

Analgesia mediante pompa elastomerica nel dolore acuto

[Aniello De Nicola](#) & [Maria José Sucre](#)

Struttura Complessa di Anestesia e Rianimazione
Ospedale S. Leonardo - Castellammare di Stabia (NA)

Introduzione

Gli ultimi tre decenni hanno visto crescere l'impegno dei medici, delle aziende produttrici, di quelle farmaceutiche ed in parte delle istituzioni per diffondere la cultura della soppressione del dolore.

Non essendo mai troppe le energie spese a divulgare questa necessità si è pensato di raccogliere, in un manualetto divulgativo, le cognizioni di base e le esperienze pratiche relative all'impiego delle pompe elastomeriche nel dolore acuto, in maniera da mettere in condizione chiunque, anche il neofita di avere immediata padronanza con questi protocolli.

Si tratta, in pratica, di un lavoro di esemplificazione e di volgarizzazione di una materia complessa e spesso "inaccessibile". Infatti nei trattati sul dolore c'è carenza di guide terapeutiche pratiche e delle modalità d'uso delle tecnologie d'infusione continua; il lettore di questi trattati può avere difficoltà ad individuare il protocollo adatto ed a stabilire, ad esempio, la quantità di farmaco da mettere nella pompa infusoriale. Aspetti concreti che risultano determinanti di fronte alle istanze impellenti del paziente affetto da dolore acuto.

In queste linee-guida chi ha poca o nessuna dimestichezza con le terapie da impiegare nel dolore acuto viene indirizzato in maniera semplice fino all'applicazione del protocollo idoneo. Chi invece lavora quotidianamente sul paziente con dolore acuto può reperire altri formulari terapeutici ed occasioni di confronto o di conferma di metodiche già acquisite.

Significato del dolore acuto

Il dolore acuto è un sintomo che deriva dall'attivazione di un sistema sensoriale che segnala un danno tissutale potenziale o attuale, ad esordio recente e di probabile durata limitata. E' l'esito di una ferita, di una lesione o di una degenerazione organica, ha una funzione difensiva ed evita ulteriori stimoli su una parte lesa. Questo lo differenzia dal dolore cronico che è individuato come persistente anche al di là del tempo di guarigione del danno e che frequentemente può non avere una causa chiaramente identificabile.

L'approccio terapeutico corretto è quello di curare la malattia a monte e di mitigare i dolori con strumenti appropriati poiché il dolore acuto segnala un danno tissutale attuale o imminente. Il trattamento deve essere intrapreso solo se la sua causa è nota, se vi è un piano diagnostico preciso o se tutte le possibili cause sono state escluse.

Nei decenni trascorsi esso è stato curato in maniera inefficace dando luogo ad inutili sofferenze in pazienti che avevano subito un trauma, che erano stati sottoposti ad intervento chirurgico, che erano affetti da alcune condizioni mediche dolorose, che avevano un cancro o che, semplicemente, dovevano partorire. Ciò sia in ambito ospedaliero ma soprattutto nell'ambito dell'emergenza

territoriale, dove attualmente esiste ancora un'enorme discrepanza tra frequenza del dolore acuto ed efficacia di trattamento (Marinangeli, 2009). Le motivazioni per un trattamento inefficace sono svariate. Principalmente esse sono la conseguenza della mancanza di conoscenze e di capacità da parte dell'équipe addetta alle cure e dei responsabili amministrativi e governativi. Esiste un'ampia variazione individuale nella quantità di dolore che si percepisce in risposta ad un preciso stimolo ed una grande differenza nelle risposte agli approcci terapeutici. Tali diversità dipendono dalle differenze genetiche interindividuali ma sono anche dovute a fattori non fisiologici che accompagnano ogni condizione dolorosa: l'ansia, la paura, il senso del controllo, il substrato etno-culturale e le precedenti esperienze dolorose individuali (Nielsen, 2009).

Effetti sistemici del dolore acuto

La necessità di trattare un dolore acuto, nasce anche dall'osservazione che esso è accompagnato da modificazioni a carico di organi e apparati, il cui coinvolgimento può essere veramente dannoso per il paziente. Dopo una lesione tissutale si manifestano profonde alterazioni neuroendocrine dovute alla stimolazione dell'ipotalamo che è direttamente collegato alle vie del dolore.

Tali manifestazioni, definite "reazioni da stress", sono caratterizzate dall'incremento di ormoni catabolici e dall'inibizione di sostanze anabolizzanti come il testosterone e l'insulina (Dunwoody, 2008). Tali alterazioni danno origine alla mobilitazione dei substrati con la comparsa di iperglicemia e la negativizzazione del bilancio azotato. L'ipermetabolismo associato alla risposta allo stress fornisce all'organismo più disponibilità di energetica immediata ma tali modificazioni, prolungate nel tempo, possono influenzare negativamente l'outcome del paziente perché:

- 1) l'eccessiva perdita di proteine, può condurre a una riduzione della massa muscolare con conseguente ritardo del recupero funzionale,
- 2) l'immunodepressione secondaria alla riduzione della sintesi delle immunoglobuline e dell'attività leucocitaria può portare ad una maggiore sensibilità alle infezioni.

Parallelamente alla risposta ipotalamica si manifesta una reazione del sistema nervoso simpatico che ha un'azione diretta sul sistema cardiovascolare. Comparsa ritenzione idro-salina ed incremento del lavoro cardiaco. L'angiotensina II produce una vasocostrizione generalizzata. Le catecolamine procurano un aumento della frequenza cardiaca, della contrattilità miocardica e delle resistenze vascolari sistemiche. Tutto ciò si traduce in ipertensione, tachicardia e disritmia con conseguente ischemia miocardica nei pazienti suscettibili. La ritenzione idrosalina, inoltre, in associazione agli effetti menzionati, può precipitare situazioni di labile compenso cardiaco.

Le modificazioni neuroendocrine provocano un aumento dell'acqua extracellulare a livello polmonare con alterazione del rapporto ventilazione-perfusione. Inoltre dopo chirurgia toracica ed addominale il dolore provoca riflessi che incrementano la tensione muscolare scheletrica con conseguente riduzione della capacità polmonare totale ed ipoventilazione.

Nelle procedure chirurgiche maggiori questi effetti possono comportare una riduzione della CFR del 25-50% rispetto ai valori preoperatori (Spence, 1982; Rawal 1984). L'ipossiemia, se inizialmente determina un aumento della ventila-

zione-minuto con conseguente ipocapnia, successivamente, per il perdurare dell'iperlavoro respiratorio, può sfociare in un'insufficienza respiratoria con ipercapnia in soggetti predisposti.

Le stesse modificazioni neuroendocrine sono responsabili dell'inibizione riflessa della funzione gastrointestinale con conseguente ileo postoperatorio che può provocare nausea, vomito, discomfort ed aggravare l'iperventilazione (Ahlers 2008)

Di enorme significato sono le conseguenze che lo stress induce sul sistema immunitario. Infatti può manifestarsi linfopenia, leucocitosi e depressione del sistema reticolo-endoteliale (Cnar 2009). Questi effetti determinano un abbassamento delle resistenze agli agenti patogeni e ciò può indurre lo sviluppo di complicanze infettive perioperatorie. In pazienti neoplastici, la manipolazione chirurgica del tumore può comportare rilascio di cellule neoplastiche, e la situazione di stress può inficiare l'attività citotossica delle cellule T killer (Pollock 1991).

Gli effetti mediati dallo stress sulla coagulazione si possono riassumere in alterazioni della viscosità ematica, della funzionalità piastrinica e della fibrinolisi (Tuman 1987, Garcia-Frade 1987). Tutto ciò comporta uno stato di ipercoagulabilità, che in pazienti costretti all'immobilità aumenta notevolmente l'incidenza di eventi tromboembolici.

Il dolore postoperatorio

L'intervento chirurgico determina essenzialmente due tipi di dolore: un dolore estremamente violento prodotto dalle manovre chirurgiche in corso (dolore intraoperatorio) ed un dolore, successivo all'atto chirurgico, innescato dalle lesioni tissutali e prodotto dalla stimolazione dei recettori periferici (dolore postoperatorio) (Woolf, 1989).

Sono principalmente tre le componenti anatomiche alla base del dolore postoperatorio: 1) cutanea per il traumatismo dell'incisione chirurgica; 2) somatica profonda per le lesioni nervose a livello delle aponeurosi, dei muscoli, della pleura o del peritoneo, che genera una sensazione spiacevole locale o in un'area di proiezione; 3) viscerale per i traumatismi chirurgici, caratterizzata da un dolore localizzato o a livello di una zona di proiezione parietale.

In particolare gli stimoli capaci di mediare dolore nelle strutture viscerali differiscono da quelli che provocano dolore a livello cutaneo e muscolare. Gli stimoli più adeguati a provocare dolore viscerale sono:

- subitanea anossia dei muscoli viscerali
- intensa distensione e contrazione dei muscoli lisci e stiramento o lacerazione dei visceri
- distensione rapida e intensa della capsula di organi viscerali (fegato, milza, pancreas)
- formazione ed accumulo di sostanza algogene
- azione diretta di stimoli chimici (esofago, stomaco)
- trazione o compressione di legamenti o di vasi
- stati infiammatori
- necrosi di alcune strutture (intestino, pancreas)

Gli effetti procurati dal dolore postoperatorio, le risposte fisiologiche alla lesione chirurgica ed allo stress sono molteplici e complessi. Essi implicano disfunzioni polmonari, cardiovascolari, gastrointestinali ed urinarie, alterazione del metabolismo e della funzione muscolare, variazioni neuroendocrine e metaboliche.

Schematicamente gli eventi avversi ed i sintomi causati dal dolore postoperatorio sono:

- incremento delle catecolamine e di secrezione degli ormoni catabolizzanti (cortisolo, ACTH, ADH, GH, cAMP, ecc.) (fig. 1),
- riduzione della secrezione degli ormoni anabolizzanti (insulina, testosterone) (fig. 1),
- ritenzione di sodio ed acqua,
- ipertono muscolare addominale durante l'espiazione,
- l'incremento di tono muscolare si associa ad aumentato consumo di ossigeno
- riduzione della funzione diaframmatica,
- riduzione della compliance polmonare,
- inabilità a respirare profondamente o a tossire (anche per la paura di aggravare il dolore),
- ipossia ed ipercapnia,
- ritenzione delle secrezioni e/o polmonite,
- la distensione intestinale (i bendaggi stretti peggiorano la ventilazione)
- stimolazione dei neuroni simpatici,
- tachicardia,
- incremento del lavoro cardiaco e del consumo miocardico di ossigeno
- stasi venosa ed aggregazione piastrinica con rischio di trombosi venosa profonda (riduzione dei movimenti),
- incremento del tono simpatico,
- incremento della glicemia, degli acidi grassi liberi, dei corpi chetonici e del lattato,
- stato ipercatabolico se il processo è prolungato.

