ottimale del dolore sia rappresentato dai molteplici effetti di questa esperienza sulla globalità della persona.

Bibliografia

1. Kreitler S, Kreitler M. Psychological approaches to treatment of pain. In: Kreitler S, et al. (Eds). Handbook of Chronic Pain. New York: Nova Science, 2007.
2. Martelli MF, et al. In: May RV, Martelli MF (Eds). Guide to Functional Capacity Evaluation with Impairment Rating Applications. Richmond, VA: NADEP, 1999, pp 313-384.
3. McCracken, LM, Iverson GL. J Pain Symptom Manage 2001; 21:392-396.
4. Carr DB, et al. Narrative, Pain, and Suffering, Progress in Pain Research and Management, Vol. 34. Seattle: IASP Press, 2005.
5. Symreng I, Fishman SM. Pain: Clin Updates 2004; XII(7).
6. Wörz R. Pain: Clin Updates 2003; XI(5).
7. Niv D, Kreitler S. Pain Pract 2001; 1:150-161.
8. Hart RP, et al. Neuropsychol Rev 2000; 10:131-149.
9. Gibson SJ. Pain: Clin Updates 2006; XIV(3).
10. Hart RP, et al. Curr Pain Headache Rep 2003; 7:116-126.
11. Brown SC, et al. Pain 2002; 96:279-284.
12. Etherton JL, et al. J Clin Exp Neuropsychol 2006; 28:1218-1237.
13. Turk DD. Pain: Clin Updates 1993; I(3).
14. Munoz M, Esteve R. Clin J Pain 2005; 21:287-291.
15. Schuler M, et al. Pain Med 2004; 5:253-262.
16. Lorenz J, et al. Pain 1997; 73:369-375.
17. Sator-Katzenschlager SM, et al. Anesth Analg 2003; 97:791-797.
18. Casey KL. Imaging pain. Pain: Clin Updates 2000; VIII(4).
19. Casey KL, Bushnell MC. Pain Imaging, Progress in Pain, Research and Management, Vol. 18. Seattle: IASP Press, 2000.
20. Remy F, et al. Neuroimage 2003; 19:655-664.
21. Seminowicz DA, et al. Pain 2004; 112:48-58.
22. Apkarian AV, et al. Pain 2004; 108:129-136.
23. Eccleston C, Crombez G. Psychol Bull 1999; 125:356-366.
24. Grisart J, et al. J Clin Exp Neuropsychol 2002; 24:994-1009.

Traduzione da "Pain: Clinical Updates" Vol. XV, n. 4/2007
© 2007 International Association for the Study of Pain
© 2008 per la traduzione italiana: Dolore: aggiornamenti clinici
Traduzione dall'inglese di A. Bozzelli e C. Guetti



Il tramadolo e alcuni anticonvulsivanti hanno un effetto sinergico nel ridurre l'allodinia indotta da danno nervoso

*Codd EE, Martinez RP, Molino L, Rogers KE, Stone DJ, Tallarida RJ
Pain 2008; 134: 254-262*

Il dolore neuropatico deriva da un danno diretto o da una disfunzione del sistema nervoso centrale o periferico. Il trattamento del dolore neuropatico è indaginoso, in parte a causa della sua molteplice eziologia. Lo studio indaga le combinazioni del tramadolo (analgesico) con quattro anticonvulsanti nel trattamento dell'allodinia indotta chirurgicamente nel ratto (legatura del nervo spinale L5). Ciascuno dei cinque farmaci studiati ha mostrato un effetto antiallodinico dose-dipendente. Quando studiati in associazione, il tramadolo e due anticonvulsanti (topiramato e RWJ-333369), hanno mostrato sinergia di azione in tutti e tre i gruppi di studio, mentre il tramadolo e gli altri due anticonvulsanti (gabapentina e lamotrigina) hanno mostrato un effetto antiallodinico sinergico soltanto in uno dei tre gruppi di studio. Inoltre, il tramadolo ha mostrato un'interazione sinergica in un modello di dolore nocicettivo nel topo, il test della piastra calda. Questi studi suggeriscono il beneficio dell'uso combinato di analgesici e anticonvulsivanti nel trattamento del dolore neuropatico. (Cristina Bonetti)

Il dolore associato alla sclerosi multipla: revisione sistematica della letteratura e proposta di classificazione

*O'Connor AB, Schwid SR, Herrmann DN, Markman JD, Dworkin RH
Pain 2007 Oct 8 [Epub ahead of print]*

Il dolore è un sintomo molto frequente nei pazienti con sclerosi multipla (SM), ma le stime della sua prevalenza presentano una larga variabilità. Nel corso degli ultimi 40 anni la letteratura ha descritto in vari modi il

dolore nei pazienti con SM ed ha sviluppato differenti linee e metodologie di trattamento. In questo lavoro è stata condotta una revisione sistematica delle più attuali acquisizioni scientifiche, nell'intento di sottolineare l'associazione tra SM e dolore, così da fornire una base per il disegno e l'interpretazione di futuri studi. La prevalenza del sintomo dolore nei pazienti con SM, è vicino al 50%, mentre approssimativamente il 75% dei pazienti riferisce di aver avuto dolore nel corso di un mese di osservazione. Il dolore influenza in maniera sostanziale la maggior parte dei fattori salute correlati alla qualità della vita, inclusi domini funzionali di estrema importanza, quali l'abilità lavorativa. La presenza del dolore in pazienti con SM è associata all'aumentare dell'età, alla durata della malattia, alla depressione, al peggioramento dell'impaccio funzionale e all'affaticabilità. Differenti tipi di dolore sono concomitanti nei pazienti con SM, essi includono il dolore alle estremità, la nevralgia del trigemino, il segno di Lhermitte, gli spasmi tonici dolorosi, il dolore alla schiena, la cefalea. Nei pazienti con SM il probabile meccanismo responsabile del dolore è ancora oggetto di discussione, ma in questa sede viene avanzata una proposta di classificazione di tale dolore. Sono stati condotti pochi trial clinici sui trattamenti per il dolore nella SM, ed infatti vengono qui discussi i limiti delle attuali conoscenze riguardanti gli approcci alla terapia antalgica nella SM. Tuttavia, vengono anche suggeriti elementi per ulteriori studi che abbiano come obiettivo di incrementare le conoscenze sulla storia naturale, sui meccanismi e sul trattamento del dolore nei pazienti con SM.

(Chiara Angeletti)

Gestione farmacologica del dolore neuropatico: raccomandazioni basate sull'evidenza

*Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, Kalso EA, Loeser JD, Miaskowski C, Nurmikko TJ, Portenoy RK, Rice ASC, Stacey BR, Treede R-D, Turk DC, Wallace MS
Pain 2007;132: 237-251*

I pazienti con dolore neuropatico sono difficili da trattare e, pertanto, sono necessarie raccomandazioni cliniche basate sull'evidenza per la gestione farmacologica. Lavori sistematici di revisione, studi clinici randomizzati e linee-guida attuali sono stati esaminati in una *consensus conference*. I trattamenti sono stati considerati raccomandabili se la loro efficacia era supportata da almeno uno studio clinico randomizzato metodologicamente valido che ne dimostrasse la superiorità rispetto al

placebo o a un altro trattamento di rilievo. Le raccomandazioni si sono basate su entità e consistenza di evidenza clinica, grado di efficacia, sicurezza ed esperienza clinica degli autori. Gli studi clinici randomizzati disponibili generalmente prendevano in considerazione il dolore neuropatico cronico di intensità medio-grave. I trattamenti di prima scelta raccomandati includono alcuni antidepressivi (ad es. antidepressivi triciclici e inibitori della ricaptazione di serotonina e noradrenalina), ligandi del canale del calcio $\alpha 2\text{-}\delta$ (ad es. gabapentina e pregabalin) e lidocaina topica. Analgesici oppiacei e tramadolo sono generalmente raccomandati come trattamenti di seconda linea, possono essere considerati di prima scelta in determinate situazioni cliniche. Altre terapie che potrebbero generalmente essere utilizzate come trattamenti di terza linea, ma anche di seconda linea in determinate circostanze, includono alcuni antiepilettici e antidepressivi, mexiletina, antagonisti del recettore N-metil-D-aspartato e capsicina topica. La scelta della terapia dovrebbe essere individualizzata, tenendo conto di effetti collaterali, potenziali benefici o effetti deleteri sulla comorbidità e necessità di un rapido effetto. A oggi, nessun farmaco ha dimostrato efficacia sulla radicolopatia lumbosacrale, che probabilmente è la forma più comune di dolore neuropatico. Studi a lungo termine, confronti fra terapie, studi che comprendano combinazioni di farmaci, e studi clinici randomizzati che esaminano il trattamento del dolore neuropatico centrale sono insufficienti e dovrebbero rappresentare una priorità per la ricerca futura.

(Alessandra Di Teodoro)

Ossicodone e morfina mostrano profili farmacologici nettamente differenti: legame con radioligandi e studi comportamentali in due modelli di dolore neuropatico nel ratto

Nielsen CK, Ross FB, Loftipour S, Saini KS, Edwards SR, Smith MT
Pain 2007; 132: 289-300

In passato è stato riportato che l'ossicodone è un agonista dei recettori κ degli oppiacei, sulla base di studi in cui il pre-trattamento dei ratti con norbinaltorfimina (nor-BNI), antagonista selettivo dei recettori κ , abolisce l'analgesia mediata da ossicodone intracerebroventricolare, ma non da morfina, mentre il pre-trattamento con naloxonazina (antagonista selettivo dei recettori μ) intracerebroventricolare produce gli effetti opposti. In questo studio si è ricorso a esperimenti

comportamentali sul topo, di danno nervoso meccanico e biochimico associato all'uso di radioligandi per un'ulteriore analisi della farmacologia dell'ossicodone. Dopo danno da legatura del nervo sciatico del topo, gli effetti antinocicettivi dell'ossicodone intratecale, ma non della morfina, sono stati aboliti tramite nor-BNI. Notevoli differenze sono state riscontrate fra le proprietà antinocicettive di ossicodone e morfina in topi diabetici trattati con streptozotocina. Mentre l'efficacia analgesica della morfina è risultata abolita dopo 12-24 settimane dal trattamento con streptozotocina, l'efficacia analgesica dell'ossicodone sottocutaneo si è mantenuta per 24 settimane, malgrado una diminuzione della sua potenza di 3-4 volte. Nelle membrane dei neuroni cerebrali private in maniera irreversibile dei recettori oppiacei μ e δ , l'ossicodone spiazzava il ligando [^3H]bremazocina (κ_2 -selettivo nelle membrane depletate) con affinità relativamente alta, a differenza di CTOP (d-Phe-Cys-Tyr-d-Trp-Orn-Thr-Pen-Thr-NH₂) e DPDPE ([d-Pen^{2,5}]-encefalina), ligandi selettivi rispettivamente dei recettori μ e δ . Nelle membrane neuronali depletate, la leucoencefalina, ligando selettivo dei recettori κ_2 , preveniva lo spiazzamento, da parte dell'ossicodone, del ligando ad alta affinità [^3H]bremazocina, suggerendo che l'ossicodone sia un agonista del recettore κ_2 degli oppiacei. In definitiva, tali evidenze forniscono ulteriore supporto all'ipotesi che ossicodone e morfina producano effetti analgesici attraverso differenti popolazioni di recettori oppioidi. L'ossicodone sembra agire come agonista del recettore κ_{2b} , con affinità relativamente bassa per il recettore.

