



**Area interdipartimentale ASL Roma1 di
Anestesia e Rianimazione
UOC Anestesia e Rianimazione
Centro Spoke di Terapia del Dolore
Osp. S.Spirito/Oftalmico/Nuovo Regina Margherita**

Direttore Prof. Mario Bosco

Risparmio degli oppioidi o modulazione?

Panoramica

- Meccanismi periferici e centrali
- Oppioidi
- Linee guida: analgesia multimodale
- Prove cliniche: associazioni terapeutiche
- Sviluppo di dolore neuropatico
- Conclusioni



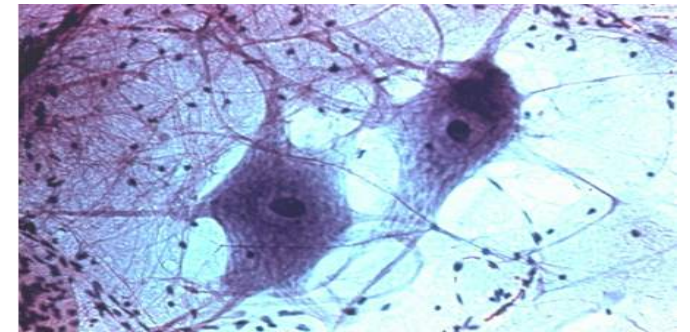


- *Dolore acuto nocicettivo fisiologico*
- *Dolore nocicettivo con infiammazione tessutale*
- *Dolore neuropatico: danno delle strutture neuronali*
- *Dolore postoperatorio: nocicettivo ma, anche precocemente, può evidenziarsi una componente neuropatica.*

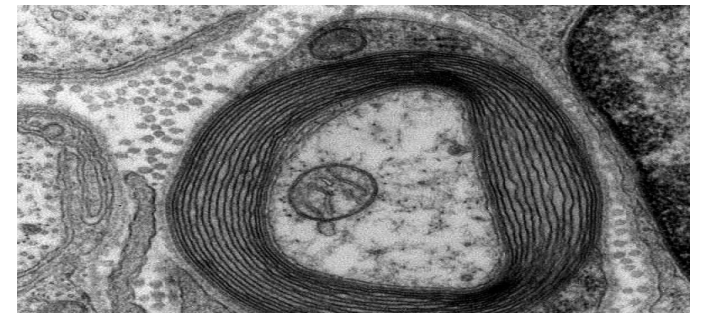
• Millimetro: *Nervo Sciatico*



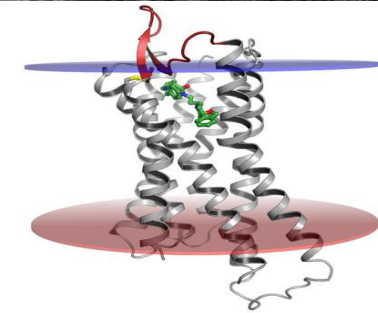
• Micrometro: *fibre nervose*



• Nanometro: *microtubuli*



• Amstrong: *recettori*

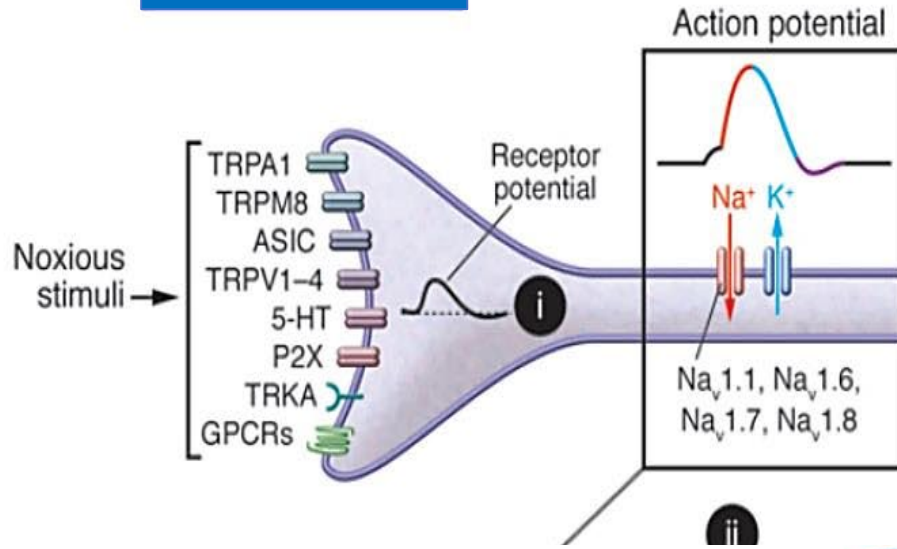


SENSIBILIZZAZIONE PERIFERICA

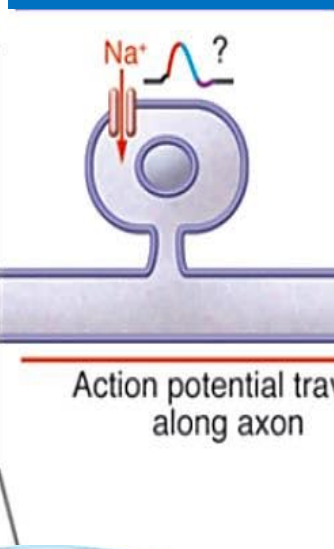
SENSIBILIZZAZIONE CENTRALE

PERCEZIONE

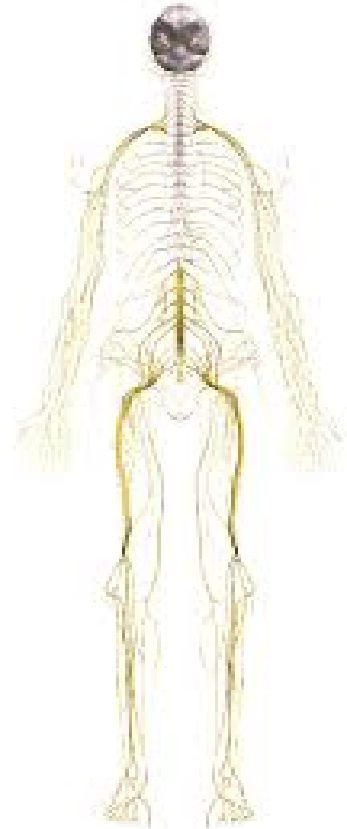
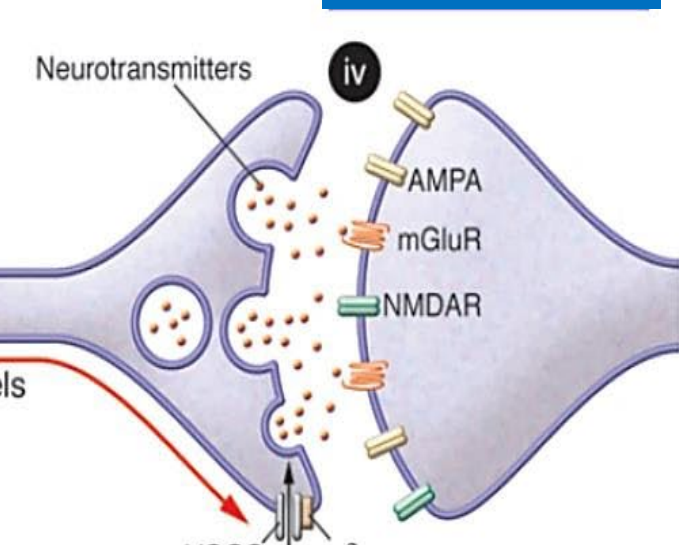
TRASDUZIONE



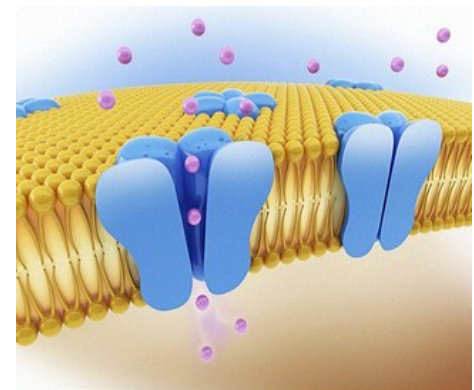
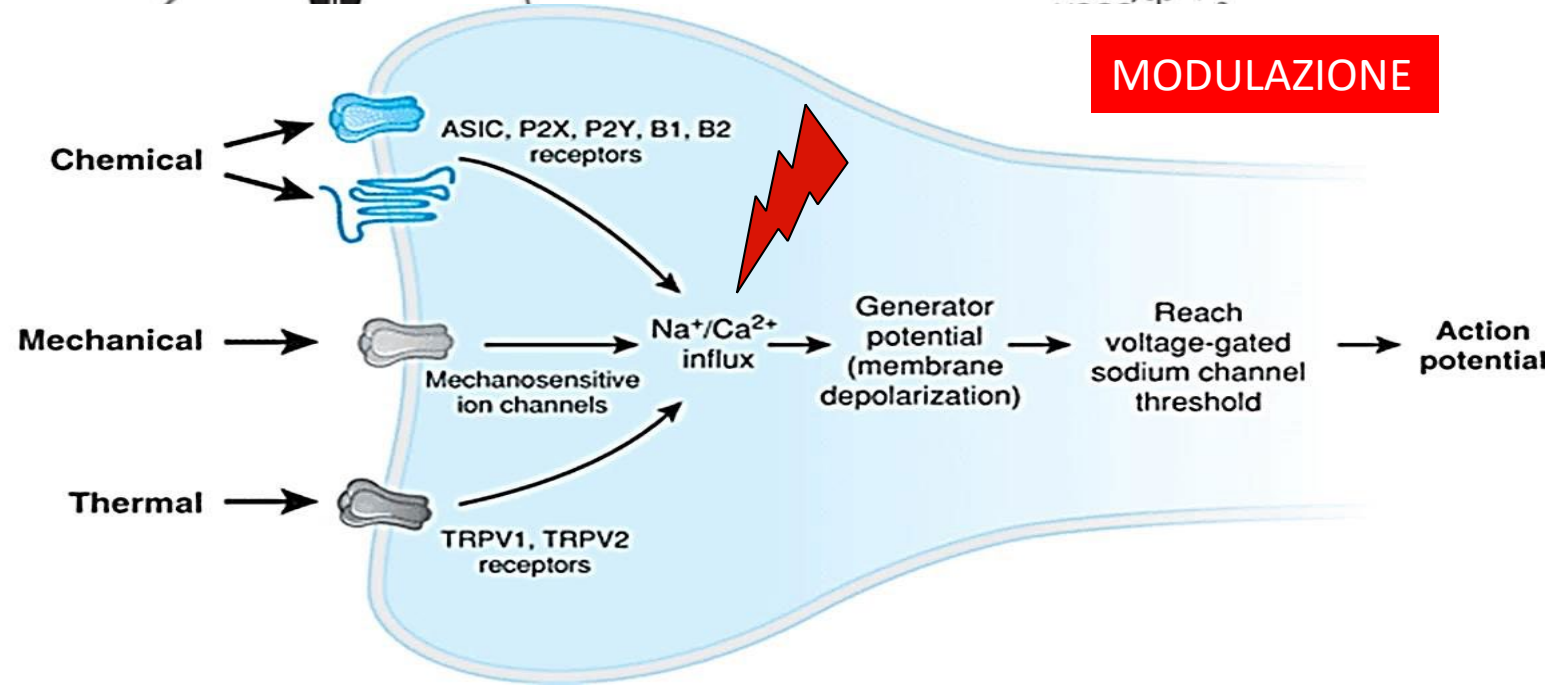
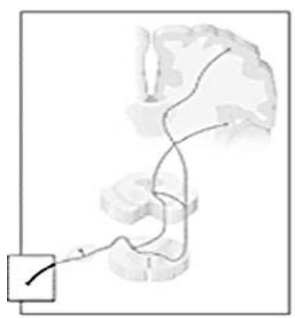
CONDUZIONE