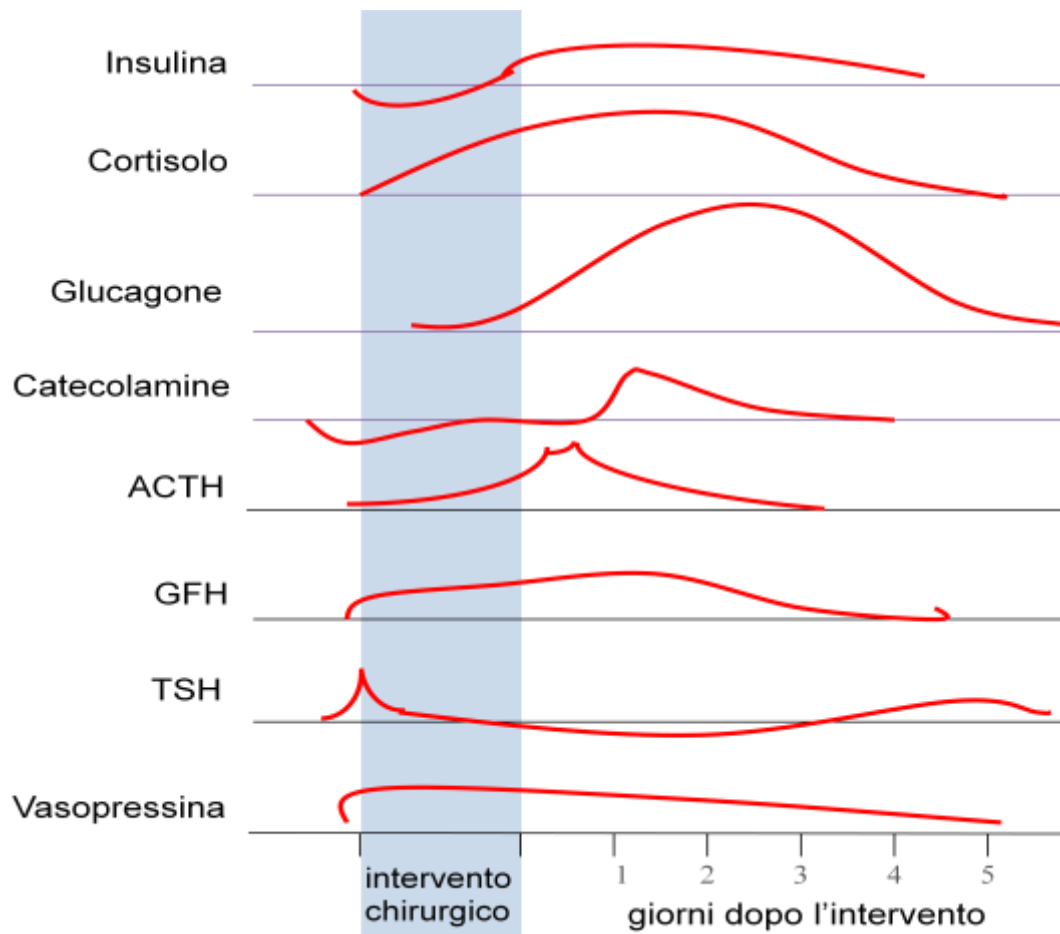


Figura 1- Andamento delle curve dei principali ormoni durante e dopo un intervento chirurgico

Il dolore postoperatorio mette il soggetto in uno stato d'impotenza e di sudditanza fisica e mentale; esso può essere temuto più dello stesso intervento chirurgico e dell'anestesia. Questi timori possono indurre il paziente a procrastinare l'intervento, accrescendone i rischi, la portata e lo stesso dolore postoperatorio: ciò può comportare una progressione della condizione patologica, complicando successivamente la guarigione e la convalescenza.

Molti medici sottoposti ad interventi chirurgici hanno sperimentato sulla propria pelle la mancanza o l'inadeguatezza dell'analgesia postoperatoria e del modo con cui viene affrontato questo problema. Hanno sperimentato, dall'altra parte della "barricata", quello che molti pazienti in Italia e nel mondo provano tutte le volte che affrontano un intervento chirurgico: il dolore postoperatorio (Dunwoody, 2008).

Nonostante è riconosciuto che il controllo efficace del dolore sia essenziale per il paziente post-chirurgico, nonostante i progressi nella conoscenza della fisiopatologia e della farmacologia degli analgesici e lo sviluppo di tecniche sempre più efficaci nel controllo del dolore, molti pazienti continuano a subire una significativa sofferenza postoperatoria.

Le ragioni per cui medici ed infermieri possono trattare in maniera insufficiente il dolore post-chirurgico, sono:

- inadeguata conoscenza dei danni che procura,

- errata considerazione che esso sia un evento ineluttabile,
- scarsa conoscenza dei dosaggi efficaci e della durata d'azione degli analgesici,
- paura di depressione respiratoria e di assuefazione da oppioidi,
- scarsa padronanza delle tecniche di soppressione del dolore,
- mancanza di attrezzature e di tecnologie specifiche

Trattamento farmacologico

Le classi di farmaci impiegati attualmente nel dolore acuto sono i FANS, gli anestetici locali, i corticosteroidi, gli α 2-agonisti e gli oppioidi

FANS e paracetamolo

Con l'acronimo FANS si indica la categoria dei Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei, cioè capaci di diminuire numerosi processi infiammatori dell'organismo ma che non appartengono alla categoria dei cortisonici.

Pur essendo fra loro eterogenei per struttura chimica, i FANS sono una categoria di principi attivi omogenei per quanto riguarda gli effetti indotti dalla loro somministrazione: infatti, oltre ad agire come antinfiammatori, svolgono attività analgesica ed antipiretica.

L'aspirina e il salicilato di sodio sono stati i primi FANS ad essere introdotti nella pratica clinica ai primi del '900. Negli ultimi decenni c'è stato un crescente interesse della ricerca per i FANS con effetto più selettivo sul dolore e questo ne ha giustificato la notevole diffusione nella pratica clinica.

Su scala mondiale oltre 30 milioni di persone fanno ricorso quotidianamente a questa classe di farmaci e, di questi, almeno il 50% è costituito da individui di età superiore a 60 anni.

La scoperta che i FANS inibiscono selettivamente la biosintesi delle prostaglandine ha fatto teorizzare che queste svolgano un ruolo fondamentale nei processi flogistici.

I FANS ed i paracetamolo risultano essere farmaci di prima scelta per il controllo del dolore acuto moderato e sono raccomandati come "primo gradino" nella scala analgesica sviluppata dalla OMS.

Tra essi il ketorolac è stato l'analgesico più impiegato nel dolore acuto; si pensa abbia un meccanismo d'azione legato all'inibizione delle cicloossigenasi con blocco della produzione di prostaglandine (Buckley 1990). Per il dolore acuto severo il ketorolac a dosaggi pieni (90 mg/die) determina un'analgesia migliore rispetto alla meperidina (100 mg) ed alla morfina (12 mg) (Torgerson 2008; Morrow 1993). Va considerato che il trattamento prolungato con ketorolac aumenta però la possibilità di effetti collaterali gastrointestinali e renali. Secondo le restrizioni ministeriali il ketorolac endovenoso è indicato nel trattamento a breve termine (massimo due giorni) del dolore post-operatorio di grado moderato-severo; nella chirurgia maggiore o di dolore molto intenso il ketorolac endovenoso può essere usato in aggiunta ad un analgesico oppiaceo.

Il paracetamolo iniettabile rappresenta un'alternativa ai FANS tradizionali. A differenza dei salicilati avrebbe un'azione prevalentemente centrale e ciò sarebbe dovuto alla facilità con cui esso attraversa la barriera emato-encefalica.

L'efficacia analgesica è stata dimostrata in chirurgia ortopedica, in base al risparmio di morfina e pentazocina nel periodo postoperatorio. Nel dolore postoperatorio ginecologico si è vista l'equivalenza, in termini di efficacia, di paracetamolo e di ketorolac con maggiore tollerabilità del primo rispetto al secondo (Varrassi 1999). A favore del paracetamolo iniettabile, nel trattamento del dolore acuto, vi sarebbe l'assenza di controindicazioni in pazienti con problemi gastrici e coagulativi. Controindicato in caso di insufficienza epatica e di insufficienza epatocellulare per il potenziale danno epatico anche grave. Va somministrato in bolo unico in 15 minuti ogni 6 ore e quindi è preclusa, nel dolore postoperatorio, la più funzionale infusione continua in pompa.

Anestetici locali

Gli anestetici locali sono impiegati nel trattamento del dolore acuto localmente, per realizzare blocchi nervosi periferici, per via epidurale in eventuale combinazione con gli oppioidi.

Il farmaco maggiormente usato, per la sua lunga durata di azione, è stato la bupivacaina. I blocchi anestetici continui sono usati spesso con successo nel dolore post-traumatico con minimi effetti emodinamici. Nel dolore postoperatorio le concentrazioni di bupivacaina utilizzate variano dallo 0,075% a 0,125%. Basse dosi di anestetico locale, in eventuale combinazione con oppioidi, sono solitamente ben tollerate, sebbene si possano realizzare sia il blocco simpatico sia un certo grado di blocco motorio.

La disponibilità nel mercato italiano di mepivacaina 2% alcalinizzata consente l'attuazione di protocolli di analgesia peridurale, perinervosa ed intraliesionale, in infusione continua, estremamente sicuri, con alta tollerabilità locale, con onset-time rapido e con un profilo farmacoeconomico molto conveniente. Nell'analgesia loco-regionale la valutazione economica diventa obbligatoria quando ci sono protocolli alternativi ed efficaci (Piacevoli, 2005).

L'avvento della ropivacaina e della levobupivacaina hanno reso ancora più interessante l'analgesia mediante uso di anestetici locali. Infatti il maggior profilo di maneggevolezza (minore cardiotossicità e minore neurotossicità) unito ad un minore effetto sulla motricità hanno fatto di queste sostanze componenti fondamentali per molti protocolli in terapia antalgica (Boulier 2009; McClure 1996).

Anche nel travaglio di parto l'anestetico locale più usato è stata la bupivacaina. La concentrazione allo 0,125% sembrerebbe la più efficace, quando si voglia offrire alla paziente una soddisfacente analgesia per tutta la durata del travaglio e del parto evitando di interferire con la dinamica dello stesso. Per la tecnica a basso dosaggio veniva impiegata sempre bupivacaina allo 0,125% con adrenalina 1:800.000 (Capogna 1989) o ropivacaina allo 0,2%. La dose-carico iniziale di 10 ml, eventualmente fatta con mepivacaina 0,5% alcalinizzata, è seguita poi dall'infusione continua. A dilatazione avvenuta può essere necessaria una dose "perineale".

Corticosteroidi

Possono avere un ruolo nel controllo del dolore acuto e subacuto. Esplicano il massimo effetto nei casi in cui il dolore è associato ad edema, o quando c'è in-

filtrazione tumorale o compressione nervosa. Essi agiscono tramite l'effetto antinfiammatorio e mediante una riduzione dell'eccitabilità neuronale con azione diretta sulla membrana cellulare.

L'impiego locale (intraarticolare, peridurale, perinervoso, intralesionale) di corticosteroidi nel dolore acuto, di origine infiammatoria, è una terapia tradizionale di buona efficacia. Da evitare i preparati a lunga durata, di tipo deposito, in quanto gli eccipienti contenuti, possono danneggiare i tessuti articolari e peridurali.

Pochi studi sono stati effettuati per testare l'efficacia dei corticosteroidi sul dolore postoperatorio. La sua utilità è stata dimostrata, in questo caso, quando somministrati per via topica. Pazienti sottoposti ad emilaminectomia o a chirurgia ambulatoriale ostetrico-ginecologica rispondono positivamente alla somministrazione di corticosteroidi locali o sistemici riguardo alla necessità di avere analgesici postoperatori (Pace, 2008; Ciccozzi 1995).

α 2-agonisti

L'esatto meccanismo con cui gli α 2-agonisti intervengano sull'analgia non è noto. E' probabile che essi attivino i recettori pre e post sinaptici a livello delle vie noradrenergiche coinvolte nel controllo del dolore, a livello delle corna dorsali del midollo e a livello sovrasspinale. Perioperatoriamente la clonidina, α 2-agonista, comune antipertensivo, è stata somministrata per via parenterale, intratecale ed epidurale.

La clonidina somministrata per via epidurale in combinazione con gli oppioidi sembra produrre i migliori risultati. La somministrazione di clonidina epidurale (20 μ g/h) incrementa significativamente l'analgia prodotta dalla morfina epidurale in pazienti sottoposti a chirurgia addominale maggiore.

La clonidina in comparazione con placebo e meperidina ha determinato lo stesso sollievo dal dolore della meperidina. In uno studio condotto su pazienti post-emilaminectomizzati si è documentato che una dose-carico di clonidina ev (2 μ g/kg) seguita da una infusione continua di 0.1 μ g/kg/h riduce significativamente la richiesta di buprenorfina somministrata tramite PCA. Con tale dosaggio si è inoltre al riparo da effetti indesiderati quali ipotensione, bradicardia e depressione respiratoria (Marinangeli 2002).