(M. Laura Ursini)

Elevata prevalenza del dolore in pazienti con cancro in uno studio condotto su un ampio campione di popolazione nei Paesi Bassi

van den Beuken-van Everdingen MHJ, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J
Pain 2007; 132: 312-320

Ad oggi non è possibile trarre conclusioni precise riguardo la reale entità del dolore nei pazienti con cancro. È stato condotto uno studio su un ampio campione di popolazione al fine di ottenere dati attendibili su prevalenza e intensità del dolore nei pazienti con cancro (in tutti gli stadi di malattia) e su indicatori predittivi del dolore. Un campione rappresentativo di pazienti con cancro è stato reclutato tramite un registro dei pazienti affetti da cancro. Il dolore è stato valutato

con il *Brief Pain Inventory* (BPI). L'adeguatezza della terapia antalgica è stata valutata con il *Pain Management Index* (PMI). Si è rilevato che il 55% dei 1429 pazienti analizzati aveva provato dolore nel corso della settimana precedente lo studio. Nel 44% ($n=351$) il dolore era stato di grado moderato-severo (BPI=4). La prevalenza totale del dolore di grado moderato/severo è stata 49%/41% nei pazienti con terapia antineoplastica risalente a più di 6 mesi dallo studio, 57%/43% nei pazienti con terapia antineoplastica in atto o risalente a meno di 6 mesi antecedenti lo studio, 56%/43% nei pazienti con terapie palliative in corso e 75%/70% nei pazienti per i quali il trattamento non era più possibile. Fattori predittivi positivi della prevalenza del dolore sono stati: basso livello di istruzione, malattia in fase più avanzata e tumori ematologici (escluso il linfoma non-Hodgkin), gastrointestinali, polmonari e mammari. Sulla base del PMI, la terapia antalgica è risultata inadeguata nel 42% dei pazienti. Fattori predittivi negativi di adeguato trattamento sono stati: trattamento antineoplastico in corso e basso livello di istruzione. Conclusioni: una buona parte di pazienti con cancro prova dolore da moderato a severo e non riceve adeguata terapia antalgica.

(Stefania De Santis)

Ruolo delle molecole di adesione segnalatrici nelle cellule nervose di linea gliale differenziate dal fattore neurotrofico inducente analgesia in un modello murino di dolore neuropatico

Sakai A, Asada M, Seno N, Suzuki H
Pain 2007 Oct 27 [Epub ahead of print]

Dal momento che il dolore neuropatico è resistente agli analgesici convenzionali come gli oppiacei ed agli agenti antinfiammatori non steroidei, si attende lo sviluppo di nuove tipologie di farmaci per il suo trattamento. Numerose molecole chiave associate con la nocicezione sono state indicate come possibili bersagli per nuovi analgesici. La linea cellulare gliale differenziata sotto stimolo del fattore neurotrofico (GDNF) possiede una grande varietà di funzioni inerenti la sopravvivenza e lo sviluppo di particolari popolazioni di cellule neurali, mediate attraverso l'attivazione di una via di trasmissione di segnali intracellulari che determina il legame allo specifico recettore ad alta affinità, GFR α 1, e la successiva attivazione di un recettore tirosina-chinasi, RET, nonché di molecole neurali di adesione cellulare (NCAM), o di altre molecole segnala-

trici. Il GDNF, inoltre, mostra effetti analgesici nei modelli murini di dolore neuropatico, sebbene il sotteso meccanismo sia ancora largamente sconosciuto, ma comprenderebbe anche il coinvolgimento della trasduzione intracellulare del segnale. Si evidenzia, in questo lavoro, come il segnale NCAM giochi un ruolo di mediazione dell'effetto analgesico del GDNF in ratti con ischemia cronica ostruttiva (CCI). Si dimostra inoltre che l'NCAM è espressa nei neuroni intrinseci delle corna dorsali del midollo spinale e nelle piccole cellule delle radici dei gangli dorsali. La riduzione dell'espressione dell'NCAM, attraverso la somministrazione di un oligodeossinucleotide antisense, nei ratti CCI, abolisce l'effetto analgesico del GDNF, senza interferire sull'attivazione del segnale RET. Un NCAM-peptide-simile, C3d, riduce parzialmente il dolore cronico indotto dalla CCI. Questi risultati suggeriscono che il segnale NCAM svolga un ruolo critico nell'effetto antalgico del GDNF e che lo sviluppo di nuovi farmaci, che riescano ad attivare il segnale GDNF-NCAM, possa rappresentare una nuova strategia per la risoluzione di tale algia complessa.

(Chiara Angeletti)



Effetto analgesico prolungato della ropivacaina epidurale nel dolore neuropatico nel ratto

Sato C, Sakai A, Ikeda Y, Suzuki H, Sakamoto A
Anesth Analg 2008; 106: 313-320

Nella pratica clinica gli effetti analgesici degli anestetici locali somministrati per via epidurale sul dolore cronico, dimostrano, a volte, una durata di azione maggiore rispetto a quanto ci si aspetterebbe dalla loro farmacocinetica. Per studiare i meccanismi di fondo di questo effetto prolungato, sono stati presi in esame gli effetti della ropivacaina, un anestetico locale, sul dolore neuropatico indotto nel ratto. Si sono inoltre analizzati i cambiamenti nell'espressione del Fattore di Crescita Nervoso (NGF), coinvolto nel rimodellamento plastico delle vie del dolore nocicettivo dopo danno nervoso. In un modello di dolore neuropatico indotto nel ratto da legatura del nervo sciatico, sono

state osservate iperalgesia termica e allodinia meccanica dopo tre giorni dall'intervento chirurgico. Attraverso un catetere epidurale sono state somministrate quotidianamente ropivacaina o soluzione fisiologica una volta al giorno, dal settimo al tredicesimo giorno dopo l'intervento di legatura del nervo sciatico. Il contenuto di NGF è stato valutato nel ganglio della radice dorsale di L4, nella cute della zampa posteriore, nel midollo spinale all'altezza di L4-L5 e nel nervo sciatico, tramite tecnica immunoenzimatica. Il tempo di allontanamento dallo stimolo termico della zampa omolaterale nei ratti sottoposti a legatura del nervo sciatico era significativamente aumentato dopo 4 giorni dall'inizio del trattamento con ropivacaina e l'iperalgesia termica era quasi completamente alleviata. Allo stesso modo, l'allodinia meccanica era parzialmente ridotta dopo il trattamento con ropivacaina. Inoltre, il contenuto di NGF era aumentato nel ganglio della radice dorsale di L4 omolaterale, ma non nel controlaterale. La somministrazione ripetuta di ropivacaina nello spazio epidurale nei ratti sottoposti a legatura del nervo sciatico produce un effetto analgesico, verosimilmente per induzione di cambiamenti plastici nel circuito nocicettivo.

(Grazia Papa)

90 mg di nimesulide due volte al giorno per via orale non influenzano le richieste di morfina postoperatoria dopo chirurgia toracica maggiore

Harney DF, Dooley M, Harhen B, McGuinness N, Cagney G, McCrory C, Fitzgerald DJ, Dowd NP
Anesth Analg 2008; 106:294-300

L'inibizione della ciclossigenasi 2 ha dato prova di efficacia analgesica in una varietà di procedure chirurgiche. Abbiamo postulato che l'inibizione perioperatoria della ciclossigenasi 2 riduca in modo significativo le richieste di morfina postoperatoria dopo chirurgia toracica maggiore e abbiamo indagato il sito di questo effetto analgesico potenziale. Novantadue pazienti hanno partecipato a questo studio a singolo centro, doppio cieco, randomizzato, controllato da placebo, a gruppi paralleli. Pazienti fra 18 e 80 anni sottoposti a toracotomia o a sternotomia mediana sono stati randomizzati per ricevere nimesulide o placebo in combinazione con un regime analgesico standard in fase perioperatoria. La nimesulide è stata somministrata per via orale la sera prima dell'intervento e a intervalli di dodici ore per cinque giorni successivi. Le variabili principali dell'efficacia erano il consumo di morfina

e l'entità del dolore per le prime quarantotto ore postoperatorie. Variabile secondaria di efficacia era l'effetto della nimesulide sull'attività della ciclossigenasi nel liquido cerebrospinale (CSF). Entità del dolore a riposo o durante il movimento e consumo totale di morfina per le prime quarantotto ore postoperatorie non sono risultati statisticamente differenti fra i gruppi. La differenza media nel consumo totale di morfina nelle 48 ore postoperatorie fra il gruppo nimesulide e quello placebo è stata una riduzione di 9.0 mg (intervallo di confidenza al 95%: da -28.9 a 10.9 mg) ($P = 0.37$). La concentrazione media di 6-cheto-PGFI nel liquido cerebrospinale è risultata incrementata di 54.7 pg/mL dal giorno precedente l'intervento fino ai due giorni postoperatori successivi nel gruppo placebo, mentre la concentrazione media di CFS 6-cheto-PGFI è risultata diminuita di 0.6 pg/ml nel gruppo nimesulide. Queste variazioni non sono risultate statisticamente differenti fra i gruppi ($P = 0.095$). La nimesulide, al dosaggio di 90 mg 2 volte/die, in combinazione con un regime analgesico standard non influenza entità del dolore, richieste di morfina o livelli di prostaglandine nel liquido cerebrospinale dopo intervento di chirurgia toracica maggiore.

