



DOLORE

AGGIORNAMENTI CLINICI

Vol. 11 (1-2)
Gennaio-Maggio 2005

Organo Ufficiale della Associazione Italiana per lo Studio del Dolore

In questo numero

- Traduzioni da "Pain: Clinical Updates" Dolore acuto e disfunzione immunitaria. 2
- Cliniche del dolore al microscopio Esperienza di un'associazione di volontariato per l'assistenza domiciliare al paziente terminale. 5
- Congressi al microscopio I International Forum on Pain Medicine - Sofia (5-8 Maggio 2005) 9
- Lavori originali Farmacodinamica ed uso clinico degli analgesici adiuvanti 10
- Abbiamo letto per Voi 14

Nel prossimo numero

- Traduzioni da "Pain: Clinical Updates"
- Cliniche del dolore al Microscopio
- Lavori originali
- AISD Newsletter
- Abbiamo letto per Voi

Direttore Responsabile
G. Varrassi

Direttore Scientifico
S. Ischia

Segreteria di Redazione
C. Angeletti, C. Guetti,
A. Paladini

VADO Edizioni

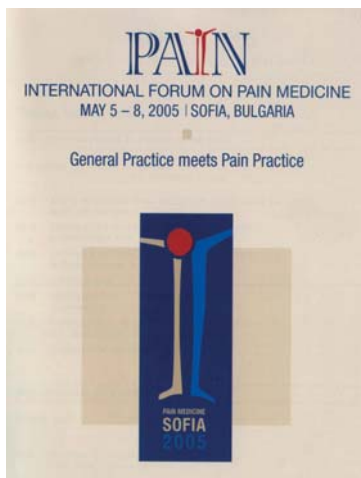
Edigrafital S.r.l. - Teramo
Grafica e Impaginazione

Finito di stampare
nel mese di maggio 2005
Iscr. Trib./AQ n. 335

I International Forum on Pain Medicine Sofia (5-8 Maggio 2005)

Soddisfazione della delegazione italiana per l'elezione del Prof Giustino Varrassi quale President Elect dell'EFIC

Si è tenuto a Sofia il I International Forum on Pain Medicine (5-8 Maggio), organizzato dal prof. David Niv ed approvato da EFIC, WIP e dalla Associazione Bulgara di Studio e Terapia del Dolore. All'evento hanno partecipato molti Relatori da tutto il mondo.



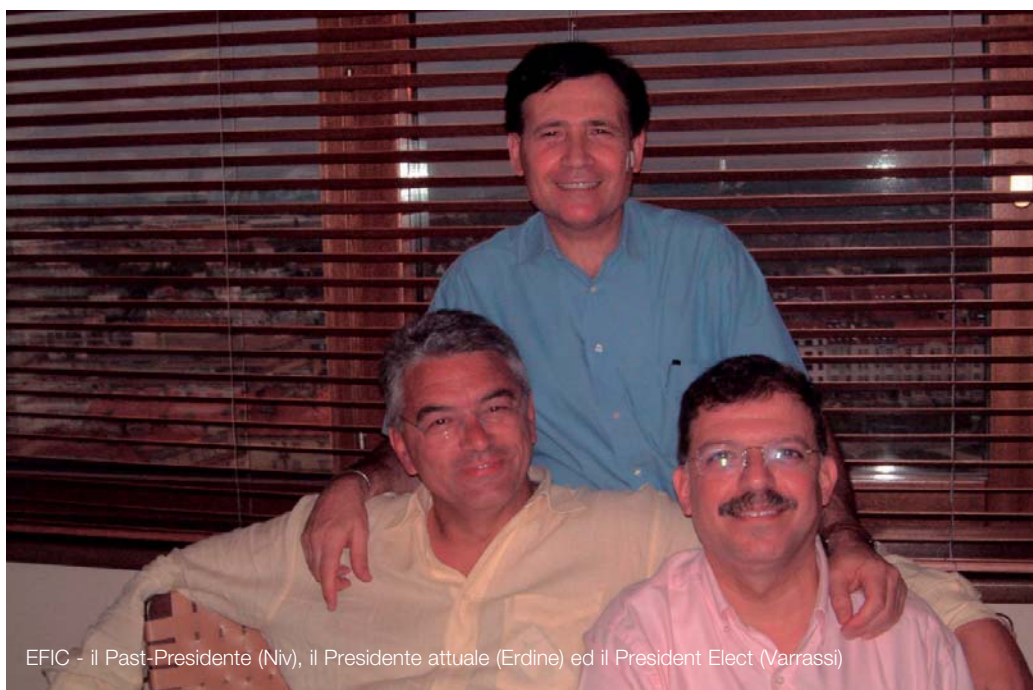
Alla Delegazione Italiana (circa 50 Membri) è andata la soddisfazione di veder eletto, a prossimo Presidente dell'EFIC, il Presidente dell'Associazione Italiana per lo Studio del Dolore, prof. Giustino Varrassi.

Il Congresso ha visto fra gli iscritti, tutti insieme, Medici di Medicina Generale e Specialisti, per una crescita congiunta nella comprensione dei meccanismi e nella terapia di questa devastante malattia: il dolore cronico.

Per maggiori particolari, leggere a pagina 9.



Il Prof. Niv si concede alla stampa per illustrare il grande messaggio dell'EFIC.



EFIC - il Past-Presidente (Niv), il Presidente attuale (Erdine) ed il President Elect (Varrassi)

Gayle G. Page

School of Nursing Johns Hopkins University, Baltimore.

Edizione Italiana a cura di Chiara Angeletti

DOLORE ACUTO E DISFUNZIONE IMMUNITARIA

Virtualmente tutti i viventi, persone o animali, provano dolore, prima o poi, nel corso della loro vita.

L'ampiezza del fenomeno rende, le osservazioni circa la potenziale disfunzione immunitaria attribuibile al dolore, cruciali obiettivi. Le prime acquisizioni sull'argomento, risalgono a soli venti anni fa, con i dati raccolti nel laboratorio di John Liebeskind, il quale, attraverso il *footshock* sopprime l'attività delle cellule natural killer¹ (NK) promuovendo la progressione tumorale² nei ratti.

È rilevante per questo tema (discusso nel seguito) come in entrambi gli studi si dimostrasse, inoltre, che gli oppiacei potevano compromettere la funzione immune e potevano promuovere la progressione tumorale. La soppressione immune postoperatoria era già stata documentata, qualche anno prima rispetto agli studi condotti con il *footshock*, ma la soppressione immune osservata non fu attribuita al dolore perioperatorio. Questo articolo in *Dolore: Aggiornamenti Clinici* analizza le attuali conoscenze riguardanti l'impatto del dolore acuto e degli oppiacei sulle funzioni immunitarie. Esso sottolinea il ruolo delle cellule natural killer (NK), una sotto-popolazione di linfociti che gioca un ruolo chiave nella immunità cellulo-mediata, considerata la prima linea della difesa immune. Le cellule NK, senza una pregressa sensibilizzazione, riconoscono ed eliminano una grande varietà di cellule infettate da virus o anche cellule neoplastiche, assicurando la protezione contro alcuni batteri patogeni.^{3,4}

Le prime osservazioni che documentano danni sulla funzione immunitaria nel postoperatorio attribuibili al dolore risalgono a soli venti anni fa.

Dolore Acuto ed Immunità

Studi condotti sugli animali circa l'effetto del dolore sperimentale sulle funzioni immunitarie hanno impiegato stimoli come il *footshock*, *tailshock*, la chirurgia. Contestualmente alla soppressione dell'attività citotossica delle cellule NK, il dolore causato da uno shock intermittente, al piede od alla coda, indebolisce la risposta proliferativa delle cellule mononucleate o delle cellule spleniche in risposta ai mitogeni⁵, nonché la risposta anticorpale, IgG, per una nuova esposizione antigenica.⁶

Gli animali che guariscono dalla ferita chirurgica mostrano una riduzione nella risposta proliferativa ai mitogeni, sia degli splenociti che dei linfociti, ma anche una soppressione dell'attività NK.^{7,8} Nell'uomo, evidenze simili sulla diffusa soppressione della funzione immune che segue la chirurgia, riguardano l'attività delle cellule NK, la risposta alla stimolazione da mitogeni dei linfociti e la secrezione delle citochine da parte delle cellule immuni.^{9,10} La severità della soppressione immunitaria conseguente ad una procedura chirurgica si è dimostrata essere proporzionale all'importanza ed alla invasività della stessa procedura, sia per gli animali¹¹ che per gli uomini.¹²

Molti aspetti della funzione immunitaria in studi preclinici e clinici risultano compromessi da stimoli algogeni acuti.

È il Dolore?

Il dolore è un perfetto evento stressante. Il dolore (tra gli altri *stressor*) possiede entrambe le componenti psicologica e fisiologica, quindi, per comprendere i suoi effetti è necessario chiarire il contri-

buto relativo di ciascuna componente. Un approccio, impiegato per oltre 30 anni, è quello di valutare l'impatto dello stress non doloroso sull'immunità.^{13,14} Le risposte, strettamente collegate, del sistema nervoso centrale (CNS) e dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA), dopo percezione di uno *stressor* coinvolgono una complessa rete di segnali neurosensoriali che includono la secrezione delle catecolamine, di peptidi come le endorfine e di corticosteroidi come il cortisolo. Esiste una comunicazione bidirezionale tra il sistema immunitario ed il sistema neuroendocrino, l'uno influenza l'altro, poiché interagiscono con un sistema interno reciproco. L'attivazione del SNC e dell'HPA, influenza la funzione immune attraverso molteplici meccanismi e le alterazioni dell'immunità condizionano le risposte di tali due sistemi. Gli eventi stressanti acuti, come parlare in pubblico, svolgere calcoli aritmetici a tempo e sostenere esami, hanno consistentemente dimostrato di poter determinare soppressione dell'attività delle cellule NK e di perturbare il delicato equilibrio tra attività immune cellulo-mediata e quella umorale.¹⁵

Esiste una comunicazione bidirezionale tra il sistema immunitario ed il sistema neuroendocrino, l'uno influenza l'altro, poiché interagiscono con un sistema interno reciproco.

L'impatto di uno *stressor* sulla funzione immunitaria è un evento multidimensionale ed evolve nel corso del tempo. Le singole misurazioni dei mediatori immuni e neuroendocrini sono circoscritte al momento del campionamento, così da non catturare la natura dinamica della risposta neuro-immuno-endocrina per un determinato evento stressante, così come non viene rilevato il loro ritorno ai valori basali. Tecniche, come il campionamento multiplo di sangue, attraverso un cateterismo, impiegato per tutta la durata della risposta, può provvedere ad una migliore fotografia dell'evento, ma per la maggior parte, campioni di sangue e di saliva sono stati esaminati secondo un timing fisso, di un singolo o pochi prelievi, dopo la

somministrazione dello *stressor*. Dare la natura dinamica della risposta biologica allo stress, variando il tempo della raccolta dei campioni può portare a distinti risultati che apparentemente sottendono differenti spiegazioni. Per esempio, alterazioni dell'attività aggregante delle cellule NK può riflettere, egualmente bene, un mutamento dell'attività citotossica delle cellule NK, come anche un decremento percentuale delle cellule NK circolanti. Di conseguenza, una diminuzione dell'attività nelle cellule NK potrebbe essere spiegata sia con una riduzione dell'attività per le cellule NK, sia da una riduzione del numero di cellule NK circolanti, o da entrambe le ipotesi. Tra le risposte precoci all'input stressante c'è l'attivazione del sistema nervoso simpatico, con il rilascio delle catecolamine. Una volta innescata l'attività simpatica, una sottopopolazione di cellule bianche del sangue (WBC), viene mobilitata dal pool marginale, all'inizio dell'evento stressante e successivamente rimarginata alla risoluzione dello stimolo. Poiché i recettori α_2 adrenergici, presenti sulle cellule NK, mediano la soppressione della loro capacità citotossica,¹⁶ si potrebbe osservare, con differenti tempi di campionamento, la variazione dei livelli di competenza immunitaria, attribuibile alla suddetta marginazione cellulare e/o agli elevati livelli di catecolamine circolanti. Per esempio, campionando al momento della massima concentrazione cellulare, si può dimostrare un aumento di attività delle NK, attribuibile al gran numero di cellule circolanti. Infatti, questo può essere il caso di un recente studio condotto sugli uomini, che ha dimostrato come lo shock elettrico migliori l'attività NK.¹⁷

A complicare ulteriormente questo quadro, nei modelli postoperatori, c'è l'inevitabile danno tissutale e l'associato rilascio di mediatori infiammatori come le prostaglandine.¹⁸ Per esempio, la prostaglandina E_2 (PGE_2) è il mediatore che maggiormente contribuisce, sia alla sensibilizzazione centrale che periferica come all'iperalgia,^{19,20} ma anche all'inibizione dell'attività NK²¹ che stimola la produzione dell'interleuchina (IL)-6.²² Insieme con IL1 ed il fattore di necrosi tumorale (TNF)- α , l'IL6 promuove la sintesi delle proteine della fase acuta, che inducono la febbre e mobilitano le riserve energetiche. L'IL6 inoltre media l'espressione delle difese antimicrobiche locali, che concorrono alla riparazione delle ferite ad a provocare una *reazione di sensibilizzazione* nell'area lesionale, determinando la comparsa di iperalgesia.⁴ Nel momento in cui la dimensione del danno diviene sempre più ampia, di pari passo aumenta l'importanza di queste risposte. Tali risposte quindi cessano la loro funzione omeostatica, potendo compromettere la sopravvivenza conseguente ad un trauma maggiore.²³

Chirurgia, Dolore ed Immunità nell'Uomo

Se davvero il dolore è un fattore di danno immunologico nel postoperatorio, allora appare logico supporre che una più efficace analgesia possa migliorare gli *outcomes*. Infatti, confronti diretti tra anestesia inalatoria ed anestesia epidurale o spinale, eseguiti in procedure chirurgiche sull'addome inferiore, indicano che la funzione immunitaria risulta preservata maggiormente con un blocco nocicettivo spinale.^{10,24} L'anestesia e l'analgesia epidurale sono associate a minime complicanze infettive postoperatorie²⁵ rispetto all'anestesia generale da sola. In contrasto, studi riguardanti la somministrazione perioperatoria di oppioidi hanno mostrato un insieme di risultati variamente connessi con l'attività NK.