Oppioidi

L'uso di oppioidi rappresenta da anni il caposaldo della terapia del dolore medio-grave ed il punto di riferimento della maggior parte dei trials per confronto sulle tecniche di analgesia postoperatoria. Le molteplici vie di somministrazione utilizzabili (orale, sottocutanea, intramuscolare, endovenosa, subaracnoidea, peridurale, endonasale, sublinguale, ecc..) fanno di questa classe di farmaci un'arma versatile tra tutti gli interventi tendenti alla soppressione del dolore postoperatorio (White 2009, Inturrisi 1984, Bullingham 1984, Warfield 1993).

Tra gli oppioidi minori si distingue il tramadolo, farmaco sintetico del gruppo dell'aminocicloesano. E' un analgesico ad azione centrale con proprietà agoniste sui recettori degli oppioidi ed effetti sulla neurotrasmissione noradrenergica e serotoninergica. Paragonato ad altri agonisti oppioidi (morfina, meperidina), esso ha una trascurabile incidenza di depressione cardiorespiratoria ed un più

basso potenziale di dipendenza. Somministrato per via orale, parenterale o rettale ha dimostrato di possedere una buon'efficacia analgesica sul dolore d'origine più varia (Lehmann 1990).

La durata media dell'effetto analgesico del tramadolo è di circa 6 ore dopo ogni singola dose, l'onset-time dell'effetto analgesico è tra i 10 e i 20 minuti.

Viene usato nel dolore acuto (postoperatorio, postraumatico, neuropatico, ecc.) per via E.V. con o senza PCA, via im e via per orale.

Nonostante la sintesi di nuove molecole oppioidi, la morfina rimane l'oppioide più utilizzato nel trattamento del dolore acuto, fatta eccezione per il travaglio di parto (a causa della sua notevole capacità di deprimere la respirazione neonatale).

Il tempo di latenza per l'insorgenza della depressione respiratoria dopo somministrazione intratecale è abbastanza variabile. Per la morfina è osservato che è compresa tra le 6 e le 10 ore, con un ritorno alla norma intorno alle 23 ore. Si tratta quindi sempre di una depressione respiratoria tardiva che rappresenta un grave rischio soprattutto per l'insorgenza subdola. La depressione respiratoria dopo somministrazione epidurale può, invece, essere precoce o ritardata (Gustafsson 1982, Varrassi 1992).

Per via epidurale la morfina è stata largamente utilizzata a dosaggi variabili (3-10 mg) anche in relazione alla posizione lombare o toracica del catetere epidurale, evidenziando una durata d'azione di 12-24 ore. La morfina può essere somministrata anche in infusione continua ad una velocità di 5 ml/h (soluzione 0,1 mg/ml). Con tale modalità si sono ottenuti buoni risultati in pazienti sottoposti sia a toracotomia sia a resezione di aneurisma addominale (Aubrun 2009; Cullen 1985).

Anche il fentanyl somministrato per via epidurale assicura un buon grado di analgesia. L'analgesia epidurale da fentanyl è caratterizzata da un rapido inizio di azione e da una breve durata. Per tale motivo si preferisce l'infusione continua specie per l'analgesia dopo interventi di ortopedia, chirurgia maggiore e toracica con un'infusione di 0,5 µg/kg/h utilizzando soluzioni a concentrazione di 10 µg/ml (Welchew 1982, Gough 1988, Lopez 1990).

Sembra che nessuno degli oppioidi disponibili sia in grado, da solo, di abolire adeguatamente il dolore del secondo stadio del travaglio e del periodo espulsivo, anche a dosi elevate. Tale considerazione ha portato a sperimentare l'associazione degli oppioidi con gli anestetici locali. Questa associazione permette di ridurre gli effetti collaterali di alte concentrazioni di anestetici locali (blocco motorio, influenza sulla dinamica del travaglio e del parto, possibili effetti cardiovascolari e tossici) e di evitare la possibilità, in caso di basse concentrazioni, di incompleta analgesia.

Impiego pratico degli oppioidi

Una valida analgesia la si può ottenere adoperando una tecnica semplice: quella dell'iniezione in bolo unico (intramuscolare, endovenosa o sottocutanea), nonostante i noti svantaggi. Però i farmaci in bolo devono essere dati sulla base di tempi fissi conseguenti al loro assorbimento, redistribuzione e cinetica di eliminazione.

Gli oppioidi per via sistemica devono essere somministrati con una dose-carico iniziale per garantire la minima concentrazione analgesica efficace (MEAC). Dopo di ciò è più facile sostenere l'analgesia mantenendo questo

livello ematico di farmaco. La somministrazione di un oppioide di mantenimento senza dose carico generalmente non dà luogo ad un pronto raggiungimento del MEAC, comportando un periodo di dolore inutile (tab. 1).

Oppioide	MEAC (media µg/L)	Dose carico ev (mg/kg)	Potenza relativa (morfina=1)
Tramadololo	289	1,4-0,7	0,05
Sufentanil	0.04	0,0002	400
Buprenorfina	0.38	0,004	42
Fentanyl	0.63	0,0008	25
Alfentanil	15	0,03-0,05	1
Morfina	16	1,5-2	1
Meperidina	455	1,5-2	0.04

Tabella 1. Minima concentrazione analgesica efficace (MEAC) degli oppioidi, dose carico e potenza relativa (modificata da Lehmann 1991).

L'infusione endovenosa continua di oppioidi rappresenta una metodica di soppressione del dolore acuto più adeguata che non la somministrazione intramuscolare o sottocutanea. Pur essendo una tecnica semplice e che non presume impiego di ingenti risorse purtroppo è talora trascurata (Ready 1993).

Negli studi sul rapporto tra livelli ematici di analgesico (es. meperidina) e risposta analgesica nel dolore acuto, si evince che esiste una MEAC per la meperidina, al di sotto della quale l'effetto desiderato, nel singolo paziente, è scarso o assente. Il principio base nell'impiego degli analgesici deve essere quello di raggiungere una concentrazione sierica che superi e rimanga costantemente al di sopra di tale livello. La metodica ideale, per raggiungere questo scopo, è appunto l'infusione endovenosa continua (Austin 1980),

Per calcolare la velocità di infusione vanno fatte alcune considerazioni. Usando la meperidina il tempo necessario per raggiungere un livello di concentrazione costante (senza dose-carico) è pari a circa sei volte l'emivita terminale (il $t_{1/2\beta}$ è di 4 ore circa). Pertanto, il tempo necessario a raggiungere un livello costante è di 24 ore. Se moltiplichiamo il volume di distribuzione dell'oppioide per la concentrazione plasmatica desiderata, possiamo calcolare la dose di carico. Per un paziente di 70 kg, la dose iniziale di meperidina è di 200 L (V_D) moltiplicato 0,5 mg/l o 100 mg come bolo endovenoso, dove V_D è il volume di distribuzione. Tale dose può essere somministrata con incrementi di 25-50 mg, dopo che è iniziata l'infusione. La velocità di infusione va calcolata moltiplicando il valore di flusso sanguigno epatico (0,6-1,0 l/min) per la concentrazione analgesica (0,5 mg/l), che fornisce il valore di clearance del farmaco (0,3-0,5 mg/min o 18-20 mg/ora) (Tamsen 1982).

Questo tipo di approccio è valido per qualsiasi analgesico da somministrare per infusione continua, e può essere applicato anche al tramadololo, alla morfina ed al fentanyl (tab. 2-3).

Oppioide	Potenza relativa	Emivita (ore)	Dose di carico	Velocità d'infusione
Morfina	1	2-6	5-10 mg	1-3 mg/ora

Fentanyl	50	3-6	100-200 µg	10-50 µg/ora
Meperidina	0,1	3-6	100 mg	20-30 mg/ora
Tramadol	0,05	5-6	50-75 mg	12-14 mg/ora

Tabella 2. *Principi-guida nell'infusione continua in un paziente di 70 kg.*

Oppioide	Dose singola (mg)	Onset (min)	Durata singola dose (h)
Peridurale			
Morfina	1-6	30	6-24
Meperidina	20-150	5	4-8
Fentanyl	0.025-0.1	5	2-4
Subaracnoidea			
Morfina	0.1-0.3	15	8-24+
Meperidina	10-30	?	10-24+
Fentanyl	0.005-0.025	5	3-6

Tavola 3: *Oppioidi spinali per il trattamento del dolore acuto*

Riassumendo, per determinare la velocità, in mg, alla quale infondere il farmaco bisogna considerare che la dose necessaria, durante ogni emivita di eliminazione, per mantenere il livello raggiunto con la dose carico deve essere la metà della stessa dose carico.

Consideriamo una situazione-tipo di un paziente che inizialmente necessita di 100 mg di tramadol intramuscolare per avere un'adeguata analgesia dopo colecistectomia e **calcoliamo la velocità di infusione** per mantenere l'analgesia. Si divide 100 mg per 2 che corrisponde a 50 mg, i quali vengono eliminati in una emivita di eliminazione. Questi 50 mg di tramadol vengono eliminati ogni 5 ore circa (Tab. 2). Quindi, per mantenere l'analgesia sono necessari 50 mg divisi in 5 ore che è uguale a 10 mg/ora.

Riassumendo:

- ◆ 100 mg : 2 = 50 mg (tramadol eliminato in un'emivita di eliminazione) ;
- ◆ 50 mg di tramadol vengono eliminati ogni 5 ore circa ;
- ◆ per mantenere l'analgesia sono necessari quindi: 50 mg : 5 ore = 10mg/ora.

Come formula matematica pratica si può applicare sempre:

$$\text{Velocità d'infusione} = \frac{1}{2} \frac{\text{dose carico}}{\text{tempo di emivita}}$$

(De Nicola, 1998)

Questa formula tende a sottostimare le necessità orarie perché l'emivita di eliminazione può essere, in realtà, anche minore: ma come regola pratica da buoni risultati.

Essa è valida, oltre che per gli oppioidi, anche per qualsiasi altro analgesico impiegato in infusione continua.

La scelta dell'oppioide deve essere orientata non solo dalla potenza relativa del farmaco, ma anche dall'efficacia dello stesso nel trattamento di quel determinato dolore. I farmaci più potenti vengono solitamente preferiti rispetto a quelli meno attivi perché risultano clinicamente più efficaci nel trattamento del dolore grave. Di fatto, i farmaci a media o bassa potenza possono essere altrettanto validi nel trattamento di un dolore grave acuto se si sfruttano le loro proprietà farmacologiche e se si adoperano la posologia e la via di somministrazione più adatte (Tammisto 1980). È questo il caso del tramadolo che per le sue peculiari caratteristiche farmacologiche è un oppioide minore che dà una buona attività analgesica ma non ha proprietà tossicomanege (Foley 1982, Houmes 1992, Vickers 1992).

L'emivita plasmatica degli analgesici stupefacenti varia notevolmente e non è sempre correlata alla durata dell'effetto prodotto da una singola dose. Per esempio il metadone, con un'emivita di 15-30 ore ed il tramadolo, con un'emivita di 5 ore, inducono un'analgesia sovrapponibile in durata, dopo somministrazione di una dose. Tuttavia, dopo dosi ripetute, farmaci con emivita plasmatica prolungata si accumulano e ciò può innalzare i livelli plasmatici verso livelli tossici e dare eccessiva sedazione o depressione respiratoria. Con farmaci a lunga durata d'azione sarebbero necessari diversi giorni per raggiungere un livello efficace di analgesia, se non si somministra anche una dose-carico equivalente a circa 2 dosi di mantenimento.

Le epatopatie e le malattie renali possono alterare il metabolismo e la distribuzione dei narcotici e dei loro metaboliti. La biodisponibilità della meperidina, ad esempio, aumenta nei pazienti cirrotici, per cui in questi casi si può verificare un accumulo dei suoi metaboliti tossici. Con l'avanzare dell'età, si riduce la clearance plasmatica di tutti i farmaci, compresi gli oppiacei. Questo indica che i pazienti anziani sono più sensibili ai farmaci stupefacenti e che in questi soggetti si rende necessario un attento adeguamento della posologia. Infatti il $t_{1/2\beta}$ del tramadolo aumenta del doppio o del triplo nelle gravi malattie renali o epatiche.