(Silvia D'Alfonso)

Influenza di razza e fattori socioeconomici dei pazienti sul rilascio del consenso all'analgia epidurale perioperatoria

Ochroch EA, Troxel AB, Frogel JK, Farrar JT
Anesth Analg 2007; 105:1787-1792

Le minoranze etniche e i pazienti di estrazione socioeconomica inferiore possono essere maggiormente restii al consenso all'analgia epidurale rispetto al resto della popolazione e ai pazienti di estrazione sociale più elevata, nonostante l'evidenza di un sostanziale beneficio della tecnica. Un gruppo di esperti ha condotto un sondaggio telefonico negli Stati Uniti sulla base del censimento del 2000. Si è cercato di contattare almeno due volte tutti i pazienti in lista per un intervento chirurgico presso l'Ospedale Universitario della Pennsylvania per un periodo di 4 mesi. Sono stati chiamati 3739 pazienti, di cui hanno risposto 1265: 1193 hanno dato il consenso, mentre 72 hanno rifiutato di partecipare. 762 pazienti (64%) avrebbero accettato un'epidurale se raccomandata da un anestesista e 425 (36%) avrebbero rifiutato. Se l'epidurale veniva proposta sia dall'anestesista che dal chirurgo, il numero di consensi saliva a 932 (78,5%). L'unica variabile predittiva di rifiuto dell'analgia epidurale perioperatoria



era l'appartenenza alla razza afro-americana. Uniche variabili predittive di consenso erano impiego a tempo pieno o parziale, reddito annuo superiore ai 50.001 dollari, laurea, precedente trattamento epidurale e consapevolezza di cosa sia l'epidurale. Quando i fattori di razza, reddito annuo, impiego, educazione sono stati inclusi in un modello di regressione logistica a più variabili, la razza afro-americana è stato l'unico fattore predittivo di rifiuto o consenso all'analgia epidurale (odds ratio [OR] 0.58; $P < 0.006$; intervallo di confidenza 0.41–0.81). Il consenso all'analgia epidurale perioperatoria è fortemente influenzato dalla razza e dalla condizione socioeconomica del paziente. Gli anestesisti devono riconoscere questo potenziale ostacolo quando tentano di massimizzare il benessere e l'outcome del paziente.

(Simona Capuano)

Sicurezza ed efficacia di fentanyl iontoforetico transdermico confrontato con analgesia controllata dal paziente con morfina endovenosa per la gestione del dolore postoperatorio: un'analisi di dati raccolti da tre studi clinici randomizzati e controllati

Viscosi ER, Siccardi M, Damaraju CV, Hewitt DJ, Kershaw P
Anesth Analg 2007; 105; 1428-1436

Il dolore postoperatorio viene spesso gestito usando l'analgia endovenosa controllata dal paziente (PCA). In questa analisi si sono confrontate sicurezza ed efficacia di fentanyl iontoforetico transdermico (ITS) con analgesia controllata dal paziente con morfina endovenosa (IV PCA).

I dati sono stati raccolti da tre studi multicentrici randomizzati e controllati ($N=1941$). La misura primaria di efficacia era il successo (giudizio "buono" / "eccellente") nella valutazione globale del paziente delle 24 ore. Sono stati valutati intensità del dolore, relativi rapporti di dosaggio, frequenza delle interruzioni ed eventi avversi. L'efficacia è stata valutata in rapporto all'età, tipo di intervento chirurgico e indice di massa

corporea. Entrambi i metodi antalgici sono stati efficaci (giudizio buono/eccellente) (fentanyl ITS 80,5%; morfina IV PCA 81,0%; differenza = -0,5%; intervallo di confidenza al 95% da -4,0% a 3,0 %). I punteggi medi dell'intensità del dolore residuo nelle prime 24 ore sono risultati comparabili (fentanyl ITS 3,1; morfina IV PCA 3,0; differenza = 0,07; intervallo di confidenza 95% da -0,14 a 0,29). I rapporti relativi di dosaggio di fentanyl e morfina complessivi e in sottopopolazioni (età, indice di massa corporea) sono risultati sovrapponibili a 6, 12, e 24 ore. Il fentanyl ITS era egualmente efficace quando confrontato con la morfina IV PCA per sottopopolazioni di pazienti (età, tipo di chirurgia e indice di massa corporea). Tassi di interruzione e incidenza di eventi avversi sono risultati simili tra i gruppi. I dati raccolti rappresentano uno dei confronti più numerosi "testa a testa" di fentanyl versus morfina nella gestione del dolore acuto postoperatorio. I risultati suggeriscono che il fentanyl ITS è efficace in tutte le sottopopolazioni definite per età e indice di massa corporea e indicano un consistente profilo di sicurezza ed efficacia del fentanyl somministrato tramite sistema ITS per la gestione del dolore postoperatorio.

(Giuseppe Caliandro)

Valutazione delle capacità cognitive e psicomotorie in pazienti con dolore cronico non da cancro in trattamento a lungo termine con buprenorfina transdermica

Dagtekin O, Gerbershagen HJ, Wagner W, Petzke F, Radbruch L, Sabatowski R
Anesth Analg 2007; 105:1442-1448

L'uso terapeutico degli oppiacei è associato a un'alterazione delle capacità cognitive e della funzione psicomotoria. Numerosi studi hanno dimostrato l'impatto della terapia con oppiacei sulle capacità psicomotorie e cognitive, ma non esistono dati sugli effetti del trattamento a lungo termine con buprenorfina transdermica sull'abilità alla guida. Trenta pazienti con dolore cronico non da cancro, trattati con dosi stabili di buprenorfina transdermica, sono stati inclusi in uno studio prospettico e comparati con 90 volontari sani. È stata utilizzata una batteria computerizzata di test, sviluppata in Germania per verificare la capacità di guida dei trasgressori. Sono stati valutati reazione di attenzione, orientamento visivo, coordinazione motoria e vigilanza. Si sono presi in considerazione i dati provenienti da 14 variabili e a ciascun test è stato assegnato un punteggio. Come primo obiettivo è stata valutata la

somma dei tre punteggi, comparata con quella di un gruppo di controllo età-indipendente. I soggetti con prestazioni inferiori al 16° percentile di questo gruppo di controllo sono stati considerati inadatti alla guida secondo la legge tedesca.

Nei test di abilità di guida effettuati, i pazienti in trattamento con buprenorfina transdermica non hanno mostrato capacità inferiori rispetto al gruppo di controllo. L'abilità alla guida, stabilita da un risultato superiore al 16° percentile, non differisce significativamente tra i pazienti e il gruppo di controllo. L'utilizzo a lungo termine di buprenorfina transdermica in pazienti con dolore cronico non da cancro non inficia la capacità di guida, ma, a causa della variabilità individuale dei risultati del test, si raccomanda una valutazione individuale.

(Roberta Papola)

L'elettroagopuntura attenua il dolore osseo da cancro e inibisce l'espressione spinale dell'interleuchina-1 β in un modello murino

Zhang R-X, Li A, Liu B, Wang L, Ren K, Qiao J-T, Berman BM, Lao L
Anesth Analg 2007; 105:1482-1488

Sebbene il dolore infici la qualità della vita del paziente con cancro, i trattamenti medici attuali risultano sia inefficaci che gravati da effetti collaterali. Nel presente studio si è indagata l'efficacia dell'elettroagopuntura (EA) sull'iperalgia indotta da cancro e la sintesi dell'interleuchina-1 β (IL-1 β), la cui iper-espressione è correlata al persistere della sintomatologia algica, in un modello murino di dolore osseo da cancro. Il cancro è stato indotto mediante l'iniezione di cellule prostatiche neoplastiche AT-3.1 nella tibia di topi di Copenhagen maschi. Il dolore evocato è stato trattato quotidianamente con elettroagopuntura a 10 Hz/2 mA/0.4 ms per 30 min, a livello dell'agopunto murino equivalente a quello umano GB30 (Huantiao) nel periodo compreso tra il 14° e il 18° giorno dopo l'inoculo delle cellule cancerose. Per il gruppo di controllo, gli aghi dell'elettroagopuntura sono stati inseriti a livello GB30 senza successiva stimolazione. L'iperalgia termica, intesa come decremento della latenza della reazione di allontanamento della zampa da uno stimolo termico nocivo, è stata misurata al tempo zero e dopo 20 min di trattamento con elettroagopuntura. L'IL-1 β e il suo mRNA sono stati determinati rispettivamente con metodica immunoistochimica e con reazione a catena inversa della polimerasi. Iperalgia termi-

ca si è sviluppata tra il 12° e il 18° dall'inoculo di cellule neoplastiche. L'elettroagopuntura ha attenuato significativamente ($P < 0.05$) questa forma di iperalgia, incrementando la latenza della reazione di allontanamento della zampa da 7.0 ± 0.3 s a 9.2 ± 0.4 s, inoltre ha inibito l'iper-espressione di IL-1 β e del suo mRNA rispetto al gruppo di controllo. La somministrazione intratecale di un antagonista del recettoriale dell'IL-1 (IL-1ra, 0.1 mg/topo) ha, inoltre, significativamente ridotto l'iperalgia termica cancro-indotta. I dati suggeriscono che l'elettroagopuntura allevia il dolore osseo da cancro, almeno in parte tramite soppressione dell'espressione dell'IL-1 β . I risultati sono suggestivi di un impiego clinico dell'elettroagopuntura nel trattamento del dolore da cancro.

(Cristiana Guetti)

Pregabalin: caratteristiche farmacologiche ed impiego clinico in terapia antalgica

Gajraj NM
Anesth Analg 2007;105(6):1805-15

Il pregabalin è una nuova molecola di sintesi, nonché un derivato strutturale dell'acido gamma amino-butirrico, neurotrasmettitore inibitorio. È un ligando alfa2-delta che ha un'attività analgesica, anticonvulsivante, ansiolitica e regolatrice del sonno. Il pregabalin si lega efficacemente alla subunità alfa2-delta dei canali del calcio, determinando in tal modo una notevole diminuzione del rilascio di svariati neurotrasmettitori, tra cui il glutammato, la noradrenalina, la serotonina, la dopamina, ed anche la sostanza P. In questa review si analizzano le caratteristiche farmacologiche del pregabalin e gli studi di efficacia che lo rendono fruibile in terapia antalgica. Questa analisi vuole inoltre evidenziare gli aspetti nuovi emersi nella farmacologia del pregabalin successivi a un precedente lavoro pubblicato nel 2005.

(Chiara Angeletti)

L'azione analgesica locale dei farmaci antinfiammatori non steroidei nel test tail-flick al calore radiante nel topo

Dogrul A, Gülmez SE, Deveci MS, Gul H, Ossipov MH, Porreca F, Tulunay FC
Anesth Analg 2007;104:927-935

Mentre molti modelli preclinici rivelano l'attività analgesica dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), la risposta al *tail-flick test* (movimento della co-

da) al calore radiante è risultata ripetutamente insensibile a questa classe di farmaci. Dal momento che il *tail-flick test* coinvolge i meccanismi nocicettivi nei circuiti spinali con modulazione soprasspinale, è ragionevole pensare che i FANS non modifichino lo stimolo nocicettivo forte, poiché il sito d'azione primario dei FANS è probabilmente situato in periferia. Sono stati somministrati 3-300 µg di diclofenac, dipirone, ketorolac, acetilsalicilato di lisina e salicilato sodico per via intradermica nelle code dei topi e si è valutata la risposta al test *tail-flick* al calore radiante. Questi risultati sono stati confrontati con i controlli sottoposti a iniezione intraperitoneale. Si è anche valutata la capacità del naloxone di invertire gli effetti osservati. L'iniezione intradermica di ciascun FANS ha prodotto un incremento dose-dipendente della latenza nel *tail-flick*. L'iniezione intraperitoneale di FANS non ha prodotto effetti antinocicettivi. Il pretrattamento con naloxone non ha interferito con gli effetti antinocicettivi della somministrazione intradermica di diclofenac, ketorolac, acetilsalicilato di lisina e salicilato sodico. Il naloxone ha bloccato completamente gli effetti antinocicettivi del dipirone intradermico. La somministrazione locale, ma non sistemica, dei FANS determina antinocicezione nelle prove termiche del *tail-flick test*. Il sistema degli oppioidi endogeni contribuisce agli effetti analgesici periferici del dipirone (metamizolo), ma non di diclofenac, ketorolac, acetilsalicilato di lisina o salicilato sodico, suggerendo l'esistenza di differenze nel meccanismo d'azione dei FANS.