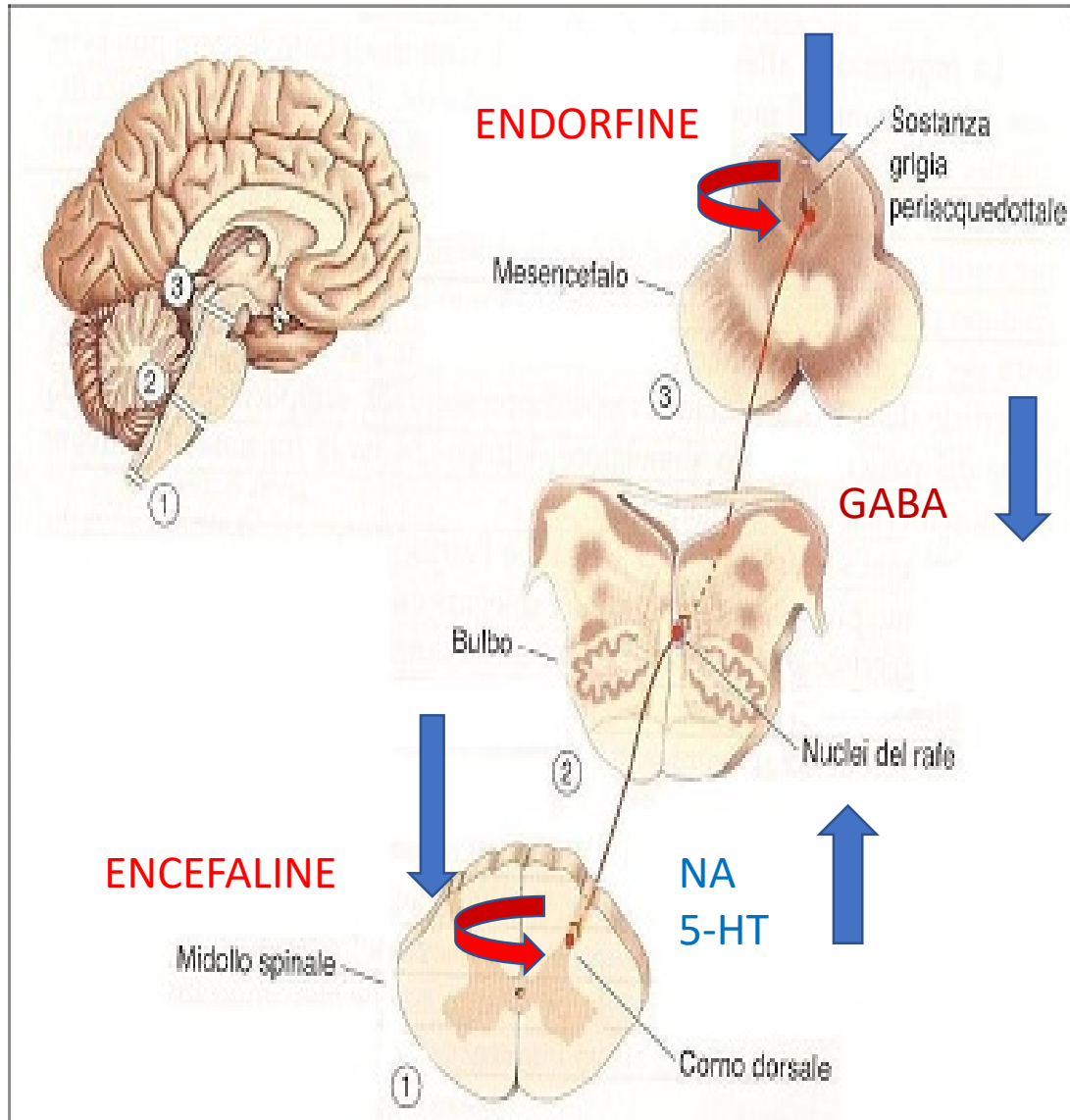


TRASMISSIONE



MODULAZIONE





Sistema inibitore discendente

Sostanza grigia periacquedottale (Mesencefalo): neuroni di proiezione inibitori **GABA**, interneuroni inibitori **ENDORFINE**

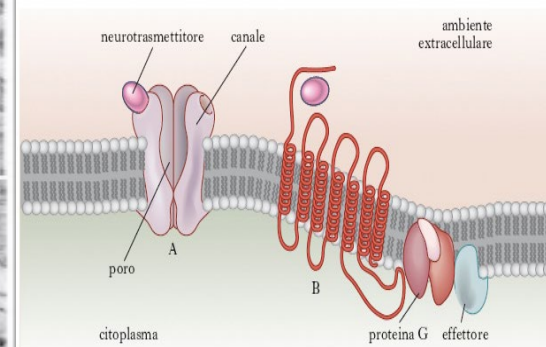
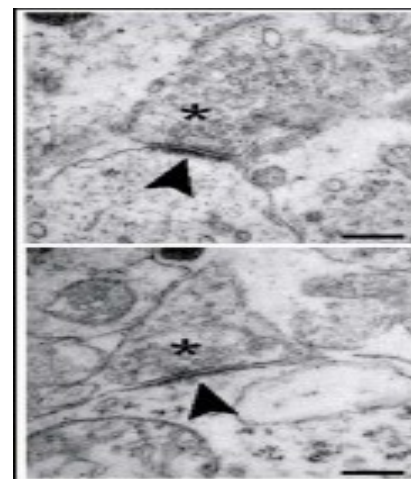
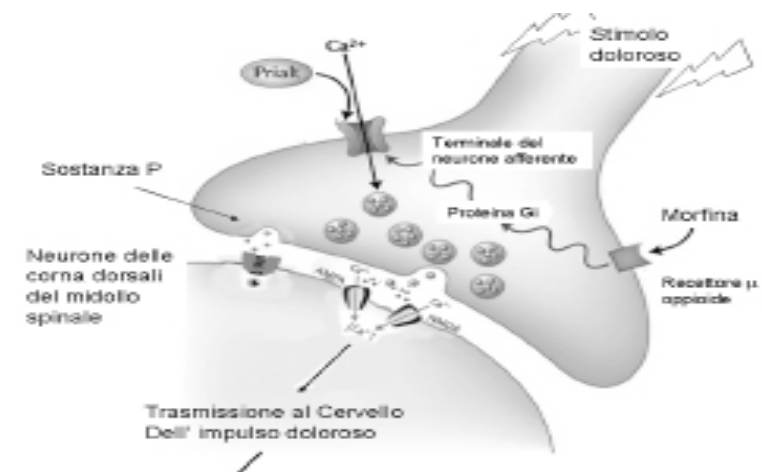
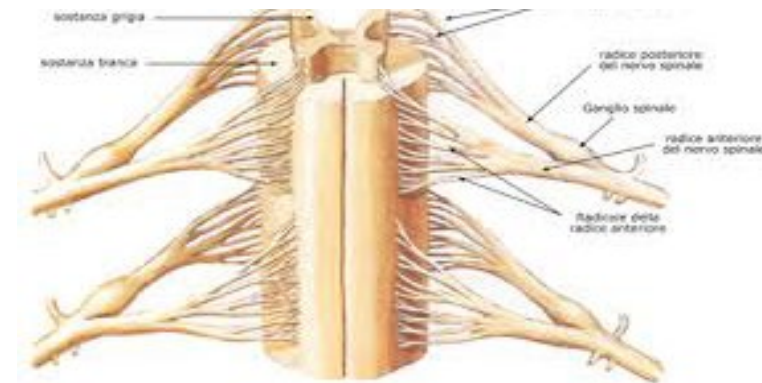
Nuclei del rafe (Bulbo): neuroni di proiezione **NA, 5-HT**

Corno dorsale (Midollo spinale): interneuroni inibitori **ENCEFALINE**, neuroni di proiezione ascendente eccitatori **GLUTAMMATO**

(Yaksh 1997)

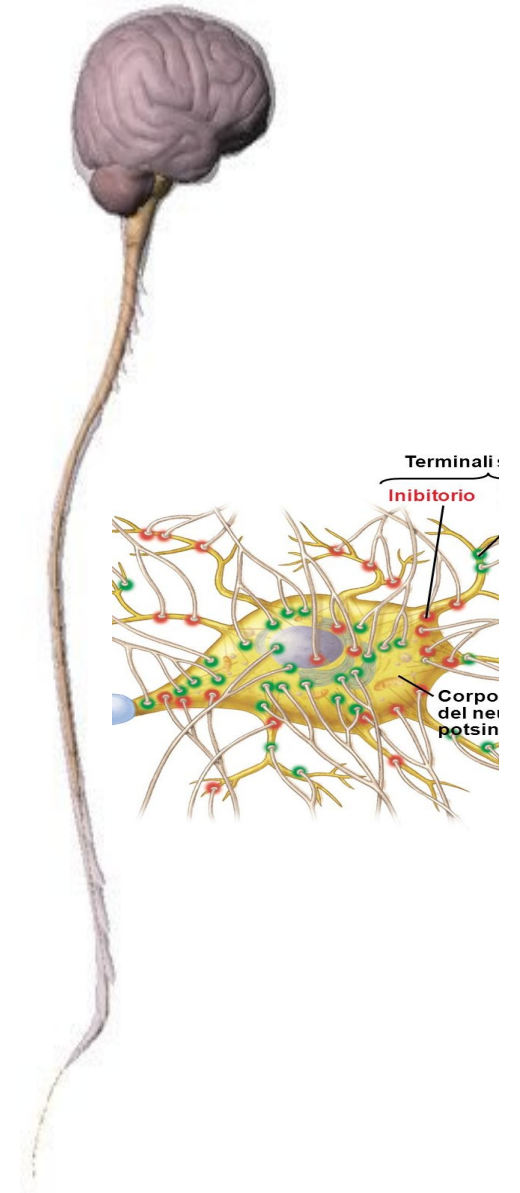
Oppioidi

- **Trasmissione:** **glutammato**. **Sostanza P** -> **Sensibilizzazione centrale** del II neurone. Amplificazione del segnale
- **Modulazione:** MOP **presinaptici** Ca^{2+} , MOP **postsinaptici** K^+ potenziale postsinaptico inibitorio (IPSP). Attenuazione del segnale



Localizzazione dei recettori oppioidi – inibizione e stimolazione di circuiti funzionali

- **Tronco e bulbo encefalici**
- **Sistema limbico**
- **Talamo mediale**
- **IpotalamoPAG, midollo spinale, trigemino**
- **Periferia: *plessi intestinali e vescicali, terminazioni nervose sensoriali***
- **Cellule immunitarie**



Effetti degli oppioidi

- **Sistema Nervoso Centrale:** **Analgesia**. **Sedazione**. Euforia o Disforia. **Nausea** e **Vomito**. Miosi. **Depressione respiratoria**.
- **Apparato respiratorio**
- **Apparato cardiovascolare**
- **Apparato gastroenterico:** Diminuita motilità gastrica. **Costipazione**. Effetto antidiarroico
- **Vescica**
- **Apparato tegumentario:** Prurito, Rossore (da liberazione di istamina). Arrossamento cutaneo generalizzato-volto e torace.



Aumento del rischio di dipendenza dagli oppioidi



- Il **CDC (Center for Disease Control and Prevention)** raccomanda che i medici valutino la necessità di una seconda prescrizione
- Sottopopolazione chirurgica a rischio: i giovani con basso status socioeconomico e *precedenti di abuso* di tabacco o benzodiazepine.
- *Characteristics of Initial Prescription Episodes and Likelihood of Long-Term Opioid Use - United States, 2006-2015. Morb Mortal Wkly Rep 2017/17/3 66(10): 265-269 Shah A, Hayes CJ, Martin BC*
- **CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain — United States, 2016** Deborah Dowell, MD, Tamara M. Haegerich, PhD, Roger Chou, MD Division of Unintentional Injury Prevention, National Center for Injury Prevention and Control, CDC, Atlanta, Georgia
- *Risk of Prolonged Opioid Use Among Opioid-Naïve Patients Following Common Hand Surgery Procedures. J Hand Surg Am 2016/10 41(10): 947-957 Johnson SP, Chung KC, Zhong L, et al.*





Linee guida per
la gestione del
dolore
postoperatorio
(APS-ASA)
Raccomandazioni
forti con prove di
alta qualità:

- *Management of Postoperative Pain: A **Clinical Practice Guideline** From the **American Pain Society**, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain* 17 (2): 131-57. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, et al.*



LG per il miglior recupero dopo la chirurgia

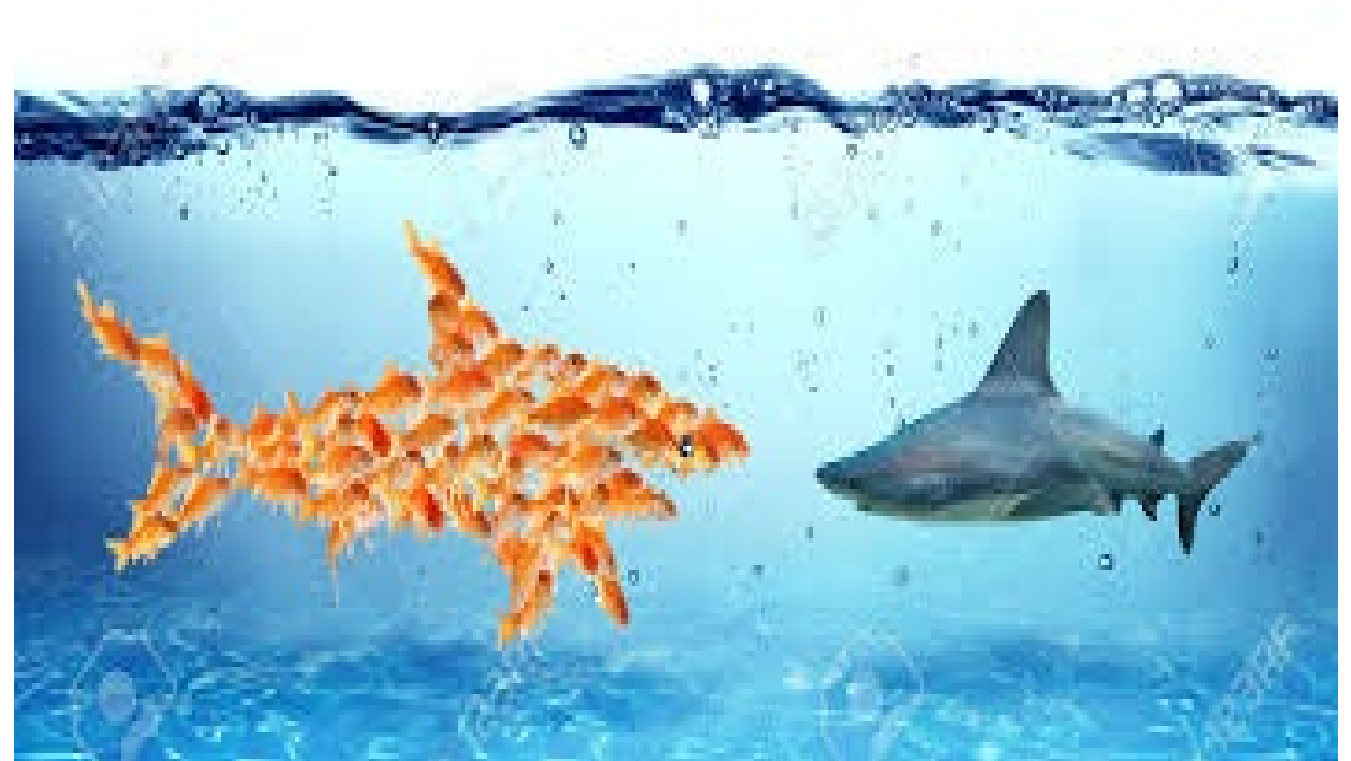
- *Essential Elements of **Multimodal Analgesia** in Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Guidelines. Clinica anesthesia 2017/6; 35 (2): 115-143.*