Quindi il segreto per realizzare prontamente l'analgesia con gli oppioidi è di raggiungere un livello terapeutico nel sangue e di mantenere questo livello fino al momento in cui si ritiene necessaria la terapia antalgica. La dose carico può essere data anche con altre vie di somministrazione. Essa può essere somministrata, in alternativa, durante i primi 20/30 minuti di infusione, piuttosto che in forma di bolo; questa modalità tende a ridurre qualche effetto collaterale come la nausea da oppioidi.

Il principio di mantenere i livelli di un farmaco al di sopra dei valori terapeutici è ben conosciuto in tanti campi della medicina, per farmaci come gli antibiotici, i glicosidi cardioattivi e gli antiipertensivi, mentre gli analgesici continuano spesso a essere somministrati erroneamente secondo necessità. Bisogna inculcare, nelle nuove leve, l'idea che il dolore deve essere trattato così come si fa per le infezioni, mantenendo nel sangue livelli ematici di antibiotico costantemente terapeutici.

Infusione mediante la pompa elastomerica

L'infusione continua di oppioidi e di altri analgesici, con pompa elastomerica, quale che sia la via di somministrazione, rappresenta una metodica vantaggiosa ed efficace nella cura del dolore acuto.

La pompa elastomerica è un dispositivo monouso per l'infusione continua di farmaci in soluzione, a velocità costante preimpostata. È costituita da un palloncino-serbatoio in materiale elastico (elastomero) che esercita, sul fluido in esso contenuto, una pressione costante; tale fluido viene spinto lungo una linea d'infusione direttamente in vena, sottocute, intorno ad un plesso, in un'articolazione o in peridurale.

Il principio di funzionamento di questo dispositivo è la legge di Hagen-Poiseuille: *"Il flusso che attraversa un vaso è direttamente proporzionale alla pressione applicata alla sua origine, alla quarta potenza del raggio ed inversamente proporzionale alla viscosità del mezzo ed alla lunghezza del vaso"*.

Tra le tecnologie ad energia elastomerica l'Infusor[®] si è distinta storicamente per l'accuratezza del flusso, l'assenza di lattice nei componenti, le proprietà antischiacciamento ed antingocciamento della linea infusione, la leggerezza e la maneggevolezza (Remerand, 2008).

Una possibilità terapeutica ulteriore è data dall'opportunità di aggiungere all'Infusor[®] un modulo di controllo per l'autosomministrazione di boli comandati dal paziente. In pratica si realizza la PCA (Patient Controlled Analgesia) in maniera economica, rapida e con una breve informazione del paziente. Con la pressione del pulsante il paziente diventa protagonista della propria analgesia, più autonomo senza dover ricorrere ad altre persone.

Da qualche anno, inoltre, la versatilità dell'Infusor[®] viene assicurata dai modelli multi-flusso (Multirate) nei quali, in corso di terapia, è possibile aumentare o diminuire il flusso scegliendo tre possibilità preimpostate.

L'analgesia peridurale nel dolore acuto è affermata come una metodica valida e sicura. Il problema della somministrazione dei boli ad orari fissi venne risolto e superato efficacemente connettendo al catetere peridurale una pompa elastomerica da almeno 5 ml/ora. Essa infondendo continuamente e costantemente un volume di oppioidi e/o di anestetici, realizzava un'analgesia che precedentemente altrimenti si sarebbe ottenuta con dispendio di risorse.

Ad esempio con 0,6 mg di buprenorfina aggiunta a soluzione salina sufficiente a coprire le 24 ore ed una pompa elastomerica da 5 ml/h, si ottiene un'analgesia peridurale postoperatoria semplice ed efficace, senza ulteriore intervento dell'infermiere o del medico.

Quando il paziente arriva in ospedale per un intervento chirurgico è abituato ad un suo stile di vita; in corsia i diritti umani di base quali il mangiare, la mobilità, la privacy, il controllo delle funzioni corporee possono essere limitati da parte dello staff o dalle strutture stesse dell'ospedale. L'incertezza su cosa lo aspetta, la paura dell'intervento chirurgico e l'isolamento dall'ambiente familiare sono incrementati dall'improvvisa esperienza di una nuova sorgente di stress: il dolore postoperatorio.

Adoperare un metodo ben accetto per eliminare questa fonte di enorme disagio, significa minimizzare l'angoscia e lo stress post-chirurgico. L'uso della pompa elastomerica può garantire, per le sue caratteristiche, un'analgesia continua, restituendo, almeno in un'area, un senso di control-

lo sulla loro cura: senza la necessità di dover richiedere i farmaci per il dolore, si ottiene un più immediato sollievo dal dolore.

Un problema che si può incontrare durante il trattamento del dolore acuto mediante infusione continua di analgesici è il **dolore incidente** (aumento transitorio dell'intensità del dolore già ben controllato dalla terapia di base); può essere generato da sforzi, movimenti bruschi, tosse, ecc. In effetti quello che spesso, istintivamente, il personale infermieristico fa incrementando la velocità d'infusione nel tentativo di bloccare il dolore, lascia il paziente con dei livelli subterapeutici per alcuni tempi di emivita del farmaco.

Il dolore incidente deve essere trattato come un nuovo inizio di dolore e l'analgesico deve essere immediatamente somministrato in modo tale da titolarne l'effetto, prima di incrementare eventualmente la velocità di infusione.

L'analgesia controllata dal paziente (PCA) e la pompa elastomerica

La PCA è una tecnica di infusione continua al bisogno, con la quale il paziente si può autosomministrare il farmaco per via endovenosa entro limiti posologici prefissati. Questa metodica può consentire al paziente di regolare il livello terapeutico adatto, migliorando l'analgesia e riducendo il consumo di farmaci (tab. 4). Poiché la soglia analgesica di qualsiasi farmaco varia da un paziente all'altro, il principio di lasciare che sia quest'ultimo a definire il dosaggio della propria terapia analgesica può essere una soluzione interessante (Tamsen 1982, Smith 1984, White 1987, Lehmann 1991).

Oppioide	Dose a richiesta (μg)	Consumo ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$)
Tramadol	20000	206.05
Tramadol	9615	203.12
Sufentanil	6	0.10
Fentanyl	34	0.46
Buprenorfina	40	0.63
Alfentanil	212	4.96
Morfina	1920	29.60

Tabella 4. Dose a richiesta e consumo di farmaco in corso di infusione continua e PCA (ridotta da Lehmann 1986; Lehmann 1990).

La PCA è una procedura sicuramente utile per il sollievo del dolore acuto. Malgrado la sua validità riguardo alle considerazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche non sempre la tecnologia o le conoscenze relative sono disponibili, sia per i costi che per l'insufficiente addestramento del personale. La comparazione della PCA rispetto all'infusione continua postoperatoria, nell'ambito della chirurgia maggiore ginecologica, può assicurare un'adeguata copertura analgesica, con ambedue i metodi (Jellinek, 1990). E' noto che certa chirurgia produce più dolore che altra; ad esempio l'incisione che coinvolge le parti alte dell'addome o del torace solitamente è più dolorosa. Un protocollo PCA con oppiacei non può essere confrontato con un protocollo che prevede la somministrazione di farmaci analgesici per via peridurale. La PCA è certamente superiore alla somministrazione intramu-

scolare di analgesici, ma l'analgesia peridurale realizza un maggiore controllo del dolore importante in chirurgia toracica o addominale alta demolitiva. La PCA endovenosa però ha il vantaggio di non prevedere il posizionamento di un catetere peridurale, non sempre possibile per mancata preparazione professionale, per ragioni di tempo o legate al paziente (es. coagulopatie).

Anche gli studi di Rud (1994) confrontano il tramadolo in infusione continua verso il tramadolo dato in boli successivi, nel dolore postoperatorio. I pazienti trattati con l'infusione continua ottenevano una soppressione del dolore migliore che non il gruppo trattato con i boli. Inoltre il gruppo con infusione non consumava più tramadolo del confronto. Sovrapponibili sono anche le deduzioni di Chrubasik (1992) che mostra come l'infusione continua di tramadolo sia preferibile ai boli intermittenti.

Anche nel confronto con altri oppioidi e con non oppioidi l'infusione continua di tramadolo ha mostrato vantaggi interessanti specie riguardo la depressione respiratoria (Rathgeber 1989, Striebel 1992), anche in una situazione delicata come l'analgesia ostetrica (Prasertsawat 1986).

Altri studi sugli oppioidi minori somministrati mediante PCA parlano dei vantaggi di questa metodica con l'uso del tramadolo (Paravicini 1981, Ofoegbu 1984). In Italia il ricorso alla PCA per la somministrazione di oppioidi, nel dolore acuto, è ancora limitato. In alcuni ambiti è ancora impiegato, per la somministrazione continua, il flusso per gravità, goccia a goccia; questo sistema è da bandire in quanto impreciso e non affidabile quanto le pompe elastomeriche o le pompe elettroniche che danno regolarità ed accuratezza di flusso.

Un'esperienza interessante è relativa all'impiego nel dolore postoperatorio (con VAS > 8) dopo chirurgia addominale di tramadolo in infusione continua mediante pompa elastomerica (De Nicola 1995). Lo studio sottolinea che il tramadolo in pompa elastomerica è una metodica maneggevole ed efficace nel dolore postoperatorio, maggiormente in casi dove la depressione respiratoria è indesiderabile (come nei pazienti anziani). La tecnica risulta confortevole per il paziente (la pompa riempita a pieno pesa circa 60 gr), discretamente economica rispetto a sistemi, gradita dal personale infermieristico per la riduzione delle chiamate e per la semplicità di gestione.

Una soluzione intermedia è rappresentata dall'opportunità di impiegare una pompa elastomerica che sia provvista anche di un modulo di controllo per comandare dei boli al bisogno (Infusor PCA), tecnologia sufficientemente economica, facile da maneggiare e redditizia da punto di vista dei risultati (De Nicola, 1996). Spesso il personale infermieristico o medico non accetta volentieri le tecnologie elettroniche d'infusione con PCA sia per la curva d'apprendimento non immediata sia per l'aspetto connesso con la manutenzione ed alla gestione; viene quindi preferita la pompa elastomerica con possibilità di boli a domanda che non necessita di manutenzione.

Per i pazienti sotto tensione per la perdita del "controllo" causato dall'ambiente ospedaliero, l'Infusor® con PCA può essere apprezzato e visto come superiore ad altri metodi che danno meno autonomia e minore controllo. Di contro, alcuni pazienti stanno in ospedale con l'aspettativa che le loro necessità debbano essere totalmente delegate e garantite dai medici e dagli infermieri. Questi pazienti si possono sentire quasi minacciati dalla PCA e dalla responsabilità che essi devono assumere nel trattare il proprio do-

lore. La paura e l'ansia li potrebbero portare ad un controllo inadeguato del dolore.

Transizioni analgesiche: dalla Sala Operatoria al reparto

Negli anni '60 e '70 il risveglio del paziente dopo anestesia era discretamente prolungato in conseguenza del tipo di farmaci impiegati nel corso dell'intervento e quindi era lento anche l'instaurarsi del dolore postoperatorio. In pratica c'era tempo sufficiente per instaurare, ove mai sentita o necessaria, l'analgesia postoperatoria.

Oggi invece i moderni farmaci dell'anestesia, a cinetica breve, possono garantire una rapida ripresa del livello di coscienza ma che non è sempre senza dolore. Infatti è ampiamente descritta è l'iperalgia dovuta alla rapida sospensione, a fine intervento, di farmaci con brevi emivite contesto-sensibili. In generale comunque può esistere, in base alle diversità delle anestesi, una variabilità dell'effetto residuo dei farmaci anestetici e della lunghezza della "coda" anestetica.

Per colmare il possibile vuoto analgesico bisogna prendere in considerazione la Transizione Analgesica. Essa è un protocollo di trattamento del dolore perioperatorio indispensabile per garantire un ottimale passaggio dalla fase intra- a quella post-operatoria senza vuoti analgesici (Joris 2001).

In quali situazioni bisogna instaurare la transizione analgesica?