(Alessandra Bozzelli)

Gabapentin/pregabalin somministrati perioperatoriamente possono essere vantaggiosi per i pazienti chirurgici? Una revisione sistematica su efficacia e sicurezza

Tiippana EM, Hamunen K, Kontinen VK, Kalso E
Anesth Analg 2007;104:1545-1556

La gabapentina e il pregabalin sono in grado di controllare allodinia e iperalgesia, e quindi risultano utili per il trattamento del dolore neuropatico. Tali proprietà

possono risultare utili anche nel controllo del dolore acuto postoperatorio. In questo articolo sono stati analizzati studi controllati randomizzati che esaminavano efficacia analgesica, effetti collaterali e significato clinico dei gabapentinoidi nel dolore postoperatorio. Una ricerca sistematica su Medline, PubMed e Cochrane Central Register of Controlled Trials ha permesso di trovare 22 studi clinici controllati randomizzati sulla somministrazione perioperatoria dei gabapentinoidi per il controllo del dolore postoperatorio. Il controllo del dolore è risultato migliore nei gruppi trattati con la gabapentina rispetto ai gruppi di controllo. Il risparmio di oppiacei durante le prime 24 ore dopo una dose singola di 300-1200 mg di gabapentina, somministrata 1-2 ore prima dell'intervento, è risultato compreso tra il 20% e il 62%. L'effetto combinato di una singola dose di gabapentina è stato una riduzione del consumo di oppiacei di 30 ± 4 mg di morfina (cioè $\pm 95\%$ CI) nelle prime 24 ore dopo l'intervento. Una meta-analisi ha messo in evidenza che la riduzione, indotta da gabapentina, del consumo di oppiacei nelle 24 ore non era dipendente in maniera significativa dalla dose di gabapentina. La gabapentina ha ridotto gli eventi avversi degli oppiacei, come nausea, vomito e ritenzione urinaria (NNT di 25, 6 e 7 rispettivamente). Gli effetti collaterali più frequenti dei gabapentinoidi sono stati sedazione e vertigini (NNH di 35 e 12 rispettivamente). I gabapentinoidi riducono in maniera efficace dolore postoperatorio, consumo di oppiacei ed effetti collaterali degli oppiacei dopo chirurgia. Non è possibile trarre conclusioni su dose ottimale e durata del trattamento a causa dell'eterogeneità degli studi. Sono necessari ulteriori studi per determinare i benefici a lungo termine, se ve ne sono, dei gabapentinoidi somministrati perioperatoriamente.

(Silvia Di Rosa)

Efficacia di iniezioni di steroide per via epidurale a livello lombare in pazienti con ernia del disco lombare

Ackerman WE, III, Ahmad M
Anesth Analg 2007;104:1217-1222

L'iniezione epidurale di steroide a livello lombare può essere attuata mediante 3 procedure: caudale (C), interlaminare (IL), o transforaminale (TF). Obiettivo dello studio è determinare l'efficacia di queste tecniche per la gestione del dolore radicolare associato a ernia discale lombare. Novanta pazienti di età compresa tra i 18 e i 60 anni con ernie discali L5-S1 e dolore radicolare sono stati assegnati in maniera randomizzata a



uno di questi gruppi per sottoporsi a iniezione epidurale di steroidi ogni 2 settimane, per un massimo di tre iniezioni. Sono stati valutati sollievo dal dolore, disabilità e livello di attività. Il sollievo dal dolore è stato significativamente più marcato con l'iniezione transforaminale. A 24 settimane dall'inizio dello studio il sollievo dal dolore è risultato il seguente: C: 1/30 completo sollievo dal dolore; 16/30 parziale sollievo; 13/30 nessun sollievo. IL: 3/30 completo sollievo dal dolore; 15/30 parziale sollievo; 12/30 nessun sollievo; TF: 9/30 completo sollievo dal dolore; 16/30 parziale sollievo; 5/30 nessun sollievo. La via TF per l'iniezione epidurale di steroidi è risultata più efficace rispetto alla via C o IL. Si attribuisce tale evidenza alla più alta incidenza di collocamento dello steroide nello spazio epidurale ventrale quando viene usata la procedura TF.

(Francesco Novello)

Gli effetti antinocettivi della iniezione locale di propofol in ratti sono mediati in parte dai recettori cannabinoidi CB1 e CB2

*Guindon J, LoVerme J, Piomelli D, Beaulieu P
Anesth Analg 2007;104:1563-1569*

Il propofol può inibire l'amidoidrolasi degli acidi grassi, enzima responsabile del metabolismo dell'anandamide (un endocannabinoide). Per studiare i potenziali effetti antinocettivi del propofol, sono state somministrate dosi differenti (0.005, 0,05, 0,5, 5, 500 µg) dell'anestetico nella zampa posteriore dei ratti per determinare la ED₅₀. Per indagare ulteriormente i meccanismi attraverso i quali il propofol determina il suo effetto antinocettivo, si è ricorso ad antagonisti specifici dei recettori CB₁ (AM251) e CB₂ (AM630) degli endocannabinoidi e sono state misurate le concentrazioni acido grasso amide/endocannabinoidi (anandamide, 2-arachidonilglicerolo e palmitoiletanolamide) nella cute della zampa. Sono stati effettuati tests della formalina su 65 ratti Wistar assegnati a sei gruppi differenti: 1) controllo (IntralipidTM 10%); 2) propofol (dose ED₅₀); 3) AM251; 4) AM251 + propofol; 5) AM630; 6) AM630 + propofol. I farmaci sono stati iniettati per via sottocutanea nella superficie dorsale delle zampe posteriori (50 µL) 15 minuti prima dell'iniezione, nello stesso punto, di formalina al 2.5%. I livelli del rapporto acido grasso amide/endocannabinoidi sono stati misurati attraverso l'analisi con cromatografia liquida/spettrometria di massa ad alta risoluzione. Il propofol ha prodotto un effetto antinocettivo dose-dipendente nelle fasi precoci e tardive del test alla formalina con ED₅₀ di 0.08 µg ± 0.06 l per la fase tardiva.

Questo effetto è stato antagonizzato da AM251 e AM630. L'effetto è risultato localmente mediato, poiché una dose maggiore di propofol iniettata nella zampa controlaterale non ha avuto effetti antinocettivi. Infine, soltanto le concentrazioni del palmitoiletanolamide risultavano significativamente aumentate nella cute della zampa. In un test di dolore infiammatorio, il propofol iniettato ha determinato localmente una riduzione del dolore dose-dipendente. Tale effetto antinocettivo è stato mediato, in parte, dai recettori CB₁ e CB₂.

(Giuseppe Pileri)



Il ruolo del fattore di necrosi tumorale- [alfa] nell'apoptosi delle cellule dei gangli delle radici dorsali indotta dall'erniazione del nucleo polposo nei ratti

*Yasuaki M, Nannmark U, Rydevik B, Kazuhisa T,
Olmarker K
Spine 2008 33(2):155-162*

I meccanismi apoptotici sottesi a una caratteristica reazione tessutale sulla superficie del ganglio della radice dorsale esposto al nucleo polposo, sono stati studiati nei ratti, con particolare attenzione al ruolo svolto dal fattore di necrosi tumorale - [alfa] (TNF). Studiare la caratteristica reazione tessutale sulla superficie del ganglio della radice dorsale esposto al nucleo polposo, con particolare attenzione al ruolo svolto dal TNF. Le cellule del nucleo polposo sono in grado di produrre il TNF. Recentemente è stato dimostrato come l'applicazione locale del nucleo polposo sia in grado di indurre, sulla superficie del ganglio della radice dorsale, una caratteristica reazione tessutale mediata da apoptosi. Il TNF ricombinante è stato somministrato, nei ratti, a livello del ganglio della radice dorsale per mimare un'erniazione discale a livello L4-L5. I gangli delle radici dorsali sono stati resecati 24 ore dopo la procedura. Le sezioni dei campioni sono state processate per l'esame immunocitochimico, utilizzando antisieri diretti verso filamento di DNA a singola elica, Caspasi 3 e TNF, e successivamente osservati con microscopia ottica ed elettronica. Sono state osservate tipiche modificazioni apoptotiche nel nucleo delle

cellule dei gangli delle radici dorsali dopo applicazione del TNF. La presenza di DNA a singolo filamento, Caspasi 3 e TNF hanno ulteriormente confermato il verificarsi dell'apoptosi a livello delle cellule del ganglio della radice dorsale. Il TNF sembra giocare un ruolo chiave nell'induzione dell'apoptosi nelle cellule dei gangli delle radici dorsali, fenomeno che risulta molto simile a quello indotto dal contatto degli stessi con il nucleo polposo.

(Chiara Angeletti)

Ruolo delle fibre afferenti primarie sensibili alla capsaicina nel dolore sciatico sperimentalmente indotto da ernia discale nel ratto

Tang JG, Chen HS, Yuan W, Hou S, Wang X, Zhou X Spine 2008; 33:163-168

Il trattamento topico con capsaicina del nervo sciatico, che ha dimostrato di essere in grado di distruggere le fibre afferenti primarie sensibili alla capsaicina (CSPA), è stato eseguito per determinare gli effetti sulla riduzione della soglia di sensibilità meccanica della zampa e le variazioni nell'espressione della proteina c-Fos a livello spinale, indotte dalla compressione della radice nervosa L5 da parte di disco autologo. L'obiettivo era di indagare il ruolo delle fibre CSPA nello sviluppo dell'iperalgia meccanica in un nuovo modello di dolore sciatico. I dati presenti in letteratura hanno finora dimostrato che le fibre CSPA sono coinvolte nello sviluppo dell'iperalgia termica in vari modelli di dolore, tuttavia è ancora controverso se le fibre CSPA siano coinvolte nello sviluppo di iperalgia meccanica in vari modelli di dolore. Da quanto ne sappiamo, il ruolo delle fibre CSPA nel dolore sciatico non è stato investigato e questo studio è stato quindi progettato per determinare il ruolo delle fibre CSPA nel modello di sciatica di recente sviluppo. Tutte le procedure chirurgiche sono state eseguite su ratti Sprague-Dawley. La diminuzione della soglia di sensibilità meccanica è stata misurata in diversi tempi pre- e post-chirurgici. Le modificazioni nell'espressione spaziale della proteina c-Fos nel midollo spinale sono state determinate anche a tre settimane, quando la soglia di sensibilità meccanica della zampa si è ridotta al minimo. Il pretrattamento con capsaicina ha determinato una completa prevenzione dell'iperalgia meccanica indotta da compressione discale. La compressione diretta della radice nervosa di L5 ha ovviamente determinato l'espressione neuroni "Fos" delle corna dorsali del midollo spinale, che è stata si-

gnificativamente ridotta dal pretrattamento con capsaicina. Si può concludere che le fibre CSPA, che terminano principalmente su strati superficiali del corno dorsale, possono avere un ruolo centrale nello sviluppo di iperalgia meccanica in un nuovo modello di dolore sciatico.