Studi clinici epidemiologici suggeriscono come il dolore postoperatorio non trattato comprometta la funzione immunitaria

Una funzione chiave delle cellule NK è rappresentata dall'immunità anti-tumorale.³ Esistono notevoli e corroborate evidenze nell'uomo di come la funzione delle cellule NK sia importante nella resistenza

neoplastica. Diminuzioni nell'attività delle cellule NK durante il periodo perioperatorio sono associate con maggiori percentuali di ricorrenza di cancro e di mortalità. Specifici tipi di cancro, per i quali è stata trovata una correlazione, sono rappresentati dal carcinoma della mammella, da neoplasie della testa e del collo, dal carcinoma del colon, del retto e del polmone.²⁶

Chirurgia, Immunità e Metastasi Tumorali negli Animali

In contrapposizione alle osservazioni raccolte per gli esseri umani, che devono essere ripetibili nell'epidemiologia e nelle correlazioni, gli studi condotti sugli animali forniscono convincenti evidenze circa un collegamento causale tra la scarsa attività NK e l'aumentata suscettibilità ad esiti metastatici. Sebbene nessun modello animale rifletta perfettamente l'evoluzione clinica del processo metastatico, esistono evidenti ostacoli, per lo più etici e metodologici, nello studio sperimentale di tale fenomeno negli esseri umani. Esperimenti condotti sugli animali utilizzando linee tumorali, che subivano una modulazione nella crescita da parte delle cellule NK, hanno mostrato il collegamento ed il significato di queste interazioni²⁷ nei modelli biologici in vivo. Nei classici modelli tumorali, nei topi e nei ratti, si documenta come la somministrazione di anticorpi o sostanze che riducano l'attività delle cellule NK, porti ad una più intensa ed aggressiva metastatizzazione, mentre la somministrazione, in tali modelli, di sostanze che stimolano l'attività NK, sembra essere apparentemente protettiva.

Nei classici modelli tumorali, nei ratti nei topi, anticorpi e farmaci che riducono l'attività NK, promuovono una più intensa e aggressiva metastatizzazione, mentre sostanze che aumentano l'attività NK risultano apparentemente protettive

Non sorprende, come per un certo numero di tumori, nei topi e nei ratti, il processo metastatico sia esacerbato dalla chirurgia e dal recupero postoperatorio. I dati pionieristici furono documentati nel 1958.²⁸ Il primo studio preclinico che testava l'ipotesi che l'analgesia perioperatoria influenzasse la crescita tumorale postchirurgica, fu pubblicato 33 anni dopo da Yeager e Colacchio. Essi somministrarono pre- e postoperatoriamente morfina in ratti operati e guariti dopo una procedura chirurgica addominale maggiore. Essi trovarono che tale regime analgesico riduceva significativamente l'entità tumorale rispetto al gruppo di controllo in cui veniva somministrata soluzione salina.²⁹ Da quel momento in poi, numerose pubblicazioni hanno dimostrato un peggioramento indotto dalla chirurgia sul processo metastatico, mentre un suo miglioramento attraverso la somministrazione sistemica di oppiacei quali, morfina, fentanyl e tramadolo, ma anche dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) come l'indometacina. Inoltre, anche una somministrazione spinale di anestetico locale associato con una bassa dose di morfina, riduce gli elevati livelli di suscettibilità metastatica chirurgia-indotti.²⁷

La maggior parte di questi studi hanno impiegato modelli sperimentali nei quali non comparissero altri effetti farmacologici, oltre che la risoluzione del dolore, così da non avere un impatto diretto sul tumore o sulle cellule NK. Un semplice disegno sperimentale come un "2 x 2" è stato usato nella maggior parte degli studi (chirurgia versus no chirurgia, trattamento versus no trattamento) può escludere questa possibilità. Virtualmente tutti gli studi che utilizzano questo tipo di modello hanno mostrato che il trattamento farmacologico favorisce la resistenza tumorale solo negli animali operati, per esempio in presenza di dolore postoperatorio. Il blocco spinale ha mostrato anche la potenziale protezione dall'effetto tumore-inducibile della chirurgia grazie all'effetto anti-nocicezione.

Paradossalmente, all'opposto, altra ben documentata letteratura indica che la somministrazione di oppiacei sopprime la funzione

immunitaria e la resistenza all'invasione metastatica. Per riconciliare questa letteratura con le forti evidenze sperimentali sugli effetti benefici degli oppiacei sulle funzioni NK in vivo perioperativamente e sulla resistenza tumorale, molti punti devono essere approfonditi. Anzitutto chiarire come gli oppiacei possano migliorare in vivo la resistenza tumorale solo in un contesto di nocicezione postoperatoria. Studi che dimostrano effetti deleteri sull'immunità ed implicazioni circa il processo metastatico della somministrazione degli oppiacei, impiegano tests su animali sani in condizioni basali. Infatti, in studi di animali operati, alcuni gruppi di animali controllo non sottoposti a chirurgia, confermano che la somministrazione di morfina in assenza di nocicezione presenta una minore (generalmente non statisticamente significativa) stimolazione della crescita tumorale. In secondo luogo, gli studi in contesto chirurgico, utilizzano dosi di oppiacei in un range analgesico, ma la maggior parte degli studi hanno dimostrato l'attività immunosoppressiva degli oppiacei, utilizzando dosi sensibilmente più elevate di quelle necessarie per produrre analgesia. Infine, molti studi riportano osservazioni comportamentali collegate alla risoluzione del dolore tramite la somministrazione sistemica di oppiacei, FANS o anestetici per via spinale. Nello specifico, animali non trattati erano inattivi e disattenti rispetto all'ambiente circostante, subito dopo chirurgia addominale, mentre gli animali ai quali erano stati somministrati analgesici sistemici, esibivano livelli di attività che erano sovrapponibili a quelli degli animali non operati.²⁷

Gli effetti vantaggiosi dell'analgesia postoperatoria con oppiacei sulla funzione immunitaria contrasta con il danno immune osservato ove vengano somministrate alte dosi di oppioidi ad animali non operati in condizioni basali e di riposo

Conclusioni ed Implicazioni

Evidenze significative indicano il dolore acuto come uno *stressor* che influenza negativamente la funzione immune, specialmente l'attività delle cellule NK. Dato il ruolo chiave giocato dalle cellule NK nella difesa dell'organismo, nei confronti dell'invasione virale e batterica, nell'inibizione del processo metastatico tumorale, ciò sembrerebbe particolarmente rilevante per preservare la capacità immunitaria di queste cellule nelle procedure chirurgiche. Incoraggianti in tal senso sono risultate le evidenze dirette, negli animali, ed indirette, negli esseri umani, di come un efficace controllo del dolore in sede perioperatoria, preservi la funzione perioperatoria delle cellule NK. Studi condotti sugli animali mostrano che un'adeguata tecnica antalgica assicura una significativa protezione contro gli effetti tumore-promuoventi della chirurgia, documentando così l'importante effetto biologico di soppressione esercitato dalle NK. D'altro canto, tuttavia, le scoperte sugli animali non possono essere direttamente applicate agli esseri umani, seppure esistano comunque, evidenze cliniche conformi a questi studi preclinici. Oltre a tutto ciò, la dimostrazione che uno scarso controllo del dolore promuova la crescita tumorale, dopo una procedura chirurgica, (specialmente in individui con tumori potenzialmente metastatizzanti) stimola con maggior forza le attuali discussioni umanistiche, etiche, economiche e fisiologiche, circa il controllo del dolore perioperatorio, non più semplicemente come necessaria priorità ma come fondamentale diritto umano.³⁰

Evidenze significative dimostrano come lo scarso controllo del dolore post-chirurgico promuova la crescita tumorale alimentando attualissime discussioni riguardo il controllo del dolore come fondamentale diritto umano

References

1. Shavit Y, et al. *Science* 1984; 223:188-190.
2. Lewis JW, et al. *Nat Immun Cell Growth Regul* 1983; 3:43-50.
3. Cerwenka A, Lanier LL. *Nat Rev Immunol* 2001; 1:41-49.
4. Janeway CA, et al. *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. New York: Garland Publishing, 1999.
5. Sacerdote P, et al. *Brain Behav Immun* 1994; 8:251-260.
6. Laudenslager ML, et al. *Brain Behav Immun* 1988; 2:92-101.
7. Nelson CJ, Lysle DT. *J Surg Res* 1998; 80:115-122.
8. Toge T, et al. *Gann* 1981; 72:790-794.
9. Akural EI, et al. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48:750-755.
10. Koltun WA, et al. *Am J Surg* 1996; 171:68-73.
11. Sandoval BA, et al. *Am Surg* 1996; 62:625-631.
12. Decker D, et al. *Surgery* 1996; 119:316-325.
13. Solomon GF, et al. *Psychother Psychosom* 1974; 23:209-217.
14. Lutgendorf SK, Costanzo ES. *Brain Behav Immun* 2003; 17:225-232.
15. Moynihan JA. *Brain Behav Immun* 2003; 17:S11-S16.
16. Schedlowski M, et al. *J Immunol* 1996; 156:93-99.
17. Greisen J, et al. *Br J Anaesth* 1999; 83:235-240.
18. Ben-Eliyahu S. *Brain Behav Immun* 2003; 17:S27-S36.
19. Martin HA, et al. *Neuroscience* 1987; 22:651-659.
20. Baba H, et al. *J Neurosci* 2001; 21:1750-1756.
21. Yakar I, et al. *Ann Surg Oncol* 2003; 10:469-479.
22. Williams JA, Shacter EJ. *Biol Chem* 2000; 272:25693-25699.
23. Mack Strong VE, et al. *Shock* 2000; 14:374-379.
24. Le Cras AE, et al. *Anesth Analg* 1998; 87:1421-1425.
25. Yeager MP, et al. *Anesthesiology* 1987; 66:729-736.
26. Vallejo R, et al. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2003; 22:139-146.
27. Page GG. Pain and immunosuppression. In: Schäfer M, Stein C (Eds.) *Mind Over Matter— Regulation of Peripheral Inflammation by the CNS*. Basel: Birkhäuser Verlag, 2003, pp 57-68.
28. Lewis MR, Cole WH. *Arch Surg* 1958; 77:621-626.
29. Yeager MP, Colacchio TA. *Arch Surg* 1991; 126:454-456.
30. Brennan F, Cousins MJ. *Pain: Clin Updates* XII(5).

ESPERIENZA DI UN'ASSOCIAZIONE DI VOLONTARIATO PER L'ASSISTENZA DOMICILIARE AL PAZIENTE TERMINALE

Angeletti C, Guetti C, Di Filippo G, Paladini A,
Marinangeli F, Varrassi G
Università di L'Aquila, Cattedra di Anestesia e Rianimazione, L'Aquila,
Italia

INTRODUZIONE

Il progetto V.A.DO. (Volontariato per l'Assistenza Domiciliare) si occupa della cura e dell'assistenza ai pazienti terminali già dal 1992, intrecciando positivamente diversi percorsi, situazioni ed esperienze di grande, delicata ed attuale importanza¹. L'ambizioso obiettivo ed il difficile impegno, negli anni, sono stati quelli di aiutare il malato terminale (quasi sempre per cancro) a morire senza dolore, nel calore della propria casa, circondato dagli affetti familiari.