Se il paziente dalla sala operatoria viene inviato in rianimazione o in Terapia Intensiva postoperatoria e la previsione di risveglio o di estubazione è:

- entro 12/24 ore
 - si applica la transizione analgesica
- oltre 24 ore
 - non si applica la transizione analgesica
 - continua ipnotici/analgesici endovenosi impiegati durante l'anestesia a dosi ridotte (es. propofol+remifentanil)

Se il paziente dalla sala operatoria viene inviato in corsia

- si applica la transizione analgesica

Stabilito in quale contesto clinico bisogna applicare la transizione analgesica occorre calcolare il Tempo d'Inizio della Transizione Analgesica (TITA). Esso è dato dalla differenza in minuti tra la durata della "coda" anestetica e l'onset time del protocollo analgesico postoperatorio.

TITA = durata "coda" - onset time analgesico p.o.

- Se il valore del TITA è negativo bisogna somministrare l'analgesia tanti minuti prima della fine dell'anestesia.
- Se il valore del TITA è positivo bisogna somministrare l'analgesia tanti minuti dopo la fine dell'anestesia

Ipotizziamo una situazione-tipo di un'anestesia condotta con Desflurane + Remifentanil oppure Propofol + Remifentanil.

- La "coda" anestetica sarà di circa 5 min.
- L'onset time del protocollo analgesico previsto (tramadolo e ketorolac: dose-carico, quindi infusione con pompa elastomerica) sarà di circa 25 min

- Il valore in minuti del T.I.T.A. = $5 - 25 = -20$ minuti. In pratica dobbiamo somministrare la dose-carico di analgesico 20 min prima della sospensione dell'anestesia (essendo il valore negativo).
- Contestuale si inizia infusione continua connettendo la pompa elastomerica ad una via venosa dedicata.

Formulare un corretto protocollo terapeutico

Gli obiettivi primari da raggiungere nel trattamento del dolore postoperatorio sono: a) eliminare o alleviare la sofferenza; b) evitare e controllare gli effetti negativi conseguenti all'intervento e al dolore; c) accelerare il recupero del paziente nell'immediato periodo postoperatorio; d) programmare una terapia misurata all'intensità ed al tipo di dolore; e) verificare la congruità farmaco-economica del programma terapeutico.

Per realizzare quindi un buon piano di lavoro, vanno considerati gli aspetti farmacologici, clinici ed organizzativi e la strategia giusta può essere quella di seguire 5 passi:

1. esaminare il tipo di dolore (sede, natura, modalità d'insorgenza) e la causa (es. tipo di chirurgia)
2. valutare le risorse disponibili (farmaci, personale, conoscenze, attrezzature)
3. stabilire con quale tecnica e da quale via praticare la terapia,
4. valutare la qualità e l'intensità del dolore in atto,
5. decidere quando cominciare il trattamento.

L'approccio ottimale inizia con la pianificazione. Nella formulazione del piano operativo è importante considerare la disponibilità delle risorse, raffrontando quelle che sarebbero necessarie a quelle che sono realmente disponibili. La tappa successiva è quella della determinazione dell'approccio terapeutico sulla base dei problemi clinici e sulla scorta delle risorse disponibili. Il piano terapeutico finale può essere quindi realizzato partendo dalle risorse disponibili, con tecniche di complessità minore o maggiore.

E' chiaro che se un ospedale o un ambulatorio è sprovvisto di tecnologie e di risorse umane specializzate non potrà che attuare una tecnica di analgesia semplice. Ad esempio se c'è disponibilità solo di ketorolac in fiale ed il personale non conosce altra metodica se non la somministrazione al bisogno si potrà attuare, comunque, una discreta analgesia, pur considerando i limiti di questo tipo di approccio. Così facendo si opera in maniera deontologicamente corretta e si pone il primo mattone per costruire protocolli più complessi, adeguati ed efficaci.

Fatta uguale ad 1 la complessità della tecnica più semplice (iniezione intramuscolare al bisogno di FANS o di tramadolo) è possibile valutare il grado di complessità delle tecniche man mano più articolate e costruire una **scala di complessità** (tab. 5 e 6). Per fare ciò bisogna calcolare le risorse impiegate e/o spese: conoscenze (mediche, legali, tecnologiche, ecc.), attrezzature (siringhe, aghi, pompe, cateteri, ecc.), risorse umane specializzate e non (anestesisti, farmacisti, amministrativi, infermieri, ecc.) e farmaci (farmacologia, restrizioni amministrative, carico-scarico, ecc.). La tabella 4 riporta qualche esemplificazione del calcolo della complessità di alcune tecniche.

farmaco, relative conoscenze, restrizioni	attrezzature, personale non specializzato, modalità di somministrazione, monitoraggio	risorse umane specializzate, competenza, controllo complicanze	Punteggio totale
FANS o tramadolo = 0.5	siringa + iniezione intramuscolare al bisogno = 0.5	-	1
FANS o tramadolo = 0.5	siringhe + iniezione IM o ev a ritmi fissi = 1	1	2.5
FANS o tramadolo = 0.5	siringhe + infusione continua ev + Infusor = 1.5	1.5	3.5
oppioidi maggiore = 1	siringhe + infusione continua ev + Infusor + monitoraggio = 2	2	5

Tabella 5 - Esempi di valutazione della complessità di un protocollo in base alle risorse disponibili (De Nicola, 1997).

Commento al protocollo “oppioidi maggiore in infusione ev con pompa elastomerica e monitoraggio” che vale 5 nella scala delle complessità.

Acquistare, conservare in cassaforte, consegnare, aggiornare il registro di carico-scarico, smaltire una fiala di morfina significa avere un farmacista che conosce la normativa e le restrizioni sugli oppioidi e che risulta più complesso della “gestione” di una fiala di ketorolac.

Somministrare in vena mediante Infusor con relativo monitoraggio della SpO₂ prevede a monte una gara d’acquisto dove personale amministrativo e medico ha lavorato per acquisire aghi cannula, pompe, saturimetri, ecc. Inoltre bisogna prevedere infermieri che conoscano l’applicazione e la gestione di tali metodiche e personale medico specializzato che è capace di programmare, prescrivere, calcolare i dosaggi, prevenire e trattare gli effetti collaterali di questo tipo d’infusione.

PROTOCOLLI	VIA	Complessità
Nessuna terapia	-	0
Analgesici non oppioidi o tramadolo al bisogno	Im	1
Oppioidi a lunga durata	os, im, ev	2
Tramadolo o analgesici non oppioidi a dosi e ritmi fissi	im, ev	2,5
Oppioidi maggiori a dosi e ritmi fissi	im, ev	3
Tramadolo o analgesici non oppioidi in pompa elastomerica	ev	3,5
Analgesia intra/perilesionale continua con anestetici locali	locale	4
Oppioidi maggiori in pompa elastomerica	ev o sc	5
Blocchi anestetici locoregionali singoli	perinervosa	5
Analgesia plessica continua con anestetici locali	perinervosa	6
PCA	ev	6
Boli intermittenti epidurali con anestetici locali	epidurale	7

Boli intermittenti epidurali con oppioidi	epidurale	7,3
Infusione epidurale continua con an. locali ed oppioidi	epidurale	7,5
Boli intermittenti via catetere subaracnoideo	subaracnoideo	8
Infusione continua subaracnoidea	subaracnoideo	8,3
PCA in epidurale e/o subaracnoidea	spinale	9
Anestesia o analgesia intrapleurica	intrapleurica	10

Tabella 6 - Gradi di complessità dei protocolli per il trattamento del dolore acuto.

Allo stato attuale, generalmente, negli ospedali italiani la disponibilità di risorse non va oltre la possibilità di poter intraprendere un trattamento che superi il grado 6 di complessità. Pertanto un reale ed efficace controllo del dolore acuto va eseguito tenendo presente che si comincia sempre dai gradini inferiori e si sale nella scala di complessità, se possibile o se necessario.

Protocolli terapeutici con pompa elastomerica nel dolore postoperatorio

Il personale medico ed infermieristico che deve utilizzare i sistemi per infusione continua può incontrare difficoltà nello stabilire il modello di Infusor[®] da scegliere e nel calcolare le quantità di farmaco e di soluzione salina (s.s.) per riempire la pompa. Le tabelle 7 e 8 riportano schematizzazioni utili per un pratico uso delle pompe elastomeriche nel dolore postoperatorio.

I protocolli sono calcolati per un paziente di 70 kg e le posologie si riferiscono a situazioni-tipo. Essi risultano adatti per la maggioranza di situazioni cliniche.

	Intervento	Livello dolore postoperatorio	Protocollo proposto
Chirurgia toracica	toracotomia	elevato	C1o C3
	resezione costale	elevato	C1o C3
	videotoracosopia	medio	A2
	minitoracotomia	medio-alto	B2 o B3
Chirurgia generale	paratiroidectomia	medio	A1-m
	colecistectomia endoscopica	medio	A2
	appendicectomia	medio	A2
	colecistectomia e vie biliari	medio-alto	B1 o B4
	ernia inguinale	medio	A2
	ernia ombelicale	medio	A2
	emorroidectomia	medio-alto	B3 o B4
	cisti sacrococcigea	medio-alto	B3 o B4
	fistola anale	medio-alto	B3 o B4
	amputazione arto inferiore	medio-alto	B1 o B4

	addomino-perineale	elevato	C2 o C3
	epatectomia	elevato	C1 o C3
	gastroresezione	elevato	C1 o C3
	resezione intestinale	elevato	C1 o C3
	Miles - Dickson	elevato	C1 o C3
	ano praeternaturale	medio-alto	B1 o B2
	esofagotomia via toracotomica	elevato	C1-C3
	mastectomia	medio-alto	B2 o B3
	tiroidectomia	medio-alto	B2 o B3
Ortopedia	ernia discale	medio-alto	B2 o B3
	protesi d'anca e ginocchio	medio-alto	B1 o B4
	frattura femore	medio-alto	B3 o B4
	frattura tibia/perone	medio-alto	B3 o B4
	chirurgia mano	medio	A1
	chirurgia piede	medio-alto	B2
	artroscopia terapeutica	medio	A1
	frattura arto superiore	medio-alto	B2
Urologia	varicocele	medio	A2
	nefrectomia	elevato	C1 o C3
	cistectomia	medio-alto	B1 o B4
	orchiectomia	medio	A2
	TURV/TURP	medio-alto	B1, B2 o B4
	calcolosi renale	elevato	C1o C3
	prostatectomia	medio-alto	B1 o B2
	uretero-sigmoidostomia	elevato	C2 o C3
	ureterolitotomia	elevato	C2o C3
Ostetricia/Ginecologia	isterectomia laparotomica	medio-alto	B1 o B4
	colpoisterectomia	medio	A2
	isteroannessiectomia	medio-alto	B3 o B4
	taglio cesareo	medio-alto	B1 o B4
ORL	laringectomia totale	elevato	C1-C2
	timpanoplastica	medio-alto	B3
	settoplastica	medio-alto	B3
	asportazione tumori naso	medio-alto	B3
	adenotonsillectomia	medio	A1
	riduzione FON	medio	A1
	tracheotomia	medio	A1-m

Tabella 7 - Interventi chirurgici divisi secondo l'intensità del dolore postoperatorio (De Nicola 1997).