ANALGESIA MULTIMODALE

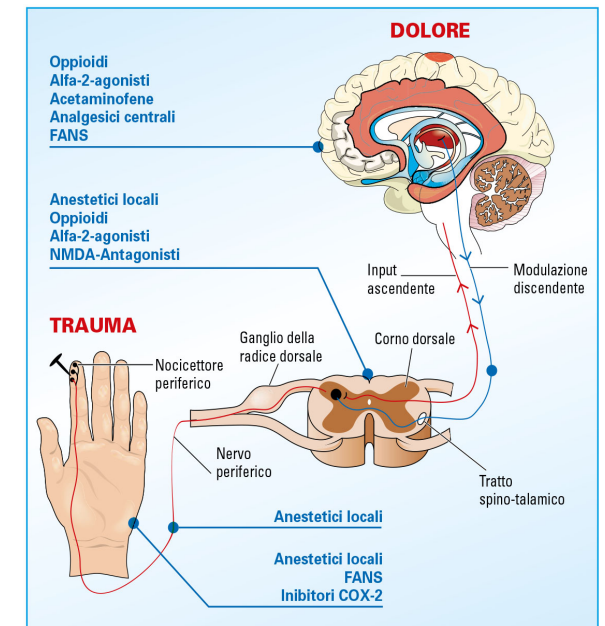
- Wick EC, Grant MC, Wu CL: Postoperative Multimodal Analgesia Pain Management With Nonopioid Analgesics and Techniques: A Review. *JAMA Surg.* 2017/1/7; 152 (7): 691-697.



Combinazioni terapeutiche



- **FANS, COXIB**
- **Paracetamolo**
- **Inibitori** del canale del calcio, **alfa-due-delta ligandi**
- **Analgesia locoregionale** con **anestetici locali**
- *American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management: Practice **guidelines** for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the **American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management**. Anesthesiology 2012/2 116(2): 248-73*
- **corticosteroidi**
- **Alfa-2-agonisti**
- **Inibitori** del recettore N-metil-D-aspartato **NMDA**
- *"Acute Pain Management: Scientific Evidence" **Australian and New Zealand College of Anesthetists** & Faculty of Pain Medicine 2015*



Trasduzione: tessuti periferici, pH e tensione di O₂

- *Incisione chirurgica* **tessuto danneggiato** *diminuzione* del **pH** tissutale
- Fibre C muscolari e **canali ionici acido-dipendenti (ASIC3)**

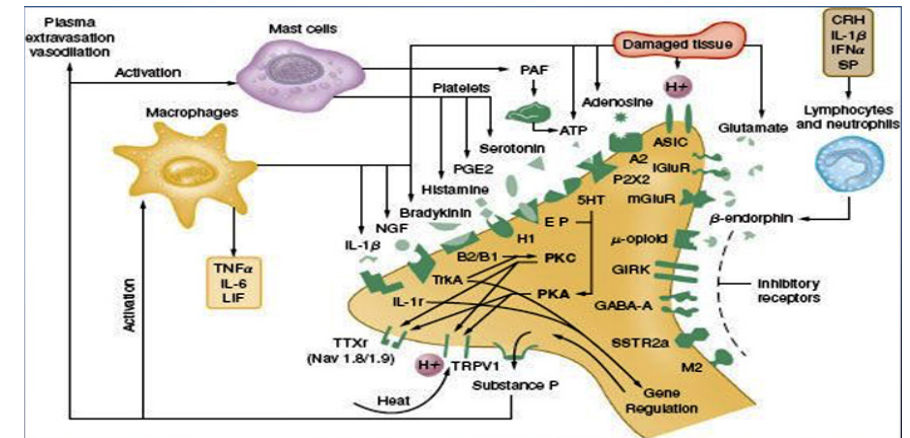
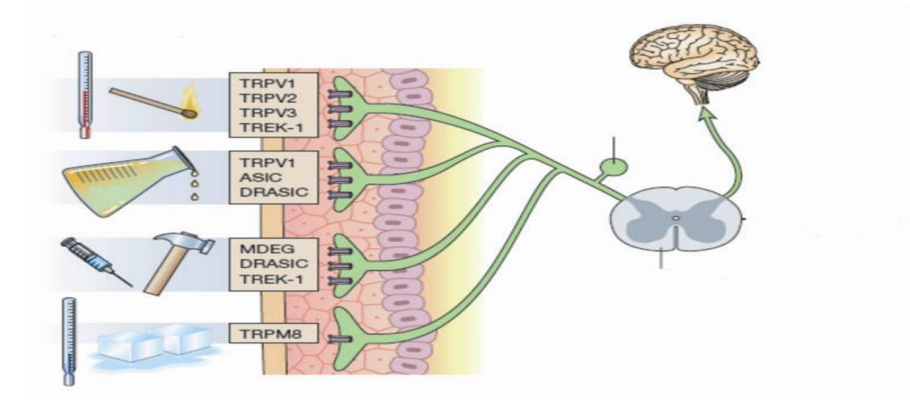
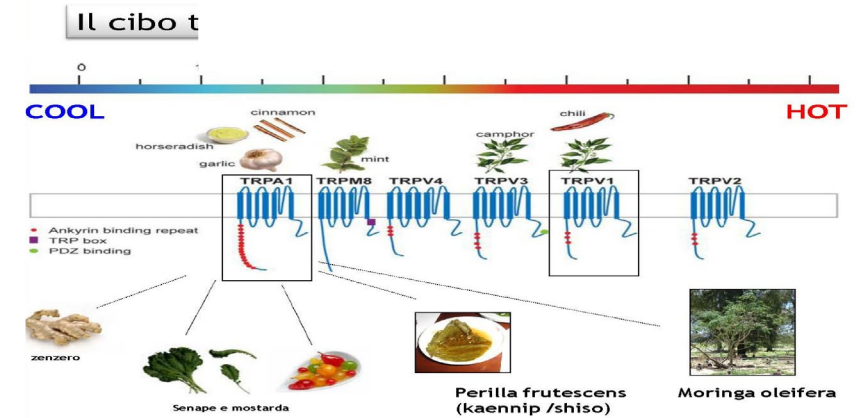
- Brennan, T. J. Pathophysiology of postoperative pain. *Pain* 2011; 152, S33.
- Fragiadakis GK, Gaudillière B, Ganio EA, Aghaeepour N, Tingle M, Nolan GP, Angst MS. Patient-specific Immune States before Surgery Are Strong Correlates of Surgical Recovery. *Anesthesiology* 2015;123(6):1241-55.
- Guignard B1, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, Fletcher D, Chauvin M. Acute opioid tolerance: intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology*. 2000;93(2):409-17.



pH Canali TRP

- **Canale TRPV1 (Transient Receptor Protein)** (*vanilloide*)
- Calore, capsaicina e pH

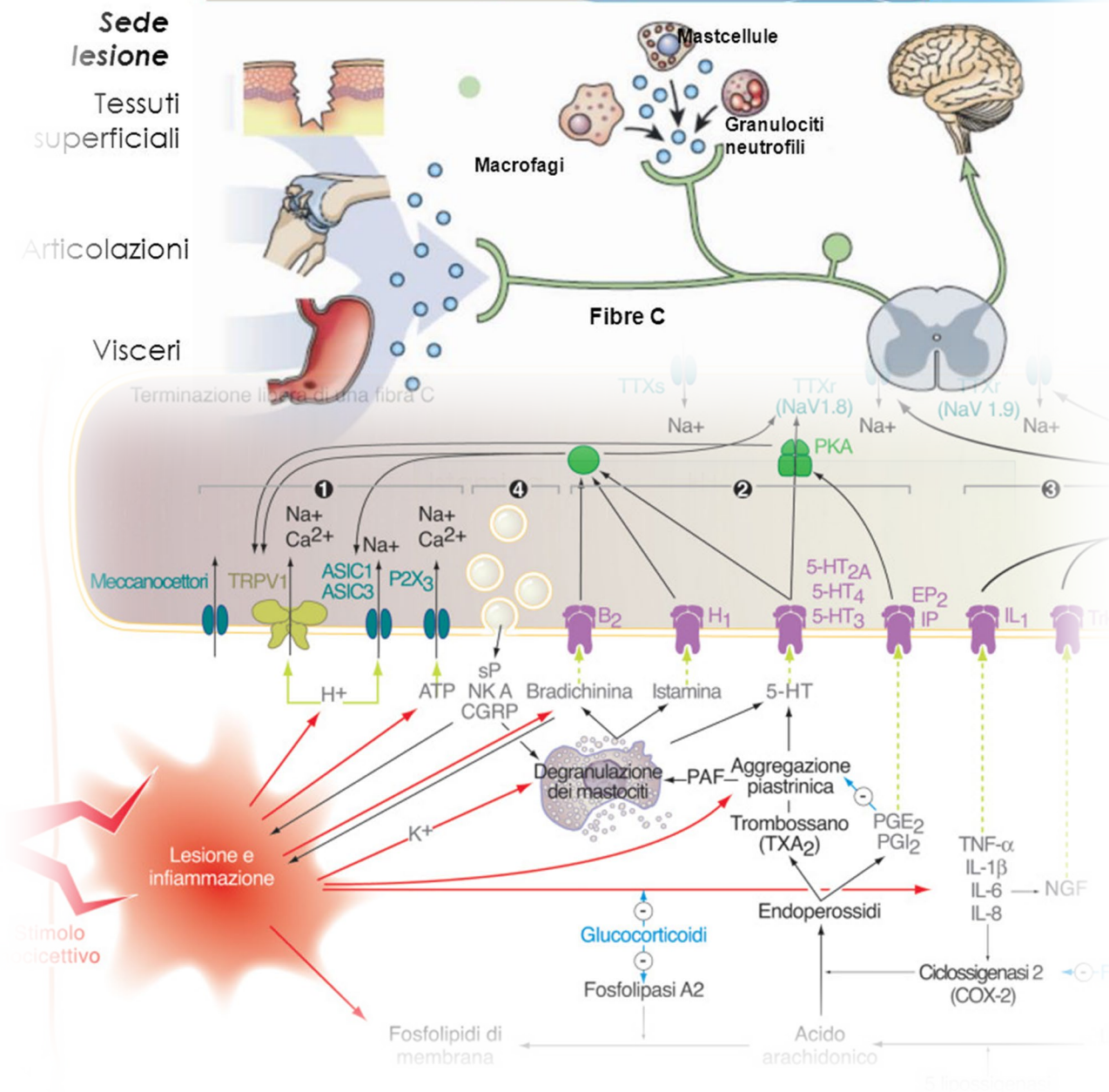
• Andersson, D.A., et al. (2011) "TRPA1 mediates spinal antinociception induced by acetaminophen and the cannabinoid ?9-tetrahydrocannabinol", *Nature Communications*, 2: 551. DOI: 10.1038/ncomms1559.