(Pietro Fiore)



La morfina effervescente determina nei pazienti un più rapido controllo del dolore parossistico se raffrontata con la morfina solfato a rilascio immediato

Freye E, Levy JV, Braun D Pain Practice 2007;7(4):324-31. Epub 2007 Nov 6

È stata introdotta una formulazione di morfina in compresse che se messa in acqua produce una soluzione effervescente facilmente somministrabile. Si è ipotizzato che una soluzione acquosa potrebbe favorire un rapido transito gastro-intestinale con una più veloce comparsa dell'effetto antalgico, se confrontata con la morfina solfato ad immediato rilascio (IRMS), il che potrebbe essere utile in particolar modo nel trattamento del dolore parossistico (BTP). In uno studio aperto, disegnato per valutare la sua sicurezza ed efficacia, la morfina effervescente è stata somministrata a 76 pazienti con dolore cronico da cancro, per il trattamento degli episodi parossistici, osservando il tempo necessario alla comparsa di analgesia, la soddisfazione globale e gli effetti collaterali. I risultati sono stati messi a confronto con quelli ottenuti mediante la formulazione IRMS in un precedente simile periodo di tempo. Per il dolore parossistico, una dose media di 28 mg di morfina effervescente (range 10-80 mg) otteneva una riduzione altamente significativa del punteggio associato al dolore (da una media di 7.8 ad una media di 3.2; $P < 0.001$). L'efficacia non è stata differente da ciò che si osserva con l'impiego di IRMS. Tuttavia, la quantità di tempo necessario a raggiungere una sufficiente analgesia era significativamente inferiore con l'IRMS (13 +/- 5.6 vs. 27 +/- 4.4 minuti; $P < 0.01$). L'incidenza degli effetti collaterali era simile per le due formulazioni. Non si osservava alcuna relazione tra le

precedenti dosi quotidiane di oppioidi e la dose efficace di morfina effervescente. La dose per il trattamento dei parossismi era determinata da una titrazione individuale e non desumibile sulla base della quantità di oppioidi in terapia. Ove raffrontata con la IRMS, la soddisfazione per il trattamento era definita “superiore” dal 16.7% dei pazienti, e “migliore” dal 63.2% dei pazienti. La morfina effervescente si è mostrata una efficace alternativa nella gestione del dolore parossistico, da cancro, nel confronto con la più largamente usata formulazione IRMS.

(Chiara Angeletti)

Miglioramento del trattamento del dolore da cancro con uso combinato di fentanyl transdermico e tramadolo

Marinangeli F, Ciccozzi A, Aloisio L, Colangeli A, Paladini A, Bajocco C, Coaccioli S, Varrassi G
Pain Practice 2007;7: 307-312

Scopo dello studio è stato quello di valutare l'efficacia analgesica dell'associazione tramadolo-fentanyl. In questo studio, randomizzato in aperto è stata valutata prospetticamente l'influenza del tramadolo sull'aggiustamento posologico del fentanyl transdermico nel controllo del dolore da cancro avanzato. Sono stati arruolati 70 pazienti, con un dolore di VAS > 3. Trentacinque pazienti sono stati trattati in maniera convenzionale con dosaggi di fentanyl transdermico crescenti a seconda della richiesta (gruppo F) e trentacinque pazienti hanno ricevuto tramadolo per via orale in aggiunta al fentanyl transdermico, prima di ogni incremento di dosaggio dello stesso (gruppo T). Il controllo del dolore si è dimostrato ugualmente soddisfacente in entrambi i gruppi. I punteggi VAS basali (T: 4.36 ± 1.53; F: 4.51 ± 1.36; n.s.) e alla fine dello studio (T: 1.8

± 1.6; F: 1.6 ± 1.5; n.s.) non sono stati dissimili. Tuttavia nel gruppo T questo livello di controllo del dolore è stato raggiunto con un incremento più graduale del dosaggio di fentanyl. Il tempo medio di applicazione del cerotto di fentanyl transdermico per ciascun dosaggio (25, 50 e 75 µg/h) è stato significativamente maggiore nei pazienti che hanno ricevuto il tramadolo. Nessun paziente appartenente al gruppo T ha raggiunto il dosaggio di 100 µg/h di fentanyl, mentre in 12 pazienti appartenenti al gruppo F il cerotto da 100 µg/h è stato applicato dopo un periodo medio di applicazione del cerotto da 75 µg/h pari a 18.6 ± 4.75 giorni. Il numero di cambiamenti nel dosaggio del fentanyl transdermico è stato significativamente più basso nel gruppo T (1.2 ± 0.4 vs 2.3 ± 0.5; p < 0.05). La durata totale del trattamento contemporaneo con tramadolo e fentanyl, nel gruppo T, è stata pari a 37.1 ± 11.6 giorni. La quantità di fentanyl impiegata alla fine dello studio è stata pari a 56.6 ± 11.2 µg/h più 141.1 ± 151.9 mg di tramadolo/die (mediana 200 mg/die) nei pazienti appartenenti al gruppo T, vs 84.1 ± 12.2 µg/h nei pazienti appartenenti al gruppo F. (p < 0.05). La combinazione di un oppiaceo forte con uno debole nel trattamento del dolore da cancro severo ha consentito un incremento del consumo di analgesico più graduale rispetto a quanto possibile usando il solo fentanyl transdermico, riducendo al minimo i periodi di sotto e sovradosaggio. Inoltre, questa condotta ha considerevolmente rallentato la velocità di incremento del dosaggio di fentanyl. In conclusione, l'associazione fentanyl transdermico-tramadolo rappresenta un'alternativa vantaggiosa per il trattamento del dolore da cancro rispetto al solo fentanyl transdermico, specialmente in caso di rapida progressione della malattia e del dolore.

(Angelo Magnanini)

ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL DOLORE
AISD

Associazione Italiana per lo Studio del Dolore

Associazione Italiana per lo Studio del Dolore

Associazione Italiana per lo Studio del Dolore

PER ASSOCIARSI CONSULTARE IL SITO WWW.AISD.IT

Un protocollo di trattamento fentanyl-correlato fornisce una precoce analgesia nell'adulto traumatizzato

Curtis KM, Henriques HF, Fanciullo G, Reynolds CM, Suber F
J Trauma 2007;63(4):819-26

Negli ultimi vent'anni molti lavori scientifici hanno evidenziato l'inadeguata gestione del dolore nei pazienti che venivano trattati nei dipartimenti di emergenza. Non esistono studi che abbiano valutato l'efficacia e la precocità degli interventi antalgici nel paziente traumatizzato. L'obiettivo di questo studio è proprio quello di determinare l'efficacia di un protocollo guidato di gestione del dolore, secondo uno schema di intervento immediato, per il trattamento antalgico dei pazienti traumatizzati. È stato testato un protocollo fentanyl-correlato nei pazienti assegnati ad uno dei tre trattamenti a disposizione, tenendo conto dei parametri emodinamici e del punteggio del *Glasgow Coma Scale* (GCS). Mediante l'impiego di una rassegna istituzionale largamente validata e dopo la definizione del protocollo di studio, sono stati inclusi pazienti di età superiore a 14 anni che rispondevano ai criteri di attivazione del sistema del Dartmouth-Hitchcock Medical Center per il trauma. I risultati sono stati messi in relazione, retrospettivamente, con una revisione dei primi dati ottenuti in un periodo di tempo antecedente, nel 2002, con l'attuazione di un pre-protocollo. L'obiettivo principale era di stimare il momento d'inizio dell'analgesia. L'obiettivo secondario ha incluso parametri differenti, quali: 1) la percentuale dei pazienti che aveva ricevuto l'analgesia nei primi 30 minuti, 2) il numero dei pazienti che riceveva altre dosi di analgesico nel corso della contenzione del trauma, 3) gli effetti collaterali. L'intensità del dolore è stata valutata impiegando alternativamente una *Numeric Pain Scale* (nei pazienti con GCS score pari a 15) oppure una *Behavioral Pain Assessment Scale* (GCS score <15). L'utilizzo del protocollo ha determinato una diminuzione della media del tempo trascorso prima dell'inizio dell'analgesia da 53.61 minuti +/- 6.88 minuti, a 27.94 minuti +/- 3.34 minuti ($p = 0.001$). Il protocollo ha inoltre incrementato la percentuale dei pazienti che ha ricevuto l'analgesia nei primi 30 minuti dal trauma, dal 44.4% al 74.6% ($p < 0.001$). Non ci sono state differenze tra i due gruppi in termini di caratteristiche generali, o correlate agli effetti collaterali dei farmaci. L'applicazione del protocollo antalgico fentanyl-correlato ha conseguito una marcata riduzione del tempo necessario ad ottenere una efficace

analgesia nei pazienti traumatizzati. Non c'è stata significativa insorgenza di effetti collaterali. Tali risultati possono essere facilmente estrapolati da questo contesto e riportati in altre esperienze che si rivolgano al trattamento di pazienti con trauma.

(Chiara Angeletti)

Sindrome dolorosa centrale: ridefinizione della genesi e del trattamento

Canavero S, Bonicalzi V
Expert Rev Neurother 2007;7(11):1485-97

Fin dalla prima descrizione di Edinger, nel 1891, il dolore centrale (CP), definito / vale a dire dolore e/o sintomi correlati al danno del SNC, sottende una sindrome neurologica oscura che non ha trovato spiegazione e spesso neppure efficace trattamento. Un tempo era ritenuto raro ma attualmente si sa che il dolore centrale affligge milioni di persone nel mondo, poiché molto frequentemente è conseguente, per esempio, alla malattia di Parkinson. Può apparire, inoltre, in seguito a stroke, danno spinale o sclerosi multipla, e molte altre condizioni possono esserne responsabili, quali le procedure neurochirurgiche sull'encefalo o sul midollo. Un'alterata trasmissione talamo-corticale è attualmente riconosciuta come principale responsabile della sindrome dolorosa centrale. Se la terapia farmacologica non fornisce i risultati sperati, si impiega la neuromodulazione elettrica o chimica, che riesce ad ottenere una efficace analgesia negli individui *non responders*. Una piccola lesione, eseguita in stereotassi, nella sostanza bianca sottoparietale profonda, apporta un sostanziale beneficio, senza determinare i danni che, in passato provocava la neuroablazione.