In questo ambito si colloca l'impegno professionale ed umano dei volontari, che si fanno carico dei pazienti con patologia oncologica terminale, in modo tale da migliorare il percorso di cura, con una particolare attenzione alla "qualità della vita" di questi pazienti, attraverso un ottimale controllo del dolore ed un sostegno psicologico che risponda ai bisogni del paziente e dei suoi familiari. A questo riguardo, parecchie istituzioni internazionali, in primis l'O.M.S., da molti anni invitano ad assistere il 60-70% dei pazienti terminali, trattati con cure palliative, a domicilio, sebbene si sia ancora oggi lontani da queste percentuali.

Con questo progetto, quindi, si è intrapresa la strada giusta ma si deve affrettare il passo. Il paziente oncologico, dal momento della diagnosi alla sua morte, presenta problemi di assistenza molto diversi tra loro, secondo la fase della malattia ed i suoi particolari bisogni. Spesso, in effetti, la persona a cui è stato diagnosticato il cancro si trova ad affrontare terapie molto aggressive, in centri altamente specializzati, a stringere legami intensi con i sanitari che lo affiancano, lo assistono e lo accompagnano in un momento difficile e delicato della vita. Le proprie certezze, i propri riferimenti, come i ritmi di vita e le relazioni affettive risultano sconvolti o comunque profondamente modificati. Persino coloro che superano la malattia cancro rimangono comunque pazienti particolari, sul piano sia strettamente clinico che psicologico. In alcuni casi il recidivare della patologia determina l'inizio di un nuovo difficile percorso di diagnosi e cura, con nuovi interlocutori e nuove figure professionali, disorientando e prostrandolo l'individuo, che qualche volta si trova a morire nella disperazione e nell'abbandono². Le esigenze del paziente cambiano di volta in volta, sia dal punto di vista strettamente medico sia soggettivo, anche se ci si trova di fronte la stessa persona, nella sua interezza, con un suo particolare modo di vivere la malattia ed uno specifico pattern di reazioni agli stimoli patogeni. Tuttavia, sebbene le problematiche psicologiche o fisiche possano essere affrontate

da figure professionali diverse, la persona in quanto unità psico-fisica ha bisogno di relazioni stabili, caratterizzate da continuità o perlomeno da uniformità.

In quest'ottica si afferma prepotentemente la necessità di un'assistenza domiciliare anche per il dolore, così come la necessità di un modello di assistenza globale integrata, dove figure professionali diverse possano rispondere ai diversi bisogni del paziente continuamente. La cura palliativa presuppone interventi terapeutici, farmacologici e non, diversi da quelli messi in atto nella fase curativa. Essa è finalizzata al controllo dei sintomi della malattia, specie se ormai inguaribile, quando cioè non sono più indicati i trattamenti oncologici specifici ai fini di una probabile guarigione.

L'obiettivo della V.A.DO., perseguito alacremente in questi anni, è quello di migliorare quanto più possibile la qualità di vita del paziente; si cerca un posto tra il vuoto dell'abbandono dei trattamenti alla fine della vita e l'eutanasia, da un lato, e l'eccesso dell'accanimento terapeutico, dall'altro. Si cerca di affrontare tutti i disagi del paziente, non solo i bisogni strettamente sanitari ma anche quelli psicologici, sociali, spirituali molto incalzanti nell'imminenza della morte, coinvolgendo non solo diversi medici specialisti ma soprattutto diverse figure professionali (ad esempio, infermieri, psicologi, assistenti sociali e spirituali). Tutto ciò è finalizzato ad alleviare il dolore e attenuare le sofferenze fisiche e psicologiche del malato. In ultima analisi, se la terapia è ben condotta, spesso si prevengono depressione e negativi risvolti psicologici nel malato, sintomi che immanabilmente portano al desiderio di morire, persino invocando l'eutanasia o il suicidio assistito.

La terminalità impone vari problemi di tipo etico, deontologico e giuridico, che si rifanno a normative a loro volta derivanti da principi dottrinali non sempre ben definiti ma in continua evoluzione; primo fra tutti il *principio della vita umana stessa* che, secondo il *pensiero cristiano* (e in genere delle dottrine religiose monoteistiche) è sacra e deve essere in ogni modo preservata. A questo principio, a cui sino ad ora si sono ispirate anche le norme giuridiche italiane e la deontologia medica, si contrappone il *pensiero laico positivista* e utilitarista che ritiene che la vita è degna di essere vissuta solo se può essere goduta; quindi di fronte ad una grave sofferenza destinata a durare sino alla morte, il voler continuare a vivere sembra assurdo e quindi la scelta della eutanasia, o della "dolce morte", sembra la cosa più sensata. La società odierna tende ad essere una società di laici che rivendica il diritto di giudicare e di decidere liberamente del proprio destino e delle proprie scelte, spesso non avendo in nessun conto la sacralità della vita, come bene supremo. Il medico, in questo caso, è chiamato ad assumere il ruolo di chi assiste, di chi si prende cura (*palliative care*), abbandonando quello di attore professionalmente indirizzato alla guarigione, che tratta il paziente con i farmaci nel tentativo di far cessare la sua condizione di malato.

La medicina palliativa tenta di superare il senso di sconfitta ("*non c'è nulla da fare per questo paziente*") che coglie il medico quando il malato esce dalla fase curativa, ponendo l'accento sul miglioramento della qualità di vita e mettendo in atto terapie e tecniche diverse ("*non è vero che non c'è nulla da fare, c'è molto da fare per questo paziente*").

E' nata così, dietro un lungo ed articolato discorso, V.A.DO. (Volontariato per l'Assistenza Domiciliare), Associazione che è stata regolarmente iscritta nel "Registro Regionale Generale delle associazioni di Volontariato" della Regione Abruzzo già nel 1992. Essa ha rappresentato la prima esperienza di volontariato domiciliare di équipe in questa regione. L'assistenza ai malati è coordinata da specialisti in Anestesia e Rianimazione che hanno, quali collaboratori per i diver-

si ruoli, Specializzandi in Anestesia e Rianimazione, Infermieri ed Allievi del Corso di Laurea in Infermieristica, opportunamente preparati per le cure palliative. Essi garantiscono un sostegno altamente professionale ai malati sofferenti. Il primo impegno è quello di restituire ad ognuno una esistenza dignitosa, in una società in cui il problema dolore è troppo spesso ignorato o rimosso, in cui le barriere culturali, sociali e personali spesso impediscono il normale iter terapeutico. L'intervento dei volontari è completamente gratuito per gli assistiti. L'Associazione, laddove necessario, si rende disponibile anche a diventare punto di riferimento delle famiglie per indirizzarle nell'intricato iter della "burocrazia sanitaria" e si adopera per fornire, in caso di bisogno, materiali e farmaci.

Per il trattamento, viene sempre coinvolto il medico di famiglia, figura fondamentale e punto di riferimento per un buon rapporto terapeutico e psicologico con il paziente. Gli interventi assistenziali sono rivolti al trattamento del dolore, della malnutrizione e di tutti i sintomi che spesso affliggono quei malati e che troppo spesso li riducono in condizioni di depressione, costringendoli a vivere in modo estremamente drammatico e con profondo senso di abbandono e solitudine l'esperienza del dolore.

Con il passare degli anni il lavoro svolto dall'Associazione è stato gratificato da un notevole aumento delle richieste di assistenza domiciliare. L'esame dei dati mette in evidenza un'attività in continua crescita, sia in senso numerico che di espansione geografica. Da un'iniziale attività svolta soltanto nell'ambito della città dell'Aquila, si è arrivati alla situazione attuale, caratterizzata da richieste soddisfatte anche nell'area della Marsica e nelle province di Chieti e Teramo, un'attività che spazia in larga parte di una intera e vasta regione come è l'Abruzzo.

V.A.DO., Associazione senza fini di lucro costituita per scopi di solidarietà e di crescita culturale, oggi si è perfettamente integrata nel tessuto sociale della Regione. Grazie ad essa ed a chi ha dimostrato e continua a dimostrare continua riconoscenza per l'attività svolta, i malati terminali hanno a disposizione quanto di più efficace e recente esista in termini di farmaci e metodiche di trattamento.

Lo status di volontari nella Associazione V.A.DO. è un modo, per giovani medici interessati alla medicina del dolore ed alle terapie di supporto, per crescere professionalmente, laddove non siano presenti strutture istituzionali dedicate.

La contemporanea presenza sul territorio e all'interno della ASL del personale afferente alla V.A.DO. garantisce una continuità assistenziale probabilmente unica a livello nazionale. Evidentemente, l'anello del volontariato ha reso possibile, con largo anticipo sulla programmazione sanitaria nazionale, quella che viene definita rete assistenziale. Si tratta di un sistema che abbia a cuore le sorti del malato e che ne garantisca l'opportuno trattamento terapeutico e psicologico durante tutto l'iter della malattia. Grazie alla realizzazione di questa rete, alla collaborazione e alla solidarietà di volontari e colleghi, oggi la problematica del dolore è diventata oggetto di ricerca clinica e L'Aquila centro di riferimento nazionale per la ricerca nell'ambito del dolore.

DATI ASSISTENZIALI

Qui di seguito, sono presentati in modo descrittivo e retrospettivo i dati dell'attività svolta dalla V.A.DO. negli ultimi due anni.

La crescita organizzativa e culturale dei medici volontari si è basata sui seguenti punti:

1. Contatto continuo (minimo una visita settimanale) con i pazienti
2. Meeting settimanale di approfondimento e discussione dei casi clinici
3. Partecipazione dei componenti dell'équipe a convegni o congressi finalizzati

4. Attività di aggiornamento rivolta ai medici di medicina generale
5. Sensibilizzazione dei medici all'interno della struttura ospedaliera
6. Sviluppo di strategie psicologiche di comunicazione con pazienti e i familiari

Tutto il sistema organizzativo è stato finalizzato ad un miglioramento continuo di qualità sia del lavoro dei volontari sia della vita dei malati.

Al fine di verificare l'evoluzione dell'attività dell'Associazione sono state effettuate le seguenti valutazioni:

1. numero di pazienti trattati e loro età media
2. giorni totali di assistenza prestata
3. frequenza delle patologie neoplastiche incontrate
4. condizioni generali del paziente rilevate durante la prima visita
5. dolore riscontrato durante la prima e l'ultima visita (rispetto al momento del decesso)
6. terapia farmacologica prescritta durante la prima e l'ultima visita
7. numero di cambiamenti di terapia a cui il paziente è stato sottoposto

DATI ANAGRAFICI DEI PAZIENTI

I pazienti presi in cura dalla V.A.DO. nell'arco dei due anni presi in esame 2002-2003 sono stati 137, di cui 80 in trattamento già dall'anno precedente a cura della nostra équipe di volontari. Il 58% di tale popolazione risultava costituito da donne ed il 42% da uomini (Figura 1). L'età media dei pazienti trattati è stata di 69 (SD 12) (Figura 2).

Figura 1: Distribuzione per sesso dei malati terminali assistiti da V.A.DO. nel biennio 2002-2003

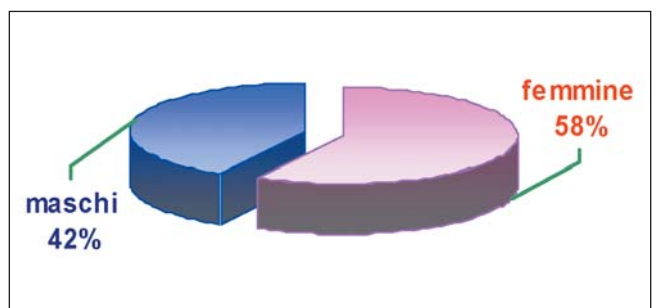
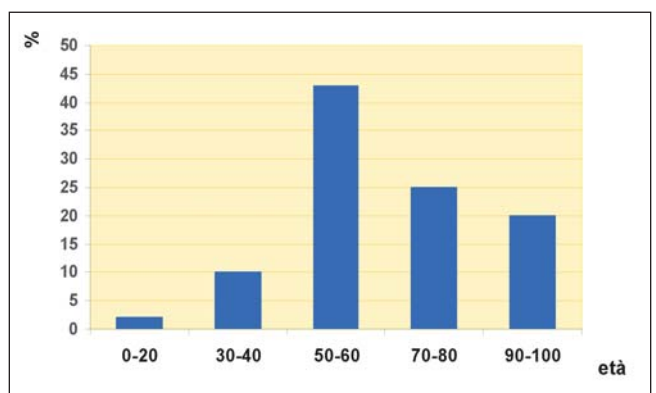


Figura 2: Distribuzione per fasce d'età dei malati terminali assistiti da V.A.DO. nel biennio 2002-2003



I giorni complessivi di trattamento sono stati 5970 con una media di 110 giorni (Max = 297 giorni, Min = 4 giorni).