Infiammazione

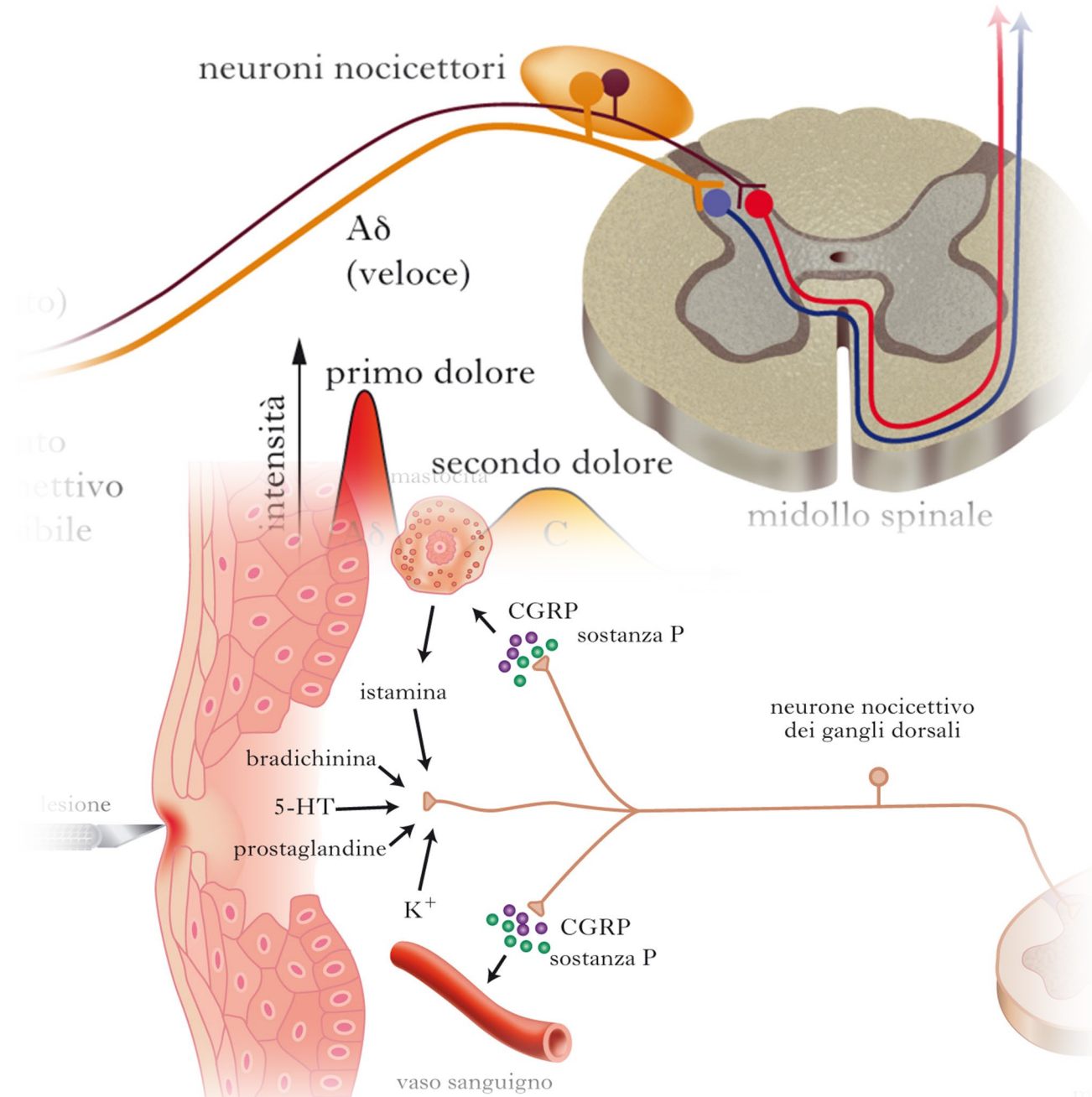
- **Sostanze algogene: prostaglandine, serotonina, bradichinina, epinefrina, adenosina, protoni, ossido nitrico, sostanza P, CGRP** (Calcitonine Gene Related Peptide), **istamina e serotonina**
- **Fattori di crescita neurotrofici (NGF)**
- **Chinine, citochine** (interleukina 1beta)
- **Sensibilizzazione periferica: modificazione della conformazione della molecole ed aumento del numero canali espressi**

DOLORE NOCICETTIVO INFIAMMATORIO (FIBRE C)



Infiammazione neurogena

- **sostanza P** ed il **CGRP** (Calcitonin Gene Related Peptid)
- *nocicettori silenti*



FANS non selettivi

- Inibiscono *COX-1 (ciclossigenasi costitutive)* *COX-2 (inducibili)* riducendo la concentrazione tissutale di **prostaglandine**
- Riduzione della **pressione di stimolo** e della **sensibilizzazione periferica** con attenuazione del segnale
- Farmaci di prima linea per il dolore da lieve a moderato
- **Effetti collaterali** sanguinamento dei diverticoli del colon.

- *Aspirin and non-aspirin NSAIDs increase risk of colonic diverticular bleeding: a systematic review and meta-analysis.* Yuhara H, Corley DA, Nakahara F, et al. *J Gastroenterol* 2014/6; 49 (6): 992.1000.



FANS non-selettivi (COX-1/COX-2)

Diclofenac

Naproxene

Ibuprofene

Nimesulide

Lornoxicam

Meloxicam

Piroxicam

Ac. mefenamico

Nabumetone

FANS Selettivi COX-1

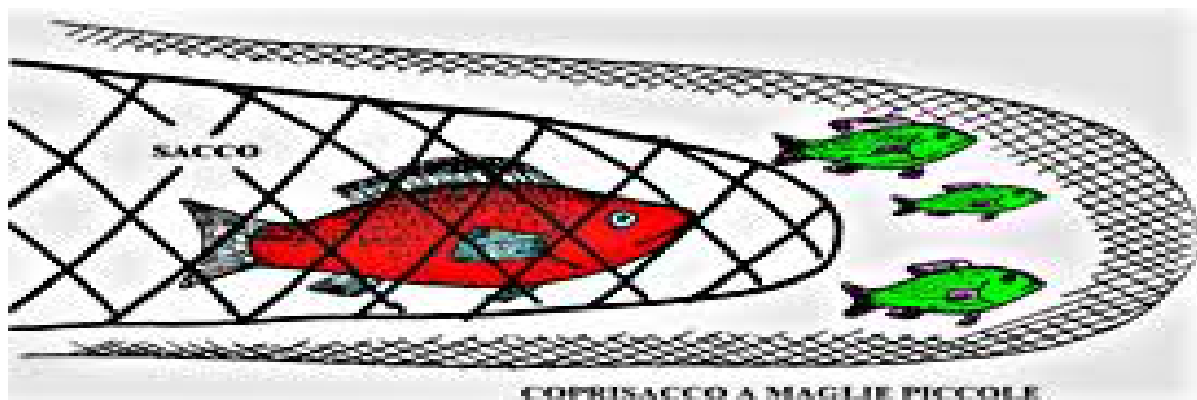
ASA

Ketoprofene

Indometacina

Ketorolac

- **1 migliorano l'analgesia, 2 riducono il fabbisogno di oppioidi, 3 riducono gli effetti avversi degli oppioidi** (es. nausea e vomito del primo PO)
- *Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for the reduction in morphine-related side-effects after major surgery: a **systematic review**. Br J Anaesth 2011 Mar,106(3):292-7. Maund E et al.*
- **Ketoprofene** (NNT 2,9 – 25 mg/100 mg riduzione dolore 50%)
- **Desketoprofene** (NNT 4,1 – 10 mg/25 mg)
- **Diclofenac** (NNT 2,7 – 50 mg)
- **Ibuprofene** (NNT 2,5 – 400 mg)
- *Gaskell H. et al. Single dose oral ketoprofen or dexketoprofen for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2017 May 25*



COX-2 Selettivi (Coxib)

Celecoxib

Etoricoxib

Parecoxib

- *Inibiscono COX-2 (coxib) inducibili*
- 1 minori *perdite ematiche*, 2 ridotta incidenza di *sanguinamenti gastrici*, 3 *non causano broncospasmo* in pazienti con malattia respiratoria esacerbata dai FANS.
- **Aumento** del rischio di **eventi cardiovascolari**. Il Trombossano A2, sintetizzato dalle piastrine tramite COX1, non è bilanciato PGE2 carente per l'inibizione di COX2 inducibile.


- *Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Sep 7 Moore RA et. al.*
- *Influence on platelet aggregation of i.v. parecoxib and acetaminophen in healthy volunteers. Br J Anaesth 2006 Aug,97(2):226-31. Munsterhjelm E et. al.*
- *A comparison of the upper gastrointestinal mucosal effects of valdecoxib, naproxen and placebo in healthy elderly subjects. Aliment Pharmacol Ther. 2003 Jul 1;18(1):125-32. Goldstein JL et. al.*
- *Safety risks for patients with aspirin-exacerbated respiratory disease after acute exposure to selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs and COX-2 inhibitors: Meta-analysis of controlled clinical trials. J Allergy Clin Immunol 2014 Jul,134(1):40-5. Morales DR et. al.*

Complicanze cardiovascolari



- Ritiro del **rofecoxib**
- Uso a breve termine del **parecoxib** ed a lungo termine del **celecoxib**.
- **Celecoxib** nel controllo del dolore postoperatorio: una singola dose orale di 400 mg è efficace nella grande chirurgia e dimostra minori effetti collaterali rispetto ai FANS non selettivi.

- *Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. N Engl J Med 2006 Jul 13;355(2):221. Bresalier RS et. al.*
- *Cardiovascular safety of the cyclooxygenase-2 selective inhibitors parecoxib and valdecoxib in the postoperative setting: an analysis of integrated data. Anest Analg 2009 Jan;108(1):299-307. Schug SA et. al.*
- *Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. N Engl J Med 2016 Dec 29;375(26):2519-29. Nissen SE et.al.*
- *Cochrane Database Syst Rev. 2012 Mar 14;3:CD004233. Derry S, Moore RA.*



Combinazioni a dose fissa (FANS- oppioidi)

- Fino a 7 giorni nel dolore acuto da *moderato a severo*.
- *Tramadolo/dexketoprofene* cpr (75mg/25mg 1cpr/12-8ore/5gg); *Tramadolo/paracetamolo* cpr (37,5mg/325mg); *Paracetamolo/ibuprofene* cpr (500mg/150mg); *Ossicodone/paracetamolo* cpr (5mg/325mg).
- *Multimodal analgesia in moderate-to-severe pain: a role for a new fixed combination of dexketoprofen and tramadol. Curr Med Res Opin. 2017 Jun;33(6):1165-1173. Varrassi G et.al.*



- Debole inibizione *COX-1*
- Inibizione della terza isoforma di ciclossigenasi espressa a livello cerebrale (***COX-3***).
- Dose: *non superiore a 3g/die* in un adulto di taglia media per evitare *tossicità epatica*. Si raccomanda l'uso programmato e non PRN (pro re nata – al bisogno)
- L'effetto è *sinergico* (superiore alla somma, da meccanismi simili) e non solo additivo (somma, da meccanismi diversi)

- *Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal antiinflammatory drugs: a qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain. Anesth Analg 2010 Apr 1;110(4):1170-9. Ong CK et.al.*
- *Postoperative Multimodal Analgesia Pain Management With Nonopioid Analgesics and Techniques. July 2017 Elizabeth C Wick et.el.*

COX-SNC

Paracetamolo

Propacetamolo

Dipirone (Metamizolo)





Paracetamolo

- *Efficacy and safety of single and repeated administration of 1 gram intravenous acetaminophen injection (paracetamol) for pain management after major orthopedic surgery. Anesthesiology 2005 Apr;102(4):822-31. Sinatra RS et.al.*
- *A literature review of **randomized clinical trials** of intravenous acetaminophen (paracetamol) for acute postoperative pain. Pain Pract. 2011 May;11(3):290-296. Macario A et.al.*
- L'**analgesia multimodale** è **efficace**, **diminuisce il consumo di oppioidi** e **ben tollerata**.

CORTICOSTEROIDI

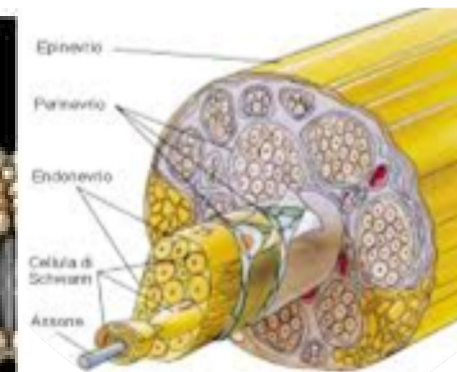
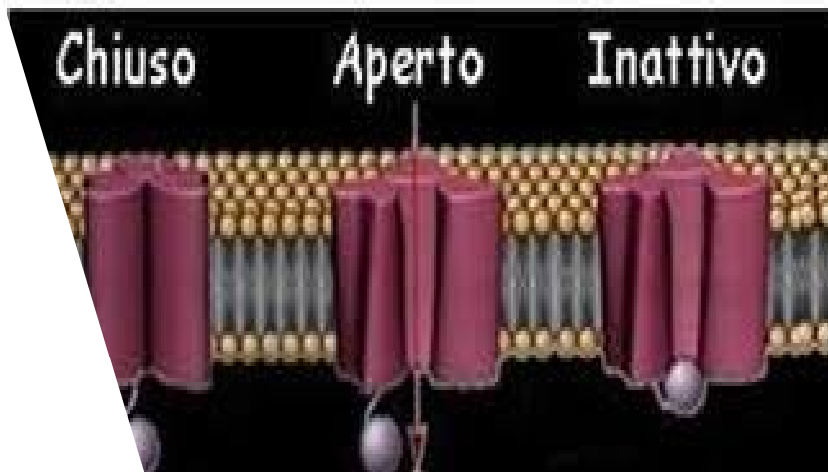
FAS	PAI (cortisolo)	PSR (idrocortisone)	T1/2
betametasone	25	0	+++
desametasone	25	0	+++
metilprednisolone	5	0,5	++
prednisone	4	0,8	++
prednisolone	4	0,8	++
triamcinolone	5	0,5	Prol.

- Il *desametasone* previene nausea e vomito (PONV)
 - *Dexamethasone to prevent postoperative nausea and vomiting: an updated meta-analysis of randomized controlled trials.* *Anesth Analg* 2013 Jan;118(1):58-74. De Oliveira GS jr et.al.
- **Inibiscono la Fosfolipasi A2** bloccando la tappa iniziale di liberazione dell'**acido arachidonico** che dà origine alla cascata infiammatoria -> **prostaglandine**
- Gli **effetti** cercati con la terapia multimodale sono **piccoli** e senza rilevanza clinica.
- I rischi di induzione di iperglicemia, di infezione, sanguinamento e forse recidiva di malignità vanno ancora studiati nel *bilancio definitivo di beneficio/danno*
- *Steroids to ameliorate postoperative pain.* *Anesthesiology* 2011 Sep;115(3):457-459. Turan A et.al.