Dolore Medio	Farmaci	Preparazione	Dose-carico all'inizio dell'infusione	Velocità d'infusione all'ora	PCA (boli auto-somministrati)	Durata della terapia	INFUSOR
A1	ketorolac 90 mg/24 ore ev	6 fiale di ketorolac (30 mg) + 84 ml di s.s.	15 mg ev	2 ml	-	48 ore	2C1075KJ
A1-m	ketorolac 72 mg/12 ore ev, poi ketorolac 68 mg/34 ore ev	7 fiale di ketorolac (30 mg) + 98 ml di s.s.	10 mg ev	3 ml (prime 12 ore), poi 2 ml	-	46 ore	2C1154K
A2	Tramadolo 300 mg / 24 ore ev	6 fiale di tramadolo (100 mg) + 84 ml di s.s.	50 mg ev o im	2 ml	-	48 ore	2C1075KJ

Dolore Medio-alto	Farmaci	Preparazione	Dose-carico all'inizio dell'infusione	Velocità d'infusione all'ora	PCA (boli auto-somministrati)	Durata della terapia	INFUSOR
B1	bupivacaina 0,125% 120 ml / 24 ore via peridurale	120 ml di bupivacaina 0,25% + 120 ml di s.s.	3 ml mepivacaina 2% alcalinizzata + 9 ml di s.s.	5 ml	-	48 ore	2C1009K
B2	dose massima a domanda: tramadolo 559 mg/24 ore	7 fiale di tramadolo (100 mg) + 46 ml di s.s.	50 mg tramadolo im	-	0,5 ml ogni 15 min	dipende dai boli richiesti	PC1071K + 2C1079Q
B3	tramadolo 250 mg + ketorolac 60 mg in 24 ore ev	5 fiale di tramadolo (100 mg) + 4 fiale di ketorolac (30 mg) + 78 ml s.s.	50 mg tramadolo im	2 ml	-	48 ore	2C1075KJ
B3-m	tramadolo 237 mg + ketorolac 79 mg in 12 ore	7 fiale di tramadolo (100 mg) + 4 fiale di ketorolac	50 mg tramadolo im	3 ml (prime 12 ore), poi	-	46 ore	2C1154K

	ev poi tramadolo 448 mg + ketorolac 74 mg in 34 ore ev	(30 mg) + 87 ml s.s.		2 ml			
B4	ropivacaina 0,2% 120 ml o levobupivacaina 0,125% / 24 ore in peridurale	240 ml di ropivacaina 0,2% o di levobupivacaina 0,125%	12 ml ropivacaina 0,2% (lombare)	5 ml	-	48 ore	2C1009K

Dolore Elevato	Farmaci	Preparazione	Dose-carico all'inizio dell'infusione	Velocità d'infusione all'ora	PCA (boli auto-somministrati)	Durata della terapia	INFUSOR
C1	morfina 5 mg + 120 ml bupivacaina 0,1% /24 h peridurale	1 fiala di morfina (10 mg) + 48 ml di bupivacaina 0,5% + 192 ml di s.s.	3 ml mepivacaina 2% alcalinizzata + 9 ml di s.s.	5 ml	-	48 ore	2C1009K
C2	12 mg morfina ev basale + 48 mg (al massimo) a domanda/24 ore	6 fiale di morfina (10 mg) + 54 ml di s.s. (controllo freq. respiratoria!)	morfina 5 mg ev	0,5 ml	0,5 ml ogni 15 min	dipende dai boli richiesti	PC1955K + 2C1079Q
C3	morfina 5 mg + 120 ml ropivacaina 0,2% o levobupivacaina 0,125% /24 h peridurale	1 fiala di morfina (10 mg) + 240 ml di ropivacaina 0,2% o di levobupivacaina 0,125%	12 ml ropivacaina 0,2% (lombare)	5 ml	-	48 ore	2C1009K
C4	morfina 20 mg + ketorolac 39 mg in 12 ore poi morfina 40 mg + ketorolac 79 mg in 36 ore	6 fiale di morfina (10 mg) + 4 fiale di ketorolac (30 mg) + 95 ml s.s. (controllo freq. respiratoria!)	morfina 5 mg ev	3 ml (prime 12 ore), poi 2 ml	-	46 ore	2C1154K

Tabella 8 - *Protocolli schematici, di uso immediato, per il trattamento del dolore postoperatorio tramite l'infusione endovenosa o peridurale. Gli schemi suggeriti sono puramente indicativi e si riferiscono ad un paziente di 70 kg. (De Nicola 1997)*

L'infusione intralesionale e perinervosa continua.

Nel dolore acuto il ricorso ad infiltrazioni quotidiane, perinervose, intralesionali, intraticolari può essere vantaggiosamente sostituito dall'impiego di tecniche continue di somministrazione di farmaci anestetici, analgesici ed antinfiammatori (tab. 9, 10 e 11).

La metodica è sufficientemente agevole per coloro che hanno pratica di blocchi o di infiltrazioni singole.

Il razionale è simile a quello dell'analgia peridurale continua. Si pone un cateterino nel sito dove si vuole infondere, in maniera continua e per un tempo stabilito, una quantità terapeutica di farmaci a scolo antalgico e/o antinfiammatorio.

Si introduce nel punto di reperi stabilito un'ago di Crawford o di Tuohy, si raggiunge la struttura da curare (ferita chirurgica, plesso nervoso o articolazione) e si inserisce un cateterino nell'ago. Poi mentre si spinge avanti il cateterino si sfilava l'ago, lasciando la punta del catetere in situ. Collegata la porzione terminale del catetere ad una pompa elastomerica i farmaci saranno infusi continuamente nell'area interessata (De Nicola, 2003).

Per le ferite chirurgiche, da trauma e le ulcere superficiali si può sistemare direttamente nella zona, un catetere venoso, connesso alla pompa elastomerica.

In commercio esistono kit preparati contenenti cateteri multiforati disegnati ad hoc con aghi adattati per impiantare il sistema sia a cielo aperto che chiuso nel sito chirurgico oppure intorno al nervo (in tal caso corredati di ago-elettrodi dedicati).

Tempo coperto	Flusso	Infusor	Farmaco	Farmaco alternativo
30 ore	2 ml /ora	2C1071KJ	Ropivacaina 0.75% 60 ml	Mepivacaina 2% alcalinizzata 60 ml
48 ore	2 ml /ora	2C1075KJ	Ropivacaina 0.75% 96 ml	Mepivacaina 2% alcalinizzata 96 ml

Tabella 9 - Analgesia plessica continua (plesso brachiale, plesso lombare) mediante cateterizzazione perinervosa.

Tempo coperto	Flusso	Infusor	Farmaco	Farmaco alternativo
30 ore	2 ml /ora	2C1071KJ	Ropivacaina 0.75% 60 ml	Mepivacaina 2% alcalinizzata 60 ml
5 giorni (ulcera superficiale)	0,5 ml/h	1080	Ropivacaina 1%	Mepivacaina 2% alcalinizzata
48 ore	2 ml /ora	2C1075KJ	Ropivacaina 0.75% 96 ml	Mepivacaina 2% alcalinizzata 96 ml

Tabella 10 - Analgesia intra/perilesionale continua (ferita chirurgica o accidentale, focolaio di frattura, ulcera varicosa, moncone postamputazione) mediante cateterizzazione della lesione interessata.

Le artropatie infiammatorie, la traumatologia articolare, sempre più frequente, le artropatie degenerative hanno fatto assumere maggior valore a metodiche di trattamento invasive quale la terapia infiltrativa continua, articolare e periarticolare. La sua efficacia, la rapidità dei risultati, la semplicità di esecuzione e la scarsità di effetti secondari ne giustificano una maggiore diffusione nella pratica quotidiana.

Tempo coperto	Flusso	Infusor	Farmaco	Farmaco alternativo
30 ore	2 ml /ora	2C1071KJ	Ropivacaina 0.75% 60 ml	Mepivacaina 2% alcalinizzata 60 ml
48 ore	2 ml /ora	2C1075KJ	Ropivacaina 0.75% 96 ml	Mepivacaina 2% alcalinizzata 96 ml
96 ore (artrite acuta infiammatoria aspecifica)	1 ml /ora	2C1701K	Ropivacaina 0.75% 90 ml + 24 mg di metilprednisolone	Mepivacaina 2% alcalinizzata 90 ml + 24 mg di metilprednisolone

Tabella 11 - *Analgesia intrarticolare continua (spalla, ginocchio, anca) mediante cateterizzazione dell'area articolare.*



Figura 2 - Infusione continua di anestetici locali in un'ulcera dolorosa.

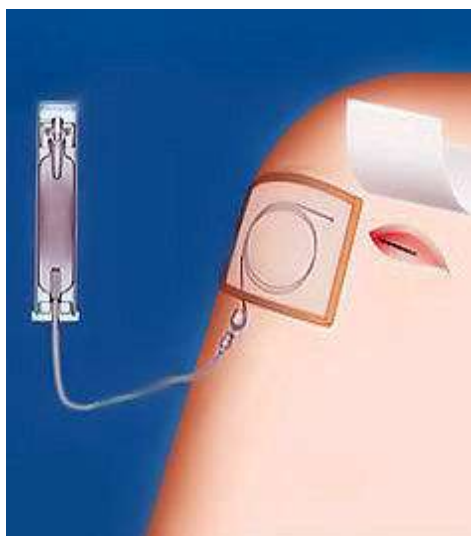


Figura 3 - Fissaggio del catetere con “loop” per l’infusione continua di una ferita chirurgica

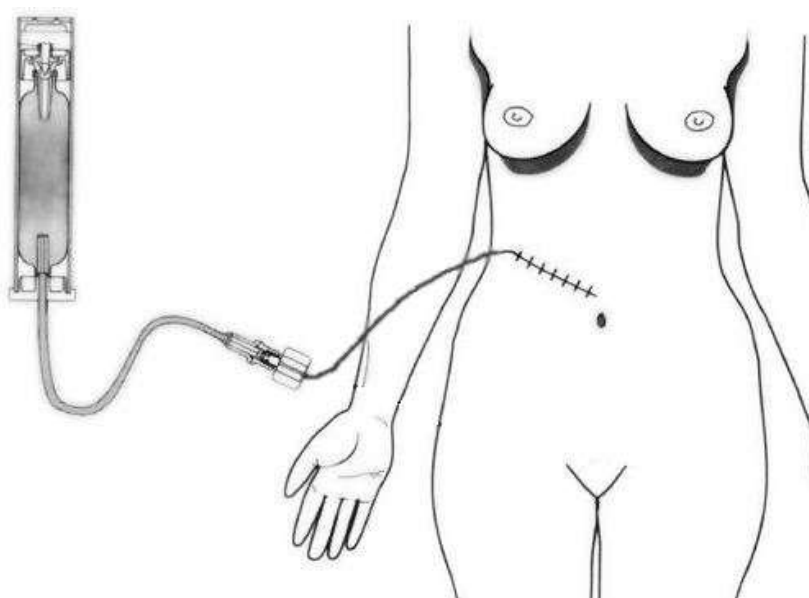


Figura 4 - *Infusione continua di una ferita chirurgica (De Nicola A., Sucre MJ. Continuous wound infusion of pH-adjusted lidocaine or ropivacaine for postoperative analgesia after open cholecystectomy. 3th Congress of the European Federation of IASP: Pain in Europe IV, 2003).*

Il farmacista e l’uso delle pompe elastomeriche

La diffusione delle pompe elastomeriche, l’avvento di nuovi farmaci analgesici, il ricorso a protocolli sempre più complessi, le innovazioni tecnologiche e le problematiche farmacoeconomiche e medico-legali pongono il farmacista ospedaliero in un ruolo importante nella gestione della terapia del dolore e nella preparazione dei protocolli d’infusione continua (De Nicola 1997).

I farmacisti devono assicurare la compatibilità fra i farmaci quando si utilizzano, ad esempio, anestetici locali ed oppioidi in miscela e devono avvertire i

medici se prevedono la possibilità di interazioni fra farmaci o eventi avversi, così associati. Essi devono provvedere ad un buon immagazzinamento ed a buone procedure di distribuzione per miscele di analgesici somministrati mediante pompa elastomerica, con o senza funzioni per PCA. Le regole per il controllo delle sostanze devono essere seguite, quindi, anche tenendo presenti i nuovi metodi per la somministrazione degli analgesici e le moderne tecnologie infusionali (Remerand 2008; De Nicola 1996)

E' importante che la familiarità con le tecnologie di somministrazione (pompe elastomeriche, cateteri peridurali, accessi venosi impiantabili) sia completa ed assoluta. Ad esempio il farmacista potrà evitare che in un paziente, allergico al lattice, bisognevole di terapia analgesica post-traumatica si impieghi una pompa elastomerica che contenga del lattice.

Il rischio di interazioni farmacologiche non è il solo a poter provocare riduzione dell'efficacia terapeutica o aumento della tossicità. Le incompatibilità tra farmaco e farmaco, tra analgesico e contenitore, tra analgesico e soluzione infusionale o diluente, tra analgesico e condizioni chimico-fisiche, tra analgesico e sistemi di somministrazione possono essere altrettanto pericolose e sottovalutate.