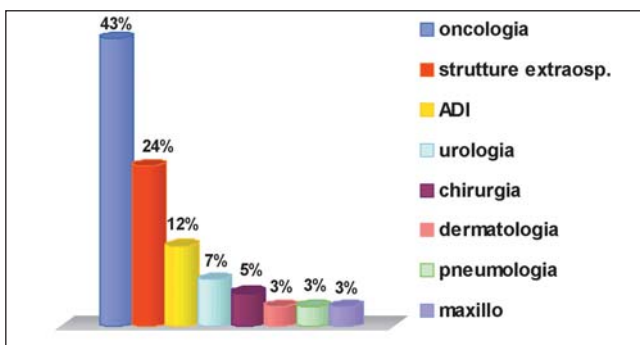
Le patologie neoplastiche riscontrate nei pazienti trattati rispecchiano la frequenza a livello nazionale. I gruppi più rappresentati sono costituiti rispettivamente da malati con cancro di mammella, colon e polmone (Tab. 1).

Tabella 1: Cause di malattia dei malati terminali assistiti da V.A.DO. nel biennio 2002-2003

Patologia Neoplastica Trattata	%
Neoplasia COLON	15
MAMMELLA	19
POLMONE	10
STOMACO	5
PROSTATA	10
UTERO-CERVICE-VAGINA	4.8
CAVO ORALE	4.8
RENE	5
PANCREAS	4.8
MELANOMA	4.8
FEGATO	4.8
VARI	12

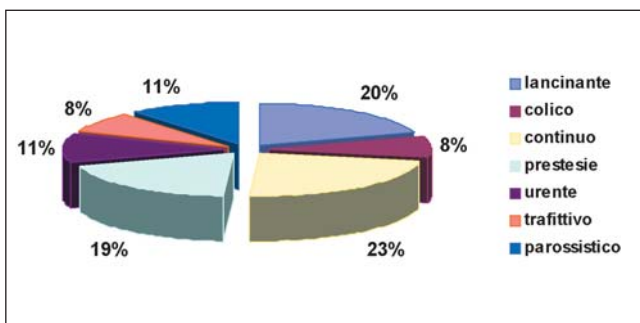
Come si nota la provenienza dei nostri assistiti non è esclusivo appannaggio del reparto di oncologia medica, dimostrando, così, una sempre più diffusa conoscenza della problematica dolore anche da parte di altri reparti e soprattutto da parte di strutture extraospedaliere, in particolare la Medicina Generale (Fig. 3).

Fig. 3: Provenienza dei malati terminali assistiti da V.A.DO. nel biennio 2002-2003



Sulla base della scala di valutazione SDS, il dolore alla prima visita è stato riferito, nel corso degli anni esaminati, prevalentemente come moderato o intenso. Al contrario, nel corso delle ultime visite è stato registrato un dolore lieve o, spesso, assente (Fig. 4).

Figura 4: Caratteristiche del dolore nei malati terminali assistiti da V.A.DO. nel biennio 2002-2003



I dati emersi indicano che, nel corso del periodo osservato, le strategie terapeutiche impiegate hanno privilegiato l'uso di oppiacei forti nelle fasi terminali di trattamento (70%) ma a volte già dall'inizio del trattamento (Tab. 2). Questo indirizzo terapeutico, da uno studio già pubblicato³, è risultato molto conveniente per i malati e le loro famiglie, soprattutto in termini di miglioramento della qualità di vita.

Tabella 2: Farmaci utilizzati nelle varie fasi terapeutiche nei malati terminali assistiti da V.A.DO. nel biennio 2002-2003

TRATTAMENTI ANTALGICI	PRIMA VISITA	ULTIMO CONTROLLO
Oppiacei deboli	46%	5%
Oppiacei forti	23%	20%
O.DEBOLI+P+FANS	7.5%	9.5%
O.FORTE+N		21%
O.DEBOLI+N	33%	15,5%
O.DEBOLE+O.FORTE+P	13%	7%
2 O.FORTI		22%

GLI STEROIDI SONO STATI AGGIUNTI nel 7% dei casi

Effetti collaterali da terapia antalgica si sono presentati nel 22% dei casi (Fig. 5). Gli effetti collaterali non si sono mai mostrati così gravi o, comunque, non adeguatamente e facilmente trattabili da giustificare una sospensione della terapia con oppiacei (Fig. 6).

Figura 5: Incidenza degli effetti collaterali da analgesici nei malati terminali assistiti da V.A.DO. nel biennio 2003-2004

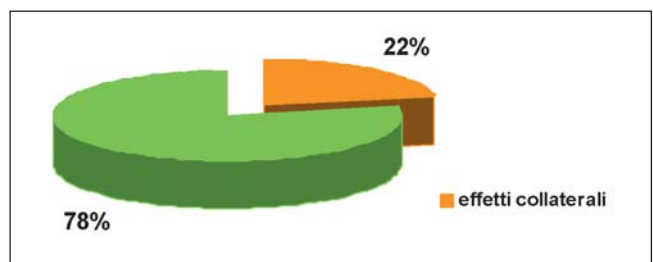
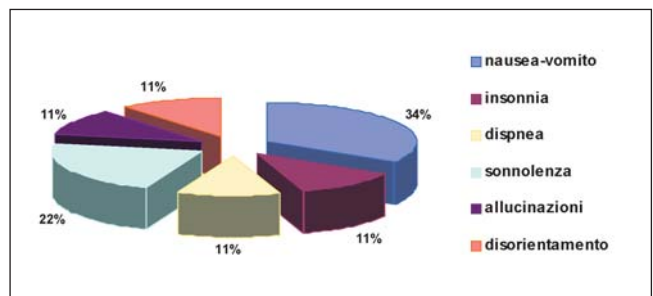
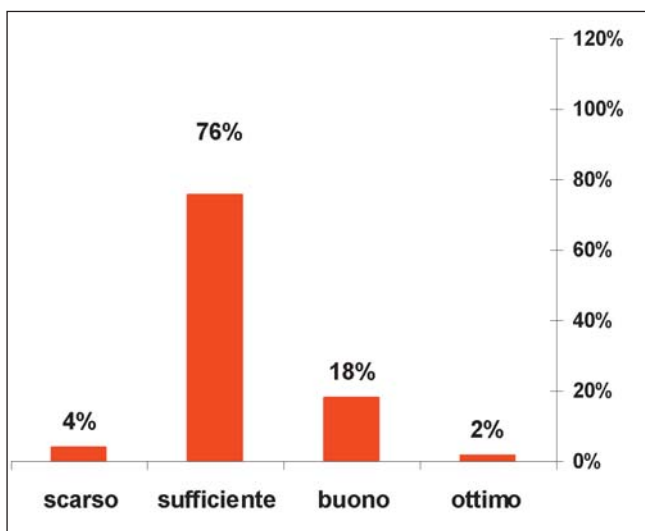


Figura 6: Tipo di effetti collaterali da analgesici nei malati terminali assistiti da V.A.DO. nel biennio 2003-2004



Il controllo del dolore è risultato mediamente da sufficiente ad ottimo nel 96% dei casi trattati (Figura 7).

Fig. 7: Controllo del dolore nei pazienti terminali assistiti da V.A.DO. nel biennio 2003-2004



La qualità di vita complessiva dei pazienti è stata sistematicamente misurata con l'Indice di Karnofsky (iK). Essa è risultata mediamente molto buona (Tab. 3). Nessuno dei malati era giunto alla nostra osservazione con tali iK.

Tabella 3: Correlazione fra Performance Status (Karnofsky Index) e Media Giorni di Trattamento nei malati terminali assistiti da V.A.DO. nel biennio 2003-2004.

iK	Media giorni di trattamento
40-60	75
61-100	131

I dati rilevati, tuttavia, testimoniano che i pazienti giunti all'osservazione negli ultimi anni sono in migliori condizioni fisiche e generali rispetto agli anni precedenti. Ciò sembra dovuto sia al tempestivo ed aggressivo intervento dei nostri terapisti sia, soprattutto, al miglioramento delle conoscenze sul dolore e la terapia dei sintomi da parte dei colleghi che ci coinvolgono nella cura dei loro malati. Si potrebbe correlare a questo dato anche l'aumento registrato nella media dei giorni di trattamento (solo 112 gg nel 2000, con iK 100-70) e nell'efficacia della terapia del dolore precocemente impostata. Inaspettatamente una terapia non causale ma palliativa, sembrerebbe influenzare, anche se non significativamente, le medie di sopravvivenza.

CONCLUSIONI

In conclusione, il continuo training ed un buon percorso organizzativo, rapidamente adattato all'evoluzione dei trattamenti e della malattia, ha permesso di ottenere risultati estremamente incoraggianti e stimolanti. Essi rappresentano, di sicuro, uno stimolo importante a definire sempre meglio l'organizzazione di un sistema multidisciplinare, unico capace di garantire al paziente inguaribile e ai suoi familiari una qualità di vita almeno soddisfacente ed una corsia preferenziale nell'ambito di un sistema sanitario ancora troppo disattento alle loro esigenze.

In questo contesto, i dati ottenuti dimostrano l'importanza estrema del volontariato quale motore non solo assistenziale ma anche formativo. Nella nostra opinione, peraltro molto condivisa anche a livello internazionale, una buona assistenza domiciliare non può prescindere dall'intervento dei volontari in quanto essi sono i soli che possono completare la catena della continuità assistenziale fra l'ospedale, il territorio e la famiglia.

Bibliografia

1. Nanni G, Puliti R, Angeletti C et al. VADO: Una proposta di modello organizzativo domiciliare finalizzato alla gestione del dolore da cancro. Atti XXIV° Congresso Nazionale AISD, Cagliari, 2002.

2. McMullan JJ. Dying for palliative care. BMJ 1995; 310:529

3. Marinangeli F, Ciccozzi A, Leonardis M, Aloisio L, Mazzei A, Paladini A, Porzio G. Marchetti P, Varassi G. Use of strong opioids in advanced cancer pain: a randomized trial. J Pain Symptom Manage. 2004 May;27(5):409-16.

I International Forum on Pain Medicine - Sofia (5-8 Maggio 2005) Soddisfazione della delegazione italiana per l'elezione del Prof Giustino Varrassi quale President Elect dell'EFIC

Si è concluso pochi giorni fa a Sofia, in Bulgaria, il I International Forum on Pain Medicine (5-8 Maggio) organizzato da EFIC, in collaborazione con WIP e con l'Associazione Bulgara di Studio e Terapia del Dolore. La manifestazione ha visto la partecipazione di delegati da molti stati Europei, assieme ad un folto gruppo di ricercatori provenienti dall'America, così come da numerosi stati del Medio ed Estremo Oriente. Ben rappresentata anche la delegazione italiana.

Accanto ad un elevato livello scientifico delle relazioni e di tutti gli interventi, di particolare soddisfazione per la nutrita delegazione italiana (almeno 50 Membri) è stata l'elezione del Prof. Giustino Varrassi, Presidente della Associazione Italiana per lo Studio del Dolore (AISD), a President-Elect della European Federation of IASP Chapters (EFIC). Questa attesa e sperata elezione premia il lungo ed importante lavoro già svolto dal Prof. Varrassi in qualità di officer all'interno dell'EFIC, nel periodo intercorso tra il 1993 (anno della fondazione) ed il 2002. Egli, infatti, è stato uno dei Membri fondatori di quella Federazione delle Società Scientifiche Europee che oggi può contare, a distanza di soli 12 anni dalla nascita, una folta serie di riconoscimenti internazionali. Si ricorda, ad esempio, la rivista *European Journal of Pain* che, voluta nel 1994 dall'EFIC – ed in particolare dall'allora Presidente Ulf Lindblom e dal Prof. Varrassi, all'epoca Segretario della neonata EFIC – è già indicizzata ed ha un rilevante impact factor. Egli è anche stato uno degli ideatori della *European Week Against Pain*, nell'ambito della *Europe Against Pain Initiative*, ormai giunta alla quarta edizione, a cui la IASP, nel corso dello scorso anno, ha associato il primo *Global Day Against Pain*. L'insigne riconoscimento assegnatogli testimonia anche il rilevante ruolo giocato nell'organizzazione del I Congresso EFIC a Verona (*Pain in Europe*) nel Maggio del 1995, un vero successo logistico e soprattutto scientifico dato che poté contare su oltre 1400 iscritti.