(Chiara Angeletti)

Pregabalin nel controllo del dolore neuropatico centrale

Gray P
Expert Opin Pharmacother 2007;8(17):3035-41

Il dolore neuropatico di origine centrale è una condizione algica, spesso severa, che si manifesta in persone che sono affette da patologie di natura encefalica o spinale. Questa doppia condizione di morbosità determina una importante compromissione della qualità della vita e della capacità di eseguire anche i compiti più semplici. Malgrado tale elevato livello di compromissio-

ne e sofferenza, pochi sono attualmente gli studi che si interessano di dolore neuropatico centrale. Tuttavia, due trial randomizzati, placebo-controllo, hanno recentemente dimostrato l'efficacia del pregabalin nel controllo della sindrome algica centrale riducendo significativamente sia il dolore da lesione midollare che quello post-stroke. Il pregabalin, un anticonvulsivante, si è dimostrato efficace nella gestione del dolore neuropatico periferico con varia etiopatogenesi ed oggi gioca un ruolo essenziale anche nel dolore neuropatico centrale.

(Chiara Angeletti)

Sviluppi di un nuovo metodo computerizzato per la valutazione del dolore pediatrico

Fanciullo GJ, Cravero JP, Mudge BO, McHugo GJ, Baird JC
Pain Med 2007;8 Suppl 3:S121-8

Il principale obiettivo dello studio è determinare le principali proprietà psicometriche e l'applicabilità di una nuova *Computer Face Scale* per la valutazione del dolore pediatrico. Gli svantaggi delle attuali scale di misurazione comprendono la scarsità di variabili continue, una modalità di applicazione sub-ottimale, la difficoltà di interpretazione dei risultati. Viene presentato un metodo computerizzato per la valutazione del dolore pediatrico che tiene in considerazione tali problematiche. Le proprietà psicometriche di fondo, la facilità di applicazione e la preferenza dei bambini sono state stimate in rapporto alla *Wong-Baker Faces Scale*. A cinquantaquattro bambini ospedalizzati sono state somministrate sia la *Computer Face Scale* che la *Wong-Baker Faces Scale*. Altri 30 bambini, non ricoverati, sono stati osservati con la sola *Computer Face Scale*. Tutti i pazienti pediatrici, in ospedale o fuori, in un range di età compreso tra i 3 ed i 17 anni, sono stati capaci di usare la *Computer Face Scale*, quindi di esprimere, mediante essa, l'intensità di dolore/malattia e/o di gioia che provavano. La *Computer Face Scale* offre dei vantaggi rispetto agli strumenti tradizionali di misurazione del dolore pediatrico. Ha offerto l'opportunità di esaminare in tempo reale i risultati, di ottenerli sia in formato magnetico che cartaceo, immediatamente, nonché di poterli raffrontare temporalmente, per poter valutare il miglioramento potenziale ottenuto con le cure pediatriche e con la terapia antalgica.

(Chiara Angeletti)

Valutazione di un sistema di monitoraggio tramite Internet e tramite telefono nei pazienti in terapia antalgica con fentanyl transdermico

Theiler R, Alon E, Brugger S, Ljutow A, Mietzsch T, Müller D, Ott A, Rimle M, Zemp A, Urwyler A
Clin J Pain 2007;23(9):804-11

L'obiettivo di questo studio osservazionale, della durata di 4 settimane, è stato quello di documentare l'applicabilità e l'utilità di una monitoraggio della terapia antalgica mediante telefono o Internet in pazienti con dolore oncologico o non oncologico, sia nocicettivo che neuropatico, in corso di utilizzo di transdermal fentanyl. Sono state valutate l'intensità del dolore, la tollerabilità del trattamento, le attività quotidiane, nonché la soddisfazione del paziente e del medico nei confronti della terapia in 60 pazienti cronici (60% donne, di cui il 42% *opioid-naive*) che avevano dovuto sostituire la terapia orale con il cerotto di fentanyl a causa del persistere di dolore severo. Una volta acquisiti, sono stati analizzati i dati ottenuti da ogni paziente, evidenziando che il transdermal fentanyl apportava una diminuzione dei punteggi massimi e medi del dolore secondo quanto riportato dai partecipanti (-14% e -19%, rispettivamente, confronto tra l'ultima osservazione vs i valori basali). La riduzione è stata maggiormente evidente nei pazienti *opioid-naive* rispetto ai pazienti in pregressa terapia con oppioidi (-35% e -25% vs valori basali, rispettivamente; $P=0.03$). Complessivamente, la difficoltà di dedicarsi alle normali attività quotidiane era riportata pari al 23% con l'impiego del transdermal fentanyl. Nessun effetto si è osservato in relazione alla qualità della vita ed all'uso di farmaci per il dolore episodico. Il transdermal fentanyl è stato generalmente ben tollerato. La maggior parte dei pazienti (60%) preferiva l'intervista telefonica rispetto a quella in rete o meglio ancora la combinazione di questionari telefonici associati alla valutazione tramite Internet. La preferenza del paziente era correlata all'età, dal momento che i pazienti più giovani tendenzialmente sceglievano Internet mentre i più anziani il telefono (età media, 45 e 54aa, rispettivamente, differenze ns). Tali modalità di monitoraggio dell'efficacia e tollerabilità del trattamento con oppioidi per il dolore cronico sono facilmente impiegabili nella pratica clinica quotidiana e generalmente bene accetti ai pazienti e ai medici. Ulteriori ricerche individueranno il contributo relativo di ciascuna di queste due nuove opzioni di interazione medico-paziente e delineeranno il ruolo che potranno assolvere nel migliorare il controllo del dolore cronico.

(Chiara Angeletti)

Risultati di trial clinici sul dolore neuropatico. Correlazione delle caratteristiche di studio

Katz J, Finnerup NB, Dworkin RH
Neurology 2007 Oct 3 [Epub ahead of print]

Numerosi e recenti trial randomizzati hanno evidenziato come farmaci impiegati nel dolore neuropatico non sembrerebbero differire significativamente dal placebo, per efficacia e obiettivo primario perseguito, a fronte di incoraggianti risultati derivati da studi clinici preliminari nonché preclinici. Non è chiaro se questi trial non abbiano avuto successo perché i farmaci erano realmente privi di efficacia o se le caratteristiche stesse degli studi compromettessero la dimostrazione dei reali benefici del trattamento.

Obiettivo di questa ricerca è identificare negli studi placebo-controllo i fattori associati ai risultati positivi versus i negativi nell'area del dolore neuropatico. Sono state prese in considerazione le caratteristiche dello studio associate a risultati positivi versus quelle associate a risultati negativi, in trial clinici disegnati per esaminare i trattamenti rivolti al dolore neuropatico, utilizzando le informazioni presenti in un'ampia meta-analisi dopo aver estratto ulteriori dati da 106 trial clinici.

L'analisi della varianza ad una via ha mostrato che il raffronto dei risultati ottenuti con il farmaco versus il placebo era probabilmente molto significativo quando le percentuali di risposta del farmaco erano molto elevate, mentre le percentuali di risposta al placebo erano più basse, ma anche quando gli studi erano pubblicati con dati molto preliminari. Nell'analisi della varianza multivariata, eseguita per identificare i contributi indipendenti delle caratteristiche dello studio ai risultati dei trial, una elevata risposta al farmaco sembra ridurre la risposta al placebo, come anche più ampie numerosità del campione sembrerebbero associate univocamente con risultati positivi. Inoltre, notevoli percentuali di risposta al farmaco e raffronto tra gruppi paralleli, sembrerebbero indipendentemente accompagnarsi con una più elevata percentuale di risposta al placebo. Le osservazioni riportate suggeriscono come le caratteristiche dello studio possano contribuire ai risultati dei trial clinici riguardanti i trattamenti per il dolore neuropatico e debbano essere oggetto di approfondimento, al fine di ricercare strategie per diminuire la percentuale di risposta al placebo e quindi ridurre ove possibile, la probabilità di risultati positivi negli studi sull'efficacia dei trattamenti.

(Chiara Angeletti)

Il blocco continuo del plesso lombare permette una migliore analgesia con minori effetti collaterali rispetto agli oppioidi per via sistemica dopo artroprotesi dell'anca: trial randomizzato controllato

Siddiqui ZI, Cepeda MS, Denman W, Schumann R, Carr DB

Reg Anesth Pain Med 2007;32(5):393-8

Una singola infiltrazione eseguita per il blocco del plesso lombare a scopo antalgico, in acuto, dopo chirurgia dell'anca, viene generalmente limitata all'immediato periodo post-operatorio. Si è condotto uno studio randomizzato e controllato per determinare l'effetto di un blocco continuo del plesso lombare sul consumo di oppioidi nel periodo postoperatorio e sull'intensità del dolore. Pazienti adulti sottoposti ad artroprotesi elettiva dell'anca eseguita in anestesia generale sono stati randomizzati in un gruppo che associava il blocco continuo del plesso lombare alla *patient-controlled analgesia* (PCA) oppure ad un altro che impiegava la sola PCA per il dolore postoperatorio. Ai pazienti assegnati al blocco continuo del plesso lombare veniva posizionato un catetere prima della chirurgia. I pazienti erano seguiti per 36 ore. Stimare la richiesta di oppioidi perioperatori è stato l'obiettivo primario, mentre l'obiettivo secondario comprendeva la valutazione dell'intensità del dolore, la soddisfazione del paziente e del chirurgo per la tecnica impiegata, l'insorgenza di nausea e vomito. Settanta pazienti sono stati randomizzati in entrambi i gruppi di trattamento. I pazienti del gruppo con blocco continuo del plesso lombare, raffrontato con quelli del gruppo PCA, hanno richiesto minori dosaggi di morfina (12 mg) (95% CI, da -12.9 a -3.9), riferendo più bassi valori medi di dolore (-2.1 unità in una scala da 0 a 10) (95% CI, da -3.8 a -1.1), con una maggiore soddisfazione per la tecnica analgesica e minore insorgenza di nausea e vomito. Un paziente tra quelli con il blocco continuo del plesso lombare ha sviluppato, dopo un certo periodo, una paresi, mentre un paziente del gruppo PCA ha presentato depressione respiratoria. La combinazione del blocco del plesso lombare in continuo con PCA è superiore rispetto alla sola somministrazione della PCA dopo artroprotesi dell'anca. È stata in grado di diminuire la richiesta di oppioidi, gli effetti collaterali degli stessi, incrementando anche la soddisfazione nei confronti del trattamento. Tuttavia, ulteriori studi sono necessari al fine di determinare la sicurezza della metodica alla luce della complicità neurologica verificatasi.