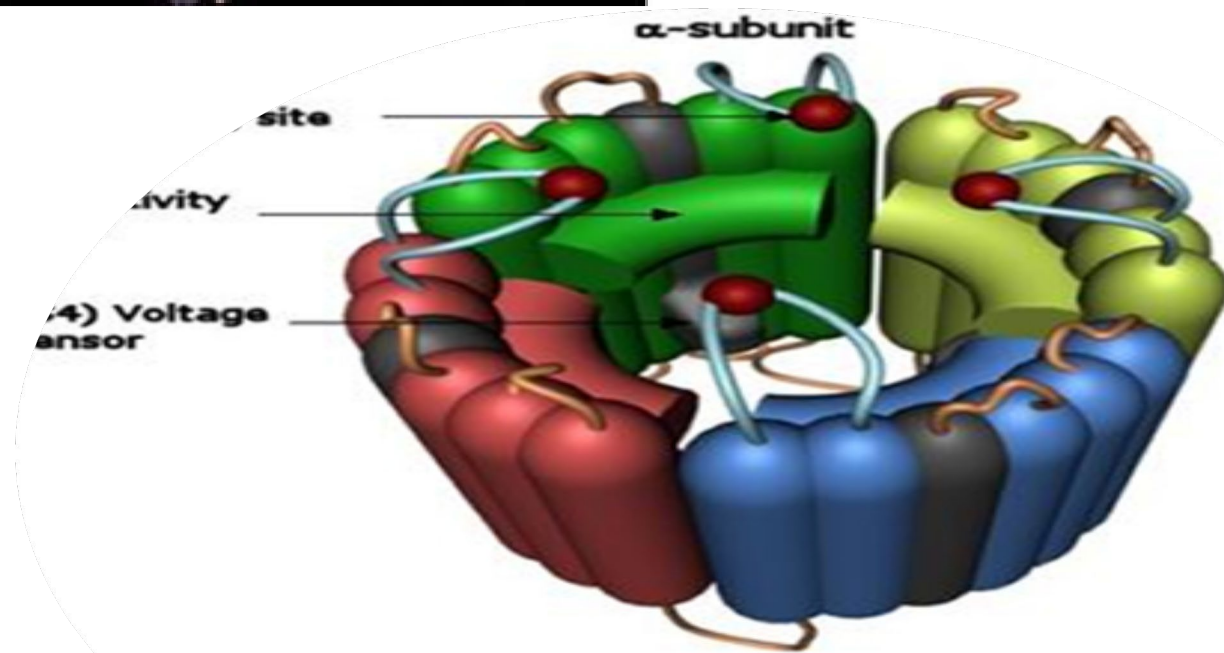
- Nello ***spazio epidurale*** per il trattamento del dolore cronico e radicolare
- Attenzione agli aggregati corpuscolati, preferire le soluzioni non corpuscolate
- Il desametasone adiuvante degli AL
- Azione *antiinfiammatoria*; *vasocostrittoria* con rallentamento del riassorbimento dell'AL



Conduzione: *Anestetici locali*



- Bloccano i **canali del sodio** nella forma inattiva.
- **Stato**: chiuso, aperto, aperto ma inattivo.
- **infiltrazione** locale, somministrazione **perineurale** (tronculare, plessica, interfasciale), **neuroassiale** (peridurale, subaracnoidea).
- La **levobupivacaina** **blocco differenziale** e **lunga durata d'azione**. Neurotossicità inferiore, per dosi equipotenti, alla bupivacaina ed alla ropivacaina.

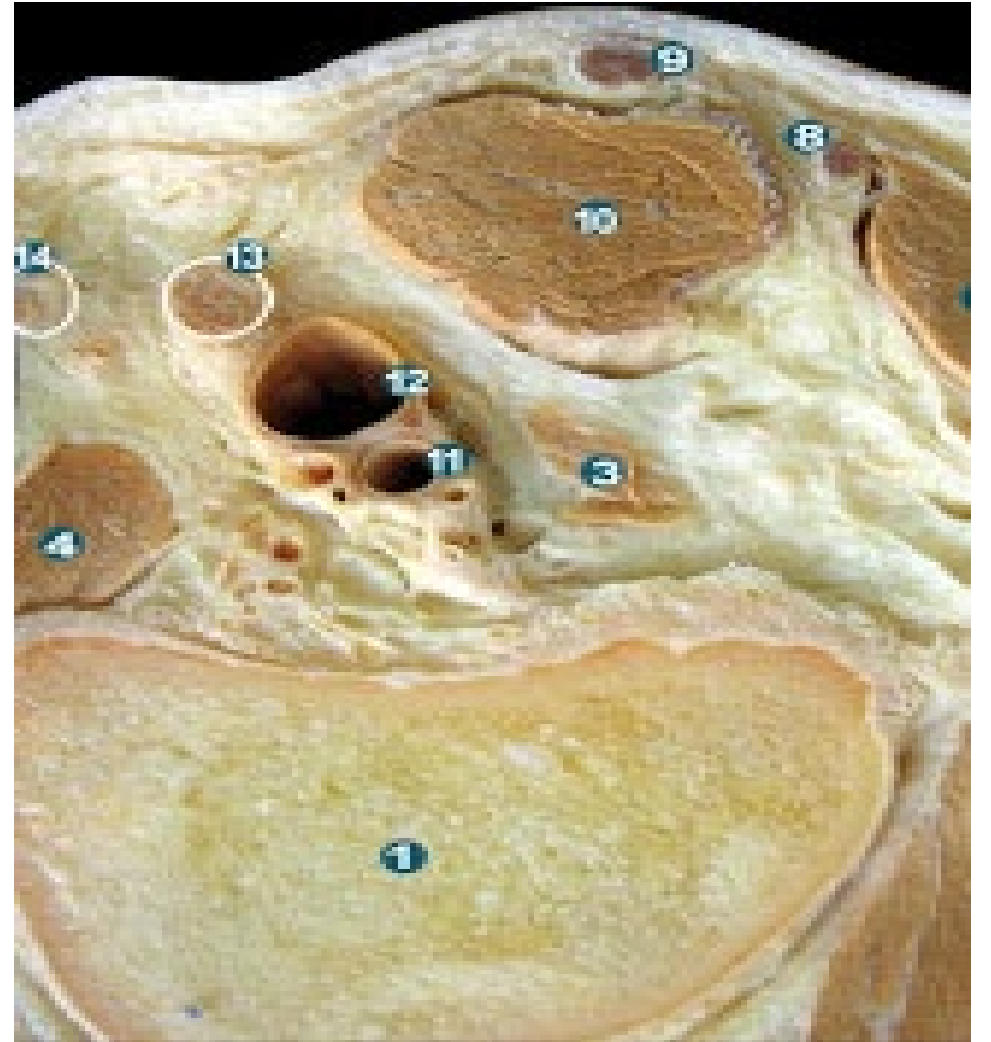


- **Canali voltaggio-dipendenti del Sodio**: Nav 1.1, Nav 1.2, Nav 1.3, Nav 1.6 nel SNC; Nav 1.7, Nav 1.8, Nav 1.9 nel SNP; Nav 1.4 nel muscolo periferico; Nav 1.5 nel cuore; blocco selettivo con **tetrodotossina (TTX)**, canale sensibile TTX-s Na⁺ channel e canale **resistente TTX-r Na⁺ channel**. I resistenti possono essere sensibilizzati.

Analgesia loco-regionale

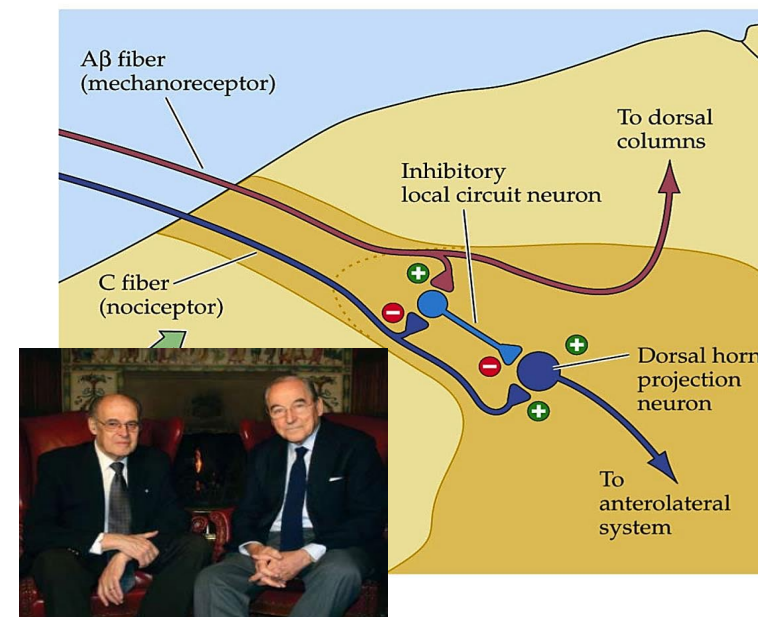
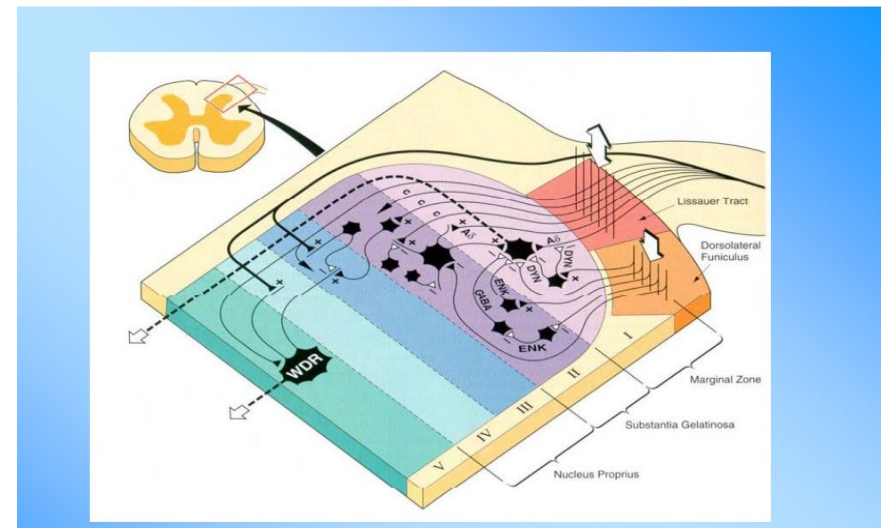
- *Ridurre o eliminare* la necessità di **oppioidi** utile per la *prevenzione del dolore neuropatico*.
- Infusione continua di anestetici locali attraverso un **catetere perineurale** (cPNB).
- *Minor rischio* di *nausea* e *vomito*, la maggiore soddisfazione del paziente e la dimissione precoce.

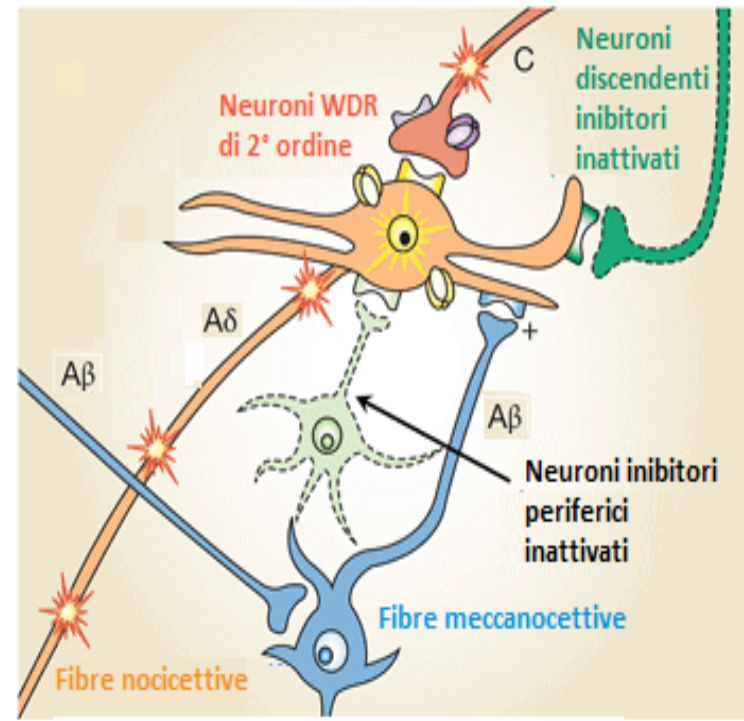
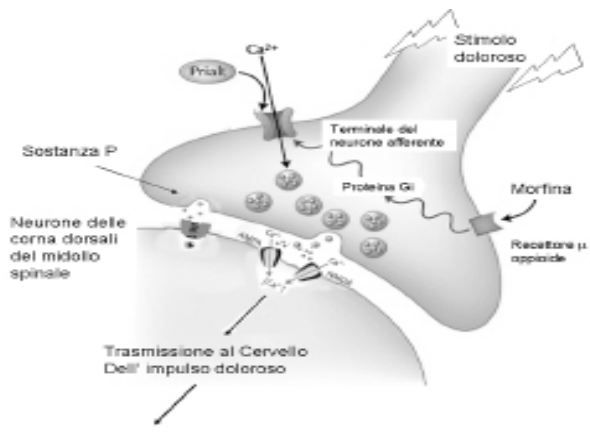
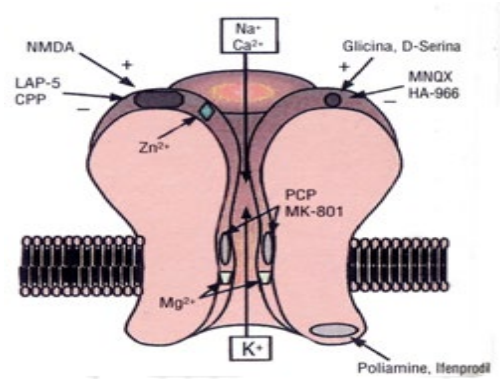
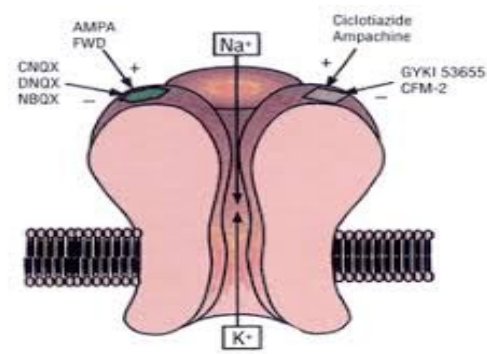
- *Peripheral nerve blocks in the management of postoperative pain: challenges and opportunities. J Clin Anesth 2016 Dic;35:524-529 Joshi G et.al*