Al neopresidente EFIC si riconosce il forte slancio che ha dato alla realizzazione di una cultura del dolore, ad un movimento di pensiero che la sostenga, all'educazione sanitaria sul dolore ed alla diffusione del concetto di Dolore-Malattia, oggi unanimemente accettato a livello internazionale. Molteplice, quindi, la tipologia di attività sviluppata dal Prof Varrassi. Un primo, fondamentale aspetto riguarda l'assistenza clinica offerta ai pazienti con sindromi dolorose, mediante la realizzazione di un Centro di Terapia del Dolore, dal 1999, come servizio di base e consulenza specialistica, in risposta alle esigenze specifiche di gestione e trattamento dei pazienti. Non di minor importanza, l'infaticabile lavoro di ricerca clinica per la realizzazione di nuove opportunità di cura, individualizzate, efficaci, sicure, basate sulle evidenze scientifiche e sulla enorme esperienza realizzata sul campo, non sempre facile, della pratica antalgica. La promozione e la messa in atto di iniziative finalizzate a sensibilizzare gli operatori sanitari sulle opportunità di operare nell'ambito dolore, costituisce infine un ulteriore importante capitolo di attività, con la realizzazione di congressi, seminari, meeting universitari, volti alla evidenziazione di problematiche sanitarie, economiche, cliniche ed organizzative che permeano l'universo dolore. Gli auguri vivissimi al Prof Varrassi, giungano insieme al ringraziamento per il prezioso ed eccellente lavoro svolto in nome e per conto dell'Associazione Italiana per lo Studio del Dolore.

Il programma scientifico del Forum è stato caratterizzato da un giusto equilibrio tra letture magistrali sulla fisiopatologia del dolore ed esamine approfondite di argomenti specifici di terapia antalgica. I temi hanno spaziato enormemente, dal controllo del dolore acuto a quello cronico invalidante. In questi ambiti sono stati presentati dati sperimentali e clinici di alto profilo che hanno toccato i più importanti ed attuali aspetti della terapia del dolore. Estese ed esaustive le sessioni sulle più svariate tecniche di blocco antalgico che hanno sottolineato la raffinatezza tecnica e l'utilità clinica delle stesse sia nel dolore acuto che cronico, sia somatico che neuropatico. Enorme interesse hanno generato le letture magistrali di Mostri Sacri della Terapia del dolore, fra cui svettavano Alain Basbaum, John D. Loeser, Fernando Cervero, Marshall Devor, oltre ad innumerevoli altri prevalentemente Europei. Grande rilevanza, sia nella quantità che nella qualità degli interventi, è stata assegnata alla problematica del dolore neuropatico ed alle possibilità concrete di classificarlo, individuarlo, quindi diagnosticarlo ed intervenire precipuamente su di esso, con differenti modalità, farmacologiche e non. Al dolore neuropatico difficile è stata dedicata una intera sessione scientifica, di due mezze giornate, in cui si è ampiamente parlato anche di possibili metodiche invasive per il trattamento.

Il capitolo del dolore da cancro è risultato ricco di molteplici argomentazioni, da un lato il trattamento invasivo, come il rilascio controllato di farmaci per via spinale o la stimolazione midollare, ma anche le metodiche di neurolisi o gangliolisi, dall'altro l'indagine di elementi collaterali al trattamento farmacologico classico con oppiacei, quali gli aspetti endocrinologici, immunologici e sistemici. Da Sofia, invece, il suggerimento per lo sviluppo di un nuovo concetto di cura del dolore da cancro che, in quell'area del mondo, è ancora vessato da barriere politico-economico-culturali, che ne limitano la diffusione e la comprensione.

Di particolare rilevanza sono state le sessioni dedicate ai trattamenti farmacologici e denominate "Pain pharmacology from A to Z" a rendere evidente ai congressisti la volontà dell'organizzatore scientifico, Prof. David Niv, di dare una immagine omnicomprensiva di quanto si può fare oggi giorno in terapia del dolore con un uso ragionato e innovativo delle varie molecole farmacologiche. In questo ambito si sono affrontati temi inerenti le nuove vie di somministrazione transdermica di farmaci quali la buprenorfina, e la lidocaina e quella sull'utilizzo della tossina botulinica, non solo nelle sindromi miofasciali, dove il dolore è associato alla contrattura muscolare, ma anche come molecola in grado di svolgere una azione antalgica disgiunta da quella miotonolitica. Sono stati anche toccati problemi critici e di grande attualità quali l'uso dei CoX2, di come lo specialista algologo debba affrontare il "dopo CoX2" e come in questo ambito utilizzare in clinica molecole quali etoricoxib, valdecoxib e lumiracoxib.

Nel corso del Forum sono state messe a confronto anche tecniche antalgiche tra le più impegnative quali le tecniche di lesione splancnica transdiscalare e la lesione celiaca. Questa relazione è stata tenuta dal Prof. Stefano Ischia che ha illustrato le varie tecniche riesaminando la sua vastissima casistica ed i vantaggi offerti dalla tecnica.

I lavori scientifici del Forum sono stati resi meno gravosi dalla perfetta organizzazione locale, presieduta dal Prof. Ivan Smilov, e dal programma sociale con una serata di folklore bulgaro davvero piacevole ed una cena sociale svoltasi in una cornice tanto insolita quanto affascinante quale è stato il Museo Nazionale di Storia.

L'appuntamento per tutti è per il prossimo Pain International Forum on Pain Medicine che si terrà a Cancun, Messico, nel Maggio del 2006 e di cui si possono avere notizie visitando il sito www.keynes.com/ifpm oppure il sito www.aisd.it

Roberto Casale

FARMACODINAMICA ED USO CLINICO DEGLI ANALGESICI ADIUVANTI

F. Donatelli*, A. Paladini§, F. Marinangeli§, A. Piroli§, G. Varrassi§

* Department of Anesthesiology, McGill University, Toronto, Canada

§ Università di L'Aquila, Cattedra di Anestesia e Rianimazione, L'Aquila, Italia

DEFINIZIONE

Si tratta di farmaci non classificati come analgesici puri che producono un utile effetto analgesico se correttamente usati. L'uso appropriato migliora il controllo del dolore e potrebbe facilitare una riduzione nel dosaggio di oppioidi.

Essi sono diversi per struttura e meccanismo d'azione, vengono impiegati soprattutto nel dolore da cancro. Sono utilizzati come co-analgesici in determinati tipi di dolore, come ad esempio il dolore neuropatico o nel trattamento di alcuni sintomi che frequentemente si presentano nei pazienti oncologici e nel controllo della componente psico-affettiva e comportamentale frequentemente alterata nel paziente con dolore da cancro.

ANTICONVULSIVANTI

Questi farmaci sono utilizzati principalmente come adiuvanti nel trattamento del dolore neuropatico. Essi bloccano in modo non selettivo i canali del Sodio (Na⁺) [1-4].

In una recente review [5] Hill ha riportato che esistono almeno 10 tipi di subunità a dei canali del Na⁺ che si possono ritrovare in diversi tessuti. Tre di queste, in particolare la PN1, la PN3 e la NAN, si trovano esclusivamente nei neuroni sensitivi [6,7]. Le ultime due sono di grande interesse come neuromodulatori del dolore in quanto si trovano soprattutto nelle fibre amieliniche [8]. La loro densità, inoltre, aumenta in seguito ad un insulto neuronale [3, 9].

L'efficacia clinica degli anticonvulsivanti nel dolore cronico neuropatico è dimostrata in numerosi studi ma esistono tuttavia delle eccezioni. Non bisogna dimenticare infatti che il dolore neuropatico non è una specifica entità nosologica, ma comprende numerose tipologie di dolore con differenti sensibilità ai diversi interventi farmacologici.

Tra i farmaci più importanti di questa classe ricordiamo la carbamazepina. Attualmente l'utilizzo di questo farmaco è in diminuzione visti alcuni importanti effetti collaterali. La carbamazepina interferisce con la capacità di guidare veicoli, produce una leucopenia non trascurabile ed è in grado di indurre in modo importante una gran varietà di sistemi enzimatici tra i quali troviamo la CYP, l'epossidasi e l'uridina glucuronil difosfonato trasferasi [10-12]. Tale interferenza su altri sistemi enzimatici e quindi su altri farmaci non è da sottovalutare nel paziente con dolore cronico. Quest'ultimo infatti per la sua situazione è spesso sottoposto a trattamento con numerosi farmaci.

Il gabapentin è un farmaco di recente immissione nel prontuario medico. Si tratta di un analogo del GABA (acido gamma amino butirrico) che possiede attività anticonvulsivanti e analgesiche nel dolore neuropatico. La farmacodinamica del gabapentin non è ancora ben chiara [13].

Oltre a bloccare i canali del Na⁺, infatti, sembra in grado di legarsi alla subunità $\alpha_2\delta$ del canale di calcio (Ca²⁺) a dipendenza di voltaggio [14].

Questa sua caratteristica potrebbe interferire sul flusso di Ca²⁺ a livello spinale che notoriamente gioca un ruolo importante nel dolore neuropatico [13, 15].

L'efficacia clinica contro il dolore neuropatico di questo farmaco è testata in numerosi studi su animali [16,17] e su uomini [18-21]. Gli effetti collaterali, inoltre, anche se presenti sono di secondaria importanza. I più importanti sono sonnolenza, vertigini, cefalea, confusione ed atassia riportati con una frequenza che varia tra il 10 ed il 27% [18,20]. Un vantaggio ulteriore è rappresentato dal fatto che non induce gli enzimi epatici minimizzando pertanto le interferenze con altri farmaci.

Un altro analogo del GABA, il pregabalin, (3-isobutil-GABA) sta destando attenzioni particolari vista la sua potenza analgesica mostrata su animali [22, 17].

Altri anticonvulsivanti impiegati come adiuvanti sono l'acido valproico e la lamotrigina. Il primo induce una gran varietà di sistemi enzimatici ed in più si lega in modo significativo alle proteine plasmatiche e quindi anche se efficace interferisce in modo troppo importante con altri farmaci [23].

La lamotrigina oltre a bloccare i canali del calcio blocca anche il rilascio di glutamato [24]. Anche se i risultati mostrati finora sono incoraggianti, sono richiesti dosaggi elevati per un effetto analgesico e gli effetti collaterali sono stati numerosi ed intensi [25,26].

ANTIDEPRESSIVI

Gli antidepressivi triciclici sono stati largamente impiegati nel trattamento del dolore neuropatico. Essi agiscono principalmente stimolando i recettori adrenergici α_2 [27,28].

Altri sono anche in grado di bloccare i recettori per il N-metil-D-aspartato (NMDA) [29].

In clinica sono state impiegate sia le amine secondarie che le terziarie ma queste ultime, come l'amitriptilina, l'imipramina e la doxepina sembra possiedano una maggior efficacia [30].

Gli antidepressivi in terapia del dolore hanno una diversa posologia rispetto alla cura della depressione. Nel caso dell'amitriptilina, per esempio, le dosi impiegate sono decisamente più basse (10-25 mg inizialmente) e l'onset time è più rapido (3-5 giorni) [31,32].

Gli effetti collaterali sono presenti e non sono di secondaria importanza. I ben noti effetti anticolinergici e la sedazione eccessiva limitano l'utilizzo di questi farmaci. Bisogna dire che la somministrazione esclusivamente serale potrebbe minimizzare l'effetto negativo della sedazione [33].

Gli inibitori selettivi del reuptake della 5-idrossi-triptamina (5HT) sono stati studiati come analgesici adiuvanti soprattutto perché hanno pochi effetti collaterali. In realtà gli studi compiuti finora non hanno messo in evidenza alcun beneficio nell'utilizzo di questi farmaci rispetto a trattamenti convenzionali [34].

AGONISTI α_2 ADRENERGICI

Questi farmaci giocano un ruolo di primaria importanza nella modulazione del dolore, soprattutto se parliamo di dolore neuropatico [35]. Gli effetti analgesici degli α_2 agonisti sono noti sin dal 1974 grazie agli studi di Paalzow [36]. Una serie numerosa di teorie spiega la farmacodinamica di questa categoria farmaceutica: la stimolazione dei centri discendenti inibitori del dolore attraverso il locus coeruleus; effetto inibitorio sulla scarica neuronale a livello della sostanza gelatinosa; inibizione del rilascio della sostanza P [37-40].

La clonidina è la molecola più utilizzata di questa famiglia. Inizialmente impiegata come decongestionante nasale, ma subito scartata a tal fine perché causava ipotensione e sedazione, venne classificata e utilizzata soprattutto come anti-ipertensivo ad azione centrale [41], ma talvolta viene impiegata come anti-emicrania e come farmaco per prevenire e trattare le crisi di astinenza da oppioidi [42].

Nella pratica clinica anestesiológica la clonidina riduce l'impiego di anestetici generali e oppioidi durante l'anestesia e come gli oppioidi stessi può essere somministrata per via peridurale [43,44]. Altro impiego di non irrilevante importanza è la prevenzione del brivido post-operatorio [45].