(Chiara Angeletti)

Associazione del gabapentin con un oppiaceo vs un oppiaceo in monoterapia nel trattamento del dolore neuropatico da cancro: studio aperto randomizzato

Keskinbora K, Pekel AF, Aydinli I
J Pain Symptom Manage 2007; 34: 183-189

Il dolore neuropatico da cancro risulta difficile da gestire. Il trattamento spesso richiede analgesici adiuvanti, tra i quali la gabapentina, come complemento agli effetti degli oppiacei. Obiettivo dello studio è confrontare efficacia e sicurezza della gabapentina associata a un oppiaceo versus oppiaceo da solo per il trattamento del dolore neuropatico da cancro. Sono stati arruolati settantacinque pazienti, in trattamento con un oppiaceo dal quale avevano ottenuto sufficiente miglioramento del dolore nocicettivo, ma non di quello neuropatico. Sessantatre pazienti hanno completato lo studio. I pazienti sono stati randomizzati in uno dei seguenti protocolli di trattamento: 1) gabapentina in aggiunta al trattamento con l'oppiaceo in corso, titolata secondo la risposta al dolore, mantenendo costante la dose di oppiaceo (gruppo GO), e 2) proseguimento della monoterapia con oppiaceo con un approccio terapeutico "a scalini", secondo le linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (gruppo OO). Sono stati valutati cambiamenti nell'intensità del dolore, allodinia e consumo di farmaci al quarto e al tredicesimo giorno. Sono stati anche registrati gli effetti collaterali. Entrambi i trattamenti hanno determinato una significativa riduzione dell'intensità del dolore al quarto e al tredicesimo giorno rispetto all'inizio del trattamento. Tuttavia l'intensità media del dolore urente e trafittivo è risultata significativamente più alta nel gruppo OO rispetto al gruppo GO sia al quarto ($P = 0.0001$) che al tredicesimo ($P = 0.0001$) giorno di studio. Una riduzione significativa dell'allodinia si è verificata prima (al quarto giorno, $P = 0.0002$) nel gruppo GO rispetto al gruppo OO. L'incidenza di effetti collaterali nel gruppo GO è stata significativamente minore rispetto al gruppo OO ($P = 0.015$). Questi dati suggeriscono che la gabapentina aggiunta a un oppiaceo garantisce una migliore risoluzione del dolore neuropatico da cancro rispetto alla monoterapia con oppiaceo; tale combinazione di gabapentina e oppiaceo può rappresentare un potenziale regime di partenza nel trattamento del dolore in questi pazienti.

(Silvia Pesallaccia)

Effetti della flessione lombare nell'estensione del blocco epidurale

Kim J-T, Lee J-H, Yoon S-Z, Lim Y-J, Bahk J-H, Kim C-S, Jeon Y
Reg Anesth Pain Med 2007; 32: 471-474

Lo studio esamina gli effetti della flessione lombare sull'estensione del blocco epidurale durante anestesia epidurale lombare. Il catetere epidurale è stato introdotto nell'interspazio L3-L4 con il paziente in decubito laterale, con il lato da operare in basso. Dopo somministrazione della dose test di farmaco (3 mL di lidocaina al 2% e 15 mg di epinefrina), i pazienti sono stati assegnati in maniera casuale a uno dei due gruppi: gruppo F (n = 16, colonna lombare flessa) e Gruppo N (n = 17, colonna lombare in posizione neutra). In entrambi i gruppi la lidocaina al 2% (16 mL) unita a sodio bicarbonato (2 mL) è stata somministrata attraverso il catetere epidurale mantenendo il decubito laterale, con la colonna lombare in atteggiamento di flessione oppure neutro. Tutti i pazienti hanno mantenuto la rispettiva posizione per 5 minuti e sono stati successivamente ruotati in posizione supina. Il livello del blocco sensitivo e il grado di quello motorio sono stati valutati ogni 10 minuti per 60 minuti dopo somministrazione dell'anestetico locale. Tra i 2 gruppi è stata considerata come clinicamente significativa una differenza di 2 dermatomeri nel livello superiore di blocco sensitivo. Tra i 2 gruppi è stata riscontrata una differenza media nel livello superiore di blocco sensitivo di soli 1.5 dermatomeri, che non soddisfaceva i criteri di significatività clinica. Non si sono riscontrate differenze significative tra i 2 gruppi per quanto riguarda il livello inferiore del blocco sensitivo e il grado di quello motorio. La flessione lombare non ha effetti clinicamente rilevanti sull'estensione del blocco sensitivo durante anestesia epidurale.

(Valentina Ciocca)

Un caso di stimolazione elettrica midollare nel fenomeno di Raynaud: può essere efficace una stimolazione inferiore alla soglia sensitiva?

Benyamin R, Kramer J, Vallejo R.
Pain Physician 2007; 10: 473-8

La stimolazione elettrica midollare viene comunemente utilizzata per trattare numerose condizioni di

dolore cronico intrattabile. Si riporta di seguito un caso di grave fenomeno di Raynaud alle mani, refrattario alle terapie conservative e sensibile al blocco diagnostico del ganglio stellato, trattato efficacemente con uno stimolatore elettrico midollare impiantato nello spazio epidurale della regione cervicale. Dopo aver provocato delle parestesie nell'area della mano interessata dal fenomeno, si è osservato un aumento significativo del flusso ematico della mano sinistra e delle dita, come dimostrato dall'incremento della temperatura cutanea, dal cambiamento del colore della cute da cianotico a rosa e dalla concomitante riduzione del dolore. Inoltre, il paziente ha riferito di essere riuscito a controllare l'ischemia e il dolore agli arti durante la notte grazie a una stimolazione di intensità inferiore alla soglia di percezione sensitiva. A quanto sembra, almeno nel periodo notturno non è stato necessario provocare delle parestesie per alleviare il dolore. Questo caso ci pone di fronte a un potenziale divario tra la necessità di provocare parestesie e il controllo del dolore con stimolazione elettrica midollare nel trattamento del fenomeno di Raynaud. È ancora oggetto di discussione il ruolo del sistema nervoso simpatico in tale relazione.

(Alessandra D'Amario)

Recenti approcci farmacologici nel trattamento antalgico

Guindon J, Walczak JS, Beaulieu P
Drugs 2007;67(15):2121-33

Il dolore è una modalità sensoriale spiacevole che origina da una lesione tessutale potenziale o imminente. Il trattamento dei differenti tipi di dolore (acuto, postoperatorio, infiammatorio, neuropatico o da cancro) è la sfida che più frequentemente il medico deve affrontare ed in essa la terapia farmacologica è l'approccio di prima linea per la gestione del dolore. Questa review presenta e discute le innovazioni cliniche più recenti che si riferiscono sia alle formulazioni ed al rilascio dei farmaci antalgici, sia alla sintesi di nuove molecole analgesiche. Vengono esaminate le nuove modalità di somministrazione degli antidolorifici usati, compresi i cerotti, gli spray orali e mucosi, i sistemi di rilascio transdermico e la somministrazione intranasale. Vengono presentati i concetti di cura più attuali applicandoli ai farmaci classici quali gli oppioidi (compreso il tramadolo), i FANS e gli inibitori delle cicloossigenasi 2, il paracetamolo (l'acetaminofene), gli

anestetici locali e gli adiuvanti come gli antidepressivi, gli anticonvulsivanti (gabapentin e pregabalin), i cannabinoidi, la ketamina ed altri (ad es. nefopam). Sebbene attualmente siano stati meglio compresi i meccanismi di genesi del dolore, c'è da comprendere ed attendere ancora molto prima di definirli completamente. È necessario un ampliamento delle nostre conoscenze per incrementare la ricerca clinica e di base in questo campo, al fine di migliorare il controllo del dolore per milioni di persone.

(Chiara Angeletti)

Discussione sullo sviluppo di prescrizioni di oppioidi in formulazione abuso-deterrente

Katz NP, Adams EH, Chilcoat H, Colucci RD, Comer SD, Goliber P, Grudzinskas C, Jasinski D, Lande SD, Passik SD, Schnoll SH, Sellers E, Travers D, Weiss R
Clin J Pain 2007;23(8):648-60

Gli analgesici oppioidi rimangono una pietra miliare per una efficace gestione del dolore moderato-severo. A fronte di una scarsa accessibilità agli oppioidi da parte dei pazienti, che determina problemi di cura del dolore, è cresciuta esponenzialmente, nel corso degli ultimi 15 anni, la quantità di prescrizioni di oppioidi da abuso, negli Stati Uniti. La prescrizione abuso-deterrente degli oppioidi di nuova formulazione potrebbe giocare un ruolo centrale nell'ottimizzare il rapporto rischio-beneficio degli analgesici oppioidi, se questi prodotti potessero essere sviluppati secondo un vantaggioso rapporto costo-efficacia senza compromettere la potenza farmacologica, ma soltanto creando nuovi principi di sicurezza e fermo restando l'insostituibile scopo terapeutico nei confronti della popolazione. Lo sviluppo di norme scientifiche per la stima delle prescrizioni di oppioidi di potenziale abuso rimane un passo critico e difficile nel determinare se la richiesta di modifiche ai nuovi farmaci oppioidi possa distogliere dall'abuso e, quindi, essi divengano validi e bene accettati dalla comunità medica, di vigilanza e di rimborso sanitario. Al fine di esplorare queste ed altri potenziali ostacoli che si incontrano nella sintesi di formulazioni per una prescrizione oppioido-deterrente, una commissione di esperti sull'abuso di oppioidi ed altre dipendenze provenienti dall'università, dall'industria e dalle agenzie governative ha partecipato ad un congresso promosso dal Tufts Health Care Institute che si è svolto a Boston il 27 ed il 28 ottobre 2007, a Boston. Le opinioni degli esperti sono state raccolte

te in un documento finale di consenso, suffragato anche da numerose informazioni scrupolosamente selezionate dalla più importante letteratura sull'argomento, al fine di identificare le barriere principali alla prescrivibilità di formulazioni abuso-deterrenti e suggerire strategie per accelerarne la commercializzazione. (Chiara Angeletti)

Attuali approcci psico-sociali nella gestione del dolore cronico

Molton IR, Graham C, Stoelb BL, Jensen MP
Curr Opin Anaesthesiol. 2007;20(5):485-9

Il fine è di fornire un'ampia illustrazione del razionale e delle evidenze che supportano i tre approcci psico-sociali più frequentemente impiegati nel dolore cronico: terapia cognitivo-comportamentale, terapia comportamentale-operativa, training di auto-ipnosi. Si sono inoltre rivisti i più recenti lavori su tale argomento, con una particolare attenzione alle pubblicazioni del 2006. Recenti trial clinici e studi di laboratorio confermano, tutt'oggi, l'uso della terapia cognitivo-comportamentale e occupazionale come trattamento adiuvante nel dolore cronico. Aree di notevole interesse scientifico comprendono nuovi programmi di sistematica esposizione alla paura dolore-correlata (ad es., la paura di una recidiva) e l'adattamento della terapia cognitivo-comportamentale per specifiche popolazioni di pazienti sofferenti (ad es., pazienti giovani o con dolore secondario a disabilità). Per quanto riguarda la preparazione all'auto-ipnosi, recenti lavori suggeriscono che l'ipnosi può provvedere ad un sollievo temporaneo del dolore nella maggior parte degli individui con dolore cronico e che solo una piccola parte di tali soggetti mostra una riduzione clinicamente significativa del dolore nel corso del tempo. Le terapie cognitivo-comportamentale e comportamentale-operativa si concentrano sui fattori che possono mantenere od esacerbare la sofferenza connaturata al dolore cronico, potrebbero per questo essere considerate come parte integrante di un paradigma di trattamento multidisciplinare. L'auto-ipnosi potrebbe essere altrettanto efficace sebbene essa appaia sostanzialmente sovrapponibile ad altre tecniche di rilassamento che possano includere elementi di ipnosi.