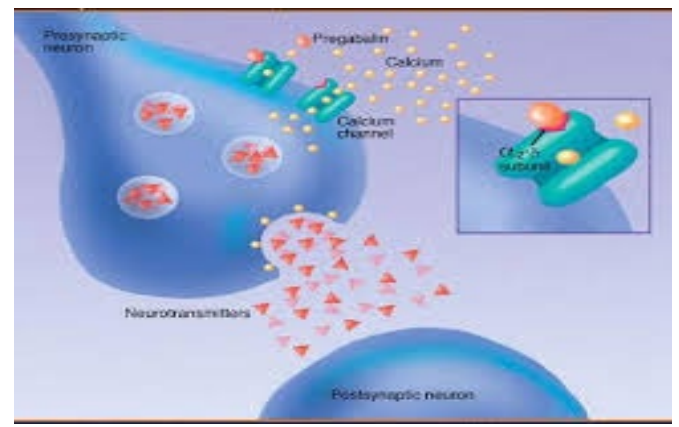
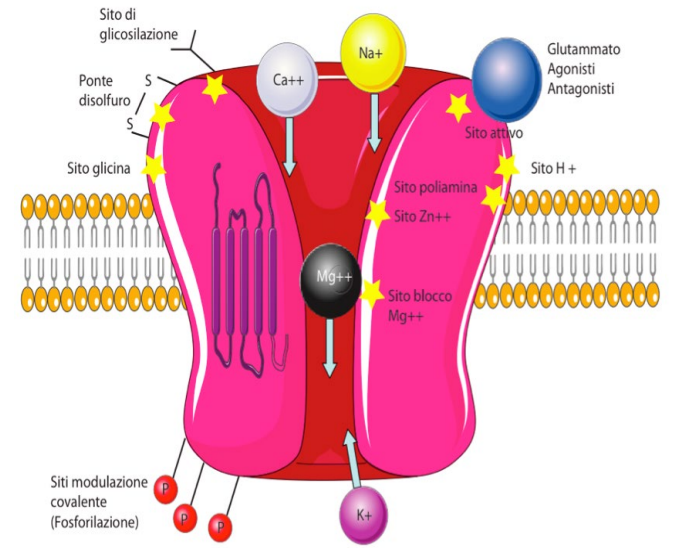
Conduzione e trasmissione: corno dorsale del midollo spinale

- Terminali presinaptici
- Corpi cellulari del II neurone.
- **Neuroni di proiezione**: neuroni nocicettivi specifici NS e neuroni ad ampio spettro dinamico WDR (Wide Dynamic Range).
- **Interneuroni encefalinergici**: modulazione **inibitoria** su recettori accoppiati alle **proteine G**.

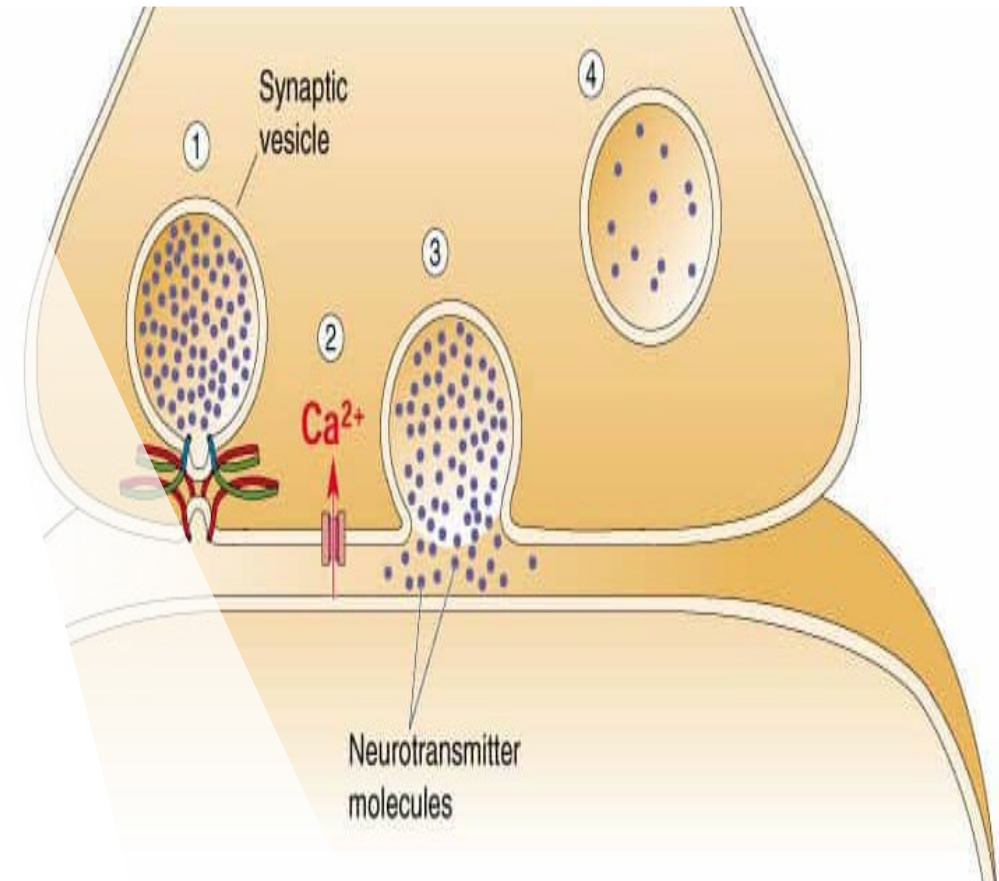




-  Canali del sodio
-  Canali del calcio
-  Recettori oppioidi
-  Recettori Glutam. NMDA
-  Recettori NE/5-HT
-  Recettori GABA
-  Recettori Glutam. AMPA/KA

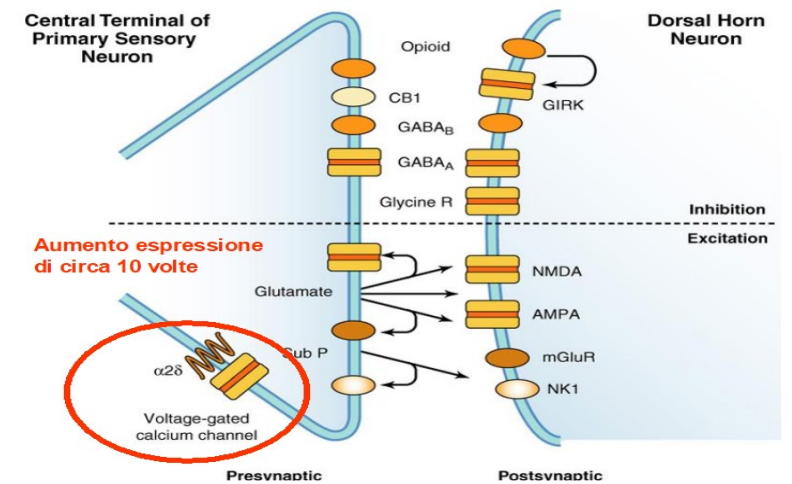
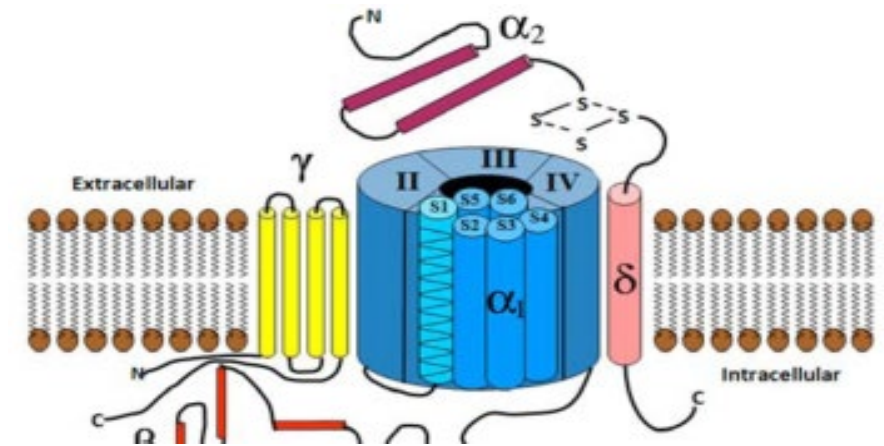


- Terminali centrali presinaptici
- **Canali voltaggio-dipendenti** del *Calcio*.
- ***Rilascio del neurotrasmettitore.***
- **Aumento del numero**



Alfa-2/delta ligandi

- Blocco dei *canali del calcio voltaggio dipendenti*
- Diminuzione del neurotrasmettitore eccitatorio *acido glutammico*.
- Riduzione del *numero* dei canali mediante *interiorizzazione*. Nel dolore neuropatico il numero dei canali aumenta.
- **Gabapentin** (cpr riv 600,800 mg capsule rigide 100,300,400 mg dose 1200-3600 mg in tre dosi)
- **Pregabalin** (cps 25,75.100,150,200 mg 300-600 mg in due dosi)





Gabapentin e Pregabalin

- *Dolore neuropatico*, trattamento della *fibromialgia* (FDA).
- **1 ridotti punteggi del dolore, 2 ridotto consumo di oppioidi** e quindi **3 ridotti effetti avversi** da oppioidi. L'effetto benefico può essere ottenuto con una singola dose preoperatoria, utile è anche l'effetto ansiolitico.
- *Impact of pregabalin on acute and persistent postoperative pain: a systematic review and meta-analysis. Br J Anaesth 2015 Jan;114(1):10-31. Misriky BM et.al.*



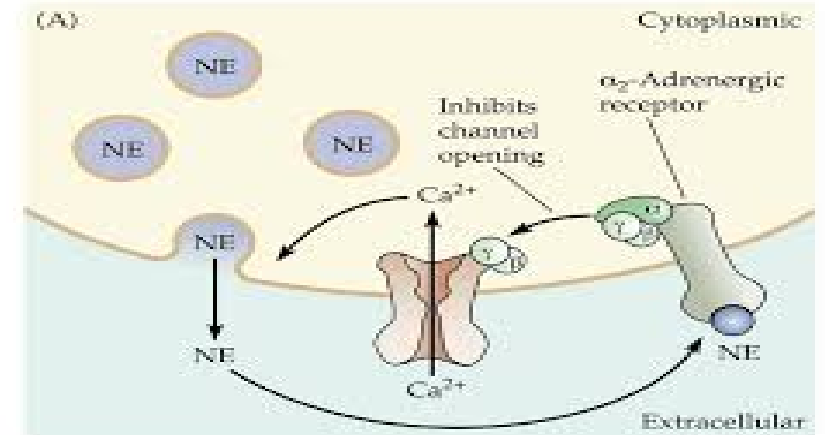
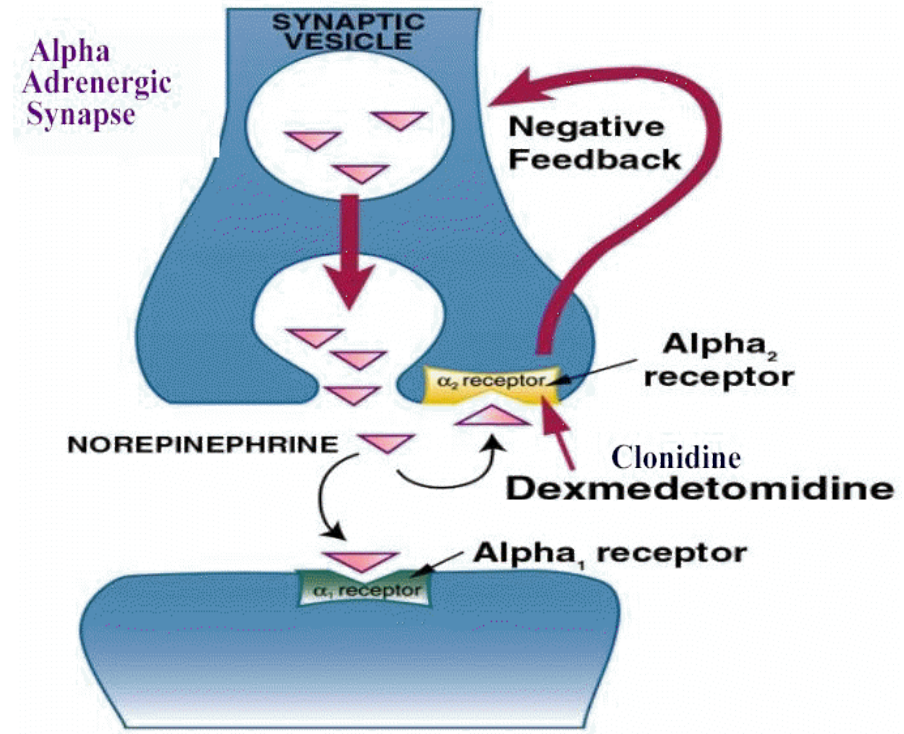
- Il *programma multicentrico di fase III di Pfizer* non ha confermato questi risultati
- *Gabapentin and Pregabalin for Pain - Is Increased Prescribing a Cause for Concern? N Engl J Med 2017/8/3 377(5): 411-414 Goodman CW, Brett AS*

Ma.....