Un modello organizzativo che affermi il ruolo del farmacista ospedaliero e che possa individuare, informare e segnalare le migliori condizioni di impiego di ogni miscela analgesica ed ogni sistema d'infusione permette di ottimizzare la cura, migliorare le conoscenze del personale sanitario, infermieristico ed amministrativo e di concretizzare la validità di un programma terapeutico. Ciò anche attraverso il progetto di creare il farmacista di reparto o dedicato al trattamento del dolore.

Le attività ed i compiti propri del farmacista ospedaliero a supporto della terapia antalgica mediante sistemi d'infusione sono indicate in tabella 12

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Attività di informazione ed educazione sull'uso dei farmaci analgesici.• Allestimento e miscelazione di formulazioni personalizzate.• Allestimento formulazioni analgesiche non commercializzate.• Allestimento formulazioni analgesiche sperimentali.• Riempimento di siringhe con miscele di analgesici/anestetici locali.• Riempimento delle pompe elastomeriche.• Aggiunta di farmaci analgesici a sacche/contenitori di grosso volume.• Preparazione e distribuzione di farmaci in pompa elastomerica ad uso domiciliare. |
|---|

Tabella 12 - Attività del farmacista a supporto della terapia del dolore mediante sistemi d'infusione continua

La preparazione di miscele analgesiche ed il riempimento centralizzato di pompe elastomeriche per pazienti con dolore, ospedalizzati o a domicilio, consente il monitoraggio ed il controllo di qualità. In questa maniera il farmacista può effettuare più agevolmente le valutazioni farmacoeconomiche relative ai protocolli impiegati e sui singoli farmaci o in associazione (Macario 2003).

La tabella 13 riporta una sintesi di quelli che sono i vantaggi di centralizzare molte procedure di preparazione, di miscelazione e di riempimento di sistemi

di somministrazione continua per terapia antalgica ospedaliera, territoriale e domiciliare.

- Miglioramento della qualità delle formulazioni.
- Standardizzazione delle formulazioni.
- Riduzione dei tempi di preparazione.
- Riduzione o eliminazione degli sprechi di prodotto.
- Valutazioni e scelte farmacoeconomiche più agevoli.
- Sicurezza di utilizzare il modello di pompa richiesto.
- Minimizzazione delle scorte di magazzino

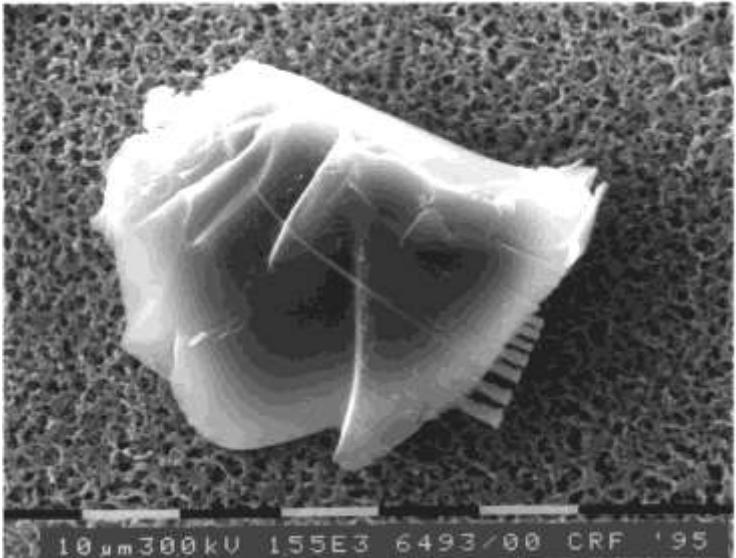
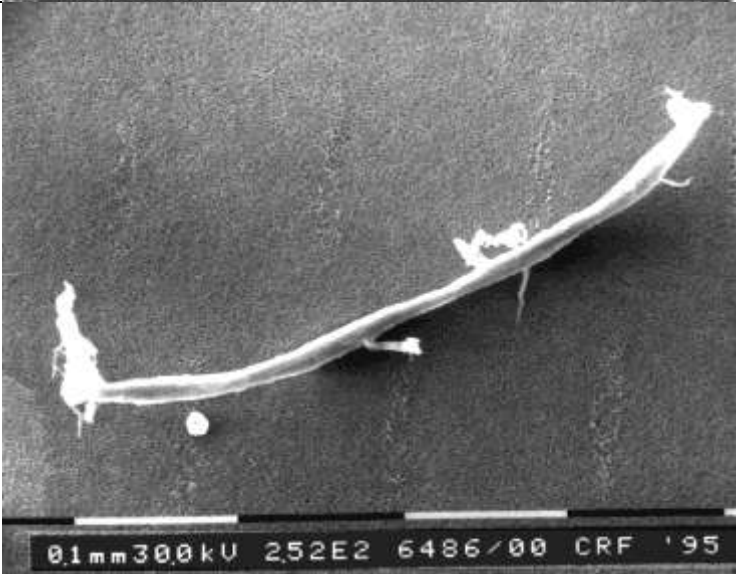
Tabella 13 - *Vantaggi dell'allestimento e del riempimento centralizzato di pompe elastomeriche.*

Le condizioni farmaceutiche devono soddisfare le norme di F.U.I. per ciò che riguarda la contaminazione particellare e microbiologica. Normalmente durante la preparazione ed il riempimento di sacche, pompe elastomeriche o reservoir impiegati in terapia antalgica si verificano numerosi e frequenti riscontri di microparticelle estranee presenti nelle miscele. Tali microparticelle possono preesistere già nel prodotto originale, provenire dai materiali impiegati (aghi, siringhe, sacche, ecc.), dall'apertura delle fiale o da inquinanti ambientali. La natura di esse è varia: vetro, plastica, cotone, talco, polvere, materiale organico (forfora, peli, chitina), metallo (Kwan 1990; De Nicola 1996) (Fig. 1)

La maniera per evitare tali rischiosi inquinamenti è quella di affidare al farmacista tutto il processo di allestimento delle miscele analgesiche; l'impiego di filtri durante la preparazione e le cappe a flussi laminari minimizzeranno queste evenienze.



Fibra vegetale (cotone?) individuata al microscopio elettronico in una miscela analgesica preparata senza l'uso di filtri

	<p>Frammento di vetro individuato al microscopio elettronico in una soluzione di anestetico locale prelevato da fiale senza l'uso di filtri</p>
	<p>Fibra di materiale inorganico (telera?) individuato al microscopio elettronico in una siringa con soluzione salina prelevata senza l'uso di filtri</p>
<p>Figura 5 - Microparticelle estranee reperite nelle miscele analgesiche</p>	

Farmacoeconomica e pompe elastomeriche

Un problema emergente in quest'ultimo decennio è quello della spesa in ambito sanitario. Specificamente, ad esempio, l'acquisizione e l'impiego di microinfusori elettronici programmabili potrebbe risultare discretamente costoso, per cui le amministrazioni competenti devono essere informate opportunamente che la mancata realizzazione dell'analgia postoperatoria, ad esempio, porta ad un aumento della spesa in quanto si allungano i tempi di degenza postoperatoria ed aumenta la morbilità.

L'applicazione dell'economia alla pratica clinica della terapia antalgica non va intesa come mera esigenza di consumare una minore quantità di risorse (ad esempio utilizzare il protocollo X perché costa di meno), quanto piuttosto come esigenza di utilizzare al meglio le risorse disponibili (De Nicola, 1997).

I costi in terapia antalgica sono stati studiati soprattutto nel campo del dolore postoperatorio dove sono da considerare anche altre dimensioni come la durata del ricovero nella terapia intensiva post-chirurgica, la morbilità e la mortalità postoperatoria.

Inoltre per la valutazione farmacoeconomica e per la formulazione dei protocolli per il dolore postoperatorio, è importante raffrontare le risorse (farmaci, personale, conoscenze, attrezzature) che sarebbero necessarie a quelle che sono realmente disponibili per determinare quale trattamento intraprendere.

Per infondere in continuo farmaci analgesici per il dolore postoperatorio esistono essenzialmente due tecnologie accreditate ed egualmente efficienti: le pompe elastomeriche e le pompe elettroniche. Notoriamente dal punto di vista funzionale e pratico sono ambedue efficaci. Dovendo fare una scelta improntata su analisi farmacoeconomiche semplici si può partire inizialmente dall'analisi dalla minimizzazione dei costi dei due dispositivi in valutazione. La minimizzazione dei costi si propone di confrontare le due alternative che hanno identici effetti in termini di salute, ma diverse modalità di consumo delle risorse necessarie per conseguirli (Macario, 2003).

All'inizio degli anni '90 il rapporto del costo di una pompa elastomerica verso quello di una pompa d'infusione elettronica era approssimativamente di 1/17. A seguito della grande diffusione delle pompe elastomeriche e per la legge della domanda e dell'offerta, il rapporto è notevolmente diminuito raggiungendo anche 1/68, pur considerando la variabilità dei costi in relazione alla variegata offerta del mercato. Al costo della pompa elettronica va inoltre aggiunto:

- costo dei reservoir o delle linee infusionali dedicate (frequentemente necessario)
- maggiori costi di ammortamento
- costi per l'addestramento del personale
- costi di manutenzione
- costi per l'energia elettrica
- maggior tempo-lavoro dedicato (ad esempio: recupero delle pompe dai vari reparti dell'ospedale)
- costi per la sanificazione

Questi costi aggiuntivi delle pompe elettroniche fanno salire ulteriormente il rapporto a favore delle pompe elastomeriche che risultano i dispositivi economicamente più convenienti nel trattamento dolore acuto.

Analgesia e pompe elastomeriche su Internet

L'evoluzione delle conoscenze scientifiche dell'area critica e specificamente della terapia del dolore acuto, impone all'anestesista-rianimatore un continuo accesso alle informazioni. Questo obiettivo può essere raggiunto impiegando strumenti di lavoro aggiornati e facilmente accessibili in Internet.

Lo sviluppo della rete telematica è venuto incontro alle mutate esigenze di aggiornarsi rapidamente e di comunicare con altri, colleghi e pazienti, in modo immediato. Infatti la rete offre molteplici documenti, strumenti e database di medicina dove è possibile reperire materiale specifico sul dolore.

Viene riportata una selezione di indirizzi utili che trattano la terapia del dolore mediante l'uso delle pompe elastomeriche. Essi vanno considerati come voci bibliografiche "virtuali" con il vantaggio, rispetto a libri o riviste, che possono essere consultate immediatamente e facilmente, senza attese, dalla propria postazione di lavoro.