(Chiara Angeletti)

Nitroparacetamolo (NCX-701) e dolore: il primo di una serie di nuovi analgesici

Romero-Sandoval EA, Curros-Criado MM, Gaitan G, Molina C, Herrero JF
CNS Drug Rev 2007;13(3):279-95

La combinazione di numerose molecole classiche con donatori di ossido nitroso ha portato allo sviluppo di nuovi composti, con promettenti attività terapeutiche, indicate in numerose condizioni, comprese le patologie cardiovascolari e respiratorie, i disturbi pressori endoculari, l'infiammazione ed il dolore. Uno dei primi agenti sintetizzati è stato l'NCX-701, o nitroparacetamolo, che è formato dalla combinazione del paracetamolo, classico e popolare analgesico impiegato in numerose associazioni farmacologiche da banco, per le sue proprietà analgesiche ed antipiretiche, con metà nitrossibutirrollo, che rilascia ossido nitroso in concentrazione bassa ma costante. Sebbene il paracetamolo sia già di per se stesso poco gastrotossico, al contrario degli altri FANS-*aspirin-like*, questo nuovo tipo di composto è il primo a possedere anche una vantaggiosa proprietà citoprotettrice, mediata dall'ossido nitroso, ove esso venga rilasciato in circolo a basse concentrazioni. Tuttavia, la combinazione chimica di queste due molecole ha evidenziato anche una inaspettata esaltazione dell'effetto analgesico del paracetamolo. In effetti, l'NCX-701 ha dimostrato la sua efficacia nel blocco della trasmissione nocicettiva, così come nel dolore neuropatico, tipologia di dolore rispetto alla quale, il paracetamolo ed anche altri COX inibitori, si sono dimostrati privi di efficacia. Inoltre, l'NCX-701 è più potente ed in alcune circostanze, più efficace, dei composti parentali, in differenti modelli di dolore infiammatorio. Quindi, mentre il paracetamolo non svolge alcuna azione antinfiammatoria efficace, l'NCX-701 potrebbe essere in grado di ridurre anche gli stati flogistici. Tutte queste acquisizioni prese nel loro complesso implicano che il meccanismo d'azione del NCX-701 è differente dal paracetamolo, sebbene esso non sia stato ancora definito per nessuna delle due molecole. L'NCX-701 sembrerebbe essere un agente farmacologico promettente, impiegabile in differenti tipologie di dolore, con un buon profilo di sicurezza e tollerabilità, anche superiore alla molecola parentale, il paracetamolo. Sebbene recenti trial clinici abbiano fornito dati entusiastici sul profilo preclinico del NCX-701, ulteriori studi sono necessari per validare il suo utilizzo nella pratica antalgica.

(Chiara Angeletti)

Maggio 2008

8-10 maggio 2008, Roma

**31° Congresso Nazionale AISD
Associazione Italiana per lo Studio del Dolore**

Per informazioni: Newtours
Via A. Righi 8 - 50019 Sesto Fiorentino (FI)
Tel. 055 3361335 • Fax 055 3033895
aisd08@newtours.it • www.aisd.it

23-24 maggio 2008, Terni

**1st International Meeting on Chronic
Degenerative Pain**

Per informazioni: La Fabbrica dei Congressi
Via Flaminia 1068 - 00189 Roma
Tel. 06 33053602 • Fax 06 33053603

28-30 maggio 2008, Milano

**XIX Congresso SMART
Simposio Mostra Anestesia, Rianimazione e Terapia
Intensiva**

Per informazioni: Start Promotion
Via Mauro Macchi, 50 - 20124 Milano
Tel. 02 67071383 • Fax 02 67072294
info@startpromotion.it • www.startpromotion.it

Giugno 2008

5-7 giugno 2008, Girona (Spagna)

**IX Reunión Anual della Sociedad Española
Del Dolor**

Per informazioni: Mar Servicios y Congresos
C/ Juan Ramón Jiménez 35, puerta 25 - 46006 Valencia
marservicios@marservicios.com
www.marservicios.com • www.sedolor.es

12-22 giugno 2008, Siena

European Pain School 2008

Course "Hyperexcitable Neurons as Pain
Generators"

Per informazioni:
www.unisi.it/pain-school

12-15 giugno 2008, Istanbul

**10th Annual Meeting of the Turkish Society of
Algology**

Per informazioni:
Süleyman Özyalçın / Serdar Erdine
algomed@superonline.com • www.algoloji.org.tr
13-14 giugno 2008, Zilina (Rep. Slovacca)

16th Slovak Dialogues on Pain

Annual meeting of the Slovak Society for the Study
and Treatment of Pain

Per informazioni: Dusan Drodani
Algeziologicka ambulancia NsP Zilina
V.Spanyola 43 - 012 07, Zilina - Slovakia
Tel. +421 41 5110 454
dialogy_2008@pain.sk • www.pain.sk

13-15 giugno 2008, Avignone

3rd Travelling Pain Symposium

"Pain Management & Neuromodulation"

Per informazioni: Centre Guy's & St Thomas' Hospital
London
ciaran.wazir@gstt.nhs.uk
www.paincentreatgstt.blogspot.com

Agosto 2008

17-22 agosto 2008, Glasgow

12th World Congress on Pain

Per informazioni: Meeting Makers
Crawfurd Building, Jordanhill Campus
76 Southbrae Drive - Glasgow G13 1PP, UK
www.iasp-pain.org

Settembre 2008

1-5 settembre 2008, Klagenfurt (Austria)

**European Interactive Pain Course in
cooperation with EFIC**

Per informazioni: www.paincourse.com

Ottobre 2008

2-4 ottobre 2008, Brno

**Joint Annual Congress Czech Republic and
Slovakian Pain Societies**

Per informazioni: Dr. Jiri Kozak
j.kozak@lfmotol.cuni.cz
www.pain.cz • www.pain.sk

8-11 ottobre 2008, Berlino

Guidelines Against Pain

2008 Pain Congress of the Deutsche Gesellschaft
zum Studium des Schmerzes
Per informazioni: Dipl.-Phil. Doris Ruttkowski,
Dipl.-Inform. Thomas Ruttkowski

P & R Kongresse GmbH - Bleibtreustr. 12 A - 10623
Berlino
Tel: +49-030 8851008 • Fax: +49-030 8851029
info@schmerzkongress.de
www.schmerzkongress.de

9-12 ottobre 2008, Corfù

7th Panhellenic Congress on Pain

Annual Meeting of the Hellenic Society of Algology

Per informazioni: Emmanouil Anastassiou

President Hellenic Society of Algology - 4-6 Makrynitsis St.

115 22 Athens - Greece

Fax +30 210 6421700

www.aktinacitycongress.com/pain2008

www.hps-pain.gr

Novembre 2008

7-8 novembre 2008, Budapest

Annual meeting of the Hungarian Pain Society

Per informazioni: Hungarian Pain Society

c/o Gabor Fazekas, Secretary Szent Janos Hospital

Dios arok I

Budapest 1125 - Hungary

fazekas123@t-online.hu

www.fajdalom-tarsasag.hu

16 novembre 2008, Istanbul

EFIC Winter School

Per informazioni: www.algoloji.org.tr

19-22 novembre 2008, Strasburgo

8th SFETD Annual Congress

Per informazioni: Pascaline Lavalade

Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur

CHU Hôpital Pasteur, Dpt. Douleur, Pavillon O, 30

Ave. de la Voie Romaine, BP 69 - 06002 Nice, Cedex 1

Tel. +33 4 92037946 • Fax +33 4 92038469

sofradol@club-internet.fr • www.sfetd-douleur.org

Settembre 2009

9-12 settembre 2009, Lisbona

Pain in Europe VI

6th Congress of the European Federations
of IASP Chapters – EFIC

Per informazioni:

Kenes International 1-3 rue de Chantepoulet,

P.O. Box 1726 CH-1211, Geneva 1

Tel. +41 22 908 0488 Fax +41 22 732 2850

efic2009@kenes.com • www.kenes.com/efic

Maggio 2010

27-30 maggio 2010, Atene

Third International Congress on Neuropathic Pain

Per informazioni: Kenes International

1-3 rue de Chantepoulet

P.O. Box 1726 CH-1211 Geneva 1 Switzerland

Tel. +41 22 908 0488 • Fax +41 22 732 2850

neuropathic@kenes.com



PAIN IN EUROPE VI

6th CONGRESS OF THE EUROPEAN
FEDERATION OF IASP® CHAPTERS (EFIC)
Lisbon, Portugal, September 9-12, 2009

Congress Website:
www.kenes.com/efic

EFIC Website:
www.efic.org



**LA MEDICINA DEL DOLORE
INCONTRA LA MEDICINA GENERALE
E LE ALTRE SPECIALITÀ**

ROMA, 8 - 10 MAGGIO 2008
COMPLESSO ANGELICUM
Università Pontificia San Tommaso D'Aquino



Segreteria Scientifica
Alessandro Fabrizio Sabato
Policlinico Universitario
Tor Vergata - Roma
sabato@med.uniroma2.it

Segreteria Organizzativa
Newtours Spa
Via A. Righi 8
50019 Sesto Fiorentino (FI)
Tel. 055 3361335
Fax 055 3033895
aisd08@newtours.it

www.aisd.it