- Il gabapentin è *efficace* nel ridurre il consumo postoperatorio di oppioidi e l'incidenza di prurito, ma una metanalisi dimostra che negli studi controllati randomizzati presi in considerazione è presente un alto rischio di *bias* di selezione.
- *The use of gabapentin in the management of postoperative pain after total knee arthroplasty: A PRISMA-compliant meta-analysis of randomized controlled trials. Med (Baltimore) 2016/6 95(23): e3883 Han C, Li XD, Jiang HQ, et al.*

Agonisti alfa-2-adrenergici

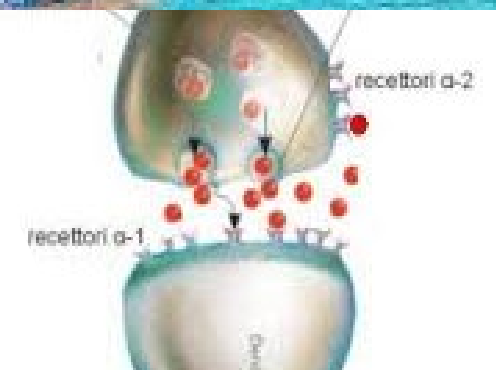
- *Terminali presinaptici* delle fibre C
- Recettori alfa 2 adrenergici
- *Accoppiamento con Proteine G* di membrana modulazione dell'entrata di **Ca²⁺** *sinergismo con gli oppioidi*
- La **dexmedetomidina**, isomero destrogiro della medetomidina, è più **selettivo (1600:1)** (va somministrato in infusione) della **clonidina** (200:1) (selettività alfa2/alfa1).
- Effetti collaterali: *ipotensione, sedazione e bradicardia*



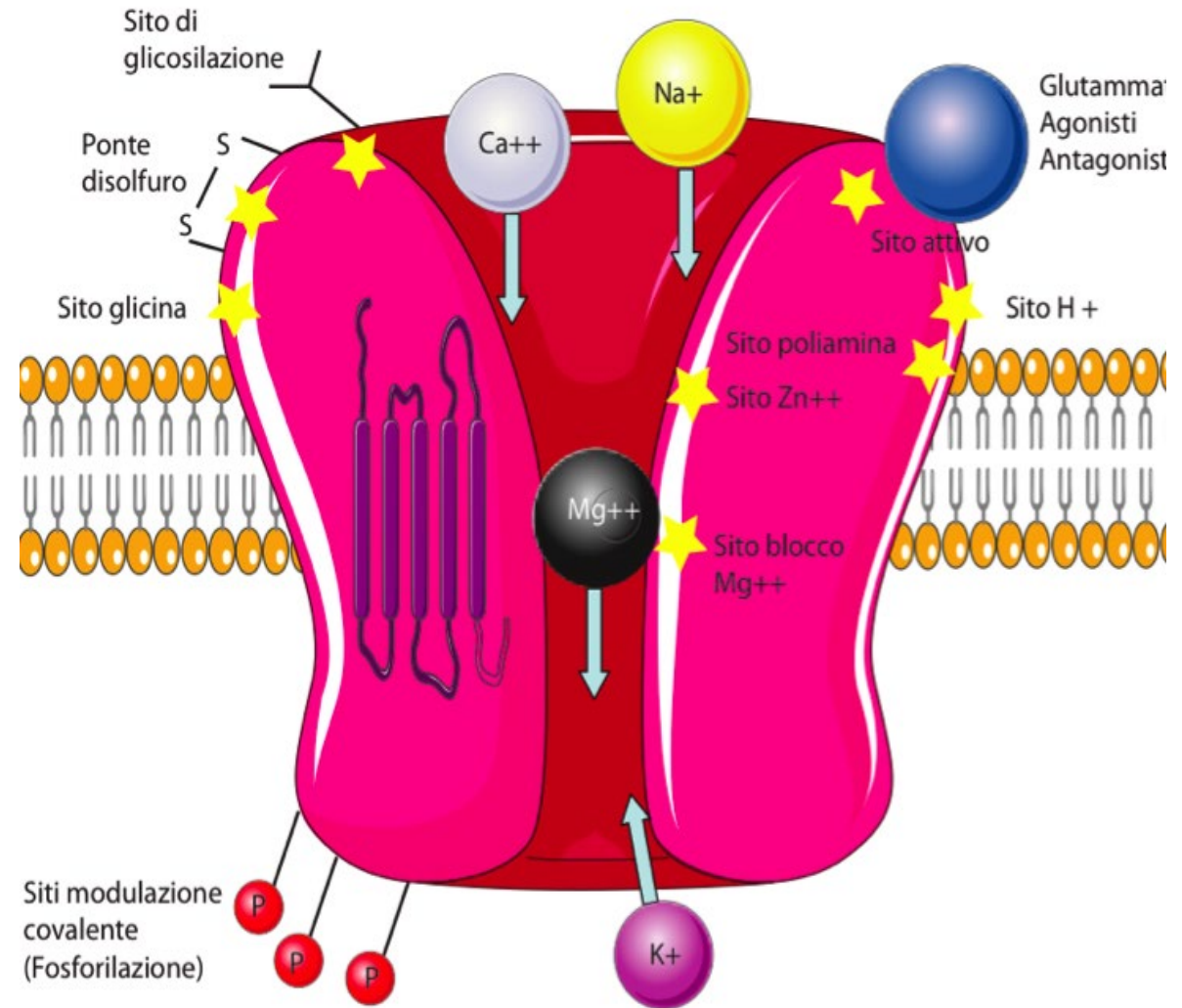
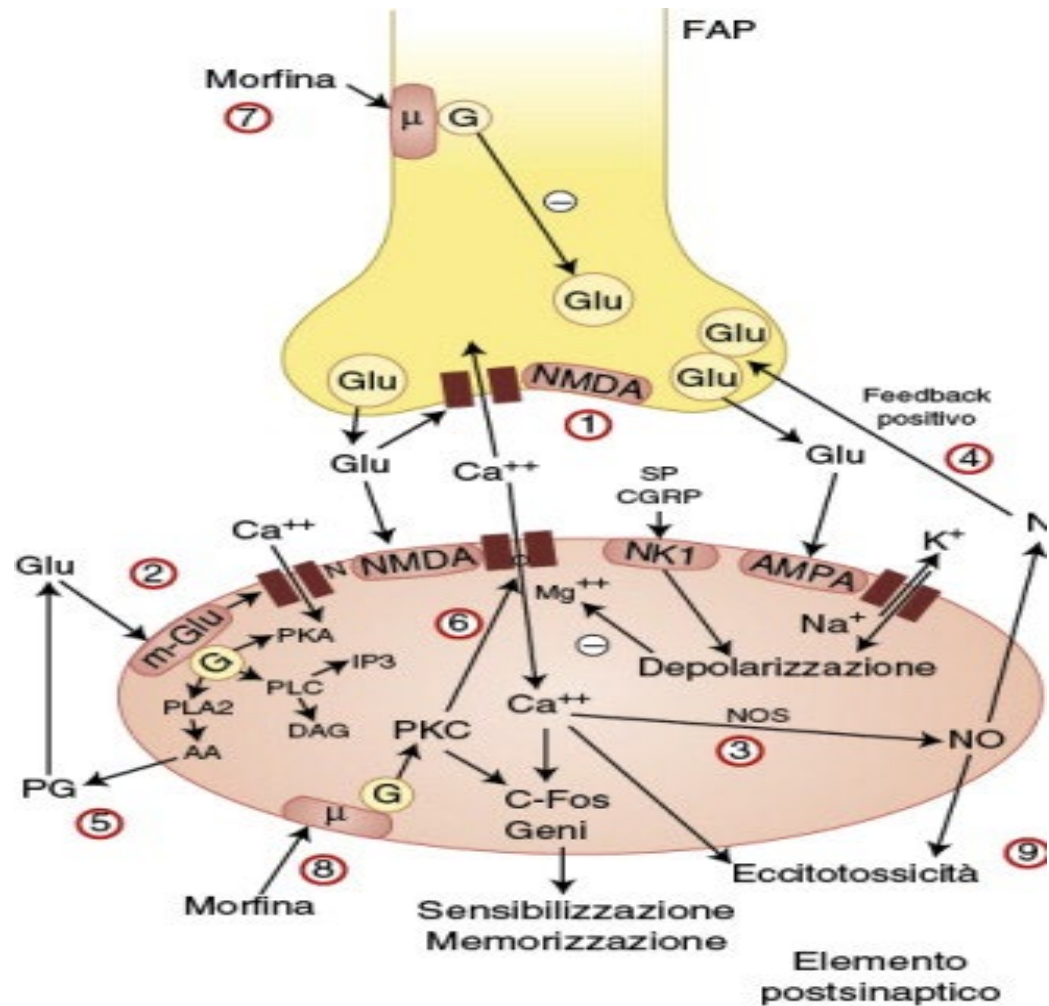


- *Riduzione dell'intensità del dolore, del consumo degli oppioidi e dei loro effetti collaterali come nausea e vomito.*
- *Però ipotensione, bradicardia e sedazione dose-dipendente.*

- *Effect of perioperative systemic α_2 agonists on postoperative morphine consumption and pain intensity: **systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials**. *Anaesthesiology* 2012 Jun;116(6):1312-22- Blaudszun G et.al.*



Canale N-metil D-aspartato (NMDA)



Sensibilizzazione centrale

- **Fase I:** risposta immediata (millisecondi), l'acido glutammico apre i canali AMPA entra Na^+ , segue la **rimozione del blocco** dei **canali NMDA** indotto dal Mg^{++} ed in fine il canale NMDA fa entrare Ca^{++} (*Potenziamento a breve termine* – Short Term Potentiation);
- **Fase II:** risposta intermedia (secondi-minuti) dovuta al Ca^{++} che in seguito all'*attivazione enzimatica* determina **modificazioni delle strutture** e delle proprietà del neurone post-sinaptico (*LPT Precoce* – Early);

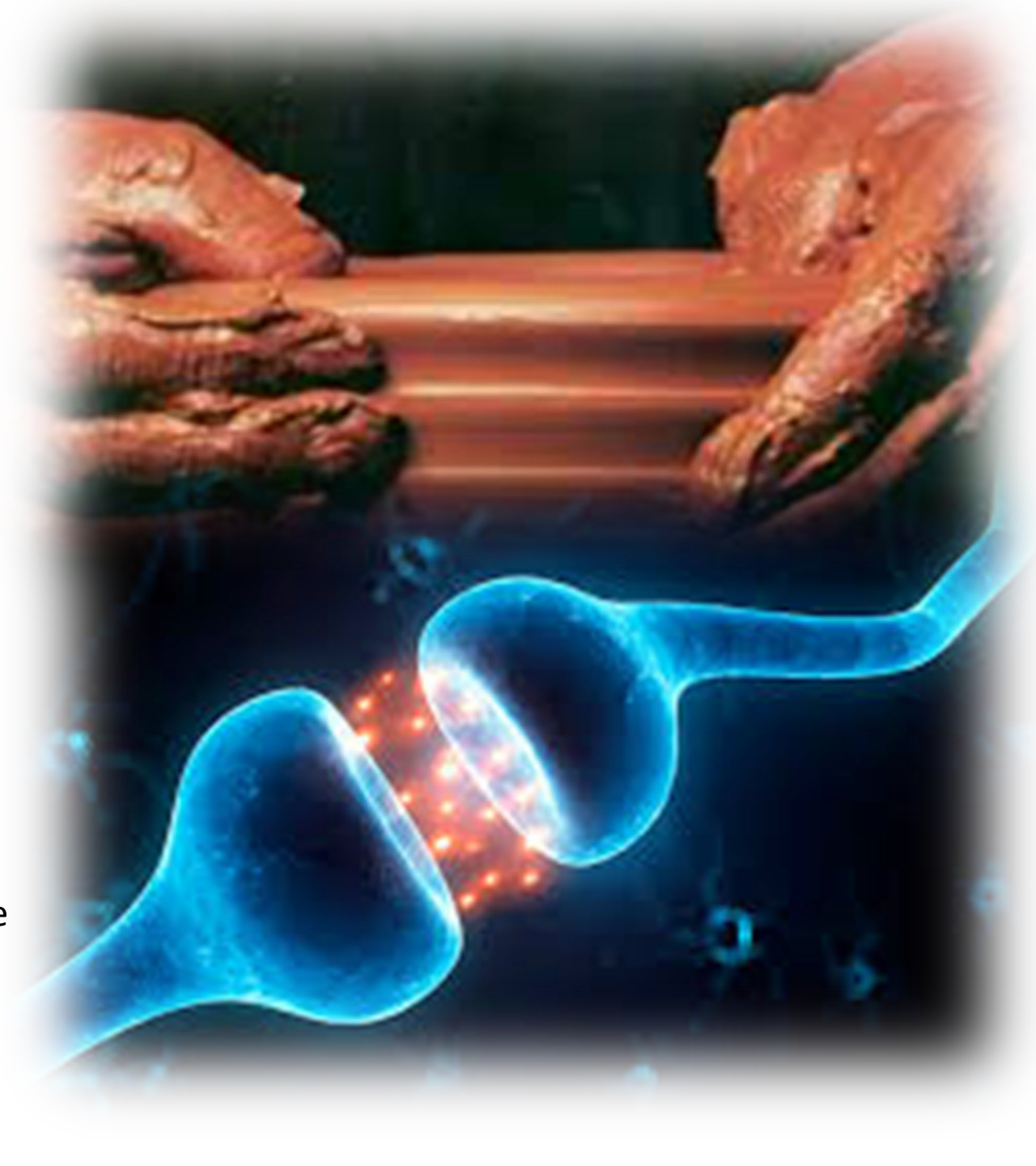
- TermanGW1, EastmanCL, ChavkinC. Muopiatesinhibitlong-term potentiation induction in the spinal cord slice. *J Neurophysiol.* 2001;85(2):485-94.