Dopo la prima dimostrazione della capacità analgesica della clonidina, studi successivi hanno messo in evidenza la sua utilità nel dolore cronico e nel dolore neuropatico [46,47]. Studi su animali hanno dimostrato che il potere analgesico della clonidina aumentava quando nel modello sperimentale si inseriva una componente neuropatica [48].

La somministrazione epidurale di clonidina è ormai pratica clinica ben stabilita. Il razionale farmacologico risiede nella alta densità di recettori α_2 adrenergici a livello midollare [49,50]. Nel trattamento del dolore acuto si è messa in evidenza una drastica diminuzione nell'utilizzo di oppioidi quando si associa clonidina. In realtà molti studi non sono confrontabili poiché non standardizzati dal punto di vista delle dosi, della chirurgia e dell'assunzione di altri farmaci [51,52].

I recettori dei derivati dell'imidazolina hanno una distribuzione simile a quella degli oppioidi a livello cerebrale. Per questo non stupisce che queste due classi di farmaci possano essere sinergiche [53]. Esistono numerose teorie sulla farmacodinamica di questa interazione. La più accreditata prevede che entrambi i recettori siano accoppiati ad un sistema che utilizza il GMP ciclico come secondo messaggero [54]. Un'altra sostiene che gli agonisti α_2 adrenergici esercitano la loro azione analgesica tramite l'ossido nitrico (NO). Questo perché la NO sintetasi è stata ritrovata nei medesimi siti dei recettori α_2 adrenergici [55]. Altre teorie spiegano l'effetto analgesico della clonidina attraverso la sua attivazione colinergica o la sua azione sedativa [56].

Sono state identificate attualmente numerose tipologie di recettori α_2 adrenergici. Quella che sembra legata alla percezione del dolore sembra essere la α_{2a} [53]. Il rapporto $\alpha_{2a} : \alpha_{2b}$ spiega la potenza analgesica rispetto alle caratteristiche emodinamiche. Il normale rapporto è circa 200:1. Se si prende in considerazione il rapporto $\alpha_{2a} : \alpha_{2c}$ che è di circa 40:1, non si spiegano le caratteristiche prettamente analgesiche di questi recettori [57].

Nello sforzo di sintetizzare e di testare farmaci con grande selettività α_{2a} si è puntata l'attenzione sulla dexmedetomidina, il D-enantiomero della medetomidina, che possiede una specificità $\alpha_{2a} : \alpha_{2b}$ pari a 1300. Studi condotti su animali affermano l'efficacia di questa molecola sul dolore neuropatico [58], mentre i primi trials su uomini fanno ben sperare, anche se gli effetti collaterali non sono sembrati irrilevanti [59,60].

KETAMINA E RECETTORI DEL NMDA

Il recettore per l'NMDA è un importante sito di legame per il glutamato, un amino acido coinvolto nella neurotrasmissione a livello delle fibre afferenti primarie. La sua azione sembra essere eccitatoria. Attualmente sono state identificate varie sottospecie di recettori NMDA [61,62]. L'antagonismo a livello di questo recettore sembra essere la chiave farmacodinamica per comprendere l'azione analgesica di alcuni composti [63].

Il prototipo di questi composti è la ketamina, sintetizzata nel 1963. Il primo impiego clinico di questo farmaco risale a due anni dopo [64], quando si misero in evidenza le sue caratteristiche anestetiche e dissociative in associazione alla stimolazione del sistema nervoso simpatico che rendeva la ketamina sicura in caso di induzione durante situazioni di ipotensione. L'azione psicotropa del farmaco con allucinazioni e senso di morte ne ha limitato tuttavia l'utilizzo. Mentre l'effetto della ketamina come antagonista del NMDA è conosciuta da tempo [65], il ruolo svolto da questi recettori nella nocicezione è una scoperta recente [66, 67]. Di conseguenza il suo utilizzo a dosi sub-

anestetiche nella terapia del dolore è una pratica recente [68].

Poiché l'effetto psicotropo della ketamina sembra essere dose-relato, il suo utilizzo a dosi sub-anestetiche minimizza ma non elimina il problema [69]. Anche il trattamento associato con benzodiazepine, sebbene riduca ulteriormente il problema, non lo elimina del tutto [70].

Gli antagonisti del NMDA sono utili nel dolore neuropatico ed in altre tipologie di dolore cronico, in relazione al fatto che il glutamato è responsabile del "wind up" e dell'iperalgia centrale [71, 72]. Dal punto di vista clinico la risposta a questo farmaco è decisamente variabile [73].

L'efficacia della ketamina nel trattamento del dolore acuto è stata esaminata recentemente in una review di Schmid et al [74]. In conclusione non c'è evidenza di un'efficacia della ketamina quando somministrata da sola, ma se si associa ad oppioidi o ad anestetici locali la loro combinazione diventa sinergica. Non bisogna dimenticare che la ketamina è in grado di agire su numerosi altri recettori tra i quali ricordiamo quelli per gli oppioidi, quelli monoaminergici, quelli muscarinici ed è inoltre attiva sui canali del calcio (Ca^{2+}) e del Na^+ (caratteristica questa che le conferisce proprietà anestetiche locali) [75-78]. Si tratta insomma di un farmaco con azione multimodale.

Tra i farmaci antagonisti del NMDA troviamo il destrometorfano (D-3-methoxy-N-metilmorfinico), comunemente utilizzato come antitussivo. Esso è stato utilizzato nel dolore acuto riducendo la richiesta di oppioidi, ma in altre situazioni non è stato molto utile [79-82].

Anche alcuni oppioidi come metadone e petidina hanno dimostrato di avere proprietà anti NMDA, ma il loro significato clinico è incerto [83].

La somministrazione di ketamina è stata effettuata per numerose vie: endovenosa, orale, subcutanea, epidurale e subaracnoidea [84-87]. Quest'ultima è quella che ha avuto risultati meno incoraggianti. Esistono invece delle riserve sulla somministrazione epidurale legate alla potenziale tossicità a carico dei preservativi presenti nelle preparazioni standard del farmaco e alla possibile incompatibilità fisica della ketamina quando viene aggiunta ad altri farmaci. Al momento non si sono avuti problemi quando si è somministrata ketamina con lignocaina e morfina [84-87].

Da non trascurare il fatto che negli ultimi anni i tossicomani hanno scoperto la ketamina e che le vie preferite per la sua assunzione sembrano essere in tal caso la nasale e l'orale [88].

BACLOFEN

Il baclofen è un agonista del acido amino gabaergico (GABA) che ha dimostrato la sua efficacia nella nevralgia del trigemino [89]. Attualmente trova indicazione in ogni situazione di dolore neuropatico. Gli effetti collaterali più comuni sono la confusione e la sedazione. Non bisogna dimenticare che in caso di insuccesso terapeutico, bisogna scalare lentamente i dosaggi del farmaco per evitare delle importanti crisi di astinenza. Il dosaggio di partenza prevede 5 mg due-tre volte al giorno fino ad arrivare a dosaggi massimali di 30-90 mg/die.

CORTICOSTEROIDI

Questa classe di farmaci è la tipologia di analgesici adiuvanti più comunemente usata. Hanno dimostrato di avere capacità analgesiche e di migliorare la qualità della vita. La sfera d'azione è vasta. Si apprezzano effetti benefici sull'appetito, sulla nausea, sull'umore e sul senso di malessere generale nei pazienti con cancro. In particolare i corticosteroidi sono indicati nelle seguenti condizioni dolorose:

- Iperensione endocranica
- Compressione acuta del midollo spinale
- Sindrome della vena cava superiore
- Dolore da metastasi ossee

- Dolore neuropatico da infiltrazione o compressione di strutture nervose
- Linfedema
- Distensione capsula epatica

I meccanismi d'azione più importanti sembrerebbero l'effetto antiinfiammatorio, antiedema e la stabilizzazione delle membrane neurali [90, 91].

I pazienti con cancro avanzato che hanno dolore ed altri sintomi rispondono in modo importante a piccole dosi di desametasone (1-2 mg due volte al giorno), anche se in alcune circostanze un alto dosaggio potrebbe essere più appropriato. Per esempio in casi di severa compressione del midollo spinale, dolore osseo o dolore neuropatico che non rispondono al trattamento immediato con oppioidi si è vista una drammatica risposta ad alte dosi di desametasone (100 mg/die in tre somministrazioni) [92].

Gli effetti collaterali legati alla somministrazione di corticosteroidi sono importanti ed acquistano una rilevanza clinica quanto più a lungo li si utilizzano. Le complicanze più frequenti sono la candida orofaringea, edema cushingoide, dispepsia, ritenzione idrica, modifiche comportamentali ed ecchimosi. Raramente si riscontrano iperglicemia, miopia ed osteoporosi.

Il rischio di ulcera peptica è raddoppiato nei pazienti che assumono corticosteroidi. L'associazione NSAIDs e corticosteroidi è vivamente

sconsigliata. Altre condizioni che controindicano i corticosteroidi sono il diabete e le infezioni sistemiche.

BIFOSFONATI

Questa classe di farmaci inibisce l'attività osteoclastica e riducono pertanto il riassorbimento osseo in una gran varietà di patologie. La capacità di ridurre il dolore da metastasi ossee di questo farmaco è stata studiata in una review del 1996 [93], le cui conclusioni consigliano vivamente l'impiego parenterale di 15-30 mg per settimana di pamidronato.

CONCLUSIONI

Gli analgesici adiuvanti sono dei farmaci diversi per azione ed indicazione clinica. Hanno tutti in comune la loro utilità in casi dove il dolore è il principale problema clinico. In alcuni casi agiscono direttamente sulla nocicezione ma in altri agiscono in modo diretto sulla causa del dolore. Come dice il termine, sono farmaci adiuvanti, il loro utilizzo è quindi spesso associato a quello di analgesici maggiori che però non riescono completamente ad alleviare il dolore o che hanno importanti effetti collaterali che limitano la qualità della vita. Gli analgesici adiuvanti, pertanto, possono riuscire a rendere completa l'analgesia dei farmaci maggiori o a attenuare, diminuendone il dosaggio somministrato, il peso dei loro effetti collaterali.