Titolo	Indirizzo	Descrizione
Fisiologia del dolore	http://it.wikipedia.org/wiki/Fisiologia_del_dolore	Dall'enciclopedia spontanea Wikipedia
Elastomeri contro il dolore	www.salus.it/ams	Documenti e risorse relative alle pompe elastomeriche
Analisi e valutazione della performance del dispositivo Infusor	www.bollettinosifo.it/allegati/00085_2003_05/fulltext/255-257%20ContrProf-Banfi.pdf	SIFO: Test sulle funzionalità dell'Infusor
Dolore: Aggiornamenti Clinici	www.salus.it/dol/agg.html	Traduzione italiana di "Pain : Clinical Update" della IASP
Postoperative Pain Management	www.virtual-anaesthesia-textbook.com/vat/pain.html	Capitolo del Virtual Anaesthesia Textbook: completo
The Internet Drug Index	www.rxlist.com/	Database di farmacologia
Centri italiani di Terapia del Dolore	www.salus.it/fid/centri.html	Indirizzario dei centri ospedalieri ed universitari di terapia del dolore, diviso per regione.
HealthWord	www.healthy.net/library/search/medline.htm	E' possibile cercare tutti i lavori scientifici indicizzati, esistenti al mondo.
Approccio al dolore postoperatorio	www.salus.it/dol/postop.html www.salus.it/dol/postop2.html	Documenti su come affrontare in maniera semplice il dolore postoperatorio partendo da poche risorse.
Raccomandazioni sull'uso delle pompe elastomeriche	www.sportellodolore.net/pompe_elastomeriche.html	Documento schematico

Bibliografia

- Ahlers O. et al. Intraoperative thoracic epidural anaesthesia attenuates stress-induced immunosuppression in patients undergoing major abdominal surgery. *Br J Anaesth.* 2008 Dec;101(6):781-7. Epub 2008 Oct 15.
- Aubrun F. Postoperative morphine administration in the elderly patient. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2009 Jan;28(1):e39-41.
- Austin KL, Stapleton JV, Mather LE. Multiple intramuscular injections: a major source of variability in analgesic response to meperidine. *Pain* 1980; 8:47-62.
- Austin KL, Stapleton JV, Mather LE. Relationship between blood meperidine concentrations and analgesic response: a preliminary report. *Anesthesiology* 1980; 53:460-466.
- Berghold F, Aufmesser H, Aufmesser W, Schleder M, Schnell K. Erstversorgung von Wintersportverletzungen. Analgetische Wirksamkeit und Verträglichkeit von Tramadol. *Therapiewoche Österreich* 6: 173-184, 1991.
- Boulier V et al. Minimum local analgesic concentrations of ropivacaine and levobupivacaine with sufentanil for epidural analgesia in labour. *Int J Obstet Anesth.* 2009 May 21.
- Buckley MM-T et al. Ketorolac. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 1990; 39: 86.
- Bullingham RE. Optimum management of postoperative pain. *Drugs* 1985; 29:376-386.
- Capogna G et al. Infusione endovenosa continua associata a PCA per l'analgesia postoperatoria nel taglio cesareo: morfina vs buprenorfina. *Min Anesth* 1989; 55:1.
- Chrubasik J, Buzina M, Schulte-Miinting J, Atanasoff P, Alon E. Intravenous tramadol for postoperative pain - comparison of intermittent dose regimens with and without maintenance infusion. *European Journal of Anaesthesiology* 9: 23-28, 1992.
- Cnar SO, Kum U, Cevizci N, Kayaoglu S, Oba S. Effects of levobupivacaine infiltration on postoperative analgesia and stress response in children following inguinal hernia repair. *Eur J Anaesthesiol.* 2009 May;26(5):430-4.
- Ciccozzi A et al. Influence of extradural betamethasone on postoperative pain control after lumbar hemilaminectomy. *Br J Anaesth* 1995; 74(S1): A471
- Cullen ML et al. Continuous epidural infusion for analgesia after major abdominal operation: A randomized, prospective, double-blind study. *Surgery* 1985; 98: 718.
- Dunwoody CJ, Krenzischek DA, Pasero C, Rathmell JP, Polomano RC. Assessment, physiological monitoring, and consequences of inadequately treated acute pain. *Pain Manag Nurs.* 2008 Mar;9(1 Suppl):S11-21.
- De Nicola A, De Cillis P. Tramadol for postoperative pain after abdominal surgery. *Min Anest Vol.* 61, Suppl. 2, N. 9, 1995.
- De Nicola A. Continuous infusion vs repetitive boluses of tramadol. *Atti Convegno "Paradigms of Regional Anaesthesia and Pain"* Capri, giugno 1996.
- De Nicola A. Farmacoeconomia. *Atti XIX Convegno Nazionale AISD - Milano* 1997.
- De Nicola A. Il farmacista ospedaliero e la terapia del dolore. *Pharmakon* 1 n.9: 10-16, 1997.
- De Nicola A. Infusione continua di oppioidi. In "Oppioidi deboli nella terapia del dolore" Ed. G. Varrassi, Vado, L'Aquila 1995.
- De Nicola A. Tramadol in infusione continua nel dolore acuto. *Atti Congresso AISD, Pescara* 1996.
- De Nicola A., Varrassi G. Do we inject only drugs into the subarachnoid and epidural space?. *Atti del Convegno "Paradigms of Regional Anaesthesia and Pain"* Capri, giugno 1996.

- De Nicola A., Varrassi G. Tramadol in postoperative pain therapy: continuous infusion vs repetitive boluses administration. ESRA Congress Proceedings - Nice, 1996.
- De Nicola A., Sucre MJ. Continuous wound infusion of pH-adjusted lidocaine or ropivacaine for postoperative analgesia after open cholecystectomy. 3th Congress of the European federation of IASP: Pain in Europe IV (606). Praga, settembre 2003.
- Donovan IA et al. Postoperative gastric retention and delayed gastric emptying. *Surg Clin North Am* 1976;56:1413
- Foley KM. The practical use of narcotic analgesics. *Med Clin North Am* 1982; 66:10911104.
- Garcia-Frade LJ. Changes in fibrinolysis in the intensive care patient. *Thromb Res* 1987; 47: 593
- Gough JD et al. The control of post-thoracotomy pain. A comparative evaluation of thoracic epidural fentanyl infusion and cryo analgesia. *Anaesthesia* 1988; 43: 780.
- Gustaffson LL et al. Adverse effects to extradural and intrathecal opiates: report of a nation wide survey in Sweeden. *Br J Anaesth* 1982; 54: 479.
- Houmes RJM, Voets MA, Verkaaik A, et al. Efficacy and safety of tramadol versus morphine for moderate and severe postoperative pain, with special regards to respiratory depression. *Anesth Analg* 74: 510-514, 1992.
- Inturrisi CE. Role of opioid analgesics. *Am J Med* 1984; 77:27-37.
- Jellinek H. Haumer H. Grubhofer G, Klappacher G, Jenny T. et al. Tramadol zur postoperativen Schmerztherapie. *Patientenkontrollierte Analgesie versus kontinuierliche Infusion. Anaesthesist* 39: 513-520, 1990.
- Joris J, Kaba A, Lamy M. Transition between anesthesia and post-operative analgesia: relevance of intra-operative administration of analgesics. *Acta Anaesthesiol Belg.* 2001;52(3):271-9. Review.
- Kwan JW. Use of infusion Infusors for epidural or intrathecal administration of spinal opioids. *Am J Hosp Pharm*, 22 (8 Suppl):S18-23 1990.
- Lehmann KA, Brand-Stavroulaki A, Dworzak H. The influence of demand- and loading dose on the efficacy of postoperative patient-controlled analgesia with tramadol. A randomized double-blind study. *Schmerz-Pain-Douleur* 7: 146-152, 1986.
- Lehmann KA. Kratzenberg U, Schroeder-Bark B, Horrichs-Haermeyer G. Postoperative patient-controlled analgesia with tramadol. Analgesic efficacy and minimum effective concentrations. *Clinical Journal of Pain* 6: 212-220, 1990.
- Lehmann KA. Patient-controlled intravenous analgesia for postoperative pain relief. *Advances in Pain Research and Therapy* 18: 481-506, 1991.
- Lopez KA et al. Epidural and intravenous fentanyl infusion are clinically equivalent after knee surgery. *Anesth Analg* 1990; 70: 72.
- Macario A, McCoy M. The pharmacy cost of delivering postoperative analgesia to patients undergoing joint replacement surgery. *J Pain.* 2003 Feb;4(1):22-8 .
- Marinangeli F et al. Acute pain and availability of analgesia in the prehospital emergency setting in Italy: a problem to be solved. *Pain Pract.* 2009 Mar 16.
- Marinangeli F. et al. Clonidine for treatment of postoperative pain: a dose-finding study. *Eur J Pain* 2002; 6: 35-42
- McClure JH. Ropivacaine. *Br J Aneasth* 76:300-307,1996
- Morrow BC et al. Comparison of ketorolac and diclofenac for analgesia following day care arthroscopy. *Anesth Analg* 1993; 76(25): S278.
- Nielsen CS, Staud R, Price DD. Individual differences in pain sensitivity: measurement, causation, and consequences. *J Pain.* 2009 Mar;10(3):231-7. Epub 2009 Jan 29.

- Ofoegbu RE. Report on a clinical trial with tramadol hydrochloride (Tramal) in the prevention of post operative pain. *Current Therapeutic Research* 36: 436-444, 1984.
- Pace MC et al. The analgesic effect of betamethasone administered to outpatients before conscious sedation in gynecologic and obstetric surgery. *Ann N Y Acad Sci.* 2008 Apr;1127:147-51.
- Paravicini D, Schiingart C, Lawin P. Tramadol in der postoperativen Phase. *Anasthesie Intensivtherapie Notfallmedizin* 16: 191-196, 1981a.
- Pollock RE. Mechanism of surgical stress impairment of human perioperative natural killer cell cytotoxicity. *Arc Surg* 1991; 126: 3-38
- Piacevoli Q, Azzeri F, Principi F, Di Angelo P. Costs and quality in loco-regional anesthesia. *Minerva Anesthesiol.* 2005 Sep;71(9):543-7.
- Prasertsawat PO, Herabutya Y, Chaturachinda K. Obstetric analgesia: comparison between tramadol, morphine, and pethidine. *Current Therapeutic Research* 40: 1022-1028, 1986.
- Rathgeber J. Postoperative Analgesie unter den Besonderen Bedingungen eines Feldhospitals - Pentazocin versus Tramadol. *Notfall Medizin* 15: 538-546, 1989.
- Rawal N et al. Comparison of intramuscular and epidural morphine for postoperative analgesia in grossly obese. Influence of postoperative ambulation and pulmonary function. *Anesth Analg* 1984; 63: 583
- Ready LB, Edwards WT. *Trattamento del dolore acuto.* Ed. Italiana G. Varrassi. Vado, L'Aquila 1993
- Remerand F et al. Elastomeric pump reliability in postoperative regional anesthesia: a survey of 430 consecutive devices. *Anesth Analg.* 2008 Dec;107(6):2079-84.
- Rud U, Fischer MV, Mewes R, Paravicini D. Postoperative analgesia with tramadol. Continuous infusion versus repetitive bolus administration (in tedesco). *Anaesthesist.* 43(5):316-21, 1994.
- Schneider RA. The relation of stress to clotting time, relative viscosity and certain other biophysical alterations of the blood in the normotensive and hypertensive subject. *Res Publ Assoc* 1950; 29: 818
- Smith G. Postoperative pain. In: Lynn JN, ed. *Quality of care in anaesthetic practice.* The Royal Society of Medicine. London: Mc Millan Press, 1984:164-192.
- Spence AA et al. Pulmonary changes after surgery. *Reg Anesth* 1982; 7(suppl): s119
- Tammisto T, Tigerstedt I. Mild analgesics in postoperative pain. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 10:348-350.
- Tamsen A, Hartvig P, Fagerlund C, et al. Patient-controlled analgesic therapy, Part II: individual analgesic demand and analgesic plasma concentrations of pethidine in postoperative pain. *Clin Pharmacokinet* 1982; 7:164-175.
- Torgerson C, Yoskovitch A, Cole AF, Conrad K. Postoperative pain management with ketorolac in facial plastic surgery patients. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008 Dec;37(6):888-93.
- Tuman KJ et al. The effect of progressive blood loss on coagulation as measured by thromboelastography. *Anesth Analg* 1987; 66: 856
- Varrassi G et al. Ventilatory effects of subarachnoid fentanyl in elderly. *Anaesthesia* 1992; 47: 558.
- Varrassi G et al. A double blind evaluation of propacetamol versus ketorolac in combination with PCA morphine. Analgesic efficacy and tolerability after gynaecologic surgery. *Anesth Analg* 1999; 88:611-16
- Vickers MD, O'Flaherty D, Szekely SM, Read M, Yoshizumi J. Tramadol: pain relief by an opioid without depression of respiration. *Anaesthesia* 47: 291-296, 1992.
- Warfield CA. *Principles and practice of pain management.* P 576-584. Mac Graw-Hill, New York 1993.

- Welchew EA et al. Continuous thoracic epidural fentanyl. *Anaesthesia* 1982; 37: 309.
- White PF. Mishaps with patient-controlled analgesia (PCA). *Anesthesiology* 1987; 66:81-53.
- White PF, Kehlet H, Liu S. Perioperative analgesia: what do we still know? *Anesth Analg.* 2009 May;108(5):1364-7.