Plasticità centrale

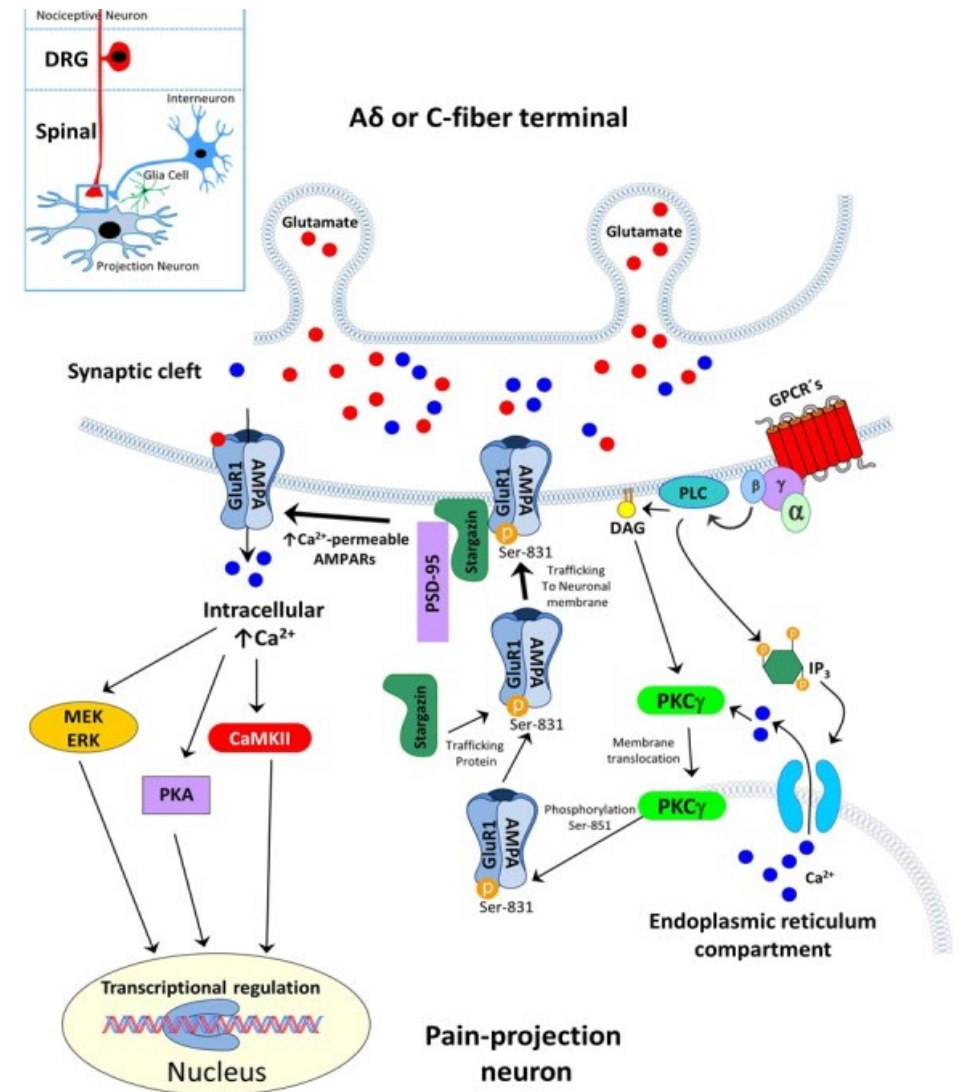
(*Potenziamento a lungo termine – Late LPT*)

- **Fase III: Sostanza P** (*tachichinina*), rilasciata dopo prolungate sollecitazioni delle fibre C, si lega al recettore **NK-1** presente sulla membrana post-sinaptica del nocicettore spinale determinando profonde modificazioni del neurone spinotalamico (*plasticità sinaptica da modificazione dell'espressione genica*).
- L'**ablazione dei neuroni NK-1** abolisce la **sensibilizzazione** e gli antagonisti l'attenuano.



Sensibilizzazione spinale dopo incisione chirurgica

- *Recettori non-NMDA* α -amino-3-idrossi-5-metil-4-isossazolo propionato (**AMPA**) (*meccanismo acuto-Glutammato*). La fosforilazione della subunità GluR1 del recettore AMPA a Serine-831 via fosfo-chinasi C gamma (PKC γ), ma non le altre usuali isoforme di PKC (PKC α , β , β 1) porta ad un **aumento della permeabilità al Ca²⁺** dei recettori AMPA della membrana neuronale postsinaptica (iperalgia meccanica)
- *Effect of analgesic standards on persistent postoperative pain evoked by skin/muscle incision and retraction (SMIR).* *Neurosci Lett.* 2010 14 giu; 477(1):43-7.
- *Stress induces pain transition by potentiation of AMPA receptor phosphorylation.* *J Neurosci* 8 Ott 2014; 34(41):13737-46. Li C et.al
- *Down-regulation of Stargazin inhibits the enhanced surface delivery of α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionate receptor GluR1 subunit in rat dorsal horn and ameliorates postoperative pain.* *Anaest.* 2014 Sept;121(39):609-19. Guo R et.al.






Ketamina: meccanismo ed efficacia

- **Inibitore non competitivo:** allosterico-non sormontabile, si lega ad un sito recettoriale non sfruttato dall'agonista e **modifica la conformazione della macromolecola**, non è spiazzabile dall'agonista del recettore **NMDA**.
- **Infusioni endovenose** perioperatorie a basse dosi (circa **0,1 mg Kg-1 h-1**): **miglioramento dell'analgesia**, riduzione degli oppioidi e **riduzione degli effetti collaterali degli oppioidi**. Benefici: particolarmente evidenti dopo interventi chirurgici importanti con dolore intenso (VAS 7/10): chirurgia toracica, addominale superiore ed ortopedica maggiore.

- *A **systematic review** of intravenous ketamine for postoperative analgesia. Can J Anaesth 2011 Oct;58(10):911-923. Laskowski K et.al.*
- *The use of intravenous infusion or single dose of low-dose ketamine for postoperative analgesia: a review of the current literature. Pain Med 2015 Feb;16(2):383-403. Iouguelet-Lacoste J et-al.*
- *Role of ketamine in acute postoperative pain management: a narrative review. Biomed res 2015/10 Radwansky BM, Shah K, Parikh A, et. al.*



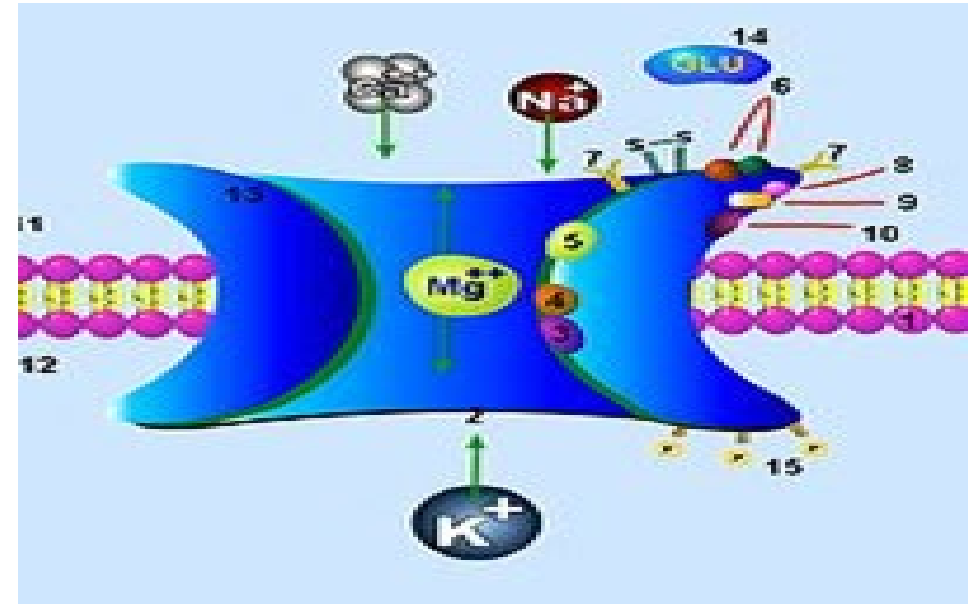
Ketamina: tolleranza agli oppioidi ed effetti collaterali

- **Tolleranza nota agli oppioidi:** interferenza con la fosforilazione ketamino-sensibile dei canali NMDA spinali (NR2B Tyr1472).
- *Intraoperative ketamine reduces perioperative opiate consumption in opiate-dependent patients with chronic back pain undergoing back surgery. Anesthesiology 2010 Sep;113(3):639-46. Loftus RW et.al.*
- *Ketamine decreases postoperative pain scores in patients taking opioids for chronic pain: results of a prospective, randomized, double-blind study. Pain Med. 2013 Jun;14(6):925-34. Barreveld AM et.al.*
- **Effetti psicotico-dissociativi:** enantiomero S(+) minori effetti psicotici, migliore analgesia postoperatoria.
- *Spofford, C. M., & Brennan, T. J. Gene expression in skin, muscle, and dorsal root ganglion after plantar incision in the rat. Anesthesiology 2012;117, 161–172.*
- *Reichl S, Augustin M, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM. Peripheral and spinal GABAergic regulation of incisional pain in rats. Pain. 2012;153(1):129-41.*
- *Xu, J., & Brennan, T. J. The pathophysiology of acute pain: animal models. Current opinion in Anaesthesiology 2011; 24, 508–514.*
- *Kido, K., Gautam, M., Benson, C. J., Gu, H., & Brennan, T. J. Effect of deep tissue incision on pH responses of afferent fibers and dorsal root ganglia innervating muscle. Anesthesiology 2013; 119, 1186–1197.*

Magnesio

Solfato di magnesio (MgSO_4)

*5 mg/Kg di MgSO_4 in bolo seguiti dall' **perioperatoria** di 500 mg/h.*



- 1) Membrana cellulare, 2) canale bloccato dal Mg, 3) sito di legame del Mg che blocca il recettore, 4) composti allucinogeni che legano il sito 5, 5) sito di legame per Zn^{2+} , 6) sito di legame per agonisti ed antagonisti, 7) sito di glicosilazione, 8) siti di legame del protone, 9) sito di legame della glicina, 10) sito di legame delle poliammine, 11) spazio extracellulare, 12) spazio intracellulare.

Dolore neuropatico postoperatorio acuto

- **Insorgenza rapida:** può essere una componente significativa del dolore postoperatorio.
- *Sternotomia:* il **5%** dei pazienti presenta **disestesia**.
- Dolore neuropatico acuto. Intervento per carcinoma: 10%. Chirurgia generale: 3-4%.
- **Lesioni chirurgiche** delle **fini strutture neurologiche** periferiche sono la base delle **scariche ectopiche**.
- Riduzione dei **canali TTX-S Na+** (**tetrodossina sensibili**) **aumento dei canali TTX-R Na+** (**tetrodossina resistenti**), questo cambiamento è ritenuto responsabile dello sviluppo di **scariche ectopiche**.

- *Dysaesthesia associated with sternotomy for heart surgery. Br J Anaesth 2005 Aug;95(2):153-8. Aiston RP et.al.*
- *MartinezV,BenAmmarS,JudetT,BouhassiraD,ChauvinM,FletcherD.Riskfactorspredictiveofchronic postsurgical neuropathic pain: the value of the iliac crest bone harvest model. Pain 2012;153(7):1478-1483.*





Indicazioni AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco)

- *Ketamina*: “Come unico anestetico per manovre chirurgiche e diagnostiche. ...”
- *Gabapentin*: “Trattamento del dolore neuropatico periferico (neuropatia diabetica dolorosa e nevralgia post-erpetica)”
- *Pregabalin*: “Dolore neuropatico periferico e centrale (diabete o herpes zoster)”
- *Clonidina*: “Ipertensione arteriosa”
- *Dexmedetomidina*: “Sedazione pazienti adulti in Unità di Terapia Intensiva ...”



Conclusioni

- *Analgesia multimodale*
- Miglior rapporto globale *benefici/danni*
- Quali *combinazioni* e con quanti componenti deve essere eseguita l'analgisia?
- Di routine nella *pratica clinica*: *FANS*, *paracetamolo*, *alfa-2-delta-ligandi* e *blocchi loco-regionali con anestetici locali*
- *Ketamina*: *prevenzione* del dolore cronico
- *Corticosteroidi*: ruolo non è ancora completamente accetta, richiede ulteriori prove.

Grazie per
l'attenzione!