References

- Abdi, S., Lee, D.H. and Chung, J.M., 1998. The anti-allodynic effects of amitriptyline, gabapentin, and lidocaine in a rat model of neuropathic pain. *Anesth Analg* 87, pp. 1360-1366.
- Rosner, H., Rubin, L. and Kestenbaum, A., 1996. Gabapentin adjunctive therapy in neuropathic pain states. *Clin J Pain* 12, pp. 56-58.
- Rizzo, M.A., 1997. Successful treatment of painful traumatic mononeuropathy with carbamazepine: insights into a possible molecular pain mechanism. *J Neurol Sci* 152, pp. 103-106.
- Caraceni, A., Zecca, E., Martini, C. and De Conno, F., 1999. Gabapentin as an adjuvant to opioid analgesia for neuropathic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 17, pp. 441-445.
- Hill, R.G., 1999. Peripheral analgesic pharmacology — an update. In: Max, M., Editor, , 1999. *Pain an Updated Review. Refresher Course Syllabus 9th World Congress on Pain*, IASP Publishing, Seattle, pp. 391-395.
- Akopian, A.N., Sivilotti, L. and Wood, J.N., 1996. A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons. *Nature* 379, pp. 257-262.
- Rabert, D.K., Koch, B.D., Ilnicka, M., Obernolte, R.A., Naylor, S.L., Herman, R.C., Eglen, R.M., Hunter, J.C. and Sangameswaran, L., 1998. A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel from human dorsal root ganglia, hPN3/SCN10A. *Pain* 78, pp. 107-114.
- Tate, S., Benn, S., Hick, C., Trezise, D., John, V., Mannion, R.J., Costigan, M., Plumpton, C., Grose, D., Gladwell, Z., Kendall, G., Dale, K., Bountra, C. and Woolf, C.J., 1998. Two sodium channels contribute to the TTX-R sodium current in primary sensory neurons. *Nat Neurosci* 1, pp. 653-655.
- England, J.D., Happel, L.T., Kline, D.G., Gamboni, F., Thuoron, C.L., Liu, Z.P. and Levinson, S.R., 1996. Sodium channel accumulation in humans with painful neuromas. *Neurology* 47, pp. 272-276.
- Takayanagi, K., Kisauchi, I., Watanabe, J., Maekawa, Y., Fujito, T., Sakai, Y., Hoshi, K., Kase, M., Nishimura, N., Inoue, T., Hayashi, T. and Morooka, S., 1998. Carbamazepine-induced sinus node dysfunction and atrioventricular block in elderly women. *Jpn Heart J* 39, pp. 469-479.
- Portenoy, R.K., 1999. Opioid and adjuvant analgesics. In: Max, M., Editor, , 1999. *Pain an Updated Review. Refresher Course Syllabus 9th World Congress on Pain*, IASP Publishing, Seattle, pp. 3-18.
- Riva, R., Albani, F., Contin, M. and Baruzzi, A., 1996. Pharmacokinetic interactions between antiepileptic drugs. Clinical considerations. *Clin Pharmacokinet* 31, pp. 470-493.
- Taylor, C.P., Gee, N.S., Su, T.Z., Kocsis, J.D., Welty, D.F., Brown, J.P., Dooley, D.J., Boden, P. and Singh, L., 1998. A summary of mechanistic hypotheses of gabapentin pharmacology. *Epilepsy Res* 29, pp. 233-249.
- Field, M.J., Oles, R.J., McCleary, S., Hughes, J. and Singh, L., 1997. Gabapentin (neurontin) and S-(+)-3-isobutylgaba represent a novel class of selective antihyperalgesic agents. *Br J Pharmacol* 121, pp. 1513-1522.
- Stefani, A., Spadoni, F. and Bernardi, G., 1997. Voltage-activated calcium channels: targets of antiepileptic drug therapy?. *Epilepsia* 38, pp. 959-965.
- Xiao, W.H. and Bennett, G.J., 1996. Gabapentin has an antinociceptive effect mediated via a spinal site of action in a rat model of painful peripheral neuropathy. *Pain* 2, pp. 267-273.
- Jun, J.H. and Yaksh, T.L., 1998. The effect of intrathecal gabapentin and 3-isobutyl gamma-aminobutyric acid on the hyperalgesia observed after thermal injury in the rat. *Anesth Analg* 86, pp. 348-354.
- Rowbotham, M., Harden, N., Stacey, B. and Bernstein, L., 1998. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA* 280, pp. 1837-1842.
- Rosner, H., Rubin, L. and Kestenbaum, A., 1996. Gabapentin adjunctive therapy in neuropathic pain states. *Clin J Pain* 12, pp. 56-58.
- Backonja, M., Beydoun, A., Edwards, K.R., Schwartz, S.L., Fonseca, V., Hes, M., LaMoreaux, L. and Garofalo, E., 1998. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 280, pp. 1831-1836.
- McGraw, T. and Kosek, P., 1997. Erythromelalgia pain managed with gabapentin. *Anesthesiology* 86, pp. 988-990.
- Bryans, J.S. and Wustrow, D.J., 1999. 3 Substituted GABA analogs with central nervous system activity: a review. *Med Res Rev* 19, pp. 149-177.
- Anderson, G.D., 1998. A mechanistic approach to antiepileptic drug interactions. *Ann Pharmacother* 32, pp. 554-563.
- Nakamura-Craig, M. and Follenfant, R.L., 1992. Analgesic effects of lamotrigine in an experimental model of neuropathic pain in rats. *Br J Pharmacol* 107, pp. 337-337.
- Canavero, S. and Bonicalzi, V., 1996. Lamotrigine control of central pain. *Pain* 68, pp. 179-181.
- Zakrewska, J.M., Chaudry, Z., Nurmikko, T.J., Patton, D.W. and Mullens, E.L., 1997. Lamotrigine (Lamictal) in refractory trigeminal neuralgia: results from a double-blind placebo controlled crossover study. *Pain* 73, pp. 223-230.
- Portenoy, R.K. and Hagan, N.A., 1990. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 41, pp. 273-281.
- Watson, C.P., Evans, R.J., Reed, K., Merskey, H., Goldsmith, L. and Warsh, J., 1982. Amitriptyline versus placebo in postherpetic neuralgia. *Neurology* 32, pp. 671-673.
- Eisenach, J.C., 1999. Muscarinic-mediated analgesia. *Life Sci* 64, pp. 549-554.
- Portenoy, R.K., 1999. Opioid and adjuvant analgesics. In: Max, M., Editor, , 1999. *Pain an Updated Review. Refresher Course Syllabus 9th World Congress on Pain*, IASP Publishing, Seattle, pp. 3-18.
- Ongghena, P. and Van Houdenhove, B., 1992. Antidepressant induced analgesia in chronic non-malignant pain: a meta-analysis of 39 placebo-controlled studies. *Pain* 49, pp. 205-219.
- McQuay, H.J., Tramer, M., Nye, B.A., Carroll, D., Wiffen, P.J. and Moore, R.A., 1996. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 68, pp. 217-227.
- Cerda, S.E., Tong, C., Deal, D.D. and Eisenach, J.C., 1997. A physiologic assessment of intrathecal amitriptyline in sheep. *Anesthesiology* 86, pp. 1094-1103.
- Smith, A.J., 1998. The analgesic effects of selective serotonin reuptake inhibitors. *J Psychopharmacol* 12, pp. 407-413.
- Graham, B.A., Hammond, D.L. and Proudfit, H.K., 1997. Differences in the antinociceptive effects of

- alpha-2 adrenoceptor agonists in two substrains of Sprague-Dawley rats. *J Pharmacol Exp Ther* 283, pp. 511-519.
- Paalzow, L., 1974. Analgesia produced by clonidine in mice and rats. *J Pharm Pharmacol* 26, pp. 361-363
- Langer, S.Z., 1981. Presynaptic regulation of the release of catecholamines. *Pharmacol Rev* 32, pp. 337-362.
- Lidbrink, P., 1974. The effect of lesion of ascending noradrenaline pathways on sleep and waking in the rat. *Brain Res* 74, pp. 19-40
- Aston-Jones, G., Ennis, M., Pieribone, V.A., Nicoll, W.T. and Shipley, M.T., 1986. The brain nucleus locus coeruleus: restricted afferent control of a broad efferent network. *Science* 234, pp. 734-737.
- Kuraishi, Y., Hirota, N., Sato, Y., Kaneko, S., Satoh, M. and Takagi, H., 1985. Noradrenergic inhibition of the release of substance P from primary afferents in rabbits spinal dorsal horn. *Brain Res* 359, pp. 177-182
- Barnett, A.J. and Cantor, S., 1968. Observations on the hypotensive action of Catapres (ST 155) in man. *Med J Aust* 1, pp. 87-91.
- Gold, M.S., Pottash, A.L., Sweeney, D.R. and Kleber, H.D., 1980. Efficacy of clonidine in opiate withdrawal: a study of thirty patients. *Drug Alcohol Depend* 6, pp. 201-208.
- Inomata, S., Yaguchi, Y. and Toyooka, H., 1999. The effects of clonidine premedication on sevoflurane requirements and anesthetic induction time. *Anesth Analg* 89, pp. 204-208.
- Imai, Y., Mammoto, T., Murakami, K., Kita, T., Sakai, T., Kagawa, K., Kirita, T., Sugimura, M. and Kishi, Y., 1998. The effects of preanesthetic oral clonidine on total requirement of propofol for general anesthesia. *J Clin Anesth* 10, pp. 660-665.
- Buggy, D., Higgins, P., Moran, C., O'Donovan, F. and McCarroll, M., 1997. Clonidine at induction reduces shivering after general anaesthesia. *Can J Anaesth* 44, pp. 263-267.
- Eisenach, J.C., DuPen, S., Dubois, N., Miguel, R. and Allin, D., 1995. Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain. *Pain* 61, pp. 391-399.
- Rauk, R.L., Eisenach, J.C., Jackson, K., Young, L.D. and Southern, J., 1993. Epidural clonidine treatment for refractory reflex sympathetic dystrophy. *Anesthesiology* 79, pp. 1163-1169.
- Poree, L.R., Guo, T.Z., Kingery, W.S. and Maze, M., 1998. The analgesic potency of dexmedetomidine is enhanced after nerve injury: a possible role for peripheral alpha sub 2-adrenoceptors. *Anesth Analg* 87, pp. 941-948.
- Carroll, D., Jada, A., King, V., Wiffen, P., Glynn, C. and McQuay, H., 1993. Single-dose randomised comparison of the effects of epidural clonidine, lignocaine and the combination of clonidine and lignocaine in patients with chronic pain. *Br J Anaesth* 71, pp. 665-669.
- De Kock, M., Gautier, P., Pavlopoulou, A., Jonniaux, M. and Lavand'homme, P., 1999. Epidural clonidine or bupivacaine as the sole analgesic agent during and after abdominal surgery: a comparative study. *Anesthesiology* 90, pp. 1354-1362.
- Tumber, P.S. and Fitzgibbon, D.R., 1998. The control of severe cancer pain by continuous intrathecal infusion and patient controlled intrathecal analgesia with morphine, bupivacaine and clonidine. *Pain* 78, pp. 217-220.
- Armand, S., Langlade, A., Boutros, A., Loboit, K., Monrigal, C., Ramboatiana, R., Rauss, A. and Bonnet, F., 1998. Meta-analysis of the efficacy of extradural clonidine to relieve postoperative pain: an impossible task. *Br J Anaesth* 81, pp. 126-134
- Khan, Z.P., Ferguson, C.N. and Jones, R.M., 1999. Alpha-2 and imidazoline receptor agonists. *Anaesthesia* 54, pp. 146-165
- Vullemoz, Y., Virag, L. and Whittington, R.A., 1998. Interaction of the alpha-2-adrenergic and opioid receptor with the cGMP system in the mouse cerebellum. *Brain Res* 813, pp. 26-31.
- Xu, Z., Li, P., Tong, C., Figuero, J., Tobin, J.R. and Eisenach, J.C., 1996. Location and characteristics of nitric oxide synthase in sheep spinal cord and its interaction with alpha(2)-adrenergic and cholinergic antinociception. *Anesthesiology* 84, pp. 890-899.
- Bernard, J.M., Hommeril, J.L., Passuti, N. and Pinaud, M., 1991. Postoperative analgesia by intravenous clonidine. *Anesthesiology* 75, pp. 577-582.
- Noyer, M., de Laveleye, F., Vauquelin, G., Gobert, J. and Wülfert, E., 1994. Mivazerol, a novel compound with high binding specificity for α_2 -adrenergic receptors: binding studies on different human and rat membrane. *Neurochem Int* 24, pp. 221-229.
- Poree, L.R., Guo, T.Z., Kingery, W.S. and Maze, M., 1998. The analgesic potency of dexmedetomidine is enhanced after nerve injury: a possible role for peripheral alpha sub 2-adrenoceptors. *Anesth Analg* 87, pp. 941-948.
- Talke, P.O., Caldwell, J.E., Richardson, C.A., Kirkegaard-Nielsen, H. and Stafford, M., 1999. The effects of dexmedetomidine on neuromuscular blockade in human volunteers. *Anesth Analg* 88, pp. 633-639.
- Hall, J.E., Uhrich, T.D., Barney, J.A., Arain, S.R. and Ebert, T.J., 2000. Sedative, amnestic and analgesic properties of small-dose dexmedetomidine infusions. *Anesth Analg* 90, pp. 699-705.
- Oye, I., 1998. Ketamine analgesia, NMDA receptors and the gates of perception. *Acta Anaesthesiol Scand* 42, pp. 747-749
- Wilcox, G.L., 1999. Pharmacology of pain and analgesia. In: *Pain an Updated Review. Refresher Course Syllabus 9th World Congress on Pain*, IASP Publishing, pp. 573-591.
- Hollman, M. and Heinemann, S., 1994. Cloned glutamate receptors. *Annu Rev Neurosci* 17, pp. 31-108.
- Domino, E.F., Chidiff, P. and Corssen, G., 1965. Pharmacologic effects of CI-581, a new dissociative anesthetic in human. *Clin Pharmacol Ther* 6, pp. 279-291
- Thomson, A.M., West, D.C. and Lodge, D., 1985. An N-methyl aspartate receptor-mediated synapse in rat cerebral cortex: a site of action of ketamine?. *Nature* 313, pp. 479-481.
- Zhuo, M., 1998. NMDA receptor-dependent long term hyperalgesia after tail amputation in mice. *Eur J Pharmacol* 349, pp. 211-220
- Dickenson, A.H., 1999. The roles of transmitters and their receptors in systems related to pain and analgesia. In: Max, M., Editor, , 1999. *Pain an Updated Review. Refresher Course Syllabus 9th World Congress on Pain*, IASP Publishing, Seattle, pp. 381-383
- Dich-Nielsen, J.O., Svendsen, L.B. and Berthelsen, P., 1992. Intramuscular low-dose ketamine versus pethidine for postoperative pain treatment after thoracic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 36, pp. 583-587.
- Bowdle, T.A., Radant, A.D., Cowley, D.S., Kharasch, E.D., Strassman, R.J. and Roy-Byrne, P.P., 1998. Psychedelic effects of ketamine in healthy volunteers. *Anesthesiology* 88, pp. 82-88.
- Cartwright, P.D. and Pingel, S.M., 1984. Midazolam and diazepam in ketamine anaesthesia. *Anaesthesia* 59, pp. 439-442.
- Dickenson, A.H., 1990. A cure of wind up: NMDA receptor antagonists as potential analgesics. *Trends Pharmacol Sci* 11, pp. 307-309
- Warncke, T., Stubhaug, A. and Jorum, E., 1997. Ketamine, an NMDA receptor antagonist, suppresses spatial and temporal properties of burn-induced secondary hyperalgesia in man: a double-blind, cross-over comparison with morphine and placebo. *Pain* 72, pp. 99-106.
- Rabben, T., Skjelbred, P. and Oye, I., 1999. Prolonged analgesic effect of ketamine, an N-methyl-aspartate receptor inhibitor, in patients with chronic pain. *J Clin Pharm Ther* 289, pp. 1060-1066
- Schmid, R.L., Sandler, A.N. and Katz, J., 1999. Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain* 82, pp. 111-125.
- Smith, D.J., Bouchal, R.L., DeSanctis, C.A., Monroe, P.J., Amedro, J.B., Perrotti, J.M. and Crisp, T., 1987. Properties of the interaction between ketamine and opiate binding sites in vivo and in vitro. *Neuropharmacology* 26, pp. 1253-1260.
- Crisp, T., Perrotti, J.M., Stafinsky, J.L. and Smith, D.J., 1991. The local monoaminergic dependency of spinal ketamine. *Eur J Pharmacol* 194, pp. 167-172.
- Durieux, M.E., 1995. Inhibition by ketamine of muscarinic acetylcholine receptor function. *Anesth Analg* 81, pp. 57-62.
- Frenkel, C. and Urban, B.W., 1992. Molecular actions of racemic ketamine on human CNS sodium channels. *Br J Anaesth* 69, pp. 292-297.
- Klepstad, P. and Borchgrevink, P.C., 1997. Four years treatment with ketamine and a trial of dextromethorphan in a patient with severe post-herpetic neuralgia. *Acta Anaesthesiol Scand* 41, pp. 422-426.
- Nelson, K.A., Park, K.M., Robinovitz, E., Tsigos, C. and Max, M.B., 1997. High-dose oral dextromethorphan versus placebo in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia. *Neurology* 48, pp. 1212-1218.
- Zahn, P.K. and Brennan, T.J., 1998. Lack of effect of intrathecally administered N-methyl-aspartate receptor antagonists in a rat model for postoperative pain. *Anesthesiology* 88, pp. 143-156.
- Mercadante, S., Casuccio, A. and Genovese, G., 1998. Ineffectiveness of dextromethorphan in cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 16, pp. 17-22.
- Ebert, B., Andersen, S. and Krosgaard-Larsen, P., 1995. Ketobemidone, methadone and pethidine are non-competitive N-methyl-aspartate (NMDA) antagonists in the rat cortex and spinal cord. *Neurosci Lett* 187, pp. 165-168
- Yaksh, T.L., 1996. Epidural ketamine: a useful, mechanistically novel adjuvant for epidural morphine?. *Reg Anesth* 21, pp. 508-513.
- Wong, C.-S., Liaw, W.-J., Tung, C.-S., Su, Y.-F. and Ho, S.T., 1996. Ketamine potentiates analgesic effect of morphine in postoperative epidural pain control. *Reg Anesth* 21, pp. 534-541
- Chia, Y.Y., Liu, K., Liu, Y.C., Chang, H.C. and Wong, C.S., 1998. Adding ketamine in a multimodal patient-controlled epidural regimen reduces postoperative pain and analgesic consumption. *Anesth Analg* 86, pp. 1245-1249.
- Hawksworth, C. and Serpell, M., 1998. Intrathecal anesthesia with ketamine. *Reg Anesth Pain Med* 23, pp. 283-288.
- Shewan, D., Dalgarno, P. and King, L.A., 1996. Ecstasy and neurodegeneration: ... such as ketamine. *Br J Anaesth* 313, pp. 424-424.
- Fromm GH., 1994. Baclofen as an adjuvant analgesic. *J Pain Symptom Manage*; 9: pp. 500-509
- Yamada K, Ushio Y, Hayakawa T et al., 1983: Effects of methylprednisolone on peritumoral brain edema. A quantitative autoradiographic study. *J Neurosurg*; 59: pp. 612-619
- Devor M, Govrin-Lippman R, Raber P., 1985: Corticosteroids suppress ectopic neural discharge originating in experimental neuromas. *Pain*; 22: pp. 127-137
- Sorensen S, Helweg-Larsen S, Mouridsen H, Hansenn HH., 1994: Effects of high dose dexamethasone in carcinomatous metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy: A randomised trial. *Eur J Cancer*;30A: pp. 22-27
- Strang P., 1996: Analgesic effect of bisphosphonates on bone pain in breast cancer patients: A review article. *Acta Oncol*; 5: pp. 50-54

La storia del dolore

G. Bellucci e M. Tiengo



Leggere la storia del dolore è, in fondo, come comprendere e rielaborare la storia stessa dell'uomo. La ricerca del senso della vita e della sofferenza, che accompagnano il pensiero occidentale dalle origini ad oggi, si sono intrecciate e scontrate variamente, nel corso del tempo. L'uomo è stato spesso spinto dal dolore a tentare nuove strade verso il sollievo, ad affilare le armi dell'intelligenza, a sviluppare una certa consapevolezza e sensibilità nei confronti delle proprie debolezze, dei propri limiti, fisici e psichici.-

Il dolore diviene *primum movens* nell'infaticabile cammino verso la felicità; diviene metafora della vita in eterno conflitto con la morte. In effetti, trascorreranno diversi secoli, prima che l'uomo guardi con serenità e razionalità al problema di alleviare il dolore. Qualche pratica esotica, più o meno primitiva, era emersa in un mare di stregonerie, che impiegavano polveri, unguenti, erbe e radici. Supplivano a necessità profonde e presenti ancora oggi nell'umanità, di distacco dalla realtà, di evitamento di ciò che rimane incomprensibile, di fuga dalla contingenza, di anestesia generale della coscienza, propria e collettiva. Successivamente, è comparso il precetto religioso che affidava

uno dei principali messaggi, cristiani ed ebraici, alla sofferenza. Basti pensare alle mortificazioni del corpo, al digiuno, al cilicio, alla vita eremitica, alla clausura, come espiazione del peccato originale. Dopo tanti secoli di pregiudizio e di credenze stiamo imparando a comprendere, interpretare e trattare il dolore.-

La difesa dal dolore è così potuta divenire disciplina medica. Il dolore, dalla semplicità di sintomo, ha assunto le complesse caratteristiche di malattia; la cura da generica si è trasformata in specialistica. La figura professionistica che la studia e la pratica, è davvero lontana da concezioni miracolistiche o esoteriche. La medicina del dolore è un percorso lungo, nasce con gli albori della civiltà, attraversa epoche, concezioni filosofiche, religiose, politiche, scientifiche, cresce con l'uomo, ne interpreta i più profondi bisogni, diviene una branca a se stante, si definisce e si evolve incessantemente, a tutt'oggi.

-Questo e molto altro ancora, si legge piacevolmente nell'exkursus storico, intenso e lucido, presentato da G. Bellucci e M. Tiengo, in "La storia del dolore".

Un invito alla lettura di un piccolo saggio storico, su ciò che il dolore ha detto di sé ed ha testimoniato dell'uomo, della sua civiltà, della sua natura, della sua tensione alla comprensione della propria condizione di vivente, che *sente* quindi che *soffre*, che gioisce, che sperimenta, che dirime dubbi e se ne pone irrimediabilmente degli altri. Un documento espositivamente chiaro e diretto, ricco di interessanti riferimenti e di una iconografia accattivante e completa, piacevole in ogni sua parte, che ricostruisce la faticosa conquista di una coscienza del dolore, restituisce una preziosa testimonianza alla letteratura scientifica, contribuendo all'elaborazione di una cultura del dolore, ad una sua necessaria identità.

La versione PDF del volume "La storia del dolore" è scaricabile gratuitamente all'indirizzo <http://www.aisdnet.it/images/lastoriadeldolore.pdf>.

a cura di Guetti C.

Nikolaus T, Zeyfang

A.Pharmacological treatments for persistent non-malignant pain in older persons.

Drugs Aging. 2004;21(1):19-41.

Il dolore persistente non da cancro è una patologia comune, spesso poco riconosciuta e sottotrattata, soprattutto nelle persone anziane. Alcuni pazienti anziani non si lamentano poichè considerano il dolore cronico come una normale condizione dell'età. I medici si trovano di fronte a problematiche riguardanti gli effetti collaterali dei farmaci. I modelli di trattamento per il dolore da cancro proposti dalla World Health Organization vengono generalmente accettati ed anche raccomandati per il dolore persistente di natura non oncologica. Oltre a ciò, ove possibile, si possono associare terapie non-farmacologiche adiuvanti a completare il trattamento di tali sindromi dolorose. Una valutazione iniziale ed un possibile trattamento delle cause sottostanti il dolore sarebbero sempre auspicabili. Una moderna gestione farmacologica del dolore si basa sull'uso di analgesici oppiacei e non-oppiacei. I FANS sono la classe farmacologica più largamente prescritta nel mondo. Nuove molecole, inibitrici della Cox-2, celecoxib e rofecoxib, offrono un'alternativa terapeutica nei pazienti con dolore da lieve a moderato soprattutto in individui con ulcera gastrica o storia di sanguinamento. Il Paracetamolo è molto usato nelle forme di dolore lieve, nelle differenti classi di età, con bassa incidenza di effetti collaterali ai dosaggi raccomandati. Per il dolore moderato, viene invece indicato come gold standard una combinazione di oppiacei e non-oppiacei (come ad es. oxycodone, codeine, tramadolo e tilidine/naloxone) di media potenza analgesica. In caso di dolore severo, invece, le linee guida raccomandano una combinazione di oppiacei e non-oppiacei di elevata potenza analgesica quali la morfina e la codeina. Si dovrebbe scegliere sempre il farmaco in grado di ottenere il massimo beneficio possibile in termini di dolore, con la minore tossicità. Per il dolore continuo, le preparazioni analgesiche migliori sembrano essere quelle a rilascio sostenuto e controllato. I farmaci dovrebbero essere assunti sempre con uno schema posologico fisso, monitorando attentamente interazioni e comparsa di effetti collaterali. I farmaci adiuvanti, come anticonvulsivanti ed antidepressivi, in alcuni tipi di dolore mostrano un'efficacia specifica e selettiva, come nella neuropatia diabetica. Un management ottimale dovrebbe ottenere un notevole decremento del dolore, un miglioramento delle funzioni, dell'umore e del sonno.

Chou R, Clark E, Helfand M.

Comparative efficacy and safety of long-acting oral opioids for chronic non-cancer pain: a systematic review.

J Pain Symptom Manage. 2003 Nov;26(5):1026-48.

Gli oppiacei sono stati caldamente raccomandati come terapia di scelta per il dolore non da cancro refrattario, secondo linee guida ben codificate. Essi hanno ricevuto larga indicazione per tale condizione dolorosa. Tuttavia, sembrerebbe esserci una qualche difficoltà nella comprensione delle caratteristiche di efficacia e sicurezza degli oppiacei a lunga durata d'azione rispetto a quelli a breve emivita. Questa review sistematica, riassume e valuta le acquisizioni circa i relativi profili di sicurezza ed efficacia, di ciascuno degli oppiacei a lunga durata di azione, nel trattamento del dolore cronico non da cancro. Sono stati condotti, per mezzo di database elettronici pubblici o concessi da ditte farmaceutiche, studi randomizzati (che correlano l'efficacia e la tollerabilità) ed osservazionali (sugli effetti collaterali). Sono stati presi in considerazione oppiacei a lunga emivita, non assunti per via parenterale. Le ricerche sono state effettuate nell'Ottobre del 2002. La validità di ogni dato incluso nello studio era assicurata per mezzo di criteri rigidi e predefiniti. Un totale di 16 trials randomizzati, di comparazione, comprendenti 1427 pazienti, ed 8 studi osservazionali di 1190 pazienti sono stati considerati nel corpo di questa review. Nessun trial randomizzato è risultato di buona qualità; gli studi osservazionali sono stati poco significativi rispetto ai trials clinici. Ci sono scarse evidenze, dunque, che i differenti oppiacei a lunga durata d'azione posseggano differenti caratteristiche cliniche nell'efficacia e nella sicurezza. I risultati di profilo farmacologico, sono stati poco dirimenti anche nella distinzione tra oppiacei long-acting e short-acting. Un sottogruppo di lavori, riguardanti lo short-acting oxycodone nei confronti degli oppiacei a lunga emivita sistemica è stato più omogeneo ed ha sottolineato la sovrapponibilità delle caratteristiche di tali formulazioni, nei termini di tollerabilità e controllo del dolore.



Associazione Italiana per lo Studio del Dolore



PALAZZO DELLA GRAN GUARDIA

VERONA

7 - 10 GIUGNO 2006

www.aisd.it
info@aisd